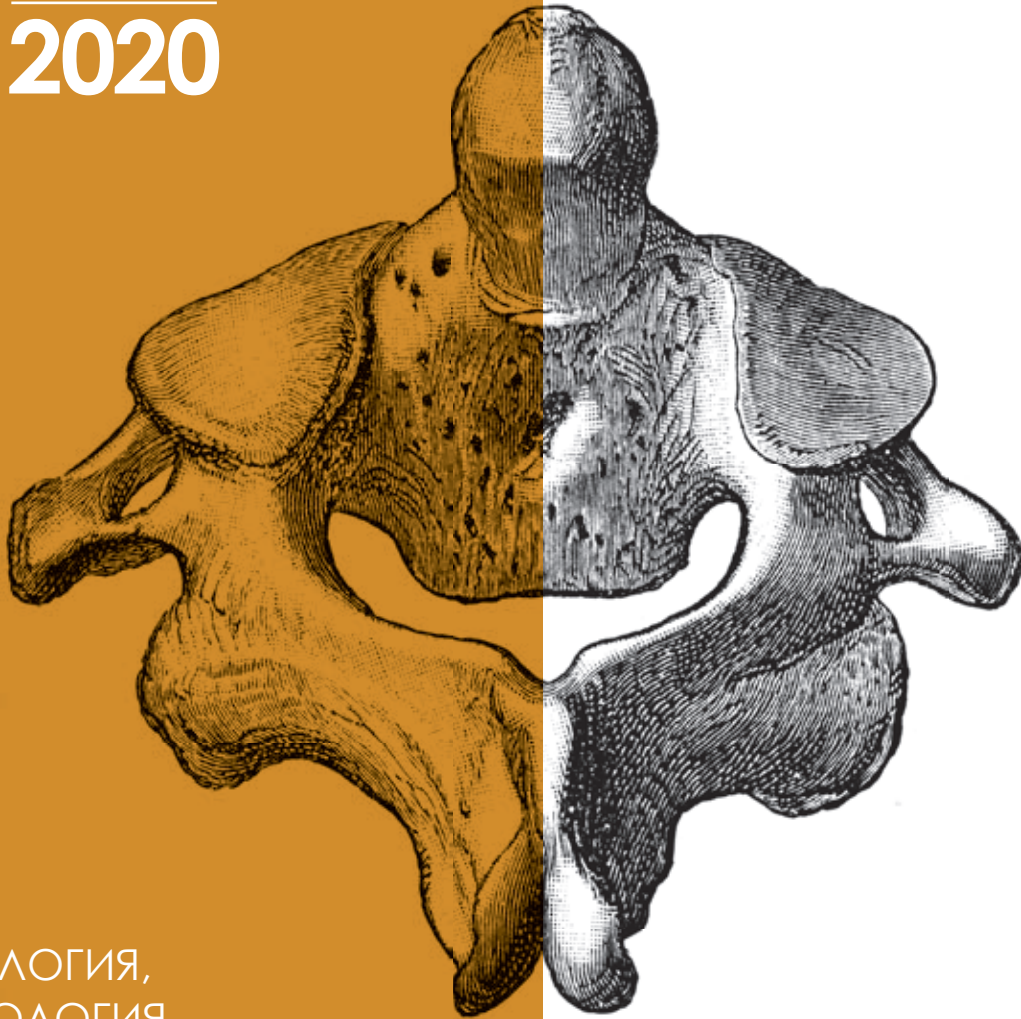


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

№ **16** ТОМ 16
2020



РЕВМАТОЛОГИЯ,
ТРАВМАТОЛОГИЯ
И ОРТОПЕДИЯ №3

Возможности
фебуксостата
при подагрической
нефропатии

12

Применение
антиревматической
терапии
в рамках
пандемии COVID-19

18

Инфламейджинг
и остеоартрит:
современная
концепция

48



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

Association of
Sports
Traumatology,
Arthroscopy,
Orthopaedic surgery,
Rehabilitation



Ассоциация
Спортивных
Травматологов,
Артроскопических и
Ортопедических хирургов,
Реабилитологов



Проф. Андрей КОРОЛЕВ
(Москва, РОССИЯ)
Prof. Andrey KOROLEV
(Moscow, RUSSIA)



Проф. Жоао ЭСПРЕГУЕЙРА-МЕНДЕС
(Порту, ПОРТУГАЛИЯ)
Prof. Joao ESPREGUEIRA-MENDES
(Porto, PORTUGAL)

| Артроскопическая хирургия | Спортивная медицина | Реабилитация |

VI Международный конгресс АСТАОР

10–11 сентября 2020

Москва, РОССИЯ



| Arthroscopic surgery | Sports medicine | Rehabilitation |

VI International ASTAOR Congress

September 10–11, 2020

Moscow, RUSSIA

реклама



Ассоциация
Спортивных
Травматологов,
Артроскопических и
Ортопедических хирургов,
Реабилитологов



Национальный центр
травматологии
и ортопедии
РФ



EMC

MEDICAL SCHOOL



ECSTO

EUROPEAN CLINIC OF SPORTS
TRAUMATOLOGY AND ORTHOPAEDICS

Научные темы

▶ ПЛЕЧЕВОЙ СУСТАВ

- ▶ Вращательная манжета
- ▶ Нестабильность
- ▶ Повреждения бицепса
- ▶ Хроническая нестабильность с дефицитом костной ткани
- ▶ Травмы акромиально-ключичного сочленения
- ▶ Мышечные трансферы
- ▶ Реконструкция верхней капсулы

▶ ТАЗОБЕДРЕННЫЙ СУСТАВ

- ▶ Как начать артроскопическую хирургию
- ▶ Основы и новые аспекты в артроскопической хирургии
- ▶ Повреждения суставной губы
- ▶ Восстановление суставной губы
- ▶ Нестабильность



▶ КОЛЕННЫЙ СУСТАВ

- ▶ Новое в артроскопической хирургии
- ▶ Аугментация связок
- ▶ Передняя крестообразная связка – что появилось нового?
- ▶ Задняя крестообразная связка
- ▶ Мультилигаментарные повреждения связочного аппарата
- ▶ Реконструкция менисков
- ▶ Пателлофеморальный сустав

- ▶ Нестабильность надколенника
- ▶ Остеотомия

▶ ГОЛЕНОСТОПНЫЙ СУСТАВ

- ▶ Новое в артроскопической хирургии
- ▶ Нестабильность
- ▶ Артроскопическая реконструкция связочного аппарата
- ▶ Теноскопия
- ▶ Дефекты хрящевого покрова
- ▶ Всегда ли необходимо оперировать?



