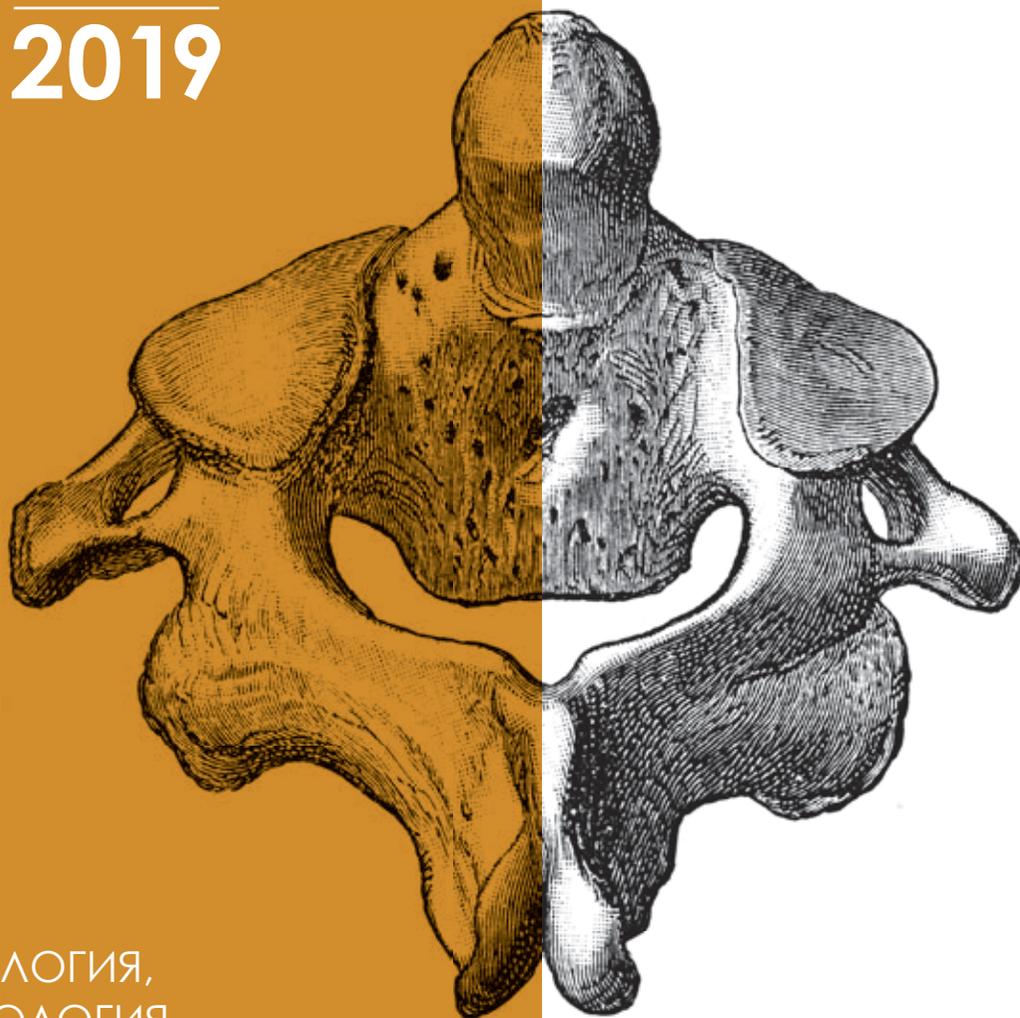


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **23** ТОМ 15
2019РЕВМАТОЛОГИЯ,
ТРАВМАТОЛОГИЯ
И ОРТОПЕДИЯ №3

Роль миорелаксантов
в лечении
пациентов с болью
в нижней части спины

12

Протективное действие
фебуксостата на почки

26

Ингибиторы
рецепторов
интерлейкина 6
второго поколения:
новые возможности
в решении старых
проблем

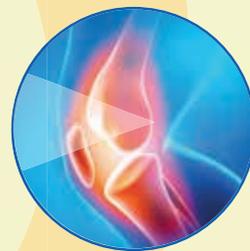
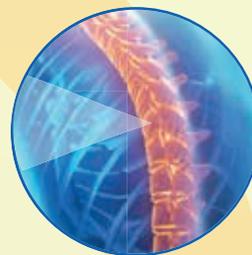
46



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

нимесулид Нимесил®



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

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliavacca, C. Clin Ther 1986; 118(3):177-82.
2. K.D. Rainsford, 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. Castellaque J., Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2012 DOI: 10.1002/pds.3385

* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь

** по сравнению с таблетированной формой

Сокращенная информация по применению препарата Нимесил®. Показания к применению: острая боль (боль в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая ушибы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом; первичная альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования; нимесулид рекомендуется для терапии в качестве препарата второй линии. **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты - диарея, тошнота, рвота, повышение активности «печеночных» ферментов. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гиперергические реакции в анамнезе, связанные с применением ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, в том числе, нимесулида; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью; хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения; период после проведения аортокоронарного шунтирования; лихорадочный синдром при простуде и острых респираторно-вирусных инфекциях; подозрение на острую хирургическую патологию; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта; перфорация 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, 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 пакетике (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. 2019.
Том 15. № 23.
Ревматология,
травматология и ортопедия

ISSN 2307-3586

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

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

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

Редакционная коллегия

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

Effective Pharmacotherapy. 2019.
Volume 15. Issue 23.
Rheumatology,
Traumatology & Orthopaedics

ISSN 2307-3586

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

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

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

Editorial Board

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

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

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ, А.В. КАЛИНИН,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ,
Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЗЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

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

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

О.А. КИСЕЛЕВА

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фото съемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography I. LUKYANENKO

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

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

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

Содержание

Клиническая эффективность

А.А. ГОДЗЕНКО, М.В. ГОДЗЕНКО
Роль нестероидных противовоспалительных препаратов
в лечении спондилоартритов 6

Е.А. ЗАЙЦЕВА, А.В. КУЗИН
Применение миорелаксантов при боли
в нижней части спины 12

Клинические исследования

О.А. КАПЛУНОВ, К.О. КАПЛУНОВ
Сравнительная эффективность курсовой инъекционной
терапии Инъектраном или в комбинации с Ферматроном
у пациентов с остеоартритом голеностопных суставов
на фоне базового приема Генитрона 18

Обзор

М.Е. ЕЛИСЕЕВА, М.С. ЕЛИСЕЕВ
Гиперурикемия как фактор риска развития
патологии почек и перспективы уратснижающей терапии 26

Медицинский форум

Воспалительные заболевания опорно-двигательного
аппарата: актуальные вопросы биологической терапии 32

Проблемы использования биосимиляров
у пациентов с разными воспалительными заболеваниями
опорно-двигательного аппарата в условиях реальной
клинической практики 36

Выбор терапии у пациентов со спондилоартритом 42

Второе поколение ингибиторов рецепторов
интерлейкина 6 – новая веха в ревматологии 46

Contents

Clinical Efficacy

A.A. GODZENKO, M.V. GODZENKO
The Role of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs
in the Treatment of Spondylarthritis

Ye.A. ZAYTSEVA, A.V. KUZIN
The Use of Muscle Relaxants for Pain
in the Lower Back

Clinical Studies

O.A. KAPLUNOV, K.O. KAPLUNOV
Comparative Efficacy of the Course Injection Therapy
with Iniectran or in Combination with Fermathron
in Patients with Osteoarthritis of the Ankle Joints
on the Background of Genytron Basic Application

Review

M.Ye. YELISEYEVA, M.S. YELISEYEV
Hyperuricemia as a Risk Factor for Development of Renal
Pathology and the Prospects for Urate Lowering Therapy

Medical Forum

Inflammatory Diseases of the Musculoskeletal System:
Topical Issues of Biological Therapy

Problems of Biosimilar Use in Patients
with Various Inflammatory Diseases
of the Musculoskeletal System
in Real Clinical Practice

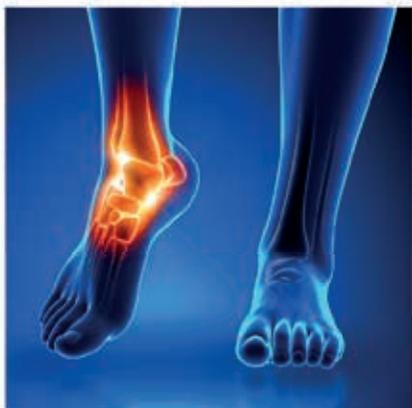
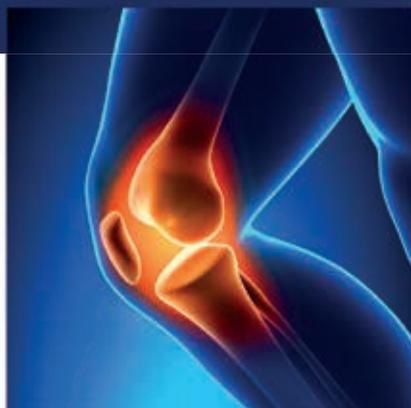
Therapy Selection in Patients with Spondylitis

Second Generation of Interleukin 6 Receptor Inhibitors –
the New Milestone in Rheumatology



II РОССИЙСКИЙ ФОРУМ
СВОБОДА ДВИЖЕНИЯ

ОСТЕОАРТРИТ. СЕГОДНЯ И ЗАВТРА. ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ



28–29 ноября 2019 г.

г. Санкт-Петербург, площадь Победы, д. 1,
отель Park Inn by Radisson Пулковская

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»
- Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России»
- ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Официальный технический партнер конференции ООО «Смарт Фарм»

При поддержке компании

 **SmartPharm**
www.smartpharm.ru +7 (812) 715-21-15





¹ Российская
медицинская академия
непрерывного
профессионального
образования

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

Роль нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении спондилоартритов

А.А. Годзенко, к.м.н.¹, М.В. Годзенко²

Адрес для переписки: Алла Александровна Годзенко, allal106@mail.ru

Для цитирования: Годзенко А.А., Годзенко М.В. Роль нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении спондилоартритов // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 23. С. 6–10.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-23-6-10

Рассмотрены клинические особенности спондилоартритов (СпА). Обосновано применение нестероидных противовоспалительных препаратов в качестве средств первой линии для лечения СпА, а также их влияние на рентгенологическое прогрессирование сакроилеита и спондилита. Представлены данные о высокой противовоспалительной эффективности и хорошей переносимости нимесулида у пациентов с СпА.

Ключевые слова: спондилоартриты, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид, эффективность, переносимость

Спондилоартриты (СпА) – группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующаяся общими клиническими, рентгенологическими и генетическими особенностями [1]. К особенностям СпА относятся серонегативность по ревматоидному фактору, поражение крестцово-подвздошных суставов и позвоночника, вовлечение энтезисов. В отличие от ревматоидного артрита (РА)

артрит при СпА характеризуется асимметричным поражением преимущественно суставов нижних конечностей. В ряде случаев наблюдается дактилит – вовлечение трех суставов одного пальца в сочетании с параартикулярными явлениями, что свойственно псориатическому артриту, для которого дактилит является диагностическим критерием [2]. При СпА наряду со скелетными отмечаются внескелетные поражения, с которыми ассоциируются увеит,

аортит, энтероколит, нефрит. Несомненно, СпА, как и большинство ревматических заболеваний, носит системный характер. Поражение опорно-двигательного аппарата и других органов имеет общую генетическую и иммунологическую основу. Предрасположенность к развитию спондилита и других проявлений СпА связана с носительством антигена гистосовместимости HLA-B27, который наиболее часто обнаруживают при анкилозирующем спондилите (АС) и других СпА [3].

Закономерно, что подходы к лечению РА и СпА различаются. Это, в частности, относится к рекомендациям по использованию нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Для РА эти препараты являются исключительно симптоматическими. В соответствии с российскими и международными рекомендациями по лечению РА, НПВП не влияют на прогрессирование суставной деструкции, частота развития ремиссии на фоне монотерапии НПВП низкая (< 2,3%), при до-



стижении эффекта на фоне базисной терапии следует максимально уменьшить дозу НПВП [4].

При лечении СпА, особенно АС, НПВП остаются препаратами первой линии, несмотря на активное внедрение генно-инженерных биологических препаратов [4]. Действие НПВП настолько отчетливо, что это служит одним из критериев для постановки диагноза СпА [5]. На традиционную терапию НПВП хорошо отвечает большинство пациентов с АС. Эти препараты позволяют добиться уменьшения выраженности боли в позвоночнике и энтезисах, снижения лабораторных показателей воспалительной активности. В отличие от РА системное применение глюкокортикостероидов (ГКС) при СпА редко бывает достаточно эффективным, особенно при преобладании воспалительного процесса в осевом скелете.

Эффективность НПВП при СпА подтверждена в многочисленных исследованиях. Согласно результатам исследования INFAST, пациенты с активным ранним (не более трех лет) аксиальным СпА через 28 недель лечения напроксеном 1000 мг/сут достигли ответа по ASAS 20 (Assessment of SpondyloArthritis International Society) в 72,5% случаев, ASAS 40 – в 56,9% [6].

Роль НПВП в лечении аксиального СпА подтверждена в Кокрановском обзоре [7]. F.P. Kroon и соавт. проанализировали результаты 39 исследований в отношении данной патологии. Среди них было 35 рандомизированных контролируемых исследований, в которых эффективность и переносимость НПВП, как традиционных, так и селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), сравнивали с таковыми плацебо. Установлен достоверно более значимый эффект НПВП по всем параметрам, включая боль в позвоночнике, оцениваемую по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). При этом зна-

чимых различий по эффективности между традиционными НПВП и селективными ингибиторами ЦОГ-2 выявлено не было [8, 9].

Следует отметить, что, несмотря на риск развития нежелательных явлений, ассоциированных с длительным приемом НПВП, для пациентов с АС польза от их применения несомненно превосходит потенциальный вред. В частности, G. Bakland и соавт. при оценке стандартизованного показателя смертности у 677 больных АС установили, что снижение выживаемости наряду с показателями воспалительной активности и нарушением трудоспособности достоверно связано с нерегулярным приемом НПВП [10]. Аналогичные данные получены N. Haroon и соавт. на большой когорте пациентов с АС. Так, при определении факторов риска сердечно-сосудистой смерти оказалось значимым отсутствие достаточной экспозиции НПВП [11].

НПВП также способны положительно влиять на рентгенологическое прогрессирование сакроилеита и спондилита, что было подтверждено в ряде исследований. Впервые об этом сообщили в 2004 г. A. Wanders и соавт., проспективно изучавшие влияние длительной терапии НПВП на рентгенологические проявления АС [12]. В исследование было включено 215 пациентов. Одной группе рекомендовали принимать НПВП постоянно, другой – по мере необходимости. Наблюдение продолжалось в течение двух лет. В динамике оценивали рентгенограммы шейного и поясничного отделов позвоночника, а также активность АС, функцию позвоночника и частоту нежелательных явлений. В среднем рентгенологические изменения были достоверно меньше у пациентов, принимавших НПВП постоянно. При этом существенных различий в клинической активности АС и частоте нежелательных явлений между группами не выявлено.

Исследование немецкой когорты с аксиальным СпА (n = 164), проводившееся D. Poddubnyy и соавт.

в течение двух лет, свидетельствует, что высокий индекс приема НПВП (≥ 50) связан с меньшей скоростью рентгенологического прогрессирования, оцениваемой с помощью mSASSS (modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score) [13].

В работе F. Kroon и соавт. сопоставлялись эффекты непрерывного использования НПВП и в режиме «по требованию» [14]. Замедление рентгенологического прогрессирования в группе постоянного применения препаратов ассоциировалось с высокими показателями С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов, ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). Пациенты, у которых отмечалась высокая скорость оседания эритроцитов, имели более высокий счет структурной прогрессии. В то же время регрессионный анализ показал, что постоянный прием НПВП снижал влияние воспаления на рентгенологическое прогрессирование.

Длительное применение НПВП эффективно также в отношении уменьшения костного отека крестцово-подвздошных суставов у пациентов с ранним аксиальным СпА. В исследовании M. Tang и соавт. [15] терапевтическая доза НПВП назначалась после проведения магнитно-резонансной томографии крестцово-подвздошных суставов. В дальнейшем ее проводили через 24 и 48 недель. К концу наблюдения по результатам магнитно-резонансной томографии у 30,3% больных костный отек не выявлен, у 75,8% изменения были минимальными. При этом к концу исследования величина ASDAS снизилась с $3,1 \pm 1,0$ до $2,1 \pm 1,0$ ($p < 0,001$).

Аналогичные данные получены Д.Г. Румянцевой и соавт. на российской когорте больных аксиальным СпА. У пациентов наряду с другими параметрами оценивали рентгенологическое прогрессирование сакроилеита в зависимости от режима приема НПВП [16]. На каждом визите рассчитывали индекс приема НПВП [17].



Установлено, что в отсутствие прогрессирования сакроилеита индекс НПВП был выше, чем при прогрессировании.

Как отмечалось ранее, мишенью НПВП при СпА являются не только позвоночник и суставы, но и другие органы, в которых протекает воспаление, в том числе органы зрения. НПВП играют существенную роль в комплексном лечении увеита, что имеет теоретическое обоснование. В ряде исследований подтвержден повышенный уровень простагландинов, в том числе простагландина E₂, в структурах глаза у больных увеитами [18].

Являясь медиаторами воспаления, простагландины усиливают экссудацию и гиперемия в тканях глазного яблока, вызывают сокращение сфинктера зрачка. Под действием медиаторов воспаления изменяется проницаемость гематофтальмического барьера, что может способствовать развитию отека макулы. В связи с этим при воспалительных заболеваниях глаз закономерно использование препаратов, ингибирующих синтез простагландинов, а именно НПВП. Препараты данной группы применяются для лечения увеита как местно (в виде капель), так и системно. При остром увеите своевременное назначение НПВП наряду с применением мидриатиков, периокулярных инъекций ГКС позволяет быстро уменьшить воспаление, количество клеток в передней камере глаза, отек радужки и боль. Особенно важны НПВП при лечении рецидивирующего увеита, свойственного для СпА. Пациентам, у которых атаки увеита повторяются два раза и более в год, рекомендуется продолжительный прием НПВП и базисных противовоспалительных препаратов, чаще всего сульфасалазина. Длительная комбинированная терапия этими препаратами позволяет предотвратить повторные обострения увеита у больных АС и другими СпА. V.M. Fiorelli и соавт. ретроспективно оценили у 59 пациентов с рецидивирующе-

щим передним увеитом частоту обострений до лечения и на фоне приема НПВП в течение 21 месяца [19]. Частота рецидивов увеита снизилась с 2,84 до 0,53 пациенто-лет. Это позволило авторам сделать вывод о влиянии НПВП на предотвращение атак увеита. Выбор НПВП обусловлен индивидуальными особенностями пациента (возраст, наличие коморбидности и т.д.). Учитывая необходимость проведения длительной терапии, следует обеспечить не только противовоспалительный эффект, но и хорошую переносимость.

В соответствии с российскими и международными рекомендациями по применению НПВП, все препараты в эквивалентных дозах имеют сходную эффективность и различаются преимущественно переносимостью [20]. При повышенном риске осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта предпочтительно назначать селективные ингибиторы ЦОГ-2, безопасность которых подтверждена результатами многих клинических исследований. Так, в исследовании А.Е. Каратеева и соавт., выполненном в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой, оценивалась безопасность нимесулида у 42 больных ревматическими заболеваниями с язвами или множественными эрозиями желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе [21]. Пациенты были рандомизированы на группы терапии. Одни получали нимесулид 200 мг/сут, другие – диклофенак в форме свечей 100 мг/сут в сочетании с ранитидином. Исходно и через 12 недель лечения проводилась эзофагогастродуоденоскопия. Рецидивы язв, а также эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки в группе диклофенака фиксировали достоверно чаще, чем в группе нимесулида, что свидетельствует о большей безопасности нимесулида у пациентов, имеющих в анамнезе эрозивно-язвенные повреждения желудочно-кишечного тракта.

Хорошая переносимость, а также отчетливый противовоспалительный и обезболивающий эффект объясняют широкое применение нимесулида в России при ревматических заболеваниях, в том числе при АС и других СпА. Оценка большой выборки российской популяции с АС показала, что нимесулид входит в число трех наиболее часто используемых НПВП [22].

И.М. Марусенко и соавт. установили, что применение нимесулида при АС достоверно снижало показатель BASDAI, выраженность боли по ВАШ, уровень С-реактивного белка и скорость оседания эритроцитов уже через две недели лечения [23]. При продолжении терапии нимесулидом в течение одного месяца отмечалась дальнейшая достоверная положительная динамика основных показателей: BASDAI, выраженности боли по ВАШ, общей оценки здоровья пациентом по ВАШ. Положительная динамика оцениваемых параметров сохранялась и через три месяца лечения. Применение нимесулида у больных АС редко сопровождалось побочными эффектами: в двух (11,1%) случаях отмечены диспепсические жалобы, в одном (5,6%) – повышение артериального давления.

Нимесулид с успехом применяется при АС как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами, в том числе с миорелаксантами. Так, обследование 96 пациентов с АС, госпитализированных в отделение ревматологии областной клинической больницы Саратова в 2010–2012 гг. и получавших нимесулид в течение последнего года, показало, что комбинация нимесулида с тизанидином и местными НПВП позволяла достичь наиболее выраженного уменьшения боли и улучшения подвижности в поясничном отделе позвоночника [24].

Безопасность нимесулида оценивалась в ходе десятилетнего проспективного когортного одноцентрового исследования ПРОГРЕСС. В нем изучались функциональный статус, активность и сопутству-



ющая патология (включая заболевания желудочно-кишечного тракта) у пациентов с СпА [25]. А.П. Ребров и соавт. проанализировали данные 363 больных СпА, регулярно и длительно принимавших НПВП, в частности изменение уровня печеночных ферментов, частоту отмены препаратов по причине стойкого повышения уровня печеночных ферментов и назначения гепатопротекторов. Относительный риск нарушения функции печени у пациентов с СпА по сравнению со здоровыми лицами составил 1,19 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,009–1,405), отношение шансов – 2,9 (95% ДИ 0,65–12,95). При этом не было отмечено повышения частоты случаев отмены НПВП для отдельных препаратов, включая нимесулид ($\chi^2 = 0,03$, $p = 0,85$). Результаты работы позволили сделать вывод, что прием препаратов нимесулида в долгосрочной перспективе не ассоциируется с большей частотой их отмены из-за ухудшения функции печени по сравнению с другими НПВП. Таким образом, исследование показало, что, несмотря на необходимость мониторинга печеночной безопасности на фоне длительного

приема НПВП, в большинстве случаев отмены противовоспалительной терапии не требуется. Не менее важна безопасность НПВП в отношении патологии кишечника. Известно, что воспалительное заболевание кишечника часто сочетается со спондилитом и артритом. При АС наблюдается как клинически манифестное, так и малосимптомное воспаление кишечника. Согласно данным L. van Praet и соавт., у 46,2% пациентов с АС при проведении невыборочной колоноскопии выявляются микроскопические признаки кишечного воспаления [26]. Наряду с субклиническим микроскопическим воспалением кишечника у 4–10% пациентов развивается воспалительное заболевание кишечника [27, 28]. В то же время не менее чем у 30% лиц с воспалительным заболеванием кишечника обнаруживают признаки аксиального или периферического артрита, у 6–9% – достоверный АС, что в свою очередь требует назначения противовоспалительной терапии [29, 30]. Влияние НПВП на течение воспалительного заболевания кишечника оценивали С.Л. Kvasnovsky и соавт. [31]. Анализ результатов

когортных и клинических исследований показал, что традиционные НПВП вызывали обострение заболевания примерно у 20% пациентов через семь – десять дней лечения, в то время как селективные ингибиторы ЦОГ-2, в том числе нимесулид, не ассоциировались с таковым.