▶ ВСЕ ВОКРУГ ХРЯЩА

- ▶ Биологическое лечение суставов
- ▶ Новые методы лечения хряща
- ▶ Профилактика и лечение остеоартроза
- ▶ Новое в хирургии дефектов хрящевого покрова

▶ РЕАБИЛИТАЦИЯ

- ▶ Особенности реабилитации после операций на плечевом суставе
- ▶ Реабилитационная терапия после операций и травм
- ▶ Функциональная оценка спортсменов
- ▶ Возвращение в спорт: критерии и принятие решения
- ▶ Консервативное лечение повреждений сухожилий и мышц
- ▶ Роль локальных инъекций и мазей в комплексном реабилитационном лечении



▶ КУРС МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР

- ▶ Организация работы в оперблоке
- ▶ Артроскопическая хирургия
- ▶ Особенности работы медсестры в травматологии и ортопедии
 - ▶ Ключевая роль в работе среднего медперсонала в отделении реабилитации
 - ▶ Профилактика стресса в работе медсестер
- ▶ Курс реанимации для медсестер
- ▶ Мастер-классы в оперблоке
- ▶ Мастер-классы для реабилитологов

▶ МАСТЕР-КЛАССЫ И ЖИВАЯ ХИРУРГИЯ

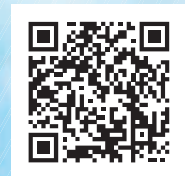
- ▶ Новые методики в хирургии коленного сустава
- ▶ Стабилизация плечевого сустава
- ▶ Сшивание менисков
- ▶ Техника бега
- ▶ Новые реабилитационные методики
- ▶ Тейпирование для врачей
- ▶ Тейпирование для медицинских сестер
- ▶ Лучевая диагностика для травматологов и ортопедов



▶ КОНКУРС СТЕНДОВЫХ ДОКЛАДОВ

▶ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА

- ▶ Новые хирургические инструменты
- ▶ Все для артроскопической хирургии
- ▶ Оборудование для реабилитации
- ▶ Современные камеры и оборудование
- ▶ Новое в оснащении оперблока
 - ▶ Современные брейсы для суставов
 - ▶ Послеоперационные повязки
 - ▶ Вспомогательное ортопедическое оборудование
- ▶ Пищевые добавки в ортопедии и травматологии
- ▶ Питание спортсменов
- ▶ Новые мази и лекарства
- ▶ Новое в антибактериальной и антикоагулянтной терапии



Контакты

Регистрация участников:
Скибин Николай
+7 (929) 646-51-66
reg@mediexpo.ru

Размещение участников:
Лазарева Елена
+7 (926) 095-29-02
hotel@medievent.ru

Участие в выставке:
Осипова Анастасия
+7 (926) 216-73-76
osipova@mediexpo.ru

Менеджер по маркетингу
Еремеева Ольга
+7 (926) 611-23-59
pr@mediexpo.ru

Место проведения

Сеченовский университет
(Москва, 119991, ул. Трубцкая, д. 8)
Sechenov University
(119991, Moscow, Trubetskaya st., 8)

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НЕЙРОФОРУМА 2020

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

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ КОНГРЕССА В 2020 ГОДУ

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

ОРГАНИЗАТОРЫ

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

РЕКЛАМА

КОНТАКТЫ

КОЗЕЕВА ЕЛЕНА

Тел. +7 (495) 646-01-55, доб. 179

Моб. +7 (929) 674-74-97

Email: info@myneurology.ru

27–28 августа
2020 г.

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

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

XII Международный конгресс

НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

2020

реклама

«БОЛЕЗНЬ НЕ ПРИГОВОР»

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

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА

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

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

ISSN 2307-3586

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

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

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

Редакционная коллегия

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

Effective Pharmacotherapy. 2020.
Volume 16. Issue 16.
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,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

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

Гастроэнтерология

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

Дерматовенерология и дерматокосметология

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

Кардиология и ангиология

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

Неврология и психиатрия

Неврология

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

Психиатрия

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

Editorial Board

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

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

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

Allergology and Immunology

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

Gastroenterology

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

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

Cardiology and Angiology

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

Neurology and Psychiatry

Neurology

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

Psychiatry

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

Онкология, гематология и радиология

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

Офтальмология

О.А. КИСЕЛОВА

Педиатрия

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

Пульмонология и оториноларингология

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

Ревматология, травматология и ортопедия

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

Урология и нефрология

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

Эндокринология

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

Эпидемиология и инфекции

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

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

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

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН, И. ЛУКЬЯНЕНКО

Oncology, Hematology and Radiology

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

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

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

Pulmonology and Otorhinolaryngology

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

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

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

Urology and Nephrology

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

Endocrinology

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

Epidemiology and Infections

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

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

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

Photography Ye. DEYKUN, I. LUKYANENKO

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

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

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Содержание

Люди. События. Даты

Л.Н. ДЕНИСОВ: «На сегодняшний день Ассоциация ревматологов России – одна из самых крупных и влиятельных организаций в нашей стране» 8

Клиническая эффективность

И.Б. БЕЛЯЕВА, В.И. МАЗУРОВ, М.С. ПЕТРОВА
Патогенетическая терапия подагрической нефропатии: акцент на эффективности и профиле безопасности Адениурика (фебуксостата) 12

Обзор

Б.С. БЕЛОВ, Н.В. МУРАВЬЕВА, Г.М. ТАРАСОВА
COVID-19: ревматологические аспекты 18

И.С. ДЫДЫКИНА, Л.Н. ДЕНИСОВ,
П.С. КОВАЛЕНКО, А.М. ЛИЛА
История открытия и многолетний опыт применения глюкозамина сульфата в клинической практике 26

Лекции для врачей

Д.Е. КАРАТЕЕВ
Современная терапия остеоартрита 36

Медицинский форум

Современная концепция лечения остеоартрита 48

Contents

People. Events. Dates

L.N. DENISOV: 'At Present the Association of Rheumatologists of Russia is One of the Largest and Most Influential Organizations in Our Country'

Clinical Efficacy

I.B. BELYAYEVA, V.I. MAZUROV, M.S. PETROVA
Pathogenetic Therapy of Gouty Nephropathy: Emphasis on the Effectiveness and Safety Profile of Adenuric (Febuxostat)

Review

B.S. BELOV, N.V. MURAVYOVA, G.M. TARASOVA
COVID-19: Rheumatological Aspects

I.S. DYDYKINA, L.N. DENISOV,
P.S. KOVALENKO, A.M. LILA
The History of Discovery and Long-Standing Applying Experience of Glucosamine Sulfate in Clinical Practice

Clinical Lectures

D.E. KARATEEV
Modern Therapy of Osteoarthritis

Medical Forum

Modern Concept of Osteoarthritis Treatment

ТРАВМА
2020
TRAUMA

INTERNATIONAL CONFERENCE

TRAUMA 2020: MULTIDISCIPLINARY APPROACH
13TH - 14TH NOVEMBER 2020
RUSSIA, MOSCOW
2020.TRAUMA.PRO

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ **«ТРАВМА 2020: МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД»**

Регистрируйтесь на официальном сайте <https://2020.trauma.pro/>

Присылайте презентации с тезисами и кейсами,
которые вы хотели бы представить на конференции, на почту: info@trauma.pro

13-14 ноября 2020 года в Москве состоится Международная конференция «ТРАВМА 2020: мультидисциплинарный подход». Мероприятие пройдет в конгресс-парке Radisson Royal Hotel, Moscow и соберет около 2000 практикующих травматологов России и Европы.