Таким образом, НПВП при СпА воздействуют на широкий спектр проявлений болезни и эффективны у большинства пациентов. Данные препараты не только оказывают симптоматическое воздействие, но и влияют на течение, а также исходы СпА. Поэтому совершенствование применения НПВП у больных СпА остается актуальной проблемой. Нимесулид является эффективным и хорошо переносимым препаратом, способствующим уменьшению боли в позвоночнике и суставах, улучшению течения увеита. Он характеризуется более низким риском развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с традиционными НПВП, что имеет важное значение для пациентов, нуждающихся в длительной противовоспалительной терапии. ☺

Литература

1. Эрдес Ш.Ф., Бадюкин В.В., Бочкова А.Г. и др. О терминологии спондилоартритов // Научно-практическая ревматология. 2015. Т. 53. № 6. С. 657–660.
2. Taylor W., Gladman D., Helliwell P. et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study // Arthritis Rheum. 2006. Vol. 54. № 8. P. 2665–2673.
3. Caffrey M., James D.C. Human lymphocyte antigen association in ankylosing spondylitis // Nature. 1973. Vol. 242. № 5393. P. 121.
4. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
5. Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X. et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68. Suppl. 2. P. ii1–44.
6. Sieper J., Lenaerts J., Wollenhaupt J. et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1 // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 1. P. 101–107.
7. Kroon F.P., van der Burg L.R., Ramiro S. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for axial spondyloarthritis: a Cochrane review // J. Rheumatol. 2016. Vol. 43. № 3. P. 607–617.
8. Balazcs E., Sieper J., Bickham K. et al. A randomized, clinical trial to assess the relative efficacy and tolerability of two doses of etoricoxib versus naproxen in patients with ankylosing spondylitis // BMC Musculoskelet. Disord. 2016. Vol. 17. № 1. P. 426.
9. Huang F., Gu J., Liu Y. et al. Efficacy and safety of celecoxib in chinese patients with ankylosing spondylitis: a 6-week randomized, double-blinded study with 6-week open-label extension treatment // Curr. Ther. Res. Clin. Exp. 2014. Vol. 76. P. 126–133.
10. Bakland G., Gran J.T., Nossent J.C. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. № 11. P. 1921–1925.
11. Haroon N.N., Paterson J.M., Li P. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study // Ann. Rheum. Dis. 2016. Vol. 163. № 6. P. 409–416.
12. Wanders A., Heijde Dv., Landewé R. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52. № 6. P. 1756–1765.



13. Poddubnyy D., Rudwaleit M., Haibel H. et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort // Ann. Rheum. Dis. 2012. Vol. 71. № 10. P. 1616–1622.
14. Kroon F., Landewé R., Dougados M., van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis // Ann. Rheum. Dis. 2012. Vol. 71. № 10. P. 1623–1629.
15. Tang M., Xue L., Shen Y. et al. Efficacy of long-term nonsteroidal antiinflammatory drug treatment on magnetic resonance imaging-determined bone marrow oedema in early, active axial spondyloarthritis patients // Clin. Rheumatol. 2018. Vol. 37. № 1. P. 245–250.
16. Румянцева Д.Г., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Влияние частоты приема нестероидных противовоспалительных препаратов на рентгенологическое прогрессирование сакроилеита у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом // Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56. № 3. С. 346–350.
17. Dougados M., Simon P., Braun J. et al. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2001. Vol. 70. № 2. P. 249–251.
18. Мальханов В.Б., Шевчук Н.Е., Абсаликова Д.К. Динамика интерлейкина 1-бета и простагландина E2 при эндогенных увеитах // Рефракционная хирургия и офтальмология. 2010. № 1. С. 40–42.
19. Fiorelli V.M., Bhat P., Foster C.S. Nonsteroidal anti-inflammatory therapy and recurrent acute anterior uveitis // Ocul. Immunol. Inflamm. 2010. Vol. 18. № 2. P. 116–120.
20. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. 2015. Т. 9. № 1. С. 4–23.
21. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Гастроудоденальная переносимость нимесулида (НИМЕСИЛ, BERLIN CHEMIE) у больных ревматическими заболеваниями с язвенным анамнезом // Научно-практическая ревматология. 2003. № 1. С. 36–39.
22. Эрдес Ш.Ф., Волнухин Е.В., Галушко Е.А. и др. Лечение больных анкилозирующим спондилитом в реальной практике врача-ревматолога в России // Научно-практическая ревматология. 2013. Т. 51. № 1. С. 15–20.
23. Марусенко И.М., Бражник А.А., Везикова Н.Н., Васькова О.А. Анкилозирующий спондилоартрит в ревматологической практике Карелии // Современная ревматология. 2012. № 4. С. 72–75.
24. Гайдукова И.З., Полянская О.Г., Апаркина А.В., Ребров А.П. Комплексное применение противовоспалительных препаратов и миорелаксантов в лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в амбулаторной практике // Современная ревматология. 2015. № 3. С. 21–25.
25. Ребров А.П., Гайдукова И.З., Апаркина А.В. и др. Изменение функции печени у больных спондилоартритами, длительно принимавших нестероидные противовоспалительные препараты: результаты 10-летнего проспективного исследования ПРОГРЕСС // Современная ревматология. 2016. № 4. С. 21–27.
26. Van Praet L., Van den Bosch F.E., Jacques P. et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model // Ann. Rheum. Dis. 2013. Vol. 72. № 3. P. 414–417.
27. Jayson M., Salmon P.R., Harrison W.J. Inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis // Gut. 1970. Vol. 11. № 6. P. 506–511.
28. Erol K., Gok K., Cengiz G. et al. Extra-articular manifestations and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis // Acta Reumatol. Port. 2018. Vol. 43. № 1. P. 32–39.
29. Turkcapar N., Toruner M., Soykan I. et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease // Rheumatol. Int. 2006. Vol. 26. № 7. P. 663–668.
30. Orchard T.R., Holt H., Bradbury L. et al. The prevalence, clinical features and association of HLA-B27 in sacroiliitis associated with established Crohn's disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2009. Vol. 29. № 2. P. 193–197.
31. Kvasnovsky C.L., Auja U., Bjarnason I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of inflammatory bowel disease // Scand. J. Gastroenterol. 2015. Vol. 50. № 3. P. 255–263.

The Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Treatment of Spondylarthritis

A.A. Godzenko, PhD¹, M.V. Godzenko²

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Alla A. Godzenko, alla1106@mail.ru

Discussed the clinical features of spondylarthritis. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs as a first-line treatment for spondylarthritis, as well as their effect on the x-ray progression of sacroiliitis and spondylitis is justified. Presented data on high anti-inflammatory efficacy and good tolerability of nimesulide in patients with Spa.

Key words: spondyloarthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide, efficacy, tolerability



НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ
СПЕЦИАЛИСТОВ ПО РАЗВИТИЮ
СПЕЛЕО- И ГАЛОТЕРАПИИ



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
КОМИТЕТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА
Ассоциация врачей амбулаторной реабилитации
European Association of Ambulatory Rehabilitation
ООО «Квалити Проджект»**

I МЕДИЦИНСКИЙ КОНГРЕСС ПО СТЕРЕОТИПАМ ДВИЖЕНИЯ «Восстановление движения»

20–21 сентября 2019 г., Санкт-Петербург,
Лиговский просп., д. 10/118, гостиница «Октябрьская»

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ

- Министерство здравоохранения РФ
- Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга
- European Association of Ambulatory Rehabilitation
- Ассоциация врачей амбулаторной реабилитации
- Профессиональная ассоциация рефлексотерапевтов
- Научное общество физической и реабилитационной медицины
- Национальная ассоциация специалистов по развитию спелео- и галотерапии
- Профессиональная ассоциация неврологов Республики Коми
- Учебно-образовательный центр ДПО «Лауста»
- Технический организатор ООО «Квалити Проджект»

ОСНОВНЫЕ ОБСУЖДАЕМЫЕ ВОПРОСЫ

- Система медицинской реабилитации в России
- Пациент после инсульта. Особенности ведения и принципы двигательной реабилитации
- История развития направления – кинезитерапия и паттерны движения в России
- Физические методы восстановления
- Болевой синдром – причина компенсаторных механизмов движения
- Кардиология и гериатрия
- Презентация проекта «Здоровый позвоночник»

Подробности на сайте www.medical-rehab.net
Телефон оргкомитета +7 (951) 666-58-66



Применение миорелаксантов при боли в нижней части спины

Е.А. Зайцева, к.м.н., А.В. Кузин, к.м.н.

Адрес для переписки: Александр Васильевич Кузин, alexandr.kuzin@list.ru

Для цитирования: Зайцева Е.А., Кузин А.В. Применение миорелаксантов при боли в нижней части спины // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 23. С. 12–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-23-12-16

Боль в нижней части спины (БНЧС) широко распространена в популяции и представляет собой серьезную медицинскую и социальную проблему, являясь одной из наиболее частых причин временной нетрудоспособности и инвалидизации. Существует несколько механизмов развития боли. Согласно современной классификации, ее принято подразделять на ноцицептивную, нейропатическую и дисфункциональную. Наибольшее значение имеют ноцицептивные механизмы. В частности, дисбаланс системы ноцицепции (недостаточная активность антиноцицептивных механизмов и развитие центральной сенситизации) признан ведущей причиной хронизации боли. Важная роль в развитии ноцицептивной боли отводится мышечному спазму. Мышечный гипертонус участвует в формировании порочного круга, вызывая раздражение болевых рецепторов мышц, а также ухудшение их кровоснабжения, что в свою очередь усиливает мышечный спазм и боль. В связи со значительным вкладом мышечного спазма в развитие болевого синдрома миорелаксанты играют важную роль в терапии БНЧС. В течение последних лет активно изучалось влияние на нее толперизона (препарат Мидокалм®). В ряде плацебоконтролируемых исследований доказаны эффективность и безопасность применения толперизона при острых и хронических болях. Показано, что препарат обладает анальгетическим и антиспазматическим действием, а также способствует улучшению функционального статуса больных. Анализ многочисленных исследований свидетельствует, что толперизон (Мидокалм®) – эффективное и безопасное средство для лечения боли, сопровождающейся мышечным спазмом, и важный компонент комбинированной терапии БНЧС.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, ноцицептивная боль, центральная сенситизация, миорелаксанты, толперизон, Мидокалм

Скелетно-мышечная боль (СМБ) является характерным симптомом большого количества заболеваний. В настоящее время данный термин объединяет такие патологии, как боль в нижней части спины (БНЧС), остеоартроз и поражение околоуставных мягких тканей (теносинови-ты и бурситы).

БНЧС – боль, локализуемая в пояснице, крестце и крестцово-подвздошной области с возможной иррадиацией в нижние конечности. Данная патология представляет собой серьезную медико-социальную проблему. В частности, это одна из наиболее частых причин временной нетрудоспособности и инвалидизации. Кроме того, расходы государства на ее диагностику

и лечение весьма существенны [1]. Так, согласно результатам анализа, проведенного в Великобритании с 1990 по 2016 г., БНЧС относится к лидирующим причинам инвалидизации (оценивалась в годах жизни с нетрудоспособностью) [2]. В США она ассоциировалась с повышением частоты обращаемости в лечебные учреждения – более чем в десять раз в год, а также депрессией и нарушением сна [3].

Распространенность БНЧС в популяции составляет около 23% [4]. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о наибольшей частоте ее встречаемости в возрастной категории от 60 до 65 лет. Установлено также, что возникновение БНЧС связано с низким социально-экономическим статусом, уровнем образования, стрессами и депрессией [5].

Боль в нижней части спины принято подразделять на острую и хроническую. В первом случае ее длительность не превышает 12 недель, во втором – преодолевает указанный порог. Хронический болевой синдром формируется примерно у 2–8% больных. Условно выделяют также дискогенную, радикулярную, вследствие поражения фасеточных суставов, крестцово-подвздошную и мышечную БНЧС [6]. Почти все перечисленные виды боли встречаются при дегенеративных заболеваниях позвоночника, являющихся наиболее частой причиной БНЧС. Механизмы возникновения боли при рассматриваемых нозологиях изучены достаточно давно. Уже в 1970-е гг. были опубликованы данные о формировании перирадикулярного отека вследствие компрессии спинномозговых нервов при спондилезе [7]. Помимо нервов компрессии подвергаются венозные сплетения



в области межпозвоноковых отверстий, что поддерживает отек и боль из-за стаза крови и ишемии [8].

Еще одним следствием компрессии нервных волокон является нарушение их подвижности в пределах межпозвонокового отверстия, что приводит к боли при движении [9]. Боль также может быть обусловлена инвазией волокон синуввертебральных нервов за пределы наружной поверхности фиброзного кольца, вплоть до пульпозного ядра [10].

Необходимо отметить, что существует и другая классификация боли, основанная на ее патофизиологических механизмах. Согласно данной классификации боль подразделяют на ноцицептивную, нейропатическую и дисфункциональную [11].

При БНЧС основное значение отводится ноцицептивной боли, причинами которой служат воспаление и мышечный спазм. Асептическое воспаление может возникать вследствие повреждения тканей разными стимулами. Микротравматизация тканей обусловлена, как правило, нарушением биомеханики позвоночного столба, что приводит к избыточному локальному напряжению мышц и связочного аппарата.

Асептическое воспаление сопровождается выбросом большого числа медиаторов воспаления и аллогенов. В ряде исследований выявлено повышение концентрации медиаторов воспаления в области пораженного межпозвонокового диска, в частности циклооксигеназы 2, простагландина E₂, фосфолипазы A₂, лейкотриенов, нейрокининов и оксида азота (NO) [12, 13]. Следствием этого процесса является активация периферических ноцицепторов. Их чувствительность (так называемая периферическая сенситизация) способны повышать некоторые медиаторы, в частности простагландины. В результате развивается гиперчувствительность к боли – либо снижение болевого порога, либо его повышение (гипералгезия). В основе первичной гипералгезии лежит периферическая сенситизация, вторичной – центральная сенситизация.

Под центральной сенситизацией понимают повышение возбудимости нейронов центральной нервной системы, в первую очередь задних рогов

спинного мозга, а также ядер таламуса и соматосенсорной коры головного мозга [14]. Основным нейротрансмиттером ноцицептивных систем задних рогов спинного мозга является аминокислота глутамат. Патологическая ноцицептивная стимуляция способствует повышению активности рецепторов глутамата [15]. В результате активируется несколько типов киназ (кальмодулин-зависимые киназы, протеинкиназа С, циклооксигеназа 2) и NO-синтаза. Производные этих ферментов поддерживают возбудимость центральных нейронов, увеличивая выброс глутамата и субстанции Р. Как следствие, изменение ответа на воздействие стимулов обычной интенсивности и хронизация боли [16, 17]. Хронизация боли приводит к дисбалансу системы ноцицепции – недостаточной активности антиноцицептивных механизмов [18–20]. Так, признаки центральной сенситизации отмечаются приблизительно у трети пациентов с хронической болью [21, 22]. На долю нейропатической боли в структуре хронической БНЧС приходится около 3% [23].

Как было отмечено ранее, в развитии ноцицептивной боли участвует мышечный спазм. Болевой стимул вызывает защитную реакцию в виде гипертонуса паравертебральных мышц, которые также становятся источником ноцицептивной стимуляции [24, 25]. Гипертонус мышц приводит к формированию порочного круга: раздражение болевых рецепторов мышц, ухудшение их кровоснабжения, усиление мышечного спазма и боли.

По мнению большинства авторов, именно мышечный компонент боли является преобладающим в структуре БНЧС. Такая боль может возникнуть при неподготовленном движении, приводящем к избыточному напряжению мышц, либо интенсивной физической нагрузке, служащей причиной микротравматизации мышечных волокон [26, 27]. Из-за многообразия причин СМБ в ее лечении задействованы врачи разных специальностей – ревматологи, неврологи, хирурги, ортопеды и терапевты. Разобщенность этих специалистов препятствовала созданию общего алгоритма ведения таких больных. Поэтому в июне 2015 г. было прове-

дено совещание экспертов в рамках междисциплинарного консилиума с целью разработать единую тактику лечения СМБ на основе современных представлений о патогенезе [28]. Определен также спектр средств, назначаемых при СМБ, в том числе при БНЧС: парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), опиоиды, миорелаксанты, глюкокортикостероиды (для локального введения), антидепрессанты, габапентиноиды [1, 28–31].

В связи со значительным вкладом мышечного спазма в развитие болевого синдрома применение миорелаксантов при БНЧС является оправданным и целесообразным.

Эффект миорелаксантов при БНЧС, вызванной не только дегенеративными изменениями позвоночника, но и воспалительными спондилоартритами, подтвержден в ряде работ. Согласно результатам исследования, проведенного И.З. Гайдуковой и соавт., у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом, получавших комбинированную терапию НПВП и миорелаксантами, зафиксировано увеличение объема движений в поясничном отделе позвоночника по сравнению с пациентами, принимавшими только НПВП [32]. Установлено, что миорелаксанты способны усилить анальгетическое действие НПВП [33, 34], а также уменьшить период до восстановления работоспособности [35]. В России зарегистрированы три препарата, относящихся к классу миорелаксантов: толперизон (Мидокалм®), тизанидин и баклофен.

Толперизон синтезирован в 1956 г., в клиническую практику введен в 1960 г. под названием «Мидокалм». Механизмы действия толперизона гидрохлорида изучены достаточно подробно. Препарат является миорелаксантом центрального действия. Впервые механизм его действия был описан J. Porszasz и соавт. Исследователи указали, что соединение является специфическим ингибитором мультинейронных синапсов центральной нервной системы [36]. В 1998 г. J. Dulin и соавт. изучали безопасность препарата у здоровых добровольцев [37]. Так, значимых различий в отношении нежелательных явлений между группами препарата Мидокалм® и плацебо не зафиксировано.

Ревматология



В 1996 г. H.G. Pratzel и соавт. провели первое проспективное плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности толперизона при рефлекторном мышечном спазме [38]. Пациенты принимали препарат в дозе 300 мг/сут в течение 21 дня. Результаты исследования свидетельствовали о хорошей эффективности препарата в отсутствие побочных эффектов, типичных для миорелаксантов центрального действия. В течение последних 10–15 лет активно изучали влияние толперизона на боль в спине. Так, был проведен ряд плацебоконтролируемых исследований, доказавших эффективность и безопасность толперизона при острых и хронических болях. При этом отмечалось, что препарат обладает обезболивающим действием за счет ослабления ноцицептивной афферентной импульсации к нейронам задних рогов спинного мозга [39]. В результате снижается концентрация глутамата и, следовательно, сенситизация ноцицептивных нейронов [40, 41]. В 2006 г. R.V. Russo доказал, что применение толперизона у пациентов с БНЧС разных возрастных групп достоверно уменьшало выраженность боли [42]. Помимо влияния на сенситизацию толперизон подавляет проведение возбуждения по ретикулоспинальному пути, играющему важную роль в поддержании и распределении мышечного тонуса. Толперизон ингибирует распространение потенциала действия как в миелинизированных А-волокнах, так и в немиелинизированных С-волокнах [43]. Ввиду слабого спазмолитического и адреноблокирующего эффекта препарат также способен усиливать периферический кровоток в мышцах и уменьшать их ригидность. Его антиспастический эффект реализуется за счет подавляющего действия на каудальную часть формации спинного мозга. Добавление препарата Мидокалм® к стандартной схеме лечения позволяет улучшить результаты последнего. Так, наблюдение за поликлиническими пациентами с болью в спине показало, что длительность нетрудоспособности у принимавших Мидокалм® в дополнение к НПВП была достоверно меньше, чем у получавших только НПВП [44]. М.Л. Кукушкин и соавт. сравнили эффективность и безопасность сочетанного применения толперизона

(препарата Мидокалм®) с НПВП и монотерапии НПВП у пациентов с БНЧС [45]. Эффективность лечения оценивали по таким показателям, как качество жизни (опросник Роланда – Морриса), интенсивность боли (визуальная аналоговая шкала), объем движений, количество дней нетрудоспособности и снижение ежедневной дозы НПВП. Все показатели эффективности были лучше у получавших комплексную терапию. Анализ безопасности не выявил статистических различий между группами. Не так давно S. Agarwal и соавт. опубликовали результаты сравнительного исследования эффективности толперизона и баклофена при спастическом синдроме [46]. Через шесть недель в обеих группах терапии зафиксировано статистически значимое улучшение тонуса и повышение силы мышц. При этом у пациентов, получавших толперизон, наблюдалось более значительное, однако статистически не отличающееся от группы баклофена увеличение показателей мышечной силы. Функциональный статус по индексу Бартела у них также был достоверно выше. Кроме того, частота побочных эффектов в этой группе была меньше, чем в группе баклофена. Помимо клинических исследований с применением препарата Мидокалм® проводились более масштабные проекты. Так, в 2013 г. было завершено проспективное многоцентровое открытое исследование реальной клинической практики. В 2015 г. представлены результаты международного фармакоэпидемиологического наблюдательного проекта по применению препарата Мидокалм® для лечения болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом [47]. Проектом было охвачено 13 стран, 2090 лечебно-профилактических учреждений. Проанализированы данные 35 383 пациентов в возрасте от 18 до 100 лет. Средний возраст – 48,00 ± 11,09 года. У них оценивали выраженность обезболивающего действия и общую удовлетворенность терапией, а также частоту нежелательных явлений. Полученные результаты подтвердили эффективность препарата Мидокалм® в лечении боли, сопровождающейся мышечным спазмом, а также его безопасность. Если в начале исследования слабую боль отмечали

1,33% пациентов, отсутствие боли – 0,06%, во время последнего визита эти цифры значительно изменились. В частности, 48,00% пациентов охарактеризовали боль как слабую, 32,52% указали на ее отсутствие. Общая частота нежелательных явлений составила 19%. При этом в 84,48% случаев они расценивались как легкие. Серьезных побочных реакций не наблюдалось. При комбинировании препарата Мидокалм® с НПВП клинически значимого увеличения числа нежелательных явлений не зафиксировано. Около двух третей пациентов оценили результаты терапии как отличные или очень хорошие. Одним из вариантов безопасной комбинации толперизона с НПВП является комбинация с ацеклофенаком (препаратом Аэртал®). В 2013 г. опубликованы результаты исследования эффективности совместного применения препаратов Аэртал® и Мидокалм® у пациентов с БНЧС [48]. В исследуемую группу были включены 60 больных (средний возраст – 47,0 ± 13,5 года), которые принимали Аэртал® в дозе 200 мг/сут в сочетании с препаратом Мидокалм® 450 мг/сут и которым не проводили дополнительное лечение болевого синдрома (физиотерапия, массаж, мануальная и рефлексотерапия). Было выявлено достоверное уменьшение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале ($p < 0,001$) и позитивная динамика повседневной активности, оцененная по шкале Роланда – Морриса, при этом полное купирование боли к моменту завершения исследования отметили 20% пациентов. В обследуемой группе не было выявлено нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Отмена терапии зафиксирована только у одной пациентки. Данный случай был связан с повышением артериального давления. Важно отметить, что пациентам не потребовалась дополнительная анальгетическая терапия. При этом длительность лечения была небольшой – в среднем 12 дней. Таким образом, Мидокалм® (толперизон) – эффективное и безопасное средство для лечения боли, сопровождающейся мышечным спазмом. Препарат может стать важным компонентом комбинированной терапии БНЧС. ☺



Литература

1. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты // Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. Т. 67. № 9. С. 54–58.
2. Steel N., Ford J.A., Newton J.N. et al. Changes in health in the countries of the UK and 150 English Local Authority areas 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // Lancet. 2018. Vol. 392. № 10158. P. 1647–1661.
3. Shmigel A., Foley R., Ibrahim H. Epidemiology of Chronic Low Back Pain in US Adults: Data From the 2009–2010 National Health and Nutrition Examination Survey // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2016. Vol. 68. № 11. P. 1688–1694.
4. Airaksinen O., Brox J.I., Cedraschi C. et al. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain // Eur. Spine J. 2006. Vol. 15. Suppl. 2. P. S192–300.
5. Hoy D., Brooks P., Blyth F., Buchbinder R. The epidemiology of low back pain // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2010. Vol. 24. № 6. P. 769–781.
6. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
7. Murphy R.W. Nerve roots and spinal nerves in degenerative disc disease // Clin. Orthop. Relat. Res. 1977. Vol. 129. P. 46–60.
8. Hoyland J.A., Freemont A.J., Jayson M.I. Intervertebral foramen venous obstruction. A cause of periradicular fibrosis? // Spine (Phila Pa 1976). 1989. Vol. 14. № 6. P. 558–568.
9. Spencer D.L., Miller J.A.A., Bertolini J.E. The effect of intervertebral disc space narrowing on the contact force between the nerve root and a simulated disc protrusion // Spine (Phila Pa 1976). 1984. Vol. 9. № 4. P. 422–426.
10. Brown M.F., Hukkanen M.V., McCarthy I.D. et al. Sensory and sympathetic innervation of the vertebral endplate in patients with degenerative disc disease // J. Bone Joint Surg. Br. 1997. Vol. 79. № 1. P. 147–153.
11. Данилов А.Б. Типы и патофизиологические механизмы боли – значение для клинической практики // Manage pain. 2014. № 1. С. 4–8.
12. Risbud M.V., Shapiro I.M. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content // Nat. Rev. Rheumatol. 2014. Vol. 10. № 1. P. 44–56.
13. Takada T., Nishida K., Maen K. et al. Intervertebral disc and macrophage interaction induces mechanical hyperalgesia and cytokine production in a herniated disc model in rats // Arthritis Rheum. 2012. Vol. 64. № 8. P. 2601–2610.
14. Woolf C.J. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain // Pain. 2011. Vol. 152. № 3. Suppl. P. 2–15.
15. Toth C. Peripheral and central sensitization // Neuropathic Pain: Causes, Management, and Understanding / ed. C. Toth, D.E. Moulin. Cambridge University Press, 2013. P. 51–64.
16. Latremoliere A., Woolf C.J. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity // J. Pain. 2009. Vol. 10. № 9. P. 895–926.
17. Handwerker H. Peripheral and central sensitization as risk factors of low back pain // From Acute to Chronic Back Pain: Risk Factors, Mechanisms and Clinical Implications / ed. M.I. Hasenbring, A.C. Rusu, D.C. Turk. Oxford: Oxford University Press., 2012. P. 287–310.
18. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. М.: Боргес, 2007.
19. Greene S.A. Chronic pain: pathophysiology and treatment implications // Top. Companion Anim. Med. 2010. Vol. 25. № 1. P. 5–9.
20. Давыдов О.С. Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибирования циклооксигеназы 2 в предотвращении хронизации болевого синдрома // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. Т. 8. № 2. С. 10–16.
21. Brattwall M., Turan I., Jakobsson J. Pain management after elective hallux valgus surgery: a prospective randomized double-blind study comparing etoricoxib and tramadol // Anesth. Analg. 2010. Vol. 111. № 2. P. 544–549.
22. DeLemos B., Xiang J., Benson C. et al. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial // Am. J. Ther. 2011. Vol. 18. № 3. P. 216–226.
23. Li J., He J., Li H. et al. Proportion of neuropathic pain in the back region in chronic low back pain patients – a multicenter investigation // Sci. Rep. 2018. Vol. 8. № 1. ID 16537.
24. Ko J.Y., Wang F.S. Rotator cuff lesions with shoulder stiffness: updated pathomechanisms and management // Chang Gung Med. J. 2011. Vol. 34. № 4. P. 331–340.
25. Raastad J., Reiman M., Coeytaux R. et al. The association between lumbar spine radiographic features and low back pain: a systematic review and meta-analysis // Semin. Arthritis Rheum. 2015. Vol. 44. № 5. P. 571–585.
26. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боли в спине и конечностях // Болезни нервной системы. Руководство для врачей / под ред. Н.Н. Яхно. Т. 2. М., 2005. С. 306–331.
27. Bogduk N., McGuirk B. Medical Management of Acute at Chronic Low Back Pain. Amsterdam: Elsevier, 2002.
28. 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.
29. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога // Consilium Medicum. 2000. № 12. С. 509–514.
30. Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Abramson S.B. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets // Arthritis Rheum. 2001. Vol. 44. № 6. P. 1237–1247.
31. Alvarez-Soria M.A., Largo R., Santillana J. et al. Long term NSAID treatment inhibits COX-2 synthesis in the knee synovial membrane of patients with osteoarthritis: differential proinflammatory cytokine profile between celecoxib and aceclofenac // Ann. Rheum. Dis. 2006. Vol. 65. № 8. P. 998–1005.
32. Гайдуклова И.З., Полянская О.Г., Апаркина А.В., Ребров А.П. Комплексное применение противовоспалительных препаратов и миорелаксантов в лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом в амбулаторной практике // Современная ревматология. 2015. Т. 9. № 3. С. 21–25.



33. Romanò C.L., Romanò D., Lacerenza M. Antineuropathic and antinociceptive drugs combination in patients with chronic low back pain: a systematic review // Pain Res. Treat. 2012. Vol. 2012. ID 154781.
34. Carmichael N., Katz J., Clarke H. et al. An intensive perioperative regimen of pregabalin and celecoxib reduces pain and improves physical function scores six weeks after total hip arthroplasty: a prospective randomized controlled trial // Pain Res. Manag. 2013. Vol. 18. № 3. P. 127–132.
35. Van Tulder M., Becker A., Bekkering T. et al. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care // Eur. Spine J. 2006. Vol. 15. Suppl. 2. P. 169–191.
36. Pórszász J., Nádor K., Gibiszer K., Barankay T. The pharmacology of Mydeton (Mydocalm1-piperidino-2-methyl-3-p-tolyl-propanone-3) a new interneurone blocking compound // Acta Physiol. Hung. 1960. Vol. 18. P. 149–170.
37. Dulin J., Kovacs L., Ramm S. et al. Evaluation of sedative effects of single and repeated doses of 50 mg and 150 mg tolperisone hydrochloride. Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Pharmacopsychiatry. 1998. Vol. 31. № 4. P. 137–142.
38. Pratzel H.G., Alken R.G., Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial // Pain. 1996. Vol. 67. № 2–3. P. 417–425.
39. Hinck D., Koppenhofer E. Tolperisone – a novel modulator of ionic currents in myelinated axons // Gen. Physiol. Biophys. 2001. Vol. 20. № 4. P. 413–429.
40. Кукушкин М.Л., Графова В.Н., Смирнова В.С., Киселев А.В. Влияние мидокалма на развитие неврогенных болевых синдромов // Боль. 2004. № 2 (3). С. 42–46.
41. Okada H., Honda M., Ono H. Method for recording spinal reflexes in mice: effects of thyrotropin-releasing hormone, DOI, tolperisone and baclofen on monosynaptic spinal reflex potentials // Jpn. J. Pharmacol. 2001. Vol. 86. № 1. P. 134–136.
42. Russo R.B. Diagnosis of low back pain: role of imaging studies // Clin. Occup. Environ. Med. 2006. Vol. 5. № 3. P. 571–589.
43. Tekes K. Basic aspects of the pharmacodynamics of tolperisone, a widely applicable centrally acting muscle relaxant // Open Med. Chem. J. 2014. Vol. 8. P. 17–22.
44. Гурак С.В., Парфенов В.А., Борисов К.Н. Мидокалм в комплексной терапии острой поясничной боли // Боль. 2006. № 3 (12). С. 27–30.
45. Кукушкин М.Л., Брылев Л.В., Ласков В.В. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117. № 11. С. 69–78.
46. Agarwal S., Patel T., Shah N., Patel B.M. Comparative study of therapeutic response to baclofen vs tolperisone in spasticity // Biomed. Pharmacother. 2017. Vol. 87. P. 628–635.
47. Скоромец А.А., Гехт А.Б., Галанов Д.В. и др. Результаты международного фармакоэпидемиологического наблюдательного проекта по применению мидокалма для лечения болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. № 12. С. 104–109.
48. Парфенов В.А., Герасимова О.Н. Неспецифическая боль в спине в амбулаторной практике, применение Аэртала и Мидокалма // Справочник поликлинического врача. 2013. № 1. С. 34–37.

The Use of Muscle Relaxants for Pain in the Lower Back

Ye.A. Zaytseva, PhD, A.V. Kuzin, PhD

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Contact person: Alexandr V. Kuzin, alexandr.kuzin@list.ru

Lower back pain is a widespread in the population and serious medical and social problem, being one of the most common causes of temporary disability and invalidization. There are several mechanisms for the development of pain. According to the modern classification, it is divided into nociceptive, neuropathic and dysfunctional. The most important are nociceptive mechanisms. In particular, the imbalance of the nociception system (insufficient activity of antinociceptive mechanisms and the development of central sensitization) is recognized as the leading cause of chronic pain. An important role in the development of nociceptive pain is given to muscle spasm. Muscle hypertension is involved in the formation of a vicious circle, causing irritation of muscle pain receptors, as well as deterioration of their blood supply, which in turn increases muscle spasm and pain. Due to the significant contribution of muscle spasm to the development of pain syndrome, muscle relaxants play an important role in the treatment of pain in the lower back. In recent years, the effect of tolperisone (Mydocalm®) on back pain has been actively investigated. A number of placebo-controlled studies have proven the efficacy and safety of tolperisone in acute and chronic pain. It is shown that the drug has analgesic and anti-spastic effect and improves the functional status of patients. Analysis of numerous studies suggests that tolperisone (Mydocalm®) is an effective and safe treatment for pain, accompanied by muscle spasm, and is the important component of combination therapy for the lower back pain.

Key words: lower back pain, nociceptive pain, central sensitization, muscle relaxants, tolperisone, Mydocalm

УВЕРЕННОСТЬ В КАЖДОМ ДВИЖЕНИИ



Таблетки*



Ампулы**

- ▶ Мидокалм® – оригинальный толперизон¹
- ▶ Выбор врачей №1 среди миорелаксантов²
- ▶ Опыт клинического применения 10 млн пациенто-лет³

1. По данным государственного реестра лекарственных средств РФ grls.rosminzdrav.ru. 2. По итогам Russian Pharma Awards 2017 в номинации «Препарат выбора среди миорелаксантов». 3. Кукушкин М.Л. и соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117(11): 69-78. * Таблетки толперизона, покрытые пленочной оболочкой, 150 мг и 50 мг №30. ** Раствор 100 мг толперизона и 2,5 мг лидокаина № 5.



ГЕДЕОН РИХТЕР

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»

г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8. Тел.: +7 (495) 987-18-80 e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва

г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8. Тел.: +7 (495) 987-15-55 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru



¹ Волгоградский
государственный
медицинский
университет

² Центр ортопедии
и травматологии
Волгоградского
медицинского
клинического центра

Сравнительная эффективность курсовой инъекционной терапии Инъектраном или в комбинации с Ферматроном у пациентов с остеоартритом голеностопных суставов на фоне базового приема Генитрона

О.А. Каплунов, д.м.н., проф.^{1,2}, К.О. Каплунов, к.м.н.¹

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

Для цитирования: Каплунов О.А., Каплунов К.О. Сравнительная эффективность курсовой инъекционной терапии Инъектраном или в комбинации с Ферматроном у пациентов с остеоартритом голеностопных суставов на фоне базового приема Генитрона // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 23. С. 18–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-23-18-24

Цель исследования: сравнить эффективность инъекционного Инъектрана и его комбинации с Ферматроном на фоне базовой терапии Генитроном в отношении функционального и объективного статуса пораженного голеностопного сустава.

Материал и методы. Проведено наблюдение в реальной клинической практике за пациентами с остеоартритом голеностопных суставов первой и второй степени по классификации Келлгрена – Лоуренса. С 2017 по 2018 г. под наблюдением находилось 100 больных. В качестве базового нестероидного противовоспалительного препарата использовали мелоксикам (Генитрон). Больные были разделены на три группы. Первая группа (n = 35) помимо базового лечения получала инъекционный хондроитина сульфат (Инъектран), вторая (n = 35) – хондроитина сульфат (Инъектран) и гиалуронат натрия (Ферматрон), третья группа (n = 30) – только мелоксикам (Генитрон). Длительность лечения составила шесть месяцев.

Результаты. Через шесть месяцев у большинства пациентов амплитуда движений статистически значимо увеличилась, выраженность болевого синдрома – уменьшилась. Наиболее значимые результаты отмечены во второй группе. В отношении выраженности синовита и лабораторных показателей также наблюдалась положительная динамика. Однако различия между группами были в пределах статистической погрешности. Ни один пациент не был исключен из исследования.

Переносимость курсовой терапии характеризовалась как удовлетворительная, нежелательных явлений не возникало.

Ключевые слова: остеоартрит, голеностопный сустав, хондропротекторы, нестероидные противовоспалительные препараты, хондроитина сульфат, гиалуроновая кислота, мелоксикам

Введение

Остеоартрит (ОА) – заболевание, развивающееся в результате различных механических и биологических факторов, нарушающих существующее равновесие между процессами деградации и синтеза во всех компонентах матрикса, прежде всего в суставном хряще. Распространенность ОА в популяции коррелирует с возрастом, достигая максимальных значений у лиц старше 65 лет [1]. При этом женщины болеют ОА почти в два раза чаще мужчин. Как правило, поражаются коленные и тазобедренные суставы, что нередко приводит к инвалидизации [2]. Остеоартрит – мультифакториальное заболевание. Помимо возраста и пола в качестве факторов риска его развития рассматривают наследственную предрасположенность, избыточную массу тела и т.д. [3].

Несмотря на высокую медико-социальную значимость заболевания, стандартов оказания помощи при поражении голеностопного сустава не существует. Действующий стандарт по оказанию помощи больным артрозами 2005 г. предписывает использовать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикостероиды (ГКС). Этиопатогенетическая терапия не предлагается [4].



Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартроза 2016 г. не нашли широкого применения в клинической практике. Кроме того, на современном этапе развития отечественного здравоохранения рекомендательные согласительные документы не обязательны для исполнения. Поэтому в клинической практике часто руководствуются зарубежными клиническими рекомендациями и протоколами лечения больных ОА. Наиболее востребованы рекомендации экспертов Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза 2016 г. – используются при лечении кокс и гонартрозов. Рекомендации экспертов Национального института здоровья и качества медицинской помощи по ведению страдающих остеоартритом применимы топографически ко всем суставам, в том числе голеностопным [5]. Согласно данному документу, в качестве начальной фармакотерапии целесообразны топические НПВП, несмотря на то что максимальная их концентрация составляет всего 15% от концентрации системных НПВП, назначаемых в аналогичной дозе. Возможно также применение парацетамола, при неэффективности которого предлагается использовать пероральные НПВП, в том числе ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) 2 (мелоксикам, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, ацеклофенак и др.), или опиоидные анальгетики (трамадол) в течение короткого периода времени в дополнение к парацетамолу или вместо него. В отношении хондропротекторов (глюкозамина сульфата, хондроитина сульфата), а также солей гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения экспертная группа рекомендует продолжить исследования. При интенсивном болевом синдроме может быть целесообразно внутрисуставное введение ГКС (метилпреднизолона или триамцинолона). В случае

неэффективности терапевтических мер показано хирургическое лечение – эндопротезирование.

Целью данного исследования стала оценка влияния инъекционной терапии хондроитина сульфатом, а также комплексной инъекционной терапии хондроитина сульфатом и гиалуронатом натрия на фоне базового приема мелоксикама на функциональный и объективный статус пораженного голеностопного сустава.

Материал и методы

С 2017 по 2018 г. проведено наблюдение за 100 пациентами с начальными стадиями посттравматического и идиопатического ОА голеностопного сустава (первая или вторая степень по классификации Келлгрена – Лоуренса).

При разработке критериев включения/исключения учитывался зарубежный опыт проведения аналогичных исследований [6–9].

В наблюдение были включены пациенты, соответствующие следующим критериям:

- ✓ амбулаторные пациенты обоего пола в возрасте от 45 лет;
- ✓ посттравматический или идиопатический ОА голеностопного сустава первой или второй степени, подтвержденный как минимум одной рентгенографией в течение трех месяцев до включения в исследование и протекающий с периодами выраженного обострения, чаще сезонного, признаками стойкого синовита, умеренными изменениями в гемограмме воспалительного характера;
- ✓ ОА, установленный на основании критериев Американской коллегии ревматологов 1987 г.;
- ✓ боль при ходьбе ≥ 30 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ);
- ✓ обязательное соблюдение указаний врача.

Критерии исключения:

- ✓ возраст менее 45 лет;
- ✓ боль при ходьбе < 30 мм по ВАШ;
- ✓ рентгенологическое поражение сустава третьей или четвертой степени по классификации Келлгрена – Лоуренса;

- ✓ хирургическое лечение ОА в анамнезе;
- ✓ болезни крови;
- ✓ прием антикоагулянтов;
- ✓ вторичный ОА на фоне иммуновоспалительных заболеваний суставов;
- ✓ прием ГКС в течение месяца до проведения исследования;
- ✓ тяжелые заболевания печени, почек, сердечно-сосудистой системы;
- ✓ фенилкетонурия;
- ✓ язва желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних 12 месяцев;
- ✓ непереносимость НПВП, в том числе аспириновая бронхиальная астма;
- ✓ сахарный диабет 1-го типа;
- ✓ онкологические заболевания;
- ✓ беременность, период лактации;
- ✓ отсутствие письменного согласия на осмотр и лечение.

Исследование предполагало три обязательных визита: первый – перед лечением, второй – через три месяца терапии (промежуточные результаты), третий – через шесть месяцев (окончательные результаты). Консервативное лечение пациентов первой группы (n = 35) заключалось в применении инъекционного препарата из группы хондропротекторов хондроитина сульфата (Инъектрана) 200 мг № 30 через день внутримышечно и НПВП мелоксикама (Генитрон) 15 мг внутримышечно первые три дня с переходом в дальнейшем на его пероральные формы – до 14 дней. Во второй группе (n = 35) использовали комбинацию хондроитина сульфата (Инъектрана) в той же дозе с препаратом гиалуроновой кислоты (Ферматроном) 1% в преднаполненном шприце 2 мл № 2 с интервалом семь дней в полость голеностопного сустава и мелоксикам (Генитрон) в той же дозе. Пациенты третьей группы (n = 30) получали только мелоксикам (Генитрон) в аналогичной дозе в течение 14 дней. Учитывая относительно длительное применение НПВП, для гастропротекции всем больным был назначен Омепразол перорально.



Режим применения – по 20 мг два раза в сутки в течение 14 дней.

Выбор препаратов был обусловлен наличием обширной доказательной базы по применению хондроитина сульфата и гиалуроната натрия при ОА, а также их хорошей переносимостью. Кроме того, данные лекарственные средства рекомендованы для лечения ОА ведущими международными экспертными организациями [10–12].

В препарате Инъектран хондроитина сульфат представлен в виде гомогенизированной субстанции MV 7-13 kDa. Его оптимальная абсорбция и биодоступность обеспечиваются низким молекулярным весом, терапевтический эффект – близким к составу хряща человека соотношением сульфатных групп. Так, соотношение хондроитина-4 и -6 сульфата составляет 2:1, что является маркером молодости хряща. Результаты последних исследований убедительно доказали, что с возрастом в хрящевой ткани уменьшается содержание хондроитина-4 сульфата и увеличивается содержание хондроитина-6 сульфата. Хондроитина-4 сульфат лучше аккумулирует влагу и обладает лучшими амортизационными свойствами [13]. Хондроитина сульфат – структурный модулятор, который, интегрируясь в структуры хрящевой ткани, стимулирует ее синтез и подавляет деструкцию. Его своевременное и регулярное применение обеспечивает торможение, стабилизацию и профилактику развития деструктивных процессов в суставе.

Ферматрон 1%-ный относится к четвертому поколению препаратов гиалуроновой кислоты, имеет оптимальный молекулярный вес 1,1–2,2 млн Да, в боль-

шей степени соответствующий молекулярному весу нормальной синовиальной жидкости человека. Он изготовлен путем бактериальной ферментации. Стерилизация препарата проводится с помощью микромембранной фильтрации с сохранением его максимальной нативности. Стабилизация pH осуществляется фосфатным буферным раствором, идентичным человеческому. Гиалуроновая кислота влияет на синовиальный гомеостаз путем восстановления вязкоэластичных свойств синовиальной жидкости, стабилизации коллагеновых волокон капсулы и лигаментарного аппарата, восстановления скорости транспорта метаболитов от клеток через синовиальную среду в лимфатические сосуды и поддержания нормального уровня транссиновиального обмена за счет барьерной и механической функции. На микроуровне происходит восстановление вязкоэластичного окружения клеточных структур синовиальной оболочки, ноцицепторов, угнетение миграции, фагоцитоза и высвобождения простагландинов, а также стимуляция выработки эндогенной гиалуроновой кислоты синовиоцитами [14]. Учитывая наличие разных доз дериватов гиалуроновой кислоты, Ферматрон 1%-ный был выбран из фармакоэкономических соображений и вследствие лучшей переносимости при введении в голеностопный сустав.

Мелоксикам (Генитрон) обладает противовоспалительным, жаропонижающим и анальгетическим действием. Данный препарат относится к классу оксикамов, производных эноловой кислоты. Мелоксикам ингибирует синтез

простагландинов в результате избирательного подавления ферментативной активности ЦОГ-2. При этом синтез простагландинов в области воспаления подавляется в большей степени, чем в слизистой оболочке желудка или почках.

Оценка эффективности терапии проводилась по клиническим, параклиническим и лабораторным показателям. Изменение объема движения большого сустава (амплитуда в градусах) констатировали клинически, выраженности синовита – по результатам ультразвукового исследования. Динамику болевого синдрома определяли по ВАШ. Оценка неспецифического воспалительного процесса проводилась по результатам лабораторных исследований. В частности, определяли скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и уровень С-реактивного белка (СРБ).

При анализе результатов использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты

В таблице 1 представлена характеристика больных, включенных в исследование. Среди них преобладали женщины в возрасте 56–65 лет с длительностью ОА от пяти до десяти лет, второй степени дегенеративного процесса в период обострения.

Исходные клинические, параклинические и лабораторные показатели представлены в табл. 2 и 3. Статистически значимых различий в отношении исследуемых критериев в группах не обнаружено ($p \geq 0,1$).

Все больные успешно прошли курс назначенной терапии.