Организаторы: Ассоциация травматологов-ортопедов России, Ассоциация травматологов-ортопедов Москвы, НИИЦ ТО им. Н.Н. Приорова, Европейское общество травматологии и неотложной хирургии (ESTES), АО ТРАВМА Россия, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Медицинский факультет университета г. Цюриха (Швейцария), Российская ассоциация хирургов стопы и голеностопного сустава (RUSFAS), Профессиональный клуб травматологов-ортопедов TRAUMA.CLUB.

Конференция будет аккредитована по системе НМО.

«ТРАВМА», которая проводится каждые два года, уже зарекомендовала себя как одна из лучших отраслевых площадок для обмена опытом и передовыми решениями. Основной акцент – на новые технологии, полезные для практического применения.

реклама

В ПРОГРАММЕ КОНФЕРЕНЦИИ:

- лекции и симпозиумы с участием лучших специалистов отрасли
- мастер-классы с разбором клинических случаев, обсуждением новейших методик постановки диагноза и лечения пациентов
- выставка современных медицинских технологий, оборудования и лекарственных препаратов для травматологии

ТЕМЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ САМЫЕ АКТУАЛЬНЫЕ:

- нестабильный пациент при политравме – это вызов для команды специалистов
- политравма и сложные повреждения опорно-двигательного аппарата
- лечение травмы крупных суставов и их последствий
- травматология и ортопедия пожилого возраста
- повреждения и заболевания кисти и стопы
- лечение больных с хирургической инфекцией (симпозиум АОТгаума)
- вопросы клинических рекомендаций от обсуждения к внедрению
- актуальные вопросы детской травматологии
- правовые аспекты в травматологии

Присылайте презентации с тезисами и кейсами, которые вы хотели бы представить на конференции. Оргкомитет отберет самые актуальные материалы, и после публикации они будут индексированы в РИНЦ.

Участникам, выступающим с докладами и кейсами, а также участникам постерных сессий предоставляется бесплатная регистрация (один докладчик на одно выступление)

Следите за нашими новостями на сайте:

<https://2020.trauma.pro/>

По вопросам участия обращайтесь:

info@trauma.pro

ДО ВСТРЕЧИ НА КОНФЕРЕНЦИИ «ТРАВМА 2020»!



Л.Н. ДЕНИСОВ: «На сегодняшний день Ассоциация ревматологов России – одна из самых крупных и влиятельных организаций в нашей стране»



В настоящее время Ассоциация ревматологов России имеет 45 региональных отделений и объединяет в своих рядах не только ревматологов, но и врачей смежных специальностей: кардиологов, гастроэнтерологов, неврологов, психиатров. О роли данной организации в развитии отечественной ревматологии, вкладе в решение насущных проблем и многом другом рассказывает ведущий научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем ревматологии Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР), член ученого совета и диссертационного совета по специальности «ревматология» НИИР, член редакционной коллегии журнала «Научно-практическая ревматология», заместитель главного редактора газеты «Ревматология», д.м.н. Лев Николаевич ДЕНИСОВ.

– Ревматология по праву считается одной из важнейших специальностей, оказавших значительное влияние на развитие медицины в целом. Лев Николаевич, расскажите об истории отечественной ревматологии и ее вкладе в отечественную медицину...

– Отечественная ревматология имеет богатую и очень интересную историю. Значимой частью этой истории является создание общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (АРР). Это одно из старейших медицинских сообществ. В 2018 г. АРР отметила свое 90-летие.

В 1828 г. был создан Комитет по изучению и борьбе с ревматизмом, который был предшественником Всесоюзного научного общества ревматологов (1964 г.), Всероссийского научного общества ревматологов (1987 г.), правопреемником которого стала АРР. Заслуга комитета заключалась в том, что для борьбы с ревматизмом (согласно современной Международной классификации болезней, ревматическая лихорадка) уже тогда были задействованы 42 комитета, 150 противоревматических учреждений (диспансеры, врачебные кабинеты в цехах заводов, специальные отделения, выделены ревматологические

койки). Благодаря трехэтапному лечению: поликлиника – стационары – санаторно-курортное лечение, бициллинопрофилактике (применялись отечественные бициллин 3, бициллин 5), а также диспансерному наблюдению ревматизм был практически ликвидирован. Деятельность комитета способствовала созданию новых институтов, в тематику работы которых включались проблемы ревматизма, бурному развитию научных исследований, уровень которых соответствовал уровню международных исследований, а социальная и профилактическая направленность была даже выше.



Актуальное интервью

В 1964 г. было создано Всесоюзное научное общество ревматологов, его президентом стал академик А.И. Нестеров, внесший огромный вклад в борьбу с ревматизмом.

На первом Всесоюзном съезде ревматологов (1971 г.) впервые были поставлены вопросы диагностики и лечения инфекционного неспецифического (ревматоидного) полиартрита, системных заболеваний соединительной ткани, обсуждались классификация и номенклатура заболеваний суставов. Последний Всесоюзный съезд ревматологов с международным участием прошел в 1991 г. в Минске. С этого времени Всесоюзное научное общество ревматологов было переименовано в общественное объединение «Ассоциация ревматологов России». Президентом АРР стала академик В.А. Насонова. В 2005 г. президентом АРР был избран академик Е.Л. Насонов.

На сегодняшний день АРР – одна из самых крупных и влиятельных организаций в России. Благодаря ее деятельности удалось сохранить и укрепить ревматологическую службу страны, подготовить высококвалифицированные кадры.

АРР принимает активное участие в разработке и принятии клинических рекомендаций. Речь, в частности, идет о рекомендациях по применению нестероидных противовоспалительных препаратов, по ведению больных основными ревматическими заболеваниями, по лечению ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, остеоартроза, системной красной волчанки и других воспалительных и системных заболеваний соединительной ткани.

В первые два десятилетия XXI в. АРР провела девять Всероссийских съездов ревматологов, четыре Евразийских конгресса ревматологов (2012, 2014, 2016 и 2018 гг.). АРР проводит большую просветительскую работу среди практикующих врачей не только в отно-

шении основ, но и в отношении новейших достижений мировой ревматологии.

Одним из видов деятельности АРР является оказание поддержки молодым ученым. АРР направляет их на стажировку в ведущие зарубежные клиники и лаборатории, а также на международные конгрессы в качестве участников.

– В течение длительного периода времени – с 2004 по 2018 г. – вы руководили лабораторией клинических исследований и международных отношений НИИР. С чего все начиналось и чем занималась лаборатория?

– Клинические исследования (апробации) лекарственных средств в Институте ревматологии проводятся с конца 80-х – начала 90-х гг. прошлого века. Преимущественно это были противовоспалительные (ибупрофен, диклофенак, флурбипрофен и др.), хондропротективные (Артепарон, ДОНА, Структум, Румалон) и антиостеопоротические препараты. Исследования проводили в разных лабораториях и отделах, это затрудняло их проведение и контроль.

В начале первого десятилетия XXI в. количество предложений о проведении исследований значительно увеличилось, в том числе со стороны крупнейших фармакологических компаний, таких как Пфайзер, Мерк Шарп и Доум, Янссен, Эббот, Новартис, Санофи, Бристол-Майерс Сквибб. Одновременно ряд компаний, в том числе отечественных, начали разработку и клинические испытания инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), позволяющих на молекулярном уровне подавлять аутоиммунные и аутовоспалительные процессы при ревматических заболеваниях. В связи с этим требовались новые подходы к проведению клинических исследований, подбору команды исследователей, подготовке документации и подаче ма-

териалов на утверждение в Минздрав России.

Все это стало основанием для создания в 2004 г. отдельной лаборатории – лаборатории клинических исследований и международных отношений. На первом этапе проводились клинические исследования ингибиторов фактора некроза опухоли α – инфликсимаба, цертолизумаба пэгзола, этанерцепта и др. В последующем спектр исследуемых ГИБП расширился. Увеличивалось число как исследуемых препаратов, так и нозологических форм: системная красная волчанка, анкилозирующий спондилит, псориаз, псориатический артрит, ювенильный ревматоидный артрит.

Все исследованные ГИБП в последующем были зарегистрированы в Минздраве России и вошли в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

В последние десять лет проводились клинические исследования отечественных ГИБП, в частности инфликсимаба, ритуксимаба, адалимумаба, иксекизумаба.

Сотрудники лаборатории участвовали более чем в 70 исследовательских проектах. Результаты клинических испытаний неоднократно публиковались в самых престижных медицинских журналах: Lancet, The New England Journal of Medicine, JAMA, Annals of Rheumatic Diseases и др.

– Сейчас вы являетесь ведущим научным сотрудником лаборатории медико-социальных проблем ревматологии НИИР. Каковы ее основные задачи?

– Лаборатория медико-социальных проблем – это связующее звено между НИИР, АРР и практикующими ревматологами, а также научными учреждениями, работающими в области ревматологии. Заведует лабораторией к.м.н. Т.В. Дубинина.

Среди основных задач лаборатории – учет заболеваемости и распространенности ревматических заболеваний в России.



Актуальное интервью

В конце каждого года лаборатория получает отчеты главных внештатных ревматологов из разных федеральных округов. Отчеты отправляются в Минздрав России, оттуда лаборатория получает уже статистические данные. Однако статистические данные, предоставляемые ведомством, недостаточно объективны. Так, согласно официальной статистике, в 2015–2016 гг. зарегистрирован 298 221 пациент с ревматоидным артритом, согласно данным эпидемиологических исследований, проведенных НИИР, их число было гораздо больше – около 800 000. Кроме того, статистические данные размещают на сайте Минздрава России через два-три года. Соответственно в журналах «Научно-практическая ревматология» и «Современная ревматология» они также публикуются с задержкой на два-три года. Например, статья о распространенности ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. была опубликована только в 2015 г. Поэтому статистические данные за 2018–2019 гг. мы также получим с большим опозданием.

Лаборатория также получает информацию о работе 45 антицитокинных центров, где пациентам с ревматическими заболеваниями оказывается высокотехнологическая помощь.

Сотрудники лаборатории принимают участие в совместной с АРР, Экспертным советом Минздрава России по ревматологии разработке рекомендаций по ведению и лечению пациентов ревматологического профиля. Необходимо подчеркнуть, что нередко важные дополнения в российские клинические рекомендации опережают дополнения в рекомендации Европейской антиревматической лиги.

На пленумах правления АРР с участием сотрудников лаборатории обсуждаются разработка новых классификационных критериев, используемых при медико-социальной экспертизе

Ассоциация ревматологов России уже в марте 2020 г. создала чат, на который поступает информация о больных с COVID-19. Помимо создания российской базы данных АРР участвует в формировании Европейской базы данных – EULAR COVID-19 Database.

Так, на 3 июня 2020 г. получены сообщения о 1061 пациенте из 28 стран, 614 госпитализациях и 160 летальных исходах.

Российская Федерация предоставила данные об 11 пациентах

граждан с ревматическими заболеваниями, порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «ревматология», организация работы кабинетов генно-инженерной биологической терапии, а также вопросы преемственности оказания специализированной медицинской помощи при переводе подростков из педиатрической службы во взрослую амбулаторную сеть.

Под эгидой АРР и НИИР разработана программа непрерывного профессионального образования врачей-ревматологов «Образование через всю жизнь».

Деятельность всех подразделений НИИР обеспечила лидирующее положение учреждения не только в России, но и в мире.

С 2018 г. Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой возглавляет профессор, д.м.н. А.М. Лиля.

В настоящее время институт оказывает высококвалифицированную помощь пациентам с ревматическими заболеваниями из всех регионов России. Клиника института располагает 285 койками, 30 из которых предназначены для детей.

За 2019 г. в клинике института пролечено 11 035 пациентов, 3783 из которых прошли через дневной стационар. Прооперировано более 600 больных.

В консультативно-диагностический центр обратилось 31 266 пациентов. Проведено 47 068 консультаций. Важно подчеркнуть, что уже в январе 2018 г. НИИР был зарегистрирован в телемедицин-

ской информационной системе Минздрава России для оказания консультаций с использованием дистанционных технологий.

– Каково, на ваш взгляд, современное состояние российской ревматологии?

– В последние десятилетия российская ревматология достигла больших успехов и в плане изучения патогенеза ревматических заболеваний, и в плане внедрения в клиническую практику новых инструментальных и лабораторных методов диагностики, и в плане совершенствования терапевтических подходов, в том числе за счет применения новых препаратов и высоких технологий.

На сегодняшний день доказана роль провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α , интерлейкинов 1 и 6, 17 и 23, янус-киназ), а также активации Т- и В-лимфоцитов в развитии иммуновоспалительного процесса. Поэтому разрабатываются моноклональные антитела и рекомбинантные белки, ингибирующие активность важнейших провоспалительных цитокинов и патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов.

Современная стратегия фармакотерапии ревматических заболеваний базируется на ранней диагностике для инициации ранней контролируемой противовоспалительной терапии, целью которой является максимально быстрое достижение ремиссии (лечение до достижения цели).

В этом мы не отстаем от зарубежных коллег.



Актуальное интервью

Как и в других странах Европы и Америки, в России создан регистр больных артритом ОРЕЛ. В базу данных внесены 1370 пациентов с ревматоидным артритом, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом, остеоартрозом и ювенильным идиопатическим артритом.

– У пациентов с ревматическими заболеваниями высок риск заражения инфекциями, в том числе коронавирусной...

– Действительно, при ревматических заболеваниях повышен риск развития инфекции, в том числе коронавирусной. Сегодня это особенно актуальная тема.

Хотелось бы подчеркнуть, что клиническая картина COVID-19 напоминает клиническую картину при аутоиммунных заболеваниях, в частности при системной красной волчанке, ювенильном идиопатическом артрите с системными проявлениями. В случае аутоиммунных заболеваний отмечается полиорганное поражение с вовлечением в процесс органов дыхания, кровообращения и почек. При высокой активности патологического процесса развивается цитокиновый шторм: в крови резко увеличивается количество провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 6, 1, янус-киназ и др.). У некоторых больных диагностируется синдром активации макрофагов.

Таким пациентам назначают ингибиторы интерлейкина 6 (тоцилизумаб), интерлейкина 1 (анакинра, канакинумаб), янус-киназ (барицитиниб, тофацитиниб). Проводится терапия низкомолекулярными антикоагулянтами (фраксипарин, клексан) в связи с развитием коагулопатий.