Изменение показателей эффективности лечения у пациентов

Таблица 1. Общая характеристика больных, включенных в исследование

Группа	Количество пациентов, абс.	Возраст, лет			Пол		Степень ОА		Длительность ОА, лет		
		45–55	56–65	старше 65	жен.	муж.	первая	вторая	1–4	5–10	более 10
Первая	35	9	19	7	23	12	15	20	2	20	13
Вторая	35	8	20	7	21	14	14	21	3	18	14
Третья	30	10	14	6	19	11	14	16	4	21	5
Итого	100	27	53	20	63	37	43	57	9	59	32



Таблица 2. Характеристика клинических показателей у пациентов разных групп перед началом терапии

Группа	Амплитуда движений, градусы			Синовит		
	сгибание	разгибание	ротация внутренняя/наружная	отсутствует	умеренный	выраженный
Первая	11,0 ± 2,2	34,0 ± 5,8	31,0 ± 1,6/29,0 ± 3,1	4	24	7
Вторая	12,0 ± 1,7	33,0 ± 5,2	33,0 ± 1,3/30,0 ± 2,9	3	26	6
Третья	13,0 ± 1,4	35,0 ± 3,3	32,0 ± 1,4/28,0 ± 2,7	5	16	9

Таблица 3. Характеристика параклинических и лабораторных показателей у пациентов разных групп перед началом терапии

Группа	Выраженность боли по ВАШ, мм	СОЭ, мм/ч	СРБ, мг/л
Первая	74 ± 8	25 ± 7	6,3 ± 1,0
Вторая	71 ± 9	23 ± 6	7,2 ± 1,0
Третья	72 ± 7	24 ± 5	8,1 ± 1,0

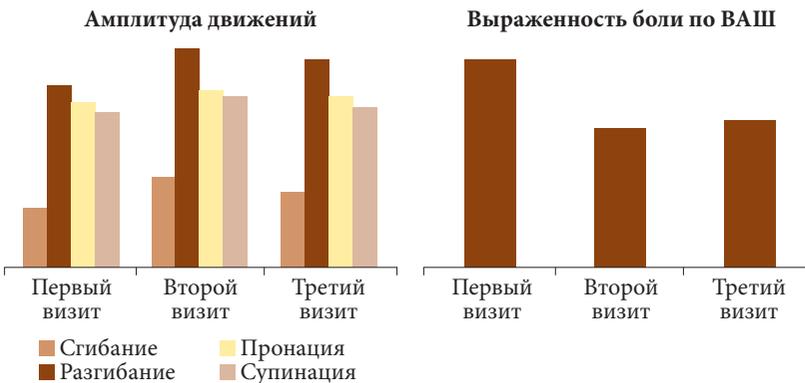


Рис. 1. Динамика изучаемых показателей в первой группе на фоне лечения

Таблица 4. Динамика клинических и лабораторных показателей эффективности терапии в первой группе

Показатель	Первый визит	Второй визит	Третий визит	p
Синовит:				
отсутствует	4	12	10	< 0,01
умеренный	24	21	21	≥ 0,10
выраженный	7	2	4	< 0,01
СОЭ, мм/ч	25 ± 7	20 ± 8	20 ± 6	≥ 0,10
СРБ, мг/л	6,3 ± 1,0	5,5 ± 1,0	5,3 ± 1,0	≥ 0,10

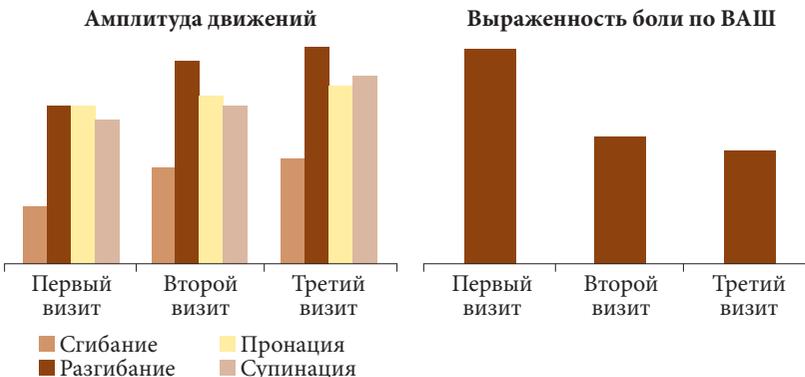


Рис. 2. Динамика изучаемых показателей во второй группе на фоне лечения

первой группы представлено на рис. 1. У большинства получавших Инъектран амплитуда сгибания и разгибания во время второго визита статистически значимо увеличилась ($p < 0,05$), однако к третьему визиту она снизилась. Изменение пронации/супинации стопы оказалось статистически незначимым ($p \geq 0,1$). Степень боли уменьшилась на 25 мм к моменту второго визита ($p < 0,01$) и незначительно увеличилась к концу наблюдения. Выраженность синовита также снижалась, но не всегда это носило достоверный характер. Аналогичная тенденция прослеживалась в отношении лабораторных показателей (табл. 4). Более выраженной оказалась динамика исследуемых показателей во второй группе (рис. 2). В группе Инъектрана и Ферматрона наблюдались аналогичные изменения. Однако они были более значительными. Так, интенсивность болевого синдрома к третьему визиту снизилась на 35 мм ($p < 0,01$), при этом положительная динамика отмечалась в течение всего периода наблюдения. Амплитуда сгибания и разгибания значимо возрастала на фоне лечения, однако изменение пронации/супинации стопы оказалось недостоверным ($p \geq 0,1$). В отличие от первой группы динамика морфологических изменений была статистически значимой ($p < 0,01$). Лабораторные показатели также имели позитивную динамику, а в случае СРБ – даже достоверную (табл. 5). Сравнение результатов лечения в первой и второй группах показало, что применение исследуемых препаратов было эффективным. Однако совместное использование Инъектрана и Ферматрона на



Таблица 5. Динамика клинических и лабораторных показателей эффективности терапии во второй группе

Показатель	Первый визит	Второй визит	Третий визит	p
Синовит:				
■ отсутствует	3	14	16	< 0,01
■ умеренный	26	20	18	< 0,01
■ выраженный	6	2	1	< 0,01
СОЭ, мм/ч	23 ± 6	19 ± 9	18 ± 8	≥ 0,10
СРБ, мг/л	6,4 ± 1,0	3,9 ± 0,0	3,7 ± 0,0	< 0,01

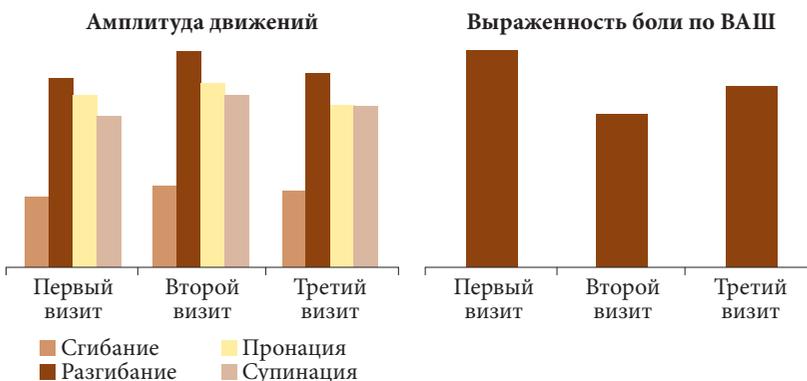


Рис. 3. Динамика изучаемых показателей в третьей группе на фоне лечения

Таблица 6. Динамика клинических и лабораторных показателей эффективности терапии в третьей группе

Показатель	Первый визит	Второй визит	Третий визит	p
Синовит:				
■ отсутствует	5	9	6	≥ 0,10
■ умеренный	16	15	19	≥ 0,10
■ выраженный	9	6	5	< 0,01
СОЭ, мм/ч	24 ± 5	18 ± 7	19 ± 6	≥ 0,10
СРБ, мг/л	6,9 ± 2,0	5,8 ± 1,0	6,3 ± 2,0	≥ 0,10

фоне базового приема Генитрона обеспечивало синергизм лечебного воздействия, о чем свидетельствует динамика клинических и параклинических показателей. В третьей группе также наблюдалась положительная динамика оцениваемых показателей. Однако в отношении большинства из них не отмечено статистической достоверности результатов, за исключением выраженности боли и синовита во время второго визита. Как и в первой группе, указанные показатели ухудшились к третьему визиту (рис. 3, табл. 6).

Обсуждение результатов

Анализ полученных результатов свидетельствует, что терапии в первую очередь различались по выраженности клинических

и параклинических эффектов. Так, у большинства получавших Инъектран и Ферматрон в дополнение к Генитрону к концу наблюдения клинические, параклинические и сонографические показатели статистически значительно улучшились, среди лабораторных – достоверно изменился только уровень СРБ. Кроме того, только во второй группе положительная динамика сохранялась как во время второго, так и во время третьего визита. Ни в первой, ни в третьей группах такой закономерности не выявлено. Объяснением данного факта могут служить особенности фармакодинамики используемых препаратов – хондроитина сульфата, гиалуроновой кислоты, мелоксикама. Возможно, при взаимодей-

ствии хондроитина сульфата с гиалуроновой кислотой первая субстанция протектирует последнюю от разрушающего воздействия факторов агрессии, в частности гиалуронидазы и агрекиназы, путем угнетения их активности и потенцирования противовоспалительного действия, а также регуляторного эффекта на метаболизм околосуставного хряща.

Заключение

На амбулаторном этапе среди пациентов с начальными стадиями ОА голеностопного сустава следует выделять когорту с преобладанием в клинической картине фазы обострения по типу артритической. Таковая характеризуется стойким синовитом и изменением лабораторных показателей, ассоциированных с воспалением.

Использование в качестве комплексного консервативного лечения ОА голеностопного сустава препаратов Инъектран, Ферматрон и Генитрон достоверно позволяет добиться раннего клинического ответа. Причиной достижения значимых показателей может быть взаимодействие хондроитина сульфата и гиалуроновой кислоты. В частности, хондроитина сульфат защищает гиалуроновую кислоту от воздействия гиалуронидазы и агрекиназы путем угнетения их активности и потенцирования противовоспалительного действия, а также регуляторного эффекта на метаболизм хряща.

При определении выраженности эффекта предложенной схемы амбулаторного лечения ОА голеностопного сустава первой и второй степени оценка синовита и лабораторных показателей воспаления была значимой, но не всегда статистически доказательной.

Полученные результаты позволяют рекомендовать предложенную схему терапии (хондроитина сульфат плюс гиалуроновая кислота плюс мелоксикам) для включения в регламентирующие документы по лечению больных ОА голеностопных суставов при условии получения достаточной доказательной базы. ☺

Ферматрон®

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ЭКСПЕРТНОЕ
РЕШЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТРОЗА

Ферматрон® абсолютно идентичен синовиальной жидкости. Представляет 4-е поколение препаратов гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения.

Производится в Великобритании, гарантирует безупречное качество. Обладает высоким профилем безопасности.

- Препарат нового поколения, получен методом бактериальной ферментации *Streptococcus equi*
- Стерилизован методом микромембранной фильтрации
- Стабилизирован фосфатным буфером, сохраняет в синовиальной жидкости постоянный pH 7,4
- Поддерживает метаболические, барьерные и протекторные свойства синовиальной жидкости
- Стимулирует клетки синовии, активирует синтез эндогенного гиалуронана
- Блокирует разрушение хряща, поддерживает гомеостаз в суставном матриксе

Рег. номер: ФСЗ 2010/08749

fermathron.ru

ферматрон.рф



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА



Литература

1. Каплунов О.А., Каплунов К.О., Некрасов Е.Ю. Эффективность сочетанного применения ацеклофенака и толперизона у пациентов с остеоартрозом коленного сустава // Эффективная фармакотерапия. 2018. № 4. Ревматология, травматология и ортопедия. Выпуск 1. С. 10–15.
2. Каплунов О.А., Каплунов К.О., Некрасов Е.Ю. Опыт применения толперизона в комплексной консервативной терапии остеоартроза тазобедренного сустава // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017. № 11. С. 51–55.
3. Каплунов О.А., Каплунов К.О., Некрасов Е.Ю. Применение ацеклофенака (Аэртала) в амбулаторной практике травматолога-ортопеда // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017. № 12. С. 103–106.
4. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 11.02.2005 № 123 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным артрозами» // docs.cntd.ru/document/901925106 (дата обращения 10.04.2019).
5. Самородская И.В. Ведение пациентов с остеоартритом в соответствии с новыми рекомендациями NICE (Великобритания) // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2014. Т. 22. № 31. С. 2170–2174.
6. Каплунов К.О. Частные вопросы социологии медицины. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2017.
7. 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.
8. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – From evidence-based medicine to the real-life setting // Semin. Arthritis Rheum. 2016. Vol. 45. № 4. Suppl. P. S3–11.
9. Henrotin Y., Raman R., Richette P. et al. Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis // Semin. Arthritis Rheum. 2015. Vol. 45. № 2. P. 140–149.
10. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule // Inflammopharmacology. 2011. Vol. 19. № 6. P. 299–306.
11. Imada K., Oka H., Kawasaki D. et al. Anti-arthritic action mechanisms of natural chondroitin sulfate in human articular chondrocytes and synovial fibroblasts // Biol. Pharm. Bull. 2010. Vol. 33. № 3. P. 410–414.
12. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!) // Osteoarthritis Cartilage. 2013. Vol. 21. № 1. P. 16–21.
13. Robinson W.H., Lepus C.M., Wang Q. et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis // Nat. Rev. Rheumatol. 2016. Vol. 12. № 10. P. 580–592.
14. Каплунов О.А., Бирюков С.Н., Берсанов В.Х. Тактика применения пролонгированных кортикостероидов и солей гиалуроновой кислоты в лечении артроза коленного сустава // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015. № 1. С. 58–62.

Comparative Efficacy of the Course Injection Therapy with Iniectran or in Combination with Fermathron in Patients with Osteoarthritis of the Ankle Joints on the Background of Genytron Basic Application

O.A. Kaplunov, MD, PhD, Prof.^{1,2}, K.O. Kaplunov, PhD¹

¹ Volgograd State Medical University

² Department of Orthopedics and Traumatology Volgograd Medical Clinical Center

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

The Purpose. To compare the efficacy of injectable Iniectran and its combination with Fermathron on the background of basic therapy with Genytron in terms of functional and objective status of the affected ankle joint.
Material and Methods. Patients with osteoarthritis of the ankle joints of the first and second degree according to Kellgren – Lawrence classification were observed in routine daily clinical practice. From 2017 to 2018, 100 patients were under observation taking meloxicam as a basic non-steroidal anti-inflammatory drug. The patients were divided into three groups. The first group (n = 35) in addition to the basic treatment received injectable chondroitin sulfate (Iniectran), second (n = 35) – chondroitin sulfate (Iniectran) and sodium hyaluronate (Fermathron), the third group (n = 30) – meloxicam (Genytron). The duration of treatment was six months.
Results. After six months in most patients the amplitude of movements significantly increased, the severity of pain syndrome decreased. The most significant results were observed in the second group. Positive dynamics was also observed concerning synovitis and laboratory parameters. However, the differences between the groups were within the statistical error. No patients were excluded from the study. Course therapy tolerability was characterized as satisfactory, no adverse events occurred.

Key words: osteoarthritis, ankle joint, chondroprotectors, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, chondroitin sulfate, hyaluronic acid, meloxicam



**MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ**

X

M O S C O W

14–16 NOVEMBER
НОЯБРЯ **2019**

M O S K B A

Manage Pain
International Interdisciplinary
Conference

X Междисциплинарный
международный конгресс
Manage pain



АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

¹ Пансионат
для ветеранов
труда № 1
Департамента
труда и социальной
защиты населения
города Москвы

² Научно-
исследовательский
институт
ревматологии
им. В.А. Насоновой

Гиперурикемия как фактор риска развития патологии почек и перспективы уратснижающей терапии

М.Е. Елисеева, к.м.н.¹, М.С. Елисеев, к.м.н.²

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

Для цитирования: Елисеева М.Е., Елисеев М.С. Гиперурикемия как фактор риска развития патологии почек и перспективы уратснижающей терапии // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 23. С. 26–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-23-26-30

Гиперурикемия является маркером развития хронической почечной недостаточности, ее предикторная роль в инициации снижения функции почек оценена в ряде исследований. В данном контексте нормализация мочевой кислоты с помощью ингибиторов ксантиноксидазы представляется оправданной. Ингибитор ксантиноксидазы (фебуксостат) достоверно замедляет темпы прогрессирования почечной недостаточности, оказывает протективное воздействие, способствуя восстановлению функции почек.

Ключевые слова: мочевая кислота, гиперурикемия, хроническая болезнь почек, фебуксостат

Потеря уриказы человеком в процессе эволюции и сохранение мочевой кислоты (МК) в качестве конечного продукта метаболизма пуринов обеспечило ряд преимуществ перед организмами других млекопитающих, прежде всего благодаря антиоксидантным и нейропротекторным свойствам МК [1]. В то же время избыток МК в сыворотке крови – гиперурикемия (ГУ) – является фактором, провоциру-

ющим развитие хронических популяционно-значимых болезней, прежде всего сердечно-сосудистой системы и почек.

Позиция, что ГУ при поражении почек неслучайна, находит все больше подтверждений. В частности, отмечена прямая связь между концентрацией уратов в сыворотке крови и выраженностью нарушения ренальной функции. Это позволило рассматривать МК в качестве маркера последнего [2–4].

Установлено, что ГУ наряду с сахарным диабетом (СД) 2 типа, ожирением и артериальной гипертензией является независимым фактором риска возникновения и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) [5].

В метаанализе 15 работ, включавших 99 205 человек и 3492 случая ХБП, отмечена выраженная корреляция между уровнем сывороточной МК и частотой развития ХБП у пациентов среднего возраста. Приращение уровня МК сыворотки крови на 1 мг/дл приводило к увеличению риска ХБП на 22% независимо от места проведения исследования, продолжительности наблюдения, наличия компонентов метаболического синдрома, протеинурии или других факторов [6].

Согласно результатам ретроспективного пятилетнего когортного исследования, проведенного в Токио с 2004 по 2009 г. с участием 13 070 пациентов в возрасте от 30 до 85 лет, исходное увеличение уровня МК на 1 мг/дл (около



60 мкмоль/л) ассоциировалось с возрастанием риска снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (отношение шансов (ОШ) 1,27 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,17–1,38), на 1 мг/дл по прошествии пяти лет – с 3,77-кратным повышением риска быстрого снижения СКФ (ОШ 3,77 (95% ДИ 3,35–4,26)) [7].

В 2017 г. М. Нап и соавт. опубликовали результаты многоцентрового анализа с участием 2620 реципиентов почек, продемонстрировавшего роль ГУ как раннего признака недостаточности почечных трансплантатов. Ее быстрое развитие при ГУ ассоциировалось с высоким риском отторжения почечных трансплантатов [8].

В Роттердамском проспективном когортном исследовании с участием 2601 пациента 55 лет и старше также отмечена связь между ГУ и нарушениями работы почек. Так, повышение МК на 1 мг/дл приводило к снижению СКФ на 0,19 мл/мин/1,73 м². При включении этих результатов в анализ данных еще 11 исследований выявлена независимая ассоциация ГУ с риском развития ХБП (отношение рисков (ОР) 1,18 (95% ДИ 1,15–1,22)). Данная связь была более выражена у пациентов с артериальной гипертензией [9].

Повышение МК у пациентов с ХБП третьей – пятой стадии помимо более высокого риска заместительной почечной терапии коррелировало с быстрым прогрессированием почечной недостаточности и госпитализацией по любой причине, в том числе по поводу сердечно-сосудистой патологии [10].

В недавнем ретроспективном исследовании с участием 739 представителей китайской популяции Тайваня установлено, что более высокий уровень МК связан со значительным и быстрым снижением СКФ, а также с более высоким риском развития почечной недостаточности [11].

Результаты последнего метаанализа с участием 27 081 пациента свидетельствуют, что ГУ у стра-

дающих ХБП служит маркером риска сердечно-сосудистой смерти. Так, возрастание уровня МК на 1 мг/дл увеличивало риск сердечно-сосудистой смерти на 12% (ОР 1,12 (95% ДИ 1,02–1,24)) [12]. Остается дискуссионным вопрос о первопричине повышения МК, сопровождающего различные патологические процессы в организме, прежде всего поражение почек. Является ли она их пусковым механизмом или отражает их тяжесть?

На сегодняшний день представлены веские аргументы в пользу повреждающего воздействия МК на функцию почек, то есть патогенного эффекта предшествующей почечной патологии ГУ. Установлено, что ГУ вызывает гиалиноз и утолщение прегломерулярных артериол, провоцируя эндотелиальную дисфункцию, гломерулярную гипертрофию и активацию ренин-ангиотензиновой системы, а также является независимым фактором риска возникновения и прогрессирования микроальбуминурии [13, 14]. Подтверждена роль МК в качестве провоспалительного агента, индуцирующего через активацию NF-κB-сигнального пути экспрессию интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли (ФНО) альфа [15, 16], вызывающих патологические изменения в нефронах. В недавнем исследовании, проведенном N.S. Guarda и соавт., концентрация МК в сыворотке достоверно ассоциировалась с наличием молекулы повреждения почек KIM-1 и ФНО-альфа в моче независимо от индекса массы тела и СКФ у пациентов с СД 2 типа [17].

В экспериментах с участием животных показано, что МК способна повреждать почечные каналцы даже в меньших концентрациях, чем необходимо для образования кристаллов [18].

Полагают, что МК и ХБП могут быть связаны через артериальную гипертензию. Так, корреляция ГУ со стадией ХБП в большей степени проявлялась у страдающих артериальной гипертензией [9].

Развитие ХБП, вероятно, обусловлено снижением биодоступности эндотелиального оксида азота, активацией ренин-ангиотензиновой системы или повреждением сосудов почек под воздействием МК [19, 20]. Провоцировать задержку МК почками также могут принимаемые для лечения артериальной гипертензии лекарственные препараты, прежде всего диуретики [21].

Важно и то, что ГУ – потенциально модифицируемый фактор риска. Поэтому эффективное воздействие на него лекарственными агентами является актуальной задачей современной фармакологии.

Эффект препаратов для замедления прогрессирования ХБП продемонстрирован в 12 рандомизированных контролируемых исследованиях с участием 832 пациентов с ХБП. Риск снижения функции почек, достижения терминальной стадии почечной недостаточности или смерти значительно снизился в группе, получавшей уратснижающую терапию (УСТ), по сравнению с контрольной группой (ОР 0,39 (95% ДИ 0,28–0,52), $p < 0,01$) [22].

Арсенал современных лекарственных средств, способных воздействовать на уровень МК, достаточно ограничен и представлен в первую очередь ингибиторами ксантиноксидазы: аллопуринолом и фебуксостатом. Первоначально оба препарата использовали для лечения заболеваний, основным патогенетическим звеном которых являлось повышение уровня МК и образование ее нерастворимых солей, – подагры, уратного нефролитиаза, наследственной ГУ и ГУ при лимфопролиферативных заболеваниях, а также в случае применения цитостатиков.

Результаты научных работ, проведенных в последние десятилетия, стали основанием для более широкого использования УСТ. Так, X. Su и соавт. включили в метаанализ наиболее значимые на тот момент времени работы, вы-

Ревматология

полненные с целью оценки эффекта разных уратснижающих терапий (в 15 исследованиях назначали ингибиторы ксантиноксидазы аллопуринол или фебуксостат, в одном – препарат пегуриказы пеглотиказа) при ХБП. Полученные результаты позволили констатировать снижение ОР развития почечной недостаточности более чем в 1,5 раза, сердечно-сосудистых катастроф на 60% и расчетной СКФ на 4,10 мл/мин/1,73 м² в год [23].

Наиболее показательными были результаты исследования, проведенного M. Goicoechea и соавт. В семилетнее рандомизированное исследование были включены 113 пациентов с расчетной СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², получавших или не получавших аллопуринол [24]. Применение последнего позволило снизить риск начала диализа, и/или двукратного повышения сывороточного уровня креатинина, и/или уменьшения СКФ более чем на 50% относительно исходного. Кроме того, среди получавших аллопуринол риск сердечно-сосудистых событий был ниже на 57%.

Еще более впечатляющими представляются возможности фебуксостата при ХБП.

Фебуксостат, производное 2-арилтиазола, появился на отечественном фармацевтическом рынке сравнительно недавно – в 2016 г., через семь лет после регистрации в США и Европе. Основной его мишенью является подагра, резистентная к терапии аллопуринолом. Однако в настоящее время активно изучается его способность снижать риск развития хронической почечной недостаточности и замедлять ее прогрессирование.

Еще в 2008 г. L.G. Sánchez-Lozada и соавт. в экспериментах с участием животных установили, что фебуксостат помимо снижения уровня МК улучшал гломерулярную микроциркуляцию, уменьшая выраженность тубулоинтерстициального фиброза [25]. В экспериментах на крысах фебуксостат продемонстрировал

дозозависимое ренопротективное действие при остром повреждении почек, вызванном цисплатином. Он повышал практически до нормы уровень креатинина и мочевины в крови, а также лактатдегидрогеназы и ФНО-альфа [26]. В другом исследовании применение фебуксостата привело к заметному снижению тубулоинтерстициального повреждения и фиброза в модели гиперурикемической нефропатии у крыс [27]. Полученные результаты стали основанием для более пристального анализа антиоксидантных, противовоспалительных и цитопротективных свойств препарата.

Вскоре появились обнадеживающие результаты клинических исследований.

В недавно завершеном открыто проспективном рандомизированном исследовании с участием пациентов с ХБП третьей-четвертой стадии, диабетической нефропатией и бессимптомной ГУ применение фебуксостата способствовало замедлению прогрессирования ХБП. В частности, отмечена стабилизация СКФ у принимавших препарат в дозе 40 мг/сут по сравнению с не получавшими УСТ (в этих случаях снижение СКФ продолжалось) [28].

Согласно результатам сравнительных исследований, фебуксостат оказывал более выраженное ренопротективное воздействие, чем аллопуринол, что немало важно в связи с относительно частыми побочными реакциями при применении последнего.