По мере накопления данных о развертывании клинической картины COVID-19, опыта ведения таких пациентов выяснилось, что указанные выше препараты эффективны и, следовательно, востребованы при лечении

COVID-19. Поэтому у ревматологов даже появились опасения относительно обеспеченности пациентов с ревматическими заболеваниями этими препаратами.

– Сколько пациентов с ревматическими заболеваниями оказались заражены COVID-19, есть ли летальные исходы?

– Ассоциация ревматологов России уже в марте 2020 г. создала чат, на который поступает информация о больных с COVID-19. Помимо создания российской базы данных APP участвует в формировании Европейской базы данных – EULAR COVID-19 Database. Так, на 3 июня 2020 г. получены сообщения о 1061 пациенте из 28 стран, 614 госпитализациях и 160 летальных исходах. Российская Федерация предоставила данные об 11 пациентах.

– Несомненно, врачам необходимо знать хотя бы основные положения, касающиеся диагностики и тактики ведения пациентов с ревматическими болезнями и COVID-19. Разработаны ли сегодня алгоритмы ведения таких больных, и если да, то где с ними можно ознакомиться?

– Да, такой алгоритм существует. Ассоциация ревматологов России разработала проект рекомендаций «Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания». Он был представлен 3 апреля 2020 г. на сайте rheumatolog.ru, а также опубликован в журнале «Научно-практическая ревматология», № 3, 2020. В документе описаны клинические проявления, основные симптомы COVID-19, возможные осложнения (пневмония, острый респираторный дистресс-синдром и полиорганная недостаточность). Особое внимание уделено коморбидным пациентам – с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2-го типа, сердечно-сосудистой патологией

и болезнями органов дыхания.

Описаны клинические варианты течения COVID-19. Дана стратификация риска инфицирования и тяжелого течения COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. Приведены факторы риска, в частности пожилой возраст, прием глюкокортикостероидов более 20 мг в день в течение более четырех недель, циклофосфана в любой дозе перорально или внутривенно в течение шести месяцев, одного стандартного базисного противовоспалительного препарата (БПВП), ГИБП или таргетного БПВП в комбинации с глюкокортикостероидами, высокая активность патологического процесса с легочной артериальной гипертензией. Перечислены также иммуновоспалительные ревматические заболевания, ассоциированные с высоким риском COVID-19, – это все аутоиммунные заболевания, включая системную красную волчанку, системную склеродермию, идиопатические воспалительные миопатии, системные васкулиты. Приводится алгоритм действий. В частности, при обнаружении коронавирусной инфекции или подозрении на нее (клинические симптомы) следует временно прервать лечение противоревматическими препаратами (за исключением глюкокортикостероидов, гидроксихлорохина и сульфасалазина) и обратиться за консультацией к ревматологу.

Во время пандемии COVID-19 не следует инициировать терапию стандартными БПВП, ГИБП в отсутствие абсолютных показаний, связанных с риском развития urgentных осложнений или необратимого поражения внутренних органов.

Госпитализация в стационар возможна только по urgentным показаниям, при этом пациенты должны предоставить данные об отсутствии коронавирусной инфекции. ☺



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

² Клиническая
ревматологическая
больница № 25,
Санкт-Петербург

Патогенетическая терапия подагрической нефропатии: акцент на эффективности и профиле безопасности Адениурика (фебуксостата)

И.Б. Беляева, д.м.н., проф.¹, В.И. Мазуров, д.м.н., проф.¹, М.С. Петрова, к.м.н.^{1,2}

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

Для цитирования: Беляева И.Б., Мазуров В.И., Петрова М.С. Патогенетическая терапия подагрической нефропатии: акцент на эффективности и профиле безопасности Адениурика (фебуксостата) // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 16. С. 12–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-16-12-16

Подагрический артрит – воспалительное заболевание суставов, обусловленное нарушением пуринового обмена и ассоциированное с гиперурикемией. Поддержание мочевого кислоты на целевом уровне позволяет не только контролировать данное заболевание, но и предотвратить или замедлить формирование ряда осложнений, в том числе подагрической (уратной) нефропатии.

В настоящее время для контроля мочевого кислоты используют несколько препаратов, в частности фебуксостат. Адениурик (фебуксостат) относится к селективным ингибиторам ксантиноксидазы. В отличие от аллопуринола он обладает большей доказательной базой в плане достижения целевых значений и дальнейшего поддержания уровня мочевого кислоты, а также лучшей переносимости. Важно и то, что у пациентов пожилого возраста не требуется коррекции дозы фебуксостата и его применение не противопоказано лицам с хронической почечной недостаточностью.

Ключевые слова: подагрическая нефропатия, антигиперурикемическая терапия, селективный ингибитор ксантиноксидазы, Адениурик

Подагра – системное тофусное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в месте отложения кристаллов моноурата натрия у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1–5]. Распространенность подагры среди взрослого населения варьируется от 1 до 3%. Большинство (80–90%) больных – лица среднего

и старшего возраста с бессимптомной стойкой гиперурикемией в течение 20–30 лет. Мужчины болеют подагрой значительно чаще, чем женщины. Их соотношение составляет 7:1. Пик заболевания у мужчин приходится на 40–50 лет, у женщин – на 60 лет и более [1]. Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги, гиперурикемия устанавливается при уровне мочевого кислоты

более 360 мкмоль/л (6 мг/дл). Ее причинами могут быть ожирение, артериальная гипертензия, прием лекарственных препаратов (диуретиков, ацетилсалициловой кислоты в малых дозах, аминофиллина, диазепама, дифенгидрамина, допамина, препаратов, содержащих кофеин, витаминов В₁₂ и С, свинца), генетические дефекты, употребление алкоголя.

Накопление мочевого кислоты в крови может быть обусловлено либо ее высокой продукцией (повышен синтез эндогенных пуринов), либо низкой экскрецией, либо сочетанием этих двух механизмов.

В настоящее время выделяют первичную и вторичную гиперпродукцию. Первичная гиперпродукция связана с дефектами ферментативной системы синтеза мочевого кислоты: недостаточностью гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы и повышенной активностью рибозофосфат-пирофосфокиназы. Эти ферменты контролируются генами, сцепленными с X-хромосомой, поэтому первичная гиперпродукция мочевого кислоты отмечается только у мужчин. При поступлении в организм с пищей избыточного количества субстратов для образования пуринов начинается гиперпродук-



ция мочевой кислоты. Вторичная гиперпродукция обусловлена повышенным распадом клеток при гемобластозах, парапротеинемиях, хроническом гемолизе, проведении противоопухолевой химиотерапии, а также при злоупотреблении алкоголем и голодании. Гиперурикемия часто сопутствует псориазу [6].

Снижение экскреции может быть индуцировано кристаллизацией уратов в почках на фоне повышенного выделения (более 800 мг/сут) при первичной гиперпродукции мочевой кислоты. В этих случаях развивается подагрическая (уратная) нефропатия [7–9].

Подагрическая нефропатия относится к прогрессирующим заболеваниям почек. Данная патология связана с несбалансированностью урикоземии и урикозурии, что проявляется гематурией и (или) протеинурией, уратной кристаллурией с формированием тубулоинтерстициального нефрита и (или) мочекаменной болезни.