Метаанализ четырех рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в США, Корее и Японии, показал, что фебуксостат в отличие от аллопуринола не только обладал большим уратснижающим эффектом ($p < 0,001$), но и в большей степени снижал уровень альбуминурии ($p = 0,02$) [29]. Кроме того, фебуксостат ассоциировался с лучшим влиянием на СКФ в первый месяц терапии ($p < 0,001$).

Фебуксостат продемонстрировал преимущества перед аллопуринолом и в слепом рандомизированном исследовании с участием 141 пациента с ГУ, перенесшего кардиохирургическое вмешательство (исследование NU-FLASH: the Nihon University working group study of Febuxostat and usual Allopurinol therapy for patients with Hyperuricemia). Фебуксостат эффективнее снижал сывороточный уровень МК, оказывал ренопротективное воздействие, подавлял окислительный стресс, проявлял антиатерогенную активность и улучшал гемодинамические показатели [30]. Среди пациентов с расчетной СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² уровень МК в сыворотке крови в группе фебуксостата был значительно ниже, чем в группе аллопуринола, уже с первого месяца лечения. Креатинин сыворотки, цистатин С, окисленный липопротеин низкой плотности, соотношение эйкозопентаеновая кислота/арахидоновая кислота и высокочувствительный С-реактивный белок, а также альбумин мочи также были значительно ниже в группе фебуксостата. Аналогичные результаты получены у пациентов с ХБП третьей стадии.

J. Foody и соавт. в ретроспективном когортном исследовании сравнили основные сердечно-сосудистые события у больных подагрой с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХБП средней и тяжелой степени [31]. Вероятность сердечно-сосудистых событий при использовании фебуксостата была на 48% меньшей, чем при применении аллопуринола ($p = 0,021$).

Фебуксостат доказал свою эффективность в тех случаях, когда лечение аллопуринолом не привело к желаемым результатам. Ретроспективное обсервационное исследование, проведенное в Японии с участием 60 пациентов с ХБП, которым заменили аллопуринол на фебуксостат после того, как не уда-



лось достичь концентрации МК в сыворотке крови $\leq 6,0$ мг/дл, подтвердило, что лечение фебуксостатом в разных и далеко не максимальных дозах через шесть месяцев привело к снижению среднего уровня МК в сыворотке крови с $8,4 \pm 1,4$ до $6,2 \pm 1,2$ мг/дл. 47,5% пациентов достигли целевого уровня МК ($\leq 6,0$ мг/дл), при этом наблюдалось достоверное возрастание СКФ (в среднем на $2,3 \pm 5,6$ мл/мин/ $1,73$ м², $p = 0,0027$), ранее прогрессивно снижавшейся на фоне аллопуринола. Прирост показателя СКФ после лечения фебуксостатом был значимым для всех пациентов ($p < 0,01$), в том числе с терминальной стадией почечной недостаточности (исходная СКФ < 15 мл/мин/ $1,73$ м²) ($p < 0,05$) [32].

Наиболее вероятно, что чем раньше начата уратснижающая терапия, тем большим будет ее потенциал. Согласно результатам рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования с участием 467 пациентов с ХБП третьей стадии и бессимптомной ГУ, проводившегося

в 55 медицинских учреждениях Японии, длительностью 108 недель [33], по сравнению с плацебо фебуксостат, доза которого титровалась с 10 до 40 мг/сут, не снижал функцию почек, однако был более эффективен у пациентов с исходно менее выраженным их повреждением. Разница в динамике СКФ у пациентов без протеинурии составила $3,6$ мл/мин/ $1,73$ м² (95% ДИ $1,8-5,3$, $p = 0,005$). Аналогичные результаты в пользу фебуксостата зафиксированы и в подгруппе пациентов с сывороточным уровнем креатинина ниже медианы ($p = 0,009$). Однако наиболее важным результатом следует признать суммарно меньшую частоту серьезных нежелательных явлений при приеме фебуксостата – 26 (11,7%) против 62 (28,3%) у получавших плацебо ($p > 0,00001$). Речь, в частности, идет о развитии тяжелой почечной недостаточности, сердечно-сосудистых заболеваний, острого нарушения мозгового кровообращения, аритмии, повышении артериального давления. При приеме фебуксостата была также отмечена существ-

венно меньшая вероятность развития подагры – 0,91% против 5,86% при приеме плацебо ($p = 0,007$).

К.Г. Saag и соавт. оценили безопасность фебуксостата 30 мг два раза в день, 40/80 мг один раз в день и плацебо у больных подагрой при нарушении почечной функции от умеренной до тяжелой степени (расчетная СКФ – 15–50 мл/мин/ $1,73$ м²) [34]. Прогрессирование почечной недостаточности за 12 месяцев наблюдения зафиксировано всего у 3% получавших фебуксостат в дозе 30 мг два раза в день, у 6% принимавших его в дозе 40/80 мг один раз в день и у 13% получавших плацебо. При этом частота нежелательных явлений в группах была низкой и сопоставимой. Таким образом, можно констатировать, что имеющаяся на настоящий момент времени доказательная база применения фебуксостата с целью коррекции почечной функции подтверждает перспективность данного метода. Препарат может быть рекомендован для комплексной терапии ХБП и профилактики ее развития у пациентов с ГУ. ☺

Литература

1. *Álvarez-Lario B., Macarrón-Vicente J.* Uric acid and evolution // *Rheumatology (Oxford)*. 2010. Vol. 49. № 11. P. 2010–2015.
2. *Jing J., Kielstein J.T., Schultheiss U.T. et al.* Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2015. Vol. 30. № 4. P. 613–621.
3. *Hsu C.Y., Iribarren C., McCulloch C.E. et al.* Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up // *Arch. Intern. Med.* 2009. Vol. 169. № 4. P. 342–350.
4. *Mok Y., Lee S.J., Kim M.S. et al.* Serum uric acid and chronic kidney disease: the Severance cohort study // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2012. Vol. 27. № 5. P. 1831–1835.
5. *Lin B., Shao L., Luo Q. et al.* Prevalence of chronic kidney disease and its association with metabolic diseases: a cross-sectional survey in Zhejiang province, Eastern China // *BMC Nephrol*. 2014. Vol. 15. ID 36.
6. *Zhu P., Liu Y., Han L. et al.* Serum uric acid is associated with incident chronic kidney disease in middle-aged populations: a meta-analysis of 15 cohort studies // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. № 6. ID e100801.
7. *Kuwabara M., Bjornstad P., Hisatome I. et al.* Elevated serum uric acid level predicts rapid decline in kidney function // *Am. J. Nephrol*. 2017. Vol. 45. № 4. P. 330–337.
8. *Han M., Lee J.P., Park S. et al.* Early onset hyperuricemia is a prognostic marker for kidney graft failure: Propensity score matching analysis in a Korean multicenter cohort // *PLoS One*. 2017. Vol. 12. № 5. ID e0176786.
9. *Sedaghat S., Hoorn E.J., van Rooij F.J. et al.* Serum uric acid and chronic kidney disease: the role of hypertension // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. № 11. ID e76827.
10. *Hsieh Y.P., Chang C.C., Yang Y. et al.* The role of uric acid in chronic kidney disease patients // *Nephrology (Carlton)*. 2017. Vol. 22. № 6. P. 441–448.
11. *Tsai C.W., Lin S.Y., Kuo C.C. et al.* Serum uric acid and progression of kidney disease: a longitudinal analysis and mini-review // *PLoS One*. 2017. Vol. 12. № 1. ID e0170393.
12. *Luo Q., Xia X., Li B. et al.* Serum uric acid and cardiovascular mortality in chronic kidney disease: a metaanalysis // *BMC Nephrol*. 2019. Vol. 20. № 1. ID 18.
13. *Chang H.Y., Lee P.H., Lei C.C. et al.* Hyperuricemia is an independent risk factor for new onset micro-albuminuria in a middle-aged and elderly population: a prospective cohort study in Taiwan // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. № 4. ID e61450.

Ревматология

14. Hayashino Y., Okamura S., Tsujii S., Ishii H. Association of serum uric acid levels with the risk of development or progression of albuminuria among Japanese patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study [Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT 10)] // *Acta Diabetologica*. 2016. Vol. 53. № 4. P. 599–607.
15. Zhou Y., Fang L., Jiang L. et al. Uric acid induces renal inflammation via activating tubular NF- κ B signaling pathway // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. № 6. ID e39738.
16. Netea M.G., Kullberg B.J., Blok W.L. et al. The role of hyperuricemia in the increased cytokine production after lipopolysaccharide challenge in neutropenic mice // *Blood*. 1997. Vol. 89. № 2. P. 577–582.
17. Guarda N.S., Bollick Y.S., de Carvalho J.A.M. et al. High serum uric acid is associated with tubular damage and kidney inflammation in patients with type 2 diabetes // *Dis. Markers*. 2019. Vol. 2019. ID 6025804.
18. Roncal C.A., Mu W., Croker B. et al. Effect of elevated serum uric acid on cisplatin-induced acute renal failure // *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.* 2007. Vol. 292. № 1. P. 116–122.
19. Kanellis J., Watanabe S., Li J.H. et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2 // *Hypertension*. 2003. Vol. 41. № 6. P. 1287–1293.
20. Kang D.H., Nakagawa T., Feng L. et al. A role for uric acid in the progression of renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13. № 12. P. 2888–2897.
21. Kahn A.M. Effect of diuretics on the renal handling of urate // *Semin. Nephrol.* 1988. Vol. 8. № 3. P. 305–314.
22. Liu X., Zhai T., Ma R. et al. Effects of uric acid-lowering therapy on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis // *Ren. Fail.* 2018. Vol. 40. № 1. P. 289–297.
23. Su X., Xu B., Yan B. et al. Effects of uric acid-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis // *PLoS One*. 2017. Vol. 12. № 11. ID e0187550.
24. Goicoechea M., Garcia de Vinuesa S., Verdalles U. et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial // *Am. J. Kidney Dis.* 2015. Vol. 65. № 4. P. 543–549.
25. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Soto V. et al. Effect of febuxostat on the progression of renal disease in 5/6 nephrectomy rats with and without hyperuricemia // *Nephron Physiol.* 2008. Vol. 108. № 4. P. 69–78.
26. Fahmi A.N., Shehatou G.S., Shebl A.M. et al. Febuxostat exerts dose-dependent renoprotection in rats with cisplatin-induced acute renal injury // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2016. Vol. 389. № 8. P. 819–830.
27. He L., Fan Y., Xiao W. et al. Febuxostat attenuates ER stress mediated kidney injury in a rat model of hyperuricemic nephropathy // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. № 67. P. 111295–111308.
28. Mukri M.N.A., Kong W.Y., Mustafar R. et al. Role of febuxostat in retarding progression of diabetic kidney disease with asymptomatic hyperuricemia: a 6-months open-label, randomized controlled trial // *EXCLI J.* 2018. Vol. 13. № 17. P. 563–575.
29. Kim S., Kim H.J., Ahn H.S. et al. Renoprotective effects of febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia: A systematic review and meta-analysis // *Kidney Res. Clin. Pract.* 2017. Vol. 36. № 3. P. 274–281.
30. Sezai A., Soma M., Nakata K. et al. Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients (NU-FLASH trial) // *Circ. J.* 2013. Vol. 77. № 8. P. 2043–2049.
31. Foody J., Turpin R.S., Tidwell B.A. et al. Major cardiovascular events in patients with gout and associated cardiovascular disease or heart failure and chronic kidney disease initiating a xanthine oxidase inhibitor // *Am. Health Drug Benefits*. 2017. Vol. 10. № 8. P. 393–401.
32. Sakai Y., Otsuka T., Ohno D. et al. Febuxostat for treating allopurinol-resistant hyperuricemia in patients with chronic kidney disease // *Ren. Fail.* 2014. Vol. 36. № 2. P. 225–231.
33. Kimura K., Hosoya T., Uchida S. et al. FEATHER study investigators. Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: a randomized trial // *Am. J. Kidney Dis.* 2018. Vol. 72. № 6. P. 798–810.
34. Saag K.G., Whelton A., Becker M.A. et al. Impact of febuxostat on renal function in gout patients with moderate-to-severe renal impairment // *Arthritis Rheumatol.* 2016. Vol. 68. № 8. P. 2035–2043.

Hyperuricemia as a Risk Factor for Development of Renal Pathology and the Prospects for Urate Lowering Therapy

M.Ye. Yeliseyeva, PhD¹, M.S. Yeliseyev, PhD²

¹ Boarding House for Labor Veterans № 1 of the Department on Labor and Social Protection of Population of the City of Moscow

² V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

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

Hyperuricemia is a marker of the chronic renal failure development, the predictor role of which in the initiation of renal function decline was evaluated in a number of studies. In this context, the normalization of uric acid with xanthine oxidase inhibitors seems justified. Xanthine oxidase inhibitor (febuxostat) significantly slows down the rate of renal failure progression and has the protective effect, contributing to the restoration of renal function.

Key words: uric acid, hyperuricemia, chronic kidney disease, febuxostat



Министерство здравоохранения РФ
Союз реабилитологов России



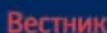
Российский конгресс
с международным участием
**ФИЗИЧЕСКАЯ
И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ
МЕДИЦИНА**

18–19 декабря 2019 г.

Место проведения:
здание правительства Москвы (ул. Новый Арбат, д. 36/9)

Подробная информация на сайте:
frm-congress.ru

Информационная поддержка:



Технический организатор:

ООО «МЦРК»
vasileva-icrk@mail.ru
8-495-637-68-98



Воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата: актуальные вопросы биологической терапии

В Сочи 13–14 апреля 2019 г. состоялся V Национальный саммит по лечению иммуновоспалительных заболеваний. Программа саммита включала научные и практические сессии, пленарные заседания, посвященные подходам к диагностике и лечению ревматических заболеваний. В рамках ревматологической сессии, организованной при поддержке компании AbbVie, ведущие российские эксперты в области ревматологии обсудили современные методы фармакотерапии с применением генно-инженерных биологических препаратов и алгоритмы ведения пациентов с различными воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

Персонализированный подход и предикторы эффективности терапии в ревматологии

Открыл сессию д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, председатель Ассоциации ревматологов России, главный внештатный специалист-ревматолог Минздрава России, профессор Евгений Львович НАСОНОВ. В начале своего выступления он отметил, что одним из наиболее существенных достижений медицины последних десятилетий стало внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), действие которых высокоспецифично и направлено на тонкие механизмы патогенеза. Поэтому применение биологической терапии в лечении

ревматических заболеваний остается перспективным. Внедрение в клиническую практику новых таргетных пероральных препаратов из класса малых молекул позволит расширить комбинированные схемы лечения с учетом фармакокинетики ГИБП.

Приходится констатировать, что методы современной терапии не всегда эффективны и безопасны. В ряде случаев у пациентов отмечается первичная неэффективность или развивается резистентность к препаратам. Для прогнозирования ответа на лечение поиск надежных предикторов продолжается.

«На наших глазах меняется парадигма лечения ревматических заболеваний, что связано не только с появлением новых препаратов, но и с пересмотром представлений о ведении пациентов с воспалительными заболеваниями», – подчеркнул профессор.

Несмотря на многочисленные исследования, достоверные биомаркеры ответа на терапию при ревматоидном артрите (РА), на которые можно было бы ориентироваться, отсутствуют, поэтому подбор вида и оценка эффективности лечения по-прежнему базируются на клинических данных. Например, при выборе терапевтической опции для пациентов старшей возрастной группы прежде всего учитывают наличие коморбидных состояний.

Как интерпретировать данные реальной клинической практики

Академик Российской академии наук, заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор Вадим Иванович МАЗУРОВ рассказал участникам сессии о значении результатов реальной клинической практики и их интерпретации.

«В нашей стране действует несколько программ клинико-эпидемиологического мониторинга ревматических заболеваний, среди которых особо следует выделить Общероссийский регистр больных артритом (ОРЕЛ), российское исследование метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов при раннем активном артрите (РЕМАРКА)», – уточнил профессор В.И. Мазуров.

Данные реальной клинической практики позволяют ответить на такие вопросы, как долговременная безопасность и эффективность, менее затратные способы лечения, безопасность у пациентов, которые обычно не включаются в рандомизированные исследования (лица старшей возрастной группы, с коморбидными заболеваниями, беременные и др.), приверженность лечению на протяжении длительного периода времени, сравнение эффектов разных



Сателлитный симпозиум компании AbbVie



Д.м.н., профессор, академик РАН
Е.Л. Насонов

лекарственных средств. Кроме того, в реальной клинической практике схемы лечения оценивают не только специалисты, но и пациенты. Преимуществом наблюдений в условиях реальной практики является возможность одновременно сравнить большое количество лечебных воздействий и обобщить большой объем данных, а также проанализировать имеющиеся коморбидные состояния. В ходе таких наблюдений могут быть получены данные, которые трудно установить в рандомизированных клинических исследованиях, например стоимость терапии или редкие нежелательные явления. Недостатками таких исследований считаются ограничения в установлении причинно-следственной



Д.м.н., профессор, академик РАН
В.И. Мазуров

связи, неоднородность используемых классификаций при оценке лечебного воздействия или исходов, невозможность учета незапланированных факторов. Докладчик отметил, что данные исследований в условиях реальной практики подтверждают тренд на снижение активности РА в эру биологической терапии. Ремиссия отмечается более чем у половины пациентов. Исследования в условиях реальной практики, например, помогают установить влияние стратегии «лечение до достижения цели» (Treat to Target – T2T) на долгосрочные исходы. В настоящее время опубликованы результаты исследований в условиях реальной клинической практики, под-



Д.м.н., профессор А.В. Гордеев

тверждающие долгосрочную эффективность оригинального адалимумаба при РА¹. Оригинальный адалимумаб демонстрирует стабильно высокие показатели эффективности на протяжении восьми лет. В то же время доказано, что у пациентов на фоне долгосрочной терапии ингибиторами интерлейкина 6 наблюдается некоторое повышение риска перфорации кишечника². В заключение профессор В.И. Мазуров подчеркнул, что исследования применения генно-инженерной биологической терапии в условиях реальной клинической практики позволяют оптимизировать подходы к ведению пациентов с ревматическими заболеваниями и во многом дополняют данные рандомизированных клинических исследований.

Тактика ведения пациентов с ревматоидным артритом после достижения ремиссии: мнения и практика

Тактике ведения пациентов с РА после достижения ремиссии посвятил свой доклад заведующий лабораторией ранних артритов Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, д.м.н., профессор Андрей Викторович ГОРДЕЕВ. Последние два десятилетия ознаменовались бурным развитием высоко-

технологичных методов диагностики и лечения ревматических заболеваний, появлением новых научно обоснованных концепций и подходов к терапии (понятия ремиссии, T2T, ГИБП, коморбидности). Наряду с этим в клинической практике некоторые вопросы остаются нерешенными. Речь, в частности, идет о раннем артрите, гипердиагностике

РА, удержании ремиссии, перелечивании, рефрактерном РА, персонифицированной терапии и мультиморбидности.

Согласно современным рекомендациям, целью лечения РА является достижение ремиссии или низкой активности заболевания. В случае достижения ремиссии встает вопрос о снижении дозы препарата или его отмене. А если на фоне терапии отсутствует клинический эффект или рассматривается концепция коморбидности, или мультиморбидности,

¹ Pappas D.A., Kremer J.M., Griffith J. et al. Long-term effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: an observational analysis from the Corrona Rheumatoid Arthritis Registry // Rheumatol. Ther. 2017. Vol. 4. № 2. P. 375–389.

² Strangfeld A., Richter A., Siegmund B. et al. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs // Ann. Rheum. Dis. 2017. Vol. 76. № 3. P. 504–510.



V Национальный саммит по лечению иммуновоспалительных заболеваний

возникает проблема выбора дальнейшей стратегии ведения пациентов.

Установлено, что частота встречаемости коморбидности в дебюте РА достигает 50%³. Кроме того, ревматоидный артрит рассматривается как фактор риска развития тяжелых коморбидных хронических состояний. Наиболее частыми из них считаются заболевания периферических сосудов, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, интерстициальные поражения легких и др.

Далее профессор затронул тему ремиссии. На сегодняшний день существует несколько видов ремиссии: клиническая, серологическая, инструментальная, иммунологическая. Инструментами для оценки активности заболевания служат индекс активности болезни (DAS 28), клинический индекс активности болезни (CDAI), упрощенный индекс активности болезни (SDAI), улучшение согласно классификационным критериям РА Американской коллегии ревматологов 20/50/70 и ответ по критериям Европейской антиревматической лиги, а также критерии ремиссии по Boolean^{4,5}. Выбор инструмента влияет на подходы к лечению. Если используются более строгие критерии ремиссии или переоценивается вклад субъективной оценки пациента, возможна избыточно агрессивная терапия. В то же время глубина ремиссии связана с лучшими долгосрочными исходами.

Именно поэтому последнее время все больше внимания привлекают вопросы оптимизации ведения больных РА. Много дискуссий вызывают вопросы мало- или безлекарственной ремиссии. Существуют различ-

ные мнения по поводу деэскалации или отмены препаратов после наступления ремиссии. В ряде опубликованных работ рассматривается концепция сокращения базисной терапии. Сокращение базисной терапии в первую очередь показано больным с очевидной ремиссией – околоремиссия по DAS 28, остаточная минимальная и ускользящая активность РА, которая продолжается не менее шести месяцев. Сначала отменяют глюкокортикостероиды, потом ГИБП, далее – базисный противовоспалительный препарат. По мнению зарубежных экспертов, сокращение базисной терапии необходимо для уменьшения риска избыточно агрессивной терапии, приводящей к развитию нежелательных явлений⁶. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что сокращение биологической терапии может приводить к безлекарственной ремиссии у пациентов с ранним артритом при разных схемах лечения с применением метотрексата и ГИБП. Однако через шесть месяцев безлекарственная ремиссия или низкая активность заболевания сохраняется только у 7–11% пациентов – в зависимости от стартовой терапии. У подавляющего большинства больных, не получавших препараты, поддерживать ремиссию в течение года не удавалось⁷.

При оценке риска потери ремиссии, низкой активности заболевания и его рентгенологического прогрессирования в случае отмены или снижения дозы ГИБП у больных РА установлено, что прекращение приема ГИБП приводило к увеличению риска тактовых, в то время как снижение дозы

ГИБП не повышало риск утраты низкой активности заболевания или его рентгенологического прогрессирования, несмотря на повышенный риск утраты ремиссии⁸.

Итак, что же делать, если больной РА достиг состояния ремиссии? На сегодняшний день считается, что уменьшение разовой дозы или удлинение интервалов между введениями – лучшее решение по сравнению с полной отменой лекарственных средств.

Среди предикторов безлекарственной ремиссии выделяют достижение устойчивых значений DAS 28 в диапазоне от 1,8 до 2,2, ранний РА, быстрый ответ на терапию базисными противоревматическими препаратами, инструментальную ремиссию (по данным ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии) и негативность в отношении антител к циклическому цитруллинированному пептиду⁶.

Если учитывать общее состояние здоровья, то ремиссии достигают не более 10% пациентов с РА. По данным отечественных авторов, однозначно ответить на вопрос, могут ли пациенты с РА самостоятельно контролировать свое состояние на том же уровне, что и врачи, сложно. Во многих случаях отсутствия ремиссии РА может объясняться наличием психологических и эмоциональных нарушений, сопутствующих заболеваний, развитием депрессии.

Подводя итог, профессор А.В. Гордеев отметил, что ведение больных РА – сложная комплексная задача, решить которую практически невозможно без реализации индивидуального подхода, без применения оптимальных схем лечения для достижения и удержания ремиссии. ☺

³ Nikiphorou E., Norton S., Carpenter L. et al. Secular changes in clinical features at presentation of rheumatoid arthritis: increase in comorbidity but improved inflammatory states // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2017. Vol. 69. № 1. P. 21–27.

⁴ Burmester G.R., Pope J.E. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis // Lancet. 2017. Vol. 389. № 10086. P. 2338–2348.

⁵ Nagy G., van Vollenhoven R.F. Sustained biologic-free and drug-free remission in rheumatoid arthritis, where are we now? // Arthritis Res. Ther. 2015. Vol. 17. ID 181.

⁶ Schett G., Emery P., Tanaka Y. et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions // Ann. Rheum. Dis. 2016. Vol. 75. № 8. P. 1428–1437.