При подагрической нефропатии развиваются мочекислая блокада канальцев почек, мочекислый нефролитиаз и хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит.

Латентное течение подагрической нефропатии нередко сменяется эпизодами острой мочекислой блокады. Тяжесть этих эпизодов варьируется от появления мочи кирпичного цвета, что обычно не сопровождается дизурией, до болевых приступов с олигурией, выделением бурой мочи, преходящей азотемией, кратковременным повышением артериального давления.

В основе лечения любого варианта подагрической нефропатии лежит снижение гиперурикемии и повышение растворимости урата в моче. Всем пациентам в обязательном порядке назначается диета, цель которой уменьшить поступление пуринов в организм с пищей. Это достигается полным исключением из рациона мяса молодых животных, субпродуктов, мясных бульонов, колбас и т.д. С ограничением разрешается мясо полновозрастных животных, рыба. Помимо этого показаны патогенетические препараты

Примерно у 20% больных подагрой диагностируется мочекислый нефролитиаз, который может развиваться задолго до артрита.

При ультразвуковом исследовании у больных выявляют конкременты в лоханках, мочеточниках или мочевом пузыре. Уратный нефролитиаз, как правило, характеризуется двусторонним поражением. Почечная колика сопровождается интенсивными болями в пояснице с иррадиацией в яичко, гематурией и уратной кристаллурией. При уролитиазе часто развивается вторичный пиелонефрит.

Хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит формируется медленно, как правило с повторными эпизодами острой мочекислой блокады почечных канальцев, и характеризуется протеинурией, умеренной эритроцитурией и гиперурикозурией. Прогрессирование нефрита ассоциируется со снижением относительной плотности мочи, нарастанием протеинурии, гематурии, снижением скорости клубочковой фильтрации и гиперурикозурией. При этом часто возникает артериальная гипертензия.

У больных подагрой может развиваться гломерулонефрит, который чаще проявляется мезангиопролиферативным морфологическим вариантом поражения почек, а клинически – латентным течением с протеинурией, рецидивирующей гематурией и неуклонным прогрессированием хронической почечной недостаточности [10].

Подагрическую нефропатию принято подразделять на три стадии [11]:

- первая стадия – нормоурикемия:
 - преципитация аморфной и кристаллической мочевой кислоты во внутритубулярном аппарате почек;
 - гиперурикозурическая нефропатия;
 - нефролитиаз;
 - артериальная гипертензия;
- вторая стадия – гиперурикемия:
 - подагра;
 - повышение уратов в интерстиции;
 - обширная дистрофия эпителиальных клеток почечных канальцев;
 - образование интерстициальной гранулемы (подагрический узел – моноурат натрия);
 - разрывы базальной мембраны с миграцией кристаллов в интерстиций;
 - перитубулярное воспаление;
 - интерстициальный нефрит (иммуноопосредованный и самоподдерживающийся);
- третья стадия – нефросклероз:
 - терминальная почечная недостаточность;
 - артериальная гипертензия.

В основе лечения любого варианта подагрической нефропатии лежит снижение гиперурикемии и повышение растворимости урата в моче. Всем пациентам в обязательном порядке назначается диета, цель которой уменьшить поступление пуринов в организм с пищей. Это достигается полным исключением из рациона мяса молодых животных, субпродуктов, мясных бульонов, колбас и т.д. С ограничением разрешается мясо полновозрастных животных, рыба.

Лекарственные средства, применяемые для патогенетического лечения подагрической нефропатии, подразделяют на несколько групп [1, 12–17]:

- влияющие на метаболизм пуринов (аллопуринол, фебуксостат);
- увеличивающие выведение пуринов почками (пробенецид, бензбромарон, лозартан, фенофибрат);
- увеличивающие растворимость мочевой кислоты и ее солей (лимонная кислота и ее соли – цитраты).



Аллопуринол (гидроксипиразолопиримидин, милуриг) ингибирует ксантиноксидазу, в результате чего нарушается превращение гипоксантина в ксантин и далее в мочевую кислоту.

Начальная доза препарата составляет 50–100 мг/сут, затем ежедневно суточную дозу увеличивают на 100 мг и доводят до 200–300 мг при легких формах заболевания и до 400–500 мг при средней и тяжелой.

Аллопуринол имеет ряд недостатков. В частности, при его применении могут развиваться серьезные побочные реакции, такие как зуд, кожные высыпания, аллергический отек Квинке, васкулит, диспептические явления, повышение температуры тела, острая почечная недостаточность, агранулоцитоз, синдром Стивена – Джонсона. Противопоказаниями для применения аллопуринола являются выраженные нарушения функции печени, гемохроматоз, беременность, детский возраст (кроме злокачественных заболеваний с гиперурикемией) [15].

Аденурик (фебуксостат, 2-(3-циано-4-изобутоксифенил)-4-метилтиазол-5-карбоксийная кислота) – мощный селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы. Его константа ингибирования в условиях *in vitro* менее 1 нМ. Фибуксостат в значительной степени подавляет активность как окисленной, так и восстановленной ксантиноксидазы. Ингибирование данного фермента осуществляется за счет образования высокоаффинных связей. Необходимо отметить, что аффинные связи аллопуринола гораздо слабее и только с одной формой фермента [18–21].

Фибуксостат в отличие от аллопуринола практически не влияет на активность других ферментов пуринового и пиримидинового метаболизма. Первоначальная терапевтическая доза препарата Аденурик составляет 80 мг/сут. Если в течение месяца показатель мочевой кислоты в крови не снижается до целевых значений (< 360 мкмоль/л), дозу увеличива-

ют до 120 мг/сут. Прием препарата не зависит от приема пищи.

Важно подчеркнуть, что при подагрической нефропатии прием фибуксостата не приводит к прогрессированию хронической болезни почек, наблюдаемому при лечении аллопуринолом, доза которого титруется в зависимости от функции почек [10, 22]. Кроме того, фармакокинетика фибуксостата не изменяется у пациентов с легкой или средней почечной дисфункцией.

В крупном исследовании фазы III АРЕХ оценивали эффективность и безопасность разных доз фибуксостата по сравнению с плацебо и аллопуринолом [23]. В нем приняли участие 1067 пациентов с подагрой. Уровень мочевой кислоты у больных превышал 480 мкмоль/л. В исследование также были включены 40 лиц с умеренными нарушениями функции почек (уровень сывороточного креатинина от 1,6 до 2,0 мг/дл). Всех участников разделили на следующие группы терапии: плацебо, фибуксостат в дозах 80, 120 и 240 мг, аллопуринол в дозах 100 и 300 мг. Длительность исследования составила 28 недель. В группах фибуксостата коррекции дозы в зависимости от функции почек не проводилось. В группах аллопуринола учитывался уровень креатинина. У пациентов с уровнем креатинина ≤ 1,5 мг/дл доза аллопуринола составляла 300 мг/сут, от 1,6 до 2,0 мг/дл – 100 мг/сут. Среди получавших 80, 120 и 240 мг фибуксостата, 300 и 100 мг аллопуринола и плацебо доля достигших при последующих трех визитах целевого уровня мочевой кислоты составила 48, 65, 69, 22 и 0% соответственно ($p < 0,05$ для всех групп фибуксостата по сравнению с группами аллопуринола и плацебо). Для пациентов с умеренным нарушением функции почек этот показатель составил 44, 45, 60, 0 и 0% соответственно. К концу исследования целевых значений мочевой кислоты достигло от 76 до 94% (в зависимости от дозы) получавших фибуксостат и только 41 и 1% использовавших аллопуринол и плацебо ($p < 0,05$ для всех групп фибуксостата по сравнению с груп-

пами аллопуринола и плацебо). Частота и спектр нежелательных явлений в группах не различались. При этом у пациентов с нарушением функции почек прием фибуксостата в дозе 240 мг, в два раза превышающей зарегистрированную максимальную суточную дозу, не приводил к увеличению частоты побочных эффектов. Сделан вывод, что фибуксостат превосходит аллопуринол и плацебо по способности снижать и поддерживать уровень мочевой кислоты, а также хорошо переносится в любой дозе.