⁷ Emery P., Burmester G.R., Bykerk V.P. et al. Re-treatment with abatacept plus methotrexate for disease flare after complete treatment withdrawal in patients with early rheumatoid arthritis: 2-year results from the AVERT study // RMD Open. 2019. Vol. 5. № 1. ID e000840.

⁸ Henaux S., Ruyssen-Witrand A., Cantagrel A. et al. Risk of losing remission, low disease activity or radiographic progression in case of bDMARD discontinuation or tapering in rheumatoid arthritis: systematic analysis of the literature and meta-analysis // Ann. Rheum. Dis. 2018. Vol. 77. № 4. P. 515–522.



МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ КОНФЕРЕНЦИИ

ХИРУРГИЧЕСКИЙ БОЛЬНОЙ

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ: FAST TRACK И НЕ ТОЛЬКО

Организаторы конференции

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

Календарь конференций

- 16 февраля** Ростов-на-Дону
- 23 марта** Пермь
- 13 апреля** Владивосток
- 25 мая** Санкт-Петербург
- 15 июня** Самара
- 5 октября** Москва
- 8 ноября** Омск
- 23 ноября** Воронеж

Основные темы

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

Конференция предназначена для специалистов различных специальностей, врачей, курирующих хирургических больных (хирурги, анестезиологи-реаниматологи, гинекологи, урологи, онкологи, травматологи, клинические фармакологи, трансфузиологи, терапевты, организаторы здравоохранения, реабилитологи)



Конгресс-оператор:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Обручева, д. 30/1, стр. 2
Тел. +7 (495) 419 08 68
Электронная почта: info@kstinterforum.ru
www.kstinterforum.ru

Подробности на сайте www.surgicalpatient.ru



Проблемы использования биосимиляров у пациентов с разными воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата в условиях реальной клинической практики



В Сочи 13–14 апреля 2019 г. состоялся V Национальный саммит по лечению иммуновоспалительных заболеваний, особое внимание на котором было уделено использованию биосимиляров в условиях реальной клинической практики. Производство и вывод биосимиляров на фармацевтический рынок стали возможными в связи с истечением срока действия патента на референтные (оригинальные) биологические препараты. Это позволит повысить доступность биопрепаратов для большего числа пациентов, а также снизить нагрузку на бюджет. Несмотря на указанные преимущества, существует ряд проблем, связанных с их применением и требующих решения.



К.м.н.
М.Ю. Фролов

Вопросы применения биоаналогов. Взгляд клинического фармаколога

Актуализировал тему лечения иммуновоспалительных заболеваний с точки зрения клинического фармаколога к.м.н., главный внештатный клинический фармаколог Волгоградской области и Южного федерального округа Максим Юрьевич ФРОЛОВ.

Выступающий акцентировал внимание слушателей на вопросах биоэквивалентности, экстраполяции и взаимозаменяемости биосимиляров, а также рассмотрел экономические вопросы их применения. Сложный многокомпонентный процесс выращивания биоло-



Сателлитный симпозиум компании AbbVie

гического продукта изначально предполагает повышенные риски модификации его структуры на каждом из этапов производства, поэтому биосимиляры не могут быть идентичны своим биологическим прототипам и должны регистрироваться в порядке, отличном от регистрации дженериков.

Еще в 2009 г. экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) были сформулированы основные принципы оценки биотерапевтических препаратов. В частности, рекомендуется соблюдать поэтапный подход для демонстрации сходства между аналогом и эталонным биотерапевтическим продуктом¹.

Ограниченность данных затрудняет оценку клинических и экономических последствий переключения на биосимиляры. Решение о возможности автоматической замены биологических лекарственных препаратов лежит вне сферы деятельности научных организаций и комитетов и является ответственностью соответствующих компетентных органов в каждой отдельно взятой стране.

По словам М.Ю. Фролова, биоэквивалентность (фармакокинетическая эквивалентность) – степень подобия фармацевтически эквивалентного лекарственного средства референтному препарату. В случае с биологическими лекарственными препаратами сходный фармакокинетический профиль не может гарантировать идентичности клинического эффекта и переносимости.

Что касается вопросов экстраполяции и взаимозаменяемости биосимиляров – это область регуляторики. Государство в лице Минздрава России, Минпромторга России, Росздравнадзора диктует, как и каким образом необходимо контролировать производство. Очевидно, что присвоение регулятором препарату статуса биосимиляра не означает его взаимозаменяемости с оригинальным продуктом. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) для признания взаимозаменяемости помимо подтверждения биосимилярности требует дополнительных данных.

Эффекты перевода между биосимилярами и их референтными препаратами изучены недостаточно. Такие исследования, как правило, были слишком непродолжительными для того, чтобы оценить возможные долговременные результаты такового². В настоящее время предпринимаются усилия для выработки стандартизированного плана такого исследования³. Не менее важен фармакоэкономический анализ. Он предусматривает сравнительную оценку двух и более методов лечения на основе учета эффективности, безопасности и стоимости.

Подводя итог, М.Ю. Фролов отметил, что решение о переводе с оригинального препарата на биосимиляр должно основываться на научных доказательствах и приниматься лечащим врачом совместно с пациентом. При разработке (пересмотре) клинических рекомендаций в отношении биологических препаратов необходимо включать в текст документов положения о нежелательности такового, особенно у пациентов с аутоиммунными заболеваниями и измененной иммунологической реактивностью.

Риски и последствия немедицинского переключения

Профессор Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Наталья Владимировна ЧИЧАСОВА представила данные о рисках и последствиях немедицинского переключения на биосимиляры.

В клинической практике встречаются случаи немедицинского переключения – замена ГИБП у пациентов с хорошей переносимостью препарата и адекватным ответом на лечение. Замена не может быть

оправдана снижением стоимости терапии или предпочтениями пациента, поскольку может повлечь за собой развитие нежелательных явлений (НЯ), снижение эффективности терапии и, как следствие, увеличение ее стоимости.

Согласно рекомендациям последних лет, выбор терапии должен базироваться на совместном решении врача и пациента. Кроме того, должны быть разработаны унифицированные методы контроля с учетом фармаконастороженности как в отношении биосимиля-



Д.м.н., профессор
Н.В. Чичасова

ров, так и в отношении оригинальных ГИБП.

Опубликованные в настоящий момент времени данные об однократ-

¹ www.who.int/biologicals/expert_committee/mAb_SBP_GL-ECBS_review_adoption-2016.10.26-11.7post_ECBS-Clean_Version.pdf.

² Ebberts H.C., Muenzberg M., Schellekens H. The safety of switching between therapeutic proteins // Expert. Opin. Biol. Ther. 2012. Vol. 12. № 11. P. 1473–1485.

³ Chow S.C., Yang L.Y., Starr A., Chiu S.T. Statistical methods for assessing interchangeability of biosimilars // Stat. Med. 2013. Vol. 32. № 3. P. 442–448.



V Национальный саммит по лечению иммуновоспалительных заболеваний

Появление множества биосимиляров обуславливает возникновение комплекса сценариев мультипереключений – до четырех переключений в ходе терапии. Это может привести к непредвиденным клиническим ситуациям, обусловленным реакцией иммунной системы

ном немедицинском переключении с оригинального ГИБП на биосимилар нельзя считать в полной мере убедительными и однозначными, поскольку такие исследования не учитывают весь необходимый комплекс параметров (влияние немедицинского переключения на эффективность, безопасность, иммуногенность). Появление множества новых биосимиляров обуславливает возникновение комплекса сценариев мультипереключений – до четырех переключений в ходе терапии⁴. Это может привести к непредвиденным клиническим ситуациям, обусловленным реакцией иммунной системы. Известно, что антигены индуцируют начальный иммунный ответ. При постоянном поступлении антигенов формируется статус иммунологической толерантности, В- и Т-клетки не активизируются. Напротив, интермиттирующее поступление антигена (или эпитопа) ведет к бустерному эффекту, схожему с иммунным ответом при вакцинации и ревакцинации. К сожалению, использование даже самых современных аналитических методов не позволяет в полной мере предсказать биологические свойст-

ва препаратов. Иммунная система распознает минимальные изменения в продуктах, не выявляемые аналитическими методами. Она может реагировать на поступление в организм биологических препаратов с модифицированной структурой (биосимиляров), что неизбежно приведет к снижению эффективности лечения, развитию нежелательных реакций и т.д.

Кроме того, в настоящее время наблюдается недостаток научно выверенных данных, на которые можно было бы опираться при обосновании безопасности и эффективности немедицинского переключения. Согласно данным систематического обзора рандомизированных клинических исследований и реальной клинической практики, нет ни одного рандомизированного клинического исследования, в котором бы пациентов переводили с оригинального препарата на биосимилар и которое бы соответствовало ключевым требованиям к дизайну надежного исследования переключения терапии. Частота отмены препарата в 91 исследовании (98 публикаций) широко варьировалась. Поэтому необходимы дальнейшие исследования эффективности, безопасности и иммуногенности препаратов у пациентов с множественными переключениями между различными биосимилярами и оригинальным препаратом. По мнению исследователей, эти данные должны быть получены в хорошо контролируемых клинических исследованиях⁵.

Метаанализ наблюдательных исследований по оценке частоты случаев прекращения приема биосимилара и возврата к предыдущей схеме лечения у пациентов с переключением по немедицинским показаниям

продемонстрировал, что через год после немедицинского переключения терапию прекращали 21% пациентов, возвращались к терапии оригинальным ГИБП – 14%. Общая частота случаев возврата к терапии оригинальным препаратом среди пациентов, прекративших терапию, составила 62%⁶.

Подходы к автоматической замене на биосимилар находятся на стадии формирования, единой позиции по данному вопросу не существует. Так, по мнению экспертов FDA, биоаналогичность – не означает взаимозаменяемость. Продукт с доказанной взаимозаменяемостью может быть заменен без участия врача, однако биологический препарат должен быть сначала одобрен^{7, 8}. Специалисты Европейского агентства лекарственных средств отмечают, что, поскольку биосимиляры и оригинальные биологические продукты являются подобными, но не идентичными, решение о лечении пациента оригинальным препаратом или биосимиларом должно приниматься на основании заключения врача⁹. Эксперты ВОЗ считают, что разрешение об автоматическом замещении оригинальных биологических средств биоподобными должно приниматься на национальном уровне с учетом безопасности лекарственного средства или группы препаратов. В целом есть понимание, что решение о взаимозаменяемости должно быть основано на результатах адекватно спланированных стандартизованных исследований и данных клинической практики.

Согласно предварительным рекомендациям Ассоциации ревматологов России, биоаналоги ГИБП не являются дженериками оригинальных ГИБП, поэтому они не могут подде-

⁴ Dörner T, Kay J. Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt // Nat. Rev. Rheumatol. 2015. Vol. 11. № 12. P. 713–724.

⁵ Numan S., Faccin F. Non-medical switching from originator tumor necrosis factor inhibitors to their biosimilars: systematic review of randomized controlled trials and real-world studies // Adv. Ther. 2018. Vol. 35. № 9. P. 1295–1332.

⁶ Abstract for the 14th Congress of ECCO – Inflammatory Bowel Diseases 2019. Copenhagen, Denmark, 2019 // www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstract-s.html.

⁷ www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidance/ucm290967.htm.

⁸ www.ncsl.org/research/health/state-laws-and-legalisation-related-to-biologic-medications-and-substitution-of-biosimilars.aspx.

⁹ European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products) (EMA/74562/2006) // www.emea.europa.eu/pdfs/human/pcwp/7456206en.pdf. Accessed 29 October 2007.



Сателлитный симпозиум компании AbbVie

жать автоматической замене. Замена препаратов может осуществляться только на основе консенсуса лечащего врача и пациента. Поскольку проблема безопасности в равной степени актуальна как для оригинального препарата, так и для его биоаналога,

необходимо развитие специальной системы фармаконадзора в рамках национального регистра.

В заключение профессор Н.В. Чичасова подчеркнула, что сегодня нет однозначного подтверждения взаимозаменяемости

биосимиляров и оригинальных препаратов. Возможности взаимозаменяемости должны рассматриваться в каждом отдельном случае с учетом данных рандомизированных клинических исследований и реальной клинической практики.

Нормативное регулирование и описание лекарственных препаратов для госзакупок

Тему продолжил главный консультант Института конкурсных технологий, к.э.н. Константин Алексеевич ПЕРОВ. Его выступление было посвящено нормативному регулированию и практике описания лекарственных препаратов для целей госзакупок.

Один из наиболее острых вопросов, влияющих на результат обеспечения лекарственными препаратами, – техническое задание. Заказчики должны использовать так называемый каталог товаров, работ и услуг (КТРУ). Наименование объекта закупки указывается в соответствии с КТРУ. Порядок формирования и ведения в единой информационной системе КТРУ, а также правила использования установлены постановлением Правительства РФ от 08.02.2017 № 145. В КТРУ позиция по лекарственному препарату формируется из трех компонентов: МНН, форма и дозировка. Например, адалимумаб в дозировках 40 мг/0,8 мл и 40 мг/0,4 мл будет располагаться на разных позициях КТРУ. Описание выглядит следующим образом: «МНН: адалимумаб лекарственная форма: раствор для подкожного

введения, дозировка: 40 мг/0,4 мл (100 мг/мл)».

В документации о закупке заказчики указывают лекарственную форму препарата, включая эквивалентные лекарственные формы, за исключением описания лекарственной формы и ее характеристик, содержащихся в инструкциях по применению лекарственных препаратов и указывающих на конкретного производителя (например, цвет, форма, вкус). Однако действующим законодательством понятие «эквивалентная лекарственная форма» не определено. Что касается взаимозаменяемости, в Федеральном законе от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» представлены критерии взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Кроме того, есть постановление Правительства РФ о порядке определения взаимозаменяемости. Один из критериев взаимозаменяемости – эквивалентность лекарственных форм, то есть если лекарственные препараты взаимозаменяемы, то их лекарственные формы эквивалентны. То же самое в отношении дозировки. Так, лекарствен-



К.э.н.
К.А. Перов

ный препарат с МНН адалимумаб в дозировке 40 мг/0,8 мл не признается взаимозаменяемым с препаратом в дозировке 40 мг/0,4 мл, но их лекарственная форма совпадает. Это очень весомый аргумент в пользу возможности указания конкретной дозировки лекарственного препарата, требуемого в реальной клинической практике.

Заканчивая выступление, К.А. Перов подчеркнул, что особые требования и ограничения законодательства, предъявляемые к участникам и заказчикам при проведении закупки лекарственных средств, должны быть известны медицинским работникам. Это будет способствовать своевременному обеспечению препаратами пациентов.

Позиция медицинского сообщества в отношении автозамены оригинального препарата на биоаналог по немедицинским причинам

Ведущий сотрудник Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, к.м.н. Татьяна Васильевна ДУБИНИНА представила слушателям итоги совещания профильной комиссии Экспертного совета Министерства здравоохранения РФ по специальности «ревматология», прошедшего 23 марта

2019 г. под председательством академика Российской академии наук Е.Л. Насонова. В рамках совещания были рассмотрены вопросы эффективности, взаимозаменяемости и безопасности биосимиляров.

Повышение доступности инновационной терапии является одной из приоритетных задач здравоохранения во всех странах, что находит под-



К.м.н.
Т.В. Дубинина



V Национальный саммит по лечению иммуновоспалительных заболеваний

тверждение в поддержке разработки и внедрения в клиническую практику биосимиляров. Очевидно, что применение биосимиляров должно базироваться на доказанной эффективности, безопасности и ожидаемой иммуногенности, а риски переключения с оригинального препарата на биосимиляр – тщательно изучены.

Общепризнанно, что смена биологической терапии должна происходить по медицинским показаниям и привести к положительным эффектам. В европейских странах препарат для лечения ревматических заболеваний определяет врач. При этом учитываются возможные последствия экстраполяции показаний или замены препарата, исходя из индивидуальных особенностей пациента, течения заболевания, проявлений иммуногенности и истории лекарственных назначений. Позиция Ассоциации ревматологов России в отношении применения биосимиляров ГИБП сводится к тому, чтобы избежать необоснованных переключений и/или автозамен оригинального препарата на биосимиляр или с одного биосимиляра на другой, особенно у так называемых стабильных пациен-

тов – пациентов, достигших ремиссии заболевания или устойчивого клинического ответа на терапию.

Согласно руководствам ВОЗ, FDA, Европейского медицинского агентства, экстраполяция одного показания, в отношении которого проведено сравнительное клиническое исследование, на все показания, зарегистрированные для оригинального ГИБП, возможна лишь при наличии исчерпывающего обоснования. Если производитель биосимиляра намерен экстраполировать данные об эффективности и иммуногенности на другие зарегистрированные показания оригинального биологического препарата, ему следует изучить иммуногенность именно в этой популяции пациентов.

По большинству решений, принятых в ходе совещания профильной комиссии Экспертного совета Министерства здравоохранения РФ по специальности «ревматология» по вопросам современных требований к исследованию биосимиляров моноклональных антител (протокол № 17 от 22.10.2016), позиция не изменилась. По общему мнению членов профильной комиссии, эффективность и безопасность лечения, а не только

экономическая целесообразность, должны быть определяющими при назначении ГИБП (оригинального или биосимиляра). Использование биосимиляра ГИБП наиболее оправданно у пациентов, ранее не получавших ГИБП. Маркировка биосимиляров ГИБП должна отличаться от маркировки оригинальных ГИБП. Кроме того, не следует использовать МНН препарата и (или) активной субстанции оригинального ГИБП, не допускается автоматическая замена оригинального ГИБП на его биосимиляр. Замена препаратов может осуществляться только на основании консенсуса лечащего врача и пациента. В случае необходимости каждое показание, зарегистрированное для оригинального (референтного) ГИБП, следует подтверждать в специально спланированных рандомизированных клинических исследованиях, в которых бы сравнивались биосимиляр и оригинальный препарат.

По словам докладчика, только активная позиция медицинского сообщества будет способствовать дальнейшему развитию ревматологии не только как науки, но и как специальности.



К.м.н.
И.Н. Щендригин

Продолжил дискуссию на тему недопустимости автоматической замены оригинального препарата на его биосимиляр по немедицинским причинам руководитель ревматологического центра Ставропольской краевой клинической больницы, к.м.н., доцент Иван Николаевич ЩЕНДРИГИН. Выступающий от-

Обоснование недопустимости замены оригинального препарата на биоаналог по немедицинским причинам

метил, что в реальной клинической практике ревматологам приходится руководствоваться имеющимися нормативными документами. К сожалению, в современных рекомендациях и законодательных актах вопросам замены оригинального лекарственного средства на биосимиляр не уделено должного внимания. Недостаточно разработаны критерии оценки эффективности и безопасности биосимиляров. Наиболее часто немедицинские переключения ассоциированы с развитием НЯ и осложнений.

В реальной клинической практике основным инструментом контроля эффекта переключения с оригинального препарата на биосимиляр является непрерывный

аудит серьезных НЯ. При этом решение о дальнейшей стратегии лечения требуется принимать быстро. После получения сообщения о серьезном НЯ, возникшем на фоне применения биосимиляра, врачебная комиссия должна дать заключение о возможном назначении лекарственного средства по торговому наименованию.

Поскольку немедицинское переключение – очевидный и всевозрастающий фактор, оказывающий влияние на эффективность лечения пациентов с ревматическими заболеваниями, необходима законодательная инициатива, направленная на ограничение немедицинского переключения у стабильных пациентов. ☺



18–19 октября 2019, Москва
Azimut Отель Олимпик

КИНК 2019

VI КУРС

по лечению критической ишемии нижних конечностей

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Эндovasкулярные, открытые и гибридные реваскуляризирующие вмешательства у пациентов с критической ишемией нижних конечностей (КИНК) и синдромом диабетической стопы (СДС)
- Лечение ран и трофических язв у пациентов с КИНК и СДС
- Лекарственная терапия сахарного диабета, ишемической болезни сердца и почечной недостаточности у пациентов с КИНК
- Реабилитация пациентов после сосудистых вмешательств и лечение перемежающейся хромоты
- Опции высокотехнологичного оборудования для периферических сосудистых вмешательств
- Лучевая диагностика поражений сосудистого русла у пациентов с КИНК
- Мультидисциплинарный подход к лечению пациентов с КИНК

Организаторы



Сеченовский
Университет



Контакты

Светлана Князева / тел. +7(495) 646-01-55, доб. 116 /
e-mail: kink@ctogroup.ru

www.kink-conference.ru



Выбор терапии у пациентов со спондилоартритом

В рамках V Национального междисциплинарного саммита по лечению иммуновоспалительных заболеваний (13–14 апреля 2019 г.) состоялись дебаты по вопросам терапии спондилоартритов и сочетанных патологий. Мероприятие проходило под председательством заведующей лабораторией медико-социальных проблем в ревматологии Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, к.м.н. Татьяны Васильевны ДУБИНИНОЙ и профессора кафедры ревматологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, главного внештатного ревматолога Департамента здравоохранения города Москвы, главного врача Европейского медицинского центра, д.м.н. Евгения Валерьевича ЖИЛЯЕВА. Выступающие ответили на вопросы о методах диагностики и терапии спондилоартритов, обсудили перспективы использования генно-инженерных биологических препаратов в лечении больных псориазическим артритом. Особое внимание было уделено поиску путей оптимизации ведения пациентов со спондилоартритами в российской клинической практике.

Открыла дискуссию д.м.н., профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Инна Зурабиевна ГАЙДУКОВА сообщением о многосиндромности при спондилоартритах (СПА) и алгоритме действия ревматологов.

Спондилоартриты – группа хронических воспалительных заболеваний позвоночника, суставов, энтезисов, характеризующаяся общими клиническими, рентгенологическими и генетическими особенностями. Согласно современным представлениям, СПА следует рассматривать не как одну болезнь, а как ассоциацию патологий. Формируется своеобразная мозаичная картина, фрагментами которой являются псориазический артрит, псориаз, анкилозирующий спонди-

лит, реактивные артриты, неинфекционные увеиты, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и др. Установлено, что фактор некроза опухоли (ФНО) альфа вовлечен в патогенез синовитов, энтезисов, деструкции кости и ВЗК при СПА¹. Кроме того, данный цитокин участвует в развитии синовитов, деструкции кости при псориазическом артрите².

Измененный HLA-B27 запускает гиперпродукцию ингибитора ФНО, а также других цитокинов и хемокинов посредством взаимодействия с KIR3DL2 или повышения уровня интерлейкина (ИЛ) 23. Известно, что ИЛ-23 вовлечен в патогенез энтезисов, ИЛ-17 – энтезисов, синовитов, костной деструкции и воспалительных заболеваний кишечника. Однако уровни этих цитокинов напрямую не коррелируют с активностью заболевания.

В исследовании SpACE с помощью капсульной эндовидеоскопии удалось обнаружить воспали-

ние в тонкой кишке, аналогичное воспалению при болезни Крона, у 42,2% пациентов с СПА. При этом риск ВЗК возрастал с увеличением длительности СПА. Терапию изменили у 65% пациентов, инициировали ингибитором ФНО-альфа – у 43,5%³.

Повышенный уровень сывороточного кальпротектина и С-реактивного белка – независимый признак микроскопического воспаления в кишечнике. Значения фекального кальпротектина также значительно увеличены у пациентов с микроскопическим воспалением кишечника⁴.

Наличие воспалительного процесса в кишечнике предопределяет ответ на лечение ингибиторами ФНО. Так, пациенты с аксиальным СПА и воспалительными изменениями в биоптатах лучше отвечали на терапию ингибитором ФНО-альфа, чем пациенты с нормальной гистологической картиной кишечника⁵.

¹ Taurog J.D., Chhabra A., Colbert R.A. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 374. № 26. P. 2563–2574.

² Chimenti M.S., Ballanti E., Perricone C. et al. Immunomodulation in psoriatic arthritis: focus on cellular and molecular pathways // Autoimmun. Rev. 2013. Vol. 12. № 5. P. 599–606.

³ Kopylov U., Starr M., Watts C. et al. Detection of Crohn disease in patients with spondyloarthropathy: the SpACE capsule study // Rheumatol. 2018. Vol. 45. № 4. P. 498–505.

⁴ Cyfers H., Varkas G., Beeckman S. et al. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2016. Vol. 75. № 7. P. 1357–1362.

⁵ Cyfers H., Varkas G., van Den Bosch F., Elewaut D. Microscopic bowel inflammation in spondyloarthritis as a baseline predictor of anti-TNF response // ACR/ARHP Annual Meeting, 2015. Abstr. 2060 // acrabstracts.org/abstract/microscopic-bowel-inflammation-in-spondyloarthritis-as-a-baseline-predictor-of-anti-tnf-response/.



Сателлитный симпозиум компании AbbVie



Д.м.н., профессор И.З. Гайдукова



Д.м.н., профессор Г.В. Лукина



К.м.н. И.Н. Шендригин

Ингибиторы ФНО-альфа различаются эффективностью в отношении ВЗК. Установлено, что частота обострений ВЗК значительно сокращалась на фоне терапии адалимумабом⁶.

Адалимумаб (Хумира®) показан при ревматоидном артрите (РА), псориатическом артрите, анкилозирующем спондилите, болезни Крона, болезни Бехчета, язвенном колите, псориазе, ювенильном идиопатическом артрите, гнойном гидрадените, ювенильном артрите, ассоциированном с энтезитом, неинфекционных увеитах⁷.

Таким образом, многосиндромность – характерная черта клинической манифестации СпА. Результаты обследования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и лабораторного скрининга важны для принятия терапевтических решений. При подозрении на вовлечение в воспалительный процесс ЖКТ предпочтение следует

отдавать ингибиторам ФНО-альфа как препаратам первой линии биологической терапии.

Продолжила тему заведующая научно-исследовательским отделом ревматологии Московского клинического научного центра, руководитель лаборатории клинической фармакологии Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, д.м.н., профессор Галина Викторовна ЛУКИНА сообщением о связи СпА с ВЗК.

Наиболее распространенными внескелетными проявлениями анкилозирующего СпА являются увеит и ВЗК⁸.

В исследованиях последних лет доказано, что воспаление кишечника является прогностически неблагоприятным фактором у пациентов с СпА. Хроническое воспаление кишечника ассоциируется с повышенным риском прогрессирования СпА до анкилозирующего, развития болезни Крона⁹

и более выраженным костно-мозговым отеком тазово-подвздошных сочленений¹⁰.

На сегодняшний день клинические, генетические, гистопатологические и иммунологические данные свидетельствуют в пользу того, что СпА и болезнь Крона – разные фенотипические проявления общего иммунопосредованного заболевания¹¹.

В то же время связь между СпА и ВЗК не подтверждена, широко признается общая роль в их патогенезе микробиоты и генетических факторов¹². Распространенность проявлений со стороны ЖКТ у пациентов с СпА варьируется. В 50–60% случаев выявляется микроскопическое воспаление, 25–49% – субклиническое, в 1–10% случаев – болезнь Крона или язвенный колит^{13, 14}. По другим данным, ВЗК встречаются у 10% больных с анкилозирующим СпА^{15, 16}. Субклиническое воспаление слизис-

⁶ Gao X., Wendling D., Botteman M.F. et al. Clinical and economic burden of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis patients treated with anti-tumor necrosis factor agents // J. Med. Econ. 2012. Vol. 15. № 6. P. 1054–1063.

⁷ Инструкция по медицинскому применению препарата Хумира // www.rlsnet.ru/tn_index_id_36250.htm.

⁸ Rudwaleit M., van der Heijde D., Landewé R. et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. № 1. P. 25–31.

⁹ Cyper H., Van Praet L., Varkas G., Elewaut D. Relevance of the gut/joint axis for the management of spondyloarthritis in daily clinical practice // Curr. Opin. Rheumatol. 2014. Vol. 26. № 4. P. 371–376.

¹⁰ Van Praet L., Jans L., Carron P. et al. Degree of bone marrow oedema in sacroiliac joints of patients with axial spondyloarthritis is linked to gut inflammation and male sex: results from the GIANT cohort // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 6. P. 1186–1189.

¹¹ Mielants H., De Keyser F., Baeten D., Van den Bosch F. Gut inflammation in the spondyloarthropathies // Curr. Rheumatol. Rep. 2005. Vol. 7. № 3. P. 188–194.

¹² Jacques P., Elewaut D. Mucosal joint expedition: linking gut inflammation to arthritis // Immunol. 2008. Vol. 1. № 5. P. 364–371.

¹³ 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.

¹⁴ Boonen A., van der Linden S.M. The burden of ankylosing spondylitis // J. Rheumatol. Suppl. 2006. Vol. 78. P. 4–11.

¹⁵ Rudwaleit M., Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease // Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2006. Vol. 20. № 3. P. 451–471.

¹⁶ De Winter J.J., van Mens L.J., van der Heijde D. et al. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis // Arthritis Res. Ther. 2016. Vol. 18. ID 196.



V Национальный саммит по лечению иммуновоспалительных заболеваний

той оболочки кишечника обнаружено у 49% пациентов с анкилозирующим СпА¹⁷. С анкилозирующим СпА и субклиническим воспалением кишечника ассоциировано развитие переднего увеита¹⁸.

Среди внекишечных проявлений, связанных с болезнью Крона, наиболее часто встречаются олигоартикулярный асимметричный артрит, узловая эритема, афтозные язвы полости рта и эписклерит. К внекишечным проявлениям, которые не связаны с активностью болезни Крона, относятся гангренозная пиодермия, увеит, осевая артропатия, полиартикулярный симметричный артрит и первичный склерозирующий холангит.

Результаты многочисленных исследований доказали, что артропатии у пациентов с ВЗК – фактор, указывающий на предрасположенность к развитию новых внекишечных проявлений¹⁹.

В качестве диагностического маркера активности ВЗК предлагается использовать уровень фекального кальпротектина. Чувствительность данного метода составляет 79%, специфичность – 67%.

У пациентов с СпА и ВЗК следует использовать препараты, которые потенциально эффективны при сочетанной патологии.

Подводя итог, профессор Г.В. Лукина отметила, что СпА может предшествовать развитию ВЗК, в ряде случаев воспаление кишечника может проте-

вать бессимптомно. При подозрении на ВЗК пациентов с СпА необходимо как можно раньше направить на соответствующее обследование и консультацию к специалисту.

Руководитель ревматологического центра Ставропольской краевой клинической больницы, к.м.н., доцент Иван Николаевич ЩЕНДРИГИН подробно рассказал о ведении пациентов с активным СпА и высоким риском рентгенологического прогрессирования. Выступающий подчеркнул, что на сегодняшний день активно изучаются факторы риска прогрессирования СпА. При этом показатели рентгенологического прогрессирования могут значительно варьировать у разных пациентов. Минимальный интервал для оценки рентгенологического прогрессирования при анкилозирующем СпА составляет два года²⁰.

Установлено, что степень рентгенологического прогрессирования на фоне терапии ингибиторами ФНО зависит от активности анкилозирующего СпА, наименьшая вероятность прогрессирования наблюдается у пациентов с неактивным заболеванием²¹.

Для замедления рентгенологического прогрессирования важны ранняя диагностика и своевременное начало лечения, непрерывная длительная терапия ингибиторами ФНО²².

Доказано, что применение в течение двух лет ингибиторов ФНО, в том числе адалимумаба, у пациентов

с анкилозирующим СпА способствовало снижению риска рентгенологического прогрессирования на 50%²³. Анализ данных другого исследования показал, что раннее начало терапии ингибиторами ФНО-альфа коррелировало с более медленной скоростью рентгенологического прогрессирования²⁴. Кроме того, отмечено замедление рентгенологического прогрессирования у пациентов с анкилозирующим СпА, начавших лечение ингибитором ФНО-альфа в течение пяти лет от выявления патологии, по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию или ингибиторы ФНО-альфа через десять лет и более после установления диагноза²⁵.

Согласно европейским рекомендациям по лечению анкилозирующего СпА, ингибиторы ФНО строго рекомендованы в качестве терапии первой линии активного СпА при недостаточной эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов. Для терапии анкилозирующего СпА и увеита или ВЗК предпочтение следует отдавать ингибиторам ФНО.

Таким образом, современные подходы к лечению СпА с акцентом на биологическую терапию, в частности на препарат адалимумаб (Хумира®), позволяют замедлить рентгенологическое прогрессирование заболевания, снизить риск развития обострений и повысить качество жизни пациентов. ☺

¹⁷ Van Praet L., Jacques P., Van den Bosch F., Elewaut D. The transition of acute to chronic bowel inflammation in spondyloarthritis // Nat. Rev. Rheumatol. 2012. Vol. 8. № 5. P. 288–295.

¹⁸ Mielants H., Veys E.M., Verbraeken H. et al. HLA-B27 positive idiopathic acute anterior uveitis: a unique manifestation of subclinical gut inflammation // J. Rheumatol. 1990. Vol. 17. № 6. P. 841–842.

¹⁹ Orchard T.R., Chua C.N., Ahmad T. et al. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes // Gastroenterology. 2002. Vol. 123. № 3. P. 714–718.

²⁰ 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.

²¹ 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.

²² Poddubnyy D., Haibel H., Listing J. et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis // Arthritis Rheum. 2012. Vol. 64. № 5. P. 1388–1398.

²³ Van der Heijde D., Salonen D., Weissman B.N. et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years // Arthritis Res. Ther. 2009. Vol. 11. № 4. ID R127.

²⁴ 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.

²⁵ Maksymowych W., Zheng Y., Wichuk S. et al. The effect of TNF inhibition on radiographic progression in ankylosing spondylitis: an observational cohort study of 374 patients // ACR/ARHP Annual Meeting. 2015. Abstr. 975 // acrabstracts.org/abstract/the-effect-of-tnf-inhibition-on-radiographic-progression-in-ankylosing-spondylitis-an-observational-cohort-study-of-374-patients/.

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 p55 и p75 рецепторами к 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 анкилозирующий спондилит. • Тяжелый 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 псориатический артрит (в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими базисными противовоспалительными препаратами). • Хронический бляшечный псориаз (среднетяжелый и тяжелой степени), псориаз ногтей, когда показана системная терапия. • Активный гнойный гидраденит (аспе inversa) средней или тяжелой степени тяжести у взрослых пациентов при отсутствии адекватного ответа на стандартную системную терапию. • 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. • 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. • Неинфекционный увеит (промежуточный, задний и панuveит) у взрослых при неадекватном ответе на терапию глюкокортикостероидами, а также когда терапия глюкокортикостероидами противопоказана. • Болезнь Бехчета (интестинальная форма) у пациентов при отсутствии адекватного ответа на стандартную терапию. • Детский ювенильный идиопатический артрит у пациентов от 2 лет в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом. • Активный энтезит-ассоциированный артрит у пациентов в возрасте от 6 лет и старше при отсутствии адекватного ответа на терапию стандартными препаратами или их непереносимости. • Хронический бляшечный псориаз (тяжелой степени) у детей с 4 лет при неадекватном ответе на местную терапию или фототерапию, а также у пациентов, которым местная терапия и фототерапия противопоказаны. • Болезнь Крона (среднетяжелой или тяжелой степени) у пациентов от 6 лет и старше при неадекватном ответе на традиционную терапию (включая полное энтеральное питание и глюкокортикостероиды и/или иммуносупрессоры), а также непереносимости или противопоказаниях к традиционной терапии. • Неинфекционный передний увеит у детей от 2 лет при неадекватном ответе на стандартную терапию или когда стандартная терапия не подходит таким пациентам. • Активный гнойный гидраденит (аспе inversa) средней или тяжелой степени тяжести у детей от 12 лет при отсутствии адекватного ответа на стандартную системную терапию. **Противопоказания:** • Гиперчувствительность к адалимумабу или любому его вспомогательному компоненту. • 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), пациентов от 6 лет с активным энтезит-ассоциированным артритом, пациентов от 4 лет с хроническим бляшечным псориазом, пациентов от 12 лет с активным гнойным ги-

драденитом, пациентов от 2 лет с неинфекционным передним увеитом). • Инфекционные заболевания, в том числе туберкулез. • Совместный прием с антагонистами ФНО или другими генно-инженерными биологическими противовоспалительными препаратами (например, анакинра и абатацепт). • Сердечная недостаточность средней тяжести или тяжелой степени (III/IV функциональный класс по классификации NYHA). **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 псориатическим артритом, принимавших 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 и абатацептом. **Особые указания:** В случае развития любых инфекций (в том числе оппортунистических), туберкулеза, реактивной гепатита В, неврологических осложнений, аллергических реакций, подавления иммунитета, появления злокачественных новообразований и лимфолифферативных нарушений, отклонения гематологических показателей от нормы, развития хронической сердечной недостаточности, развития аутоиммунных процессов на фоне применения препарата Хумира® см. особые указания в полной инструкции по применению, в том числе и рекомендации по применению у особых групп пациентов. **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 $< 1/10$). Очень часто: инфекции дыхательных путей (включая инфекции верхних и нижних дыхательных путей, пневмонию, синусит, фарингит, назофарингит и вирусную пневмонию, вызванную герпесом); лейкопения (включая нейтропению и агранулоцитоз), анемия; повышение концентрации липидов; головная боль; тошнота, рвота, боль в животе, повышенный уровень печеночных ферментов; сыпь (в т.ч. экфолиативная); костно-мышечные боли; реакции в месте инъекции (включая эритему). Часто: системные инфекции (в том числе сепсис, кандидоз и грипп), кишечные инфекции (включая вирусный гастроэнтерит), инфекции кожи и мягких тканей (включая паронихии, флегмона, импетиго, некротизирующий фасциит и опоясывающую лишаи), ушные инфекции, инфекции полости рта (в том числе простой герпес, герпетическое поражение слизистой оболочки полости рта и зубные инфекции) и др. Более подробная информация об особых указаниях, побочном действии при применении препарата Хумира® у пациентов приведена в полной инструкции по применению. **Форма выпуска:** раствор для подкожного введения 40 мг/0,4 мл. Условия хранения: при температуре от 2 до 8 °C в защищенном от света месте. Не замораживать. При необходимости (например, во время путешествия), препарат Хумира® допускается хранить при комнатной температуре (до 25°C) в защищенном от света месте не более 14 дней. **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 «Эббвиз», 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://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>>. Доступ от 20.08.2019

**Хумира® 40 мг/0,4 мл. Инструкция по медицинскому применению; Nash P. et al. Rheumatol Ther (2016) 3:257–270.



Второе поколение ингибиторов рецепторов интерлейкина 6 – новая веха в ревматологии

Последние годы особое внимание уделяется роли интерлейкина 6 в развитии аутоиммунного хронического воспаления при ревматоидном артрите и, следовательно, возможностям применения препаратов, блокирующих его активность. Рассмотрению данных вопросов был посвящен симпозиум «Второе поколение ингибиторов рецепторов интерлейкина 6 – новая веха в ревматологии», организованный при поддержке компании «Санofi». Симпозиум состоялся в рамках Общероссийского конгресса с международным участием «Проблемы аутоиммунитета и воспаления в ревматологии» (Москва, 31 мая 2019 г.).

Д.м.н., профессор,
академик РАН
Е.Л. Насонов



Роль интерлейкина 6 в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний

внештатного специалиста-ревматолога Министерства здравоохранения РФ, д.м.н., профессора, академика Российской академии наук Евгения Львовича НАСОНОВА, в настоящее время опубликовано много работ, посвященных роли ИЛ-6 в развитии инфекций, иммунометаболических нарушений, заболеваний нейроэндокринной системы, появлении новообразований, воспаления, в том числе при ревматоидном артрите (РА). В 2018 г. вышли в свет работы, в которых рассмотрены сигнальные системы, характерные для цитокинов семейства интерлейкина 6^{1,2}.

Сделав краткий экскурс в историю, выступающий отметил, что у истоков изучения ИЛ-6 стояли японские исследователи. В 1982–1988 гг. им удалось клонировать ИЛ-6 и продемонстрировать эффективность моноклонально-

го антитела (мАТ) к рецептору ИЛ-6 при коллагеновом артрите. В 2000 г. появились работы о применении мАТ к рецептору ИЛ-6 при болезни Кастлемана. В 2009–2011 гг. данные зарубежных и российских исследований послужили основанием для регистрации ингибитора к рецептору ИЛ-6, препарата тоцилизумаб, для лечения пациентов с РА в США, Европе и России. 2018 г. ознаменовался регистрацией препарата сарилумаб – ингибитора к рецептору ИЛ-6 второго поколения. Установлено, что в отличие от ИЛ-11, ИЛ-27, ИЛ-31, цилиарного нейротрофического фактора, кардиотрофина 1, онкостатина М, которые оказывают достаточно таргетное влияние на определенные органы и системы, ИЛ-6 глобально воздействует на организм. Он способен активировать гены-мишени, участвующие в процессах диффе-

¹ Garbers C., Heink S., Korn T., Rose-John S. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine // Nat. Rev. Drug Discov. 2018. Vol. 17. № 6. P. 395–412.

² Jones S.A., Jenkins B.J. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer // Nat. Rev. Immunol. 2018. Vol. 18. № 12. P. 773–789.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

ренцировки, выживаемости, апоптоза и пролиферации клеток. Кроме того, он может действовать и как провоспалительный, и как противовоспалительный цитокин, стимулируя продукцию белков острой фазы и в то же время регулируя воспалительный ответ. Одной из отличительных особенностей данного цитокина, обеспечивающей широкий спектр его эффектов, также является специфическая система передачи сигнала – классический путь сигнализации, обусловленный связыванием ИЛ-6 с мембранным рецептором, и транс-сигнализация. В осуществлении альтернативного транс-сигнального пути участвуют растворимые рецепторы ИЛ-6. Связывание растворимого рецептора с ИЛ-6 приводит к образованию комплекса, который способен связываться с молекулой gp130 и индуцировать передачу сигнала в клетках, не экспрессирующих мембранный рецептор ИЛ-6. Оба пути сигнализации приводят к активации JAK (Janus Kinase) – тирозинкиназы, вызывающей рекрутирование и фосфорилирование латентных факторов транскрипции STAT-1 и STAT-3 (Signal Transducers Activators Transcription), регулирующих синтез широкого спектра

провоспалительных медиаторов. Полагают, что транс-сигнализация ИЛ-6, связанная с экспрессией gp130, лежит в основе патогенных, провоспалительных эффектов ИЛ-6, в то время как классическая сигнализация в большей степени обеспечивает регуляцию гомеостаза, метаболизм липидов, целостность эпителиального барьера. Согласно современным представлениям, патологическая активация и экспансия Th17-клеток играют ведущую роль в развитии РА. Интерлейкин 6 является одним из цитокинов, который участвует в активации Th17-клеток. Образование патогенных Th17-клеток может быть связано с ИЛ-6-зависимой транспрезентацией именно за счет взаимодействия дендритных клеток. Этот механизм требует дальнейшего изучения. В глобальном плане патогенетическое значение ИЛ-6 очень велико. Интерлейкин 6, продуцируемый различными типами лимфоидных и нелимфоидных клеток, участвует в таких физиологических процессах, как миграция и активация Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, остеокластов, повышение концентрации белков острой фазы воспаления.

Интерлейкин 6 стимулирует рост гепатоцитов и продукцию гепсидина, вносящего значимый вклад в развитие анемии хронического воспаления, заболевания, которое очень часто выявляется у больных РА. Кроме того, ИЛ-6 влияет на адаптивный иммунитет. Как было отмечено ранее, данный цитокин способствует пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов в зрелые плазматические клетки, секретирующие аутоантитела и иммуноглобулины, которые оказывают воздействие на плазмобласты. ИЛ-6 способствует подавлению экспансии Т-регуляторных клеток. Патологические нарушения этих клеточных популяций рассматриваются в качестве ключевых в формировании хронического воспаления и аутоиммунитета при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. «В настоящее время ингибиторы рецепторов ИЛ-6 заняли достойное место в лечении ревматоидного артрита. Следующий шаг – расширение показаний к их применению, в частности при ревматической полимиалгии, гигантоклеточном артериите», – пояснил академик Е.Л. Насонов, завершая выступление.

Мультиморбидный пациент в практике ревматолога

Как отметил руководитель отдела ревматологии и прикладных исследований университета Кардифа в Великобритании, доктор медицины, профессор Эрнест ЧОЙ (Ernest Choy), результаты ряда исследований продемонстрировали, что именно наличие двух путей передачи сигнала, классического и транс-сигнального, обуславливает широкий диапазон

действия ИЛ-6 при ревматоидном артрите^{3, 4}. Доказано также, что уровни ИЛ-6 и растворимого рецептора ИЛ-6 коррелируют с разными стадиями ревматоидного артрита. Так, более активному патологическому процессу соответствует более высокий уровень ИЛ-6 и растворимого рецептора ИЛ-6. При этом уровень рецепторов во много раз превышает уровень самого цитокина^{5, 6}.



Профессор
Э. Чой

³ Calabrese L.H., Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease // Nat. Rev. Rheumatol. 2014. Vol. 10. № 12. P. 720–727.

⁴ Dayer J.M., Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor // Rheumatology (Oxford). 2010. Vol. 49. № 1. P. 15–24.

⁵ Robak T., Gladalska A., Stepień H., Robak E. Serum levels of interleukin-6 type cytokines and soluble interleukin-6 receptor in patients with rheumatoid arthritis // Mediators Inflamm. 1998. Vol. 7. № 5. P. 347–353.

⁶ Mallya R.K., Mace B.E. The assessment of disease activity in rheumatoid arthritis using a multivariate analysis // Rheumatol. Rehabil. 1981. Vol. 20. № 1. P. 14–17.



«Это очень необычный сценарий, который сильно отличается от других, характерных для известных нам цитокинов. Например, уровень растворимого рецептора фактора некроза опухоли альфа обычно ниже уровня самого цитокина. Это свидетельствует о значимости рецептора ИЛ-6 в регулировании биологических связей и роли трансигнализации в развитии клинической симптоматики при РА», – отметил докладчик. Установлено, что локальные эффекты ИЛ-6 обуславливают суставные проявления РА⁷⁻⁹. Циркулирующий ИЛ-6 признан ключевым фактором системных проявлений заболевания⁴. Это обусловлено тем, что ИЛ-6 выступает в роли своеобразного регулятора не только физиологических, но и патологических биологических процессов, которые можно условно разделить на иммуновоспалительные и системные. «Сегодня мы понимаем, что данный цитокин играет большую роль в регулировании не только иммунной системы, но и метаболического ответа», – уточнил профессор Э. Чой. Системное действие ИЛ-6 сопряжено с регуляцией нейроэндокринной системы, регенерации клеток печени, поджелудочной железы, желудочно-кишечного трак-

та, сосудистого эндотелия, транспорта железа, метаболизма глюкозы, липидов и др.

Интерлейкин 6 не случайно признан индуктором системного воспаления. Речь, в частности, идет о развитии острофазового ответа, для которого характерна выработка белков острой фазы, в частности С-реактивного белка. Согласно результатам исследований MOBILITY, TARGET и MONARCH, блокирование рецепторов ИЛ-6 приводило к снижению уровня С-реактивного белка. Более значимый эффект отмечался при использовании ингибитора рецепторов ИЛ-6 сарилумаба по сравнению с применением адалимумаба и плацебо¹⁰⁻¹². По мнению докладчика, полученные данные еще раз доказывают, что ИЛ-6 играет огромную роль в развитии системного воспаления.

Рассматриваемый цитокин отвечает и за другие системные эффекты. Установлено, что он оказывает многоуровневое влияние на головной мозг. Так, результатом действия ИЛ-6 могут быть лихорадка, нарушение настроения, боль, расстройство гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы.

На сегодняшний день известно, что ИЛ-6 играет важнейшую роль в регуляции ответа ГГН системы на стресс при артрите¹³. Нарушение ГГН системы характеризуется низким уровнем циркулирующего кортизола, который в свою очередь ассоциируется с хронической усталостью¹⁴. Стрессовое воздействие на мозг приводит к развитию утомляемости и депрессии.

Метаанализ ряда исследований, в которых оценивались уровни ИЛ-6 у рефрактерных к лечению пациентов с эндогенной депрессией, продемонстрировал, что концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови в данной популяции была значительно выше, чем в контрольной¹⁵.