В исследовании Д.Д. Иванова и соавт. (2018 г.) под наблюдением находилось 73 мужчин с первичной подагрой [24]. Средний возраст больных составил $49,40 \pm 0,86$ года. Длительность заболевания – $10,30 \pm 0,92$ года. Диагностика заболевания базировалась на проявлениях суставного и почечного синдромов, характере гиперурикемии и наличии тофусов. Хроническая форма артрита установлена в 71,2% случаев, интермиттирующая – в 28,8%. Периферические тофусы обнаружены у 53,4% пациентов. Соотношение случаев хронической болезни почек первой, второй, третьей и четвертой стадий составило 56:12:2:1, или 78,1, 16,4, 2,7 и 1,4%. Латентный, уролитиазный и протеинурический типы подагрической нефропатии выявлены у 53,4, 37, 9,6% больных. Артериальная гипертензия – у 46,6%. Среднее давление было более 115 мм рт. ст. На момент обследования гиперурикемия более 420 мкмоль/л констатирована у 83,6% больных, более 800 мг/сут – у 52,1%. Метаболический, почечный и смешанный типы гиперурикемии имели место в 57,5, 2,7 и 39,7% случаев. Исходный уровень мочевой кислоты в крови составил $590,60 \pm 17,37$ мкмоль/л, в моче – $873,2 \pm 44,6$ мг/сут, клиренс мочевой кислоты – $8,40 \pm 0,49$ мл/мин, уровень сывороточного оксипуринола – $56,80 \pm 7,94$ мкмоль/л, активности ксантиноксидазы – $7,70 \pm 0,21$ нмоль/мл/мин, аденозиндезаминазы – $9,10 \pm 0,28$ нмоль/мл/мин, 5-нуклеотидазы – $8,8 \pm 0,3$ нмоль/мл/мин.



Протеинурия обнаружена у 38,4% больных (в 4,1% случаев нефротический синдром), лейкоцитурия ($> 2 \times 10^3/\text{мкл}$) – у 26%, эритроцитурия ($> 1 \times 10^3/\text{мкл}$) – у 35,6%, уратурия – у 19,2%, оксалатурия – у 27,4%. Креатинин крови был равен $110,90 \pm 6,55$ мкмоль/л, мочевины – $8,20 \pm 0,37$ ммоль/л, клиренс креатинина – $101,10 \pm 2,71$ мл/мин, калия – $21,9 \pm 0,4$ мл/мин, натрия – $2,40 \pm 0,05$ мл/мин, кальция – $3,90 \pm 0,06$ мл/мин, магния – $2,90 \pm 0,04$ мл/мин, хлора – $3,40 \pm 0,07$ мл/мин, фосфора – $28,40 \pm 0,22$ мл/мин.

Методом слепого отбора больные были распределены на две группы. Первую составили 45 (61,6%) пациентов. Им назначили урикодепрессор аллопуринол в дозах 200–700 мг/сут. Во вторую группу вошли 28 (38,4%) человек. Они получали фебуксостат в дозах 80–200 мг/сут. Дозы препаратов определяли в зависимости от уровня урикемии. Терапию гипоурикемическими препаратами начинали при уровне мочевой кислоты свыше 420 мкмоль/л у мужчин и 360 мкмоль/л у женщин. Дозу повышали постепенно согласно инструкции через неделю после последнего обострения артрита.

Пациенты первой и второй групп не различались по возрасту, длительности заболевания, форме

артрита, наличию тофусов, артериальной гипертензии, уровню среднего артериального давления, а также по другим видам патогенетической терапии (статины, фибраты, сартаны, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антиагреганты, L-аргинин, кверцетин). Больные получали нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды и колхицин в зависимости от клинической ситуации. В группе аллопуринола на 19,3% чаще выявляли латентный тип подагрической нефропатии, в группе фебуксостата на 17,5% чаще – уролитиазный ($\chi^2 = 15,59$; $p < 0,001$). На фоне терапии фебуксостатом отмечена большая стадийность хронической болезни почек ($\chi^2 = 8,41$; $p = 0,038$). В первой и второй группах соотношение частоты выявления первой, второй, третьей и четвертой стадий хронической болезни почек составило 38:5:1:1 и 20:6:1:1 соответственно. В отношении снижения содержания в крови мочевины и креатинина, отражающих азотовыделительную функцию почек, фебуксостат превосходил аллопуринол.

Принято считать, что общая эффективность 100–300 мг/сут аллопуринола соответствует эффективности 40–120 мг/сут фебуксостата. Между

тем длительное применение аллопуринола и фебуксостата в указанных дозах позволило нормализовать уровень урикемии в 21 и 62% случаев. При этом уменьшение или исчезновение периферических тофусов достигнуто у 50% получавших аллопуринол и 70% использовавших фебуксостат.

Следует подчеркнуть, что фебуксостат угнетает креатининемию в большей степени, чем аллопуринол [14, 22, 25–29].

S. Kim и соавт. сравнили ренопротекторное действие аллопуринола и фебуксостата у больных подагрой [22]. Данный эффект у фебуксостата оказался выше.

Таким образом, Аденирик (фебуксостат) – селективный ингибитор ксантиноксидазы превосходит аллопуринол в достижении целевых значений и дальнейшего поддержания уровня мочевой кислоты. Кроме того, он лучше переносится пациентами с подагрической нефропатией. Важным является и тот факт, что при лечении фебуксостатом не требуется коррекции дозы у пациентов пожилого возраста. Препарат не противопоказан лицам с хронической почечной недостаточностью.