Интерлейкин 6 участвует в регуляции энергетического и липидного обмена. Доказано, что на фоне хронического воспаления стабильно повышенный уровень ИЛ-6 может способствовать развитию метаболического синдрома и инсулинорезистентности^{16,17}.

Повышение уровня ИЛ-6 связано с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что у госпитализированных пациентов с ишемической болезнью сердца повышение сывороточной концентрации ИЛ-6 статистически

⁷ Wong P.K., Quinn J.M., Sims N.A. et al. Interleukin-6 modulates production of T lymphocyte-derived cytokines in antigen-induced arthritis and drives inflammation-induced osteoclastogenesis // *Arthritis Rheum.* 2006. Vol. 54. № 1. P. 158–168.

⁸ Muraguchi A., Hirano T., Tang B. et al. The essential role of B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IL-6) for the terminal differentiation of B cells // *J. Exp. Med.* 1988. Vol. 167. № 2. P. 332–344.

⁹ Nakamura I., Omata Y., Naito M., Ito K. Blockade of interleukin 6 signaling induces marked neutropenia in patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* 2009. Vol. 36. № 2. P. 459–460.

¹⁰ 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.

¹¹ Fleischmann R., van Adelsberg J., Lin Y. et al. Sarilumab and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors // *Arthritis Rheumatol.* 2017. Vol. 69. № 2. P. 277–290.

¹² Burmester G.R., Lin Y., Patel R. et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76. № 5. P. 840–847.

¹³ Choy E.H.S., Calabrese L.H. Neuroendocrine and neurophysiological effects of interleukin 6 in rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford).* 2018. Vol. 57. № 11. P. 1885–1895.

¹⁴ Eijsbouts A.M., van den Hoogen F.H., Laan R.F. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2005. Vol. 23. № 5. P. 658–664.

¹⁵ Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W. et al. A meta-analysis of cytokines in major depression // *Biol. Psychiatry.* 2010. Vol. 67. № 5. P. 446–457.

¹⁶ Ellingsgaard H., Hauselmann I., Schuler B. et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells // *Nat. Med.* 2011. Vol. 17. № 11. P. 1481–1489.

¹⁷ Mauer J., Denson J.L., Brüning J.C. et al. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer // *Trends Immunol.* 2015. Vol. 36. № 2. P. 92–101.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

значимо связано с риском общей смерти и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний¹⁸.

У пациентов с РА повышение уровня ИЛ-6 и его растворимых рецепторов в сыворотке крови ассоциировалось с ранним поражением сердечно-сосудистой системы, формированием атеросклеротических бляшек. У пациентов с РА сывороточная концентрация ИЛ-6 коррелировала с содержанием кальция в стенке коронарных артерий вне зависимости от балла по Фрамингемской шкале и наличия диабета¹⁹.

Таким образом, за счет двойного сигнального пути воздействия роль ИЛ-6 в развитии суставных и системных проявлений РА значительно расширяется. Следствием этого может быть возникновение многих сопутствующих РА нарушений. Речь, в частности, идет о развитии сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, усталости и депрессии.

В настоящее время для лечения РА одобрено два ингибитора рецепторов ИЛ-6: тоцилизумаб (гуманизированное мАТ) и сарилумаб (человеческое мАТ). Оба препарата связываются со вторым доменом рецептора ИЛ-6, но с различным аффинитетом к нему. Сарилумаб отличается более высокой аффинностью с рецептором ИЛ-6. Как следствие, более редкий режим применения – один раз в две недели по сравнению с еженедельным использованием тоцилизумаба в виде раствора для подкожного введения. Оценке эффективности сарилумаба у больных РА с недостаточным ответом на терапию метотрексатом были посвящены исследования MOBILITY и TARGET. Согласно полученным результа-

В настоящее время для лечения РА одобрены два ингибитора рецепторов ИЛ-6: тоцилизумаб (гуманизированное мАТ) и сарилумаб (человеческое мАТ). Оба препарата связываются со вторым доменом рецептора ИЛ-6, но с различным аффинитетом к нему. Сарилумаб отличается более высокой аффинностью с рецептором ИЛ-6. Как следствие, более редкий режим применения – один раз в две недели по сравнению с еженедельным использованием тоцилизумаба в виде раствора для подкожного введения

там, на фоне лечения сарилумабом (150 или 200 мг один раз в две недели) отмечалось статистически значимое улучшение по ACR (American College of Rheumatology) 20, ACR 50 и ACR 70 в отличие от использования плацебо^{10, 11}. В исследовании MOBILITY терапия сарилумабом по сравнению с применением плацебо статистически значимо уменьшала признаки рентгенологического прогрессирования РА по модифицированной шкале Шарпа.

В исследовании MONARCH сравнивали монотерапию сарилумабом в дозе 200 мг с монотерапией адалимумабом 40 мг. Монотерапия сарилумабом продемонстрировала большую клиническую эффективность, чем монотерапия адалимумабом, в отношении снижения активности заболевания и улучшения функционального статуса¹². В исследованиях также оценивалась безопасность ингибиторов рецепторов ИЛ-6. Установлено, что такое лечение может сопровождаться повышением риска развития серьезных и оппортунистических

инфекций, перфорации органов желудочно-кишечного тракта, частоты случаев нейтропении, уровня печеночных трансаминаз, общего холестерина. Влияние терапии сарилумабом или тоцилизумабом на риск озлокачествления новообразований не изучено.

Результаты исследований MOBILITY, TARGET и MONARCH свидетельствовали о положительном влиянии ингибирования рецепторов ИЛ-6 на психологическое и общее состояние пациентов с РА, в частности у них повышалось настроение, снижалось чувство усталости. Статистически значимое улучшение отмечалось на фоне лечения сарилумабом по сравнению с приемом плацебо, а также по абсолютным значениям показателей по сравнению с терапией адалимумабом^{12, 20, 21}.

Ретроспективный анализ данных исследования MOBILITY продемонстрировал, что лечение сарилумабом ассоциировалось с более низким уровнем гликированного гемоглобина у пациентов с диабетом и без диабета, а также с более

¹⁸ Su D., Li Z., Li X. et al. Association between serum interleukin-6 concentration and mortality in patients with coronary artery disease // *Mediators Inflamm.* 2013. Vol. 2013. ID 726178.

¹⁹ Rho Y.H., Chung C.P., Oeser A. et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 61. № 11. P. 1580–1585.

²⁰ Strand V., Kosinski M., Chen C.I. et al. Sarilumab plus methotrexate improves patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: results of a phase III trial // *Arthritis Res. Ther.* 2016. Vol. 18. ID 198.

²¹ Strand V., Reaney M., Chen C.I. et al. Sarilumab improves patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients with inadequate response/intolerance to tumour necrosis factor inhibitors // *RMD Open.* 2017. Vol. 3. № 1. ID e000416.



Общероссийский конгресс с международным участием «Проблемы аутоиммунитета и воспаления в ревматологии»

низким уровнем глюкозы натощак у пациентов с диабетом²².

Для оценки влияния ингибирования рецепторов ИЛ-6 на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний был проведен ретроспективный анализ результатов исследования MONARCH, в котором в качестве маркера выбран липопротеин (а). Так, большая доля пациентов, получавших сарилумаб, достигала нормализации уровня липопротеина (а) по сравнению с получавшими адалимумаб²².

Резюмируя сказанное, профессор Э. Чой отметил:

- ингибиторы рецепторов ИЛ-6 демонстрируют эффективность в снижении выраженности симптомов РА (улучшают физическое функционирование, уменьшают признаки рентгенологического прогрессирования);
- профиль безопасности ингибиторов рецепторов ИЛ-6 хорошо изучен;
- результаты исследований подтверждают, что терапия ин-

гибиторами рецепторов ИЛ-6 снижает симптомы усталости, депрессии и тревожности у пациентов с РА;

- результаты исследований свидетельствуют, что у пациентов с РА на фоне лечения ингибиторами рецепторов ИЛ-6 изменяется чувствительность к инсулину, происходят сопоставимые изменения в отношении сердечно-сосудистого риска по сравнению с использующими ингибиторы фактора некроза опухоли.



Д.м.н., профессор
А.М. Лила

Ингибиторы рецепторов интерлейкина 6 второго поколения: новые возможности в решении старых проблем

ны внутренних органов и систем (амилоидоз и др.).

Основной причиной суставных и системных проявлений РА является гиперпродукция провоспалительных цитокинов, среди которых одну из лидирующих позиций занимает интерлейкин 6²³. Наряду с другими цитокинами он участвует в развитии хронического воспаления при РА, а также опосредует внесуставные проявления заболевания²⁴.

Интерлейкин 6, высвобождаемый синовиальной тканью, обладает способностью к модификации функциональной активности жировой ткани, скелетных мышц, печени и эндотелия сосудов, стимулирует остеокластогенез, синтез белков острой фазы воспаления, продукцию гепсидина, играющего ключевую роль в развитии анемии хронического воспаления, а также приводит к дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Клиническим проявлением этого является повышенная утомляемость и депрессия.

По словам профессора А.М. Лилы, утомляемость и депрессия – это важные факторы, препятствующие эффективному лечению РА. Так, распространенность депрессии у пациентов с РА составляет от 11 до 65%²⁵.

Важную роль в недостижении целей терапии при РА также играет амилоидоз – осложнение, которое развивается у пациентов с персистирующим воспалением высокой активности примерно в 40% случаев²⁶.

Одним из современных блокаторов рецепторов ИЛ-6, одобренных для лечения РА, является сарилумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, которое селективно взаимодействует как с мембранным, так и с растворимым рецептором ИЛ-6, блокирует их связывание с цитокином и таким образом прерывает цитокин-опосредованный сигнальный каскад, участвующий в формировании

²² Burmester G.R., Lin Y., Patel R. et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial // Ann. Rheum. Dis. 2017. Vol. 76. P. 840–847.

²³ McInnes I.B., Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // Nat. Rev. Immunol. 2007. Vol. 7. № 6. P. 429–442.

²⁴ Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // Rheumatology (Oxford). 2012. Vol. 51. Suppl. 5. P. v3–11.

²⁵ Зельтмань А.Е., Фобанова Ю.С., Лисицына Т.А. и др. Хронический стресс и депрессия у больных ревматоидным артритом // Социальная и клиническая психиатрия. 2009. Т. 19. № 2. С. 69–75.

²⁶ Сорока Н.Ф., Тушина А.К., Юдина О.А. Поражение почек при ревматоидном артрите (по материалам патологоанатомического исследования) // Здоровоохранение. 2015. № 8. С. 13–17.



КЕВЗАРА®:

КОНТРОЛЬ
НАД СУСТАВНЫМИ
И СИСТЕМНЫМИ
ПРОЯВЛЕНИЯМИ
РЕВМАТОИДНОГО
АРТРИТА¹⁻¹⁰

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

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

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

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

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

* Нейтропения, тромбоцитопения, повышение активности «печеночных» ферментов

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кевзара® РУ № АП-005185 от 19.11.18. 2. Genovese MC, et al. Arthritis Rheumatol. 2015;67(6):1424-37. 3. Burmester GR, et al. Ann Rheum Dis. 2017;76(5):840-7. 4. Fleischmann R, et al. Arthritis Rheumatol. 2017;69(2):277-90. 5. Strand V, et al. RMD Open. 2017;3(1):e000416. 6. Gabay C, et al. Ann Rheum Dis 2017;76(Suppl. 2):S70. 7. Genovese MC, et al. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (suppl 10):A1822. 8. Burmester GR, et al. Ann Rheum Dis. 2018; 77(suppl 2):SAT0172. Amsterdam, The Netherlands. 9. Burmester GR, et al. 2018 ACR/ARHP Annual Meeting Abstract #: 1562. 10. Fleischmann R, et al. ACR 2018. Abstract ARHP 2527.

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

GZEA.SARI19.02.0034

SANOFI GENZYME

КЕВЗАРА®
сарилумаб

АО «Представительство Санофи-авентис групп» 125009, г. Москва, ул. Тверская, 22
Тел.: (495) 721-14-00, Факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru

Реклама



Ингибитор рецептора ИЛ-6 может быть назначен пациентам с очень высокой клинической и лабораторной активностью РА, при наличии риска жизнеугрожающих осложнений (амилоидоз), неэффективности базисных противовоспалительных препаратов, непереносимости метотрексата, которым требуется монотерапия генно-инженерными биологическими препаратами, а также большим РА с неэффективностью предшествующей биологической терапии

и прогрессировании иммуновоспалительных реакций при РА²⁷⁻²⁹. Эффективность и безопасность сарилумаба были оценены в трех рандомизированных двойных слепых контролируемых многоцентровых клинических исследованиях фазы III – MOBILITY, TARGET и MONARCH¹⁰⁻¹². В исследовании MOBILITY приняли участие 1197 больных РА с недостаточным ответом на терапию метотрексатом. Пациенты одновременно с метотрексатом получали сарилумаб в дозе 200 или 150 мг или плацебо. Режим применения – каждые две недели. Сарилумаб обеспечивал быстрое и стойкое уменьшение не только клинических проявлений РА, но и его рентгенологическое прогрессирование. Кроме того, такая терапия характеризовалась хорошей переносимостью и профилем безопасности. Результаты исследования MOBILITY подтвердили ранее сделанный вывод о том, что сарилумаб является перспективным препаратом для лечения РА¹⁰. В исследовании TARGET было включено 546 пациентов с РА, у которых наблюдались недостаточный кли-

нический ответ на терапию ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) или их непереносимость. Пациенты получали сарилумаб в дозе 200 или 150 мг или плацебо каждые две недели в комбинации с традиционными болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами (метотрексат, лефлуномид и др.).

Результаты исследования подтвердили способность сарилумаба быстро купировать симптомы РА у пациентов с неадекватным ответом на терапию ингибиторами ФНО-альфа, а также его хорошую переносимость и безопасность, что позволяет рассматривать сарилумаб как препарат выбора у больных РА при неэффективности ингибиторов ФНО-альфа¹¹. В исследовании MONARCH сравнивали эффективность и безопасность монотерапии препаратом сарилумаб 200 мг и монотерапии препаратом адалимумаб 40 мг у пациентов с активным РА, у которых был получен недостаточный ответ на фоне приема метотрексата или наблюдалась его непереносимость.

Согласно результатам исследования, сарилумаб превосходил адалимумаб в подавлении активности заболевания и улучшении физических функций пациентов. Кроме того, преимущество первого отмечалось в отношении достижения первичной конечной точки – изменения индекса DAS 28 (разница от исходного уровня составила -3,28 против -2,20 соответственно, $p < 0,0001$). Исследователи отметили хорошую переносимость сарилумаба. Нежелательные явления, соответствующие ингибированию ИЛ-6, поддавались коррекции¹².

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

По словам профессора А.М. Лилы, это пациенты с очень высокой клинической и лабораторной активнос-

тью РА, риском жизнеугрожающих осложнений (амилоидоз), с неэффективностью базисных противовоспалительных препаратов, непереносимостью метотрексата, которым требуется монотерапия генно-инженерными биологическими препаратами, а также больные РА, у которых предшествующая биологическая терапия оказалась неэффективной.

Завершая выступление, докладчик подчеркнул, что сарилумаб уже включен в клинические рекомендации Швеции, Испании, Германии, Франции в качестве препарата для моно- и комбинированной терапии в случае неэффективности или непереносимости метотрексата или генно-инженерных биологических препаратов.

Заключение

Создание препаратов, блокирующих эффекты ИЛ-6, имеет важное значение для совершенствования лечения ревматических болезней.

Сарилумаб (Кевзара), зарегистрированный для лечения РА, представляет собой человеческое моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6, которое, связываясь с растворимыми и мембранными рецепторами ИЛ-6, ингибирует оба сигнальных пути ИЛ-6-зависимой клеточной активации.

В настоящее время сарилумаб (Кевзара) включен в клинические рекомендации Швеции, Испании, Германии и Франции в качестве препарата для моно- и комбинированной терапии в случае неэффективности или непереносимости метотрексата или других генно-инженерных биологических препаратов. Поэтому его можно рассматривать как перспективную опцию в клинической практике отечественных ревматологов. ☺

²⁷ Madhok R., Crilly A., Watson J., Capell H.A. Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity // Ann. Rheum. Dis. 1993. Vol. 52. № 3. P. 232–234.

²⁸ Guerne P.A., Zuraw B.L., Vaughan J.H. et al. Synovium as a source of interleukin 6 in vitro. Contribution to local and systemic manifestations of arthritis // J. Clin. Invest. 1989. Vol. 83. № 2. P. 585–592.

²⁹ Smolen J.S., Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis // Nat. Rev. Drug Discov. 2003. Vol. 2. № 6. P. 473–488.



Сеченовский университет



XII МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ ПО СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ И РЕАБИЛИТОЛОГИИ

под эгидой Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

19–20 октября 2019 года



ЛЕКЦИИ • МАСТЕР-КЛАССЫ • ВЫСТАВКА

*Для спортивных врачей, специалистов по реабилитации,
травматологов-ортопедов, тренеров, спортсменов*

**НИЦ Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова**

(Сеченовский университет)
Москва, ул. Трубецкая, д. 8, зал «Сеченов»



Контактная информация:

www.antema.timepad.ru
E-mail: sportmed@antema.ru
Тел. +7 (495) 724-00-09



V МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС И ВЫСТАВКА

ФИЗИОТЕРАПИЯ. ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА. РЕАБИЛИТАЦИЯ. СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА

30-31 ОКТЯБРЯ 2019

Москва, культурный центр ЗИЛ

ОТКРЫТЫЙ КОНКУРС

ЛУЧШИЕ ПРОГРАММЫ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

www.rehabcontest.com



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в V ежегодном конгрессе «Физиотерапия. Лечебная физкультура. Реабилитация. Спортивная медицина».

До встречи на конгрессе!

Александр Николаевич РАЗУМОВ,
Председатель Оргкомитета Конгресса
Президент Общероссийской Общественной
Организации «Российское общество врачей
восстановительной медицины, медицинской
реабилитации, курортологов и физиотерапевтов»
(РОВ ВММРКФ). Президент ГАУЗ
«МНПЦ медицинской реабилитации, восстано-
вительной и спортивной медицины ДЗМ»,
д.м.н., профессор, академик РАН, заслужен-
ный деятель науки Российской Федерации.

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР:



Агентство MBS
event@mb-solutions.ru
8 499 500 9396
www.event-mbs.ru

В рамках двухдневной НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ конгресса запланировано проведение панельных секций, симпозиумов, лекций и мастер-классов. ВЫСТАВОЧНАЯ ЭКСПОЗИЦИЯ познакомит посетителей с новинками в области физической восстановительной медицины. Впервые в рамках конгресса проводится КОНКУРС на лучшие программы восстановительного лечения.



КОНГРЕСС 2019:

- ✓ Более 1000 делегатов
- ✓ Более 100 докладчиков
- ✓ Более 700 метров выставочной площади
- ✓ Более 30 симпозиумов, лекций и мастер-классов
- ✓ Специальный день, предназначенный для посещения выставки пациентами
- ✓ Конкурс и церемония награждения победителей

ТЕМАТИКА НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ:

- Инновации в физиотерапии. Современные физико-фармакологические методы и их применение
- Маркетинг и управление центрами восстановительного лечения
- Правовой статус врача-физиотерапевта: настоящее и будущее в профессии
- Международный опыт восстановительного лечения и реабилитации



ТЕМАТИЧЕСКИЕ СЕКЦИИ:

- Кардиология
- Онкореконструкция
- Детская реабилитация
- Кинезиология
- ЛФК
- Травматология и спортивная медицина
- Репродуктивное здоровье
- Остеопатия

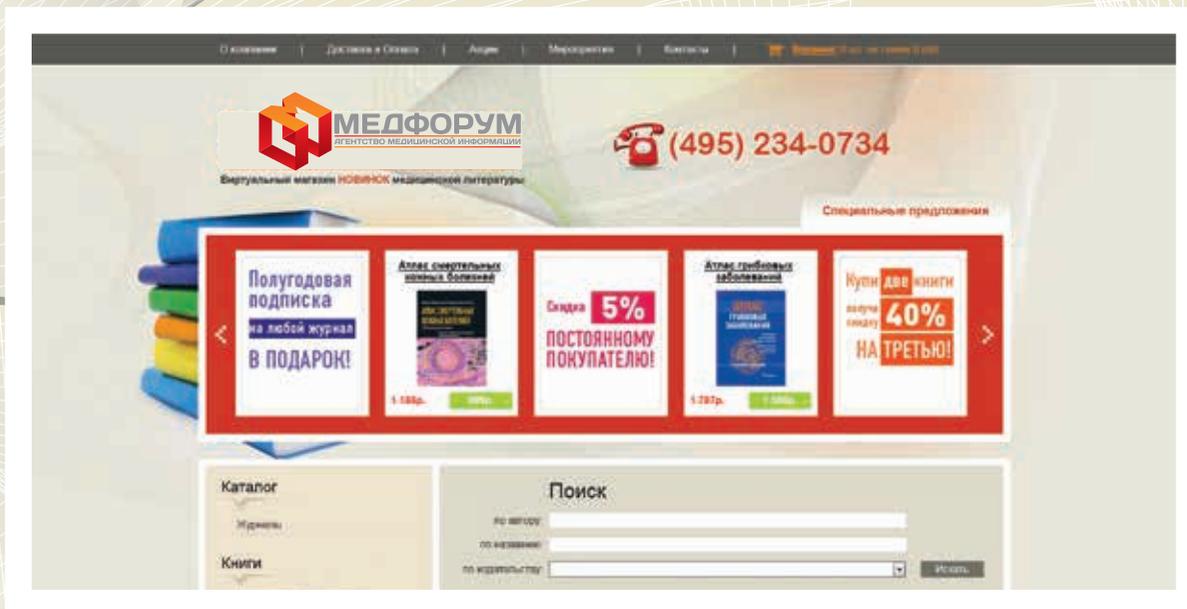


ЕЖЕГОДНО КОНГРЕСС ПОЛУЧАЕТ АККРЕДИТАЦИЮ В СИСТЕМЕ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ С ПОЛУЧЕНИЕМ КРЕДИТНЫХ БАЛЛОВ.

РЕГИСТРАЦИЯ:

Регистрация на участие в конгрессе: WWW.EVENT-MBS.RU
Регистрация на участие в конкурсе: WWW.REHABCONTEST.COM

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!

• **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 врачей Национальная онкологическая программа [2030]



Журнал для организаторов здравоохранения

ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ДНИ РЕВМАТОЛОГИИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ 23-24 СЕНТЯБРЯ 2019

Отель "Краун Плаза Санкт-Петербург Аэропорт" (Санкт-Петербург, ул. Стартовая, д. 6А)



ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА

- Правительство Санкт-Петербурга
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Ассоциация ревматологов России
- Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова
- Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой
- Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
- Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
- Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова
- Санкт-Петербургский медико-социальный институт
- Региональная общественная ассоциация «Врачи Санкт-Петербурга»
- Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье»

ПРИ УЧАСТИИ

- Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова
- Клинической ревматологической больницы №25
- Ленинградской областной клинической больницы

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА

- Проблемы коморбидности и мультиморбидности в ревматологии
- Эпидемиология ревматических заболеваний в Российской Федерации
- Особенности поражения сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, эндокринологических органов и мочеполовой системы при ревматологических заболеваниях
- Неврологические аспекты в ревматологии
- Проблемы дерматологии в практике ревматолога
- Актуальные проблемы ревматологии в педиатрии
- Новые методы диагностики ревматических заболеваний
- Современные подходы к терапии ревматических заболеваний
- Современная ортопедия в ревматологии
- Реабилитация ревматических заболеваний
- Профилактика ревматических заболеваний



ОО «Человек и его здоровье»
+7 (812) 677 31 16
welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru



ООО «Ай Си Эс»
+7 (812) 677 31 56
welcome@congress-ph.ru
www.medicine-congress.ru

Аденурик®

фебуксостат

< 360
МКМОЛЬ/Л

Целевой уровень
следует поддерживать
на протяжении
всей жизни¹



Не рекомендуется

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

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

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

Реклама

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



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