Приведенные научные и клинические данные позволяют рекомендовать применение Аденирика при подагрической нефропатии. ☺

Литература

1. Мазуров В.И., Петрова М.С., Беляева И.Б. Подагра. СПб.: Феникс, 2009.
2. Елисеев М.С. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR) // Научно-практическая ревматология. 2015. Т. 53. № 6. С. 581–585.
3. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных // Научно-практическая ревматология. 2004. № 1. С. 5–7.
4. Chowalloor P.V., Keen H.I. A systematic review of ultrasonography in gout and asymptomatic hyperuricaemia // Ann. Rheum. Dis. 2013. Vol. 72. № 5. P. 638–645.
5. Neogi T., Jansen T., Dalbeth N. et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // Ann. Rheum. Dis. 2015. Vol. 74. № 10. P. 1789–1798.
6. Choi H.K., Mount D.B., Reginato A.M. et al. Pathogenesis of gout // Ann. Intern. Med. 2005. Vol. 143. № 7. P. 499–516.
7. Клименко П.М., Чабанов В.А., Акиншевич И.Ю. Возможности консервативного лечения больных уратным нефролитиазом // Новости медицины и фармации. 2010. № 3. С. 5–7.
8. Щербак А., Бобкова И., Козловская Л. Профилактика и лечение поражения почек у больных с уратным дисметаболизмом // Врач. 2013. № 6. С. 6–10.
9. Яровой С.К., Максудов Р.Р. Нарушения обмена пуринов в практике врача-уролога // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. № 3. С. 88–92.
10. Humbert A., Stucker F. Acid uric: key player in a recently recognized devastating nephropathy and in the development of chronic kidney disease // Rev. Med. Suisse. 2018. Vol. 14. № 595. P. 414–417.



11. *Juraschek S.P., Kovell L.C., Miller E.R., Gelber A.C.* Association of kidney disease with prevalent gout in the United States in 1988–1994 and 2007–2010 // *Semin. Arthritis Rheum.* 2013. Vol. 42. № 6. P. 551–561.
12. *Яровой С.К., Максудов Р.Р.* Медикаментозная терапия поражений почек, обусловленных нарушениями обмена пуринов // *Лечащий врач.* 2013. № 8. С. 6–10.
13. *Яровой С.К., Уфимцева В.Ю.* Основные подходы к фармакотерапии подагрической нефропатии // *Міжнародний медичний журнал.* 2016. № 2. С. 47–52.
14. *Kabul S., Shepler B.* A review investigating the effect of allopurinol on the progression of kidney disease in hyperuricemic patients with chronic kidney disease // *Clin. Ther.* 2012. Vol. 34. № 12. P. 2293–2296.
15. *Pascual E., Sivera F., Andres M.* Managing gout in the patient with renal impairment // *Drugs Aging.* 2018. Vol. 35. № 4. P. 263–273.
16. *Perez-Ruiz F.* Treatment with allopurinol is associated with lower risk of acute kidney injury in patients with gout: a retrospective analysis of a nested cohort // *Rheumatol. Ther.* 2017. Vol. 4. № 2. P. 419–425.
17. *Thurston M.M., Phillips B.B., Bourg C.A.* Safety and efficacy of allopurinol in chronic kidney disease // *Ann. Pharmacother.* 2013. Vol. 47. № 11. P. 1507–1516.
18. *Becker M.A., MacDonald P.A., Hunt B., Gunawardhana L.* Treating hyperuricemia of gout: safety and efficacy of febuxostat and allopurinol in older versus younger subjects // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2011. Vol. 30. № 12. P. 1011–1017.
19. *Edwards N.L.* Febuxostat: a new treatment for hyperuricaemia in gout // *Rheumatology (Oxford).* 2009. Vol. 48. Suppl. 2. P. ii15–ii19.
20. *Hiramitsu S., Ishiguro Y., Matsuyama H. et al.* Febuxostat (Feburic tablet) in the management of hyperuricemia in a general practice cohort of Japanese patients with a high prevalence of cardiovascular problems // *Clin. Exp. Hypertens.* 2014. Vol. 36. № 6. P. 433–440.
21. *Whelton A., Macdonald P.A., Zhao L. et al.* Renal function in gout: long-term treatment effects of febuxostat // *J. Clin. Rheumatol.* 2011. Vol. 17. № 1. P. 7–13.
22. *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.
23. *Schumacher H.R., Becker M.A., Wortmann R.L. et al.* Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial // *Arthritis Rheum.* 2008. Vol. 59. № 11. P. 1540–1548.
24. *Иванов Д.Д., Синяченко О.В., Бевзенко Т.Б., Федоров Д.М.* Сравнительная оценка применения урикодепрессантов аллопуринола и фебуксостата при подагрической нефропатии. Сообщение 1. Клиническое испытание // *Почки. Нирки. Kidneys.* 2018. Т. 7. № 3. С. 188–195.
25. *Lien Y.H., Logan J.L.* Cross-reactions between allopurinol and febuxostat // *Am. J. Med.* 2017. Vol. 130. № 2. P. e67–e68.
26. *Luo H., Fang W.G., Zuo X.X. et al.* The clinical characteristics, diagnosis and treatment of patients with gout in China // *Zhonghua NeiKeZa Zhi.* 2018. Vol. 57. № 1. P. 27–31.
27. *Richette P., Garay R.* Novel drug discovery strategies for gout // *Expert Opin. Drug Discov.* 2013. Vol. 8. № 2. P. 183–189.
28. *Singh J.A., Cleveland J.D.* Comparative effectiveness of allopurinol versus febuxostat for preventing incident renal disease in older adults: an analysis of Medicare claims data // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76. № 10. P. 1669–1678.
29. *Ye P., Yang S., Zhang W. et al.* Efficacy and tolerability of febuxostat in hyperuricemic patients with or without gout: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Ther.* 2013. Vol. 35. № 2. P. 180–189.

Pathogenetic Therapy of Gouty Nephropathy: Emphasis on the Effectiveness and Safety Profile of Adenuric (Febuxostat)

I.B. Belyayeva, MD, PhD, Prof.¹, V.I. Mazurov, MD, PhD, Prof.¹, M.S. Petrova, PhD^{1,2}

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

² Clinical Rheumatological Hospital № 25, Saint-Petersburg

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

Gouty arthritis is the inflammatory joint disease caused by the violation of purine metabolism and associated with hyperuricemia. The maintaining of uric acid at the target level allows not only to control this disease, but also to prevent or slow down the formation of a number of complications, including gout (urate) nephropathy. Currently, several medications are used for the control of uric acid, in particular febuxostat.

Adenuric (febuxostat) is a selective xanthine oxidase inhibitor. In contrast to allopurinol, it has a greater evidence base in terms of achievement of target values and further maintaining of uric acid levels, as well as better tolerability. It is also important that elderly patients do not need to adjust the febuxostat dose and its use is not contraindicated in persons with chronic renal failure.

Key words: gouty nephropathy, antihyperuricemic therapy, selective xanthine oxidase inhibitor, Adenuric

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента Российской Федерации



I Национальный конгресс с международным участием

СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ВЫЗОВЫ XXI ВЕКА

14–15 сентября 2020, Москва

При поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации
и Департамента здравоохранения города Москвы

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

ПРОГРАММА КОНГРЕССА ПРЕДУСМАТРИВАЕТ РАБОТУ ПО СЕКЦИЯМ:

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

В рамках конгресса будет организована работа выставки производителей лекарственных средств и медицинского оборудования
Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО (www.sovetnmo.ru)

Место проведения: г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36/9, конференц-залы.

Проезд до ст. м. «Баррикадная», «Краснопресненская», «Смоленская»

Начало научной программы в 10.00

Участие в конгрессе по предварительной регистрации

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

EEC Medical
Educational Event Coordinator



COVID-19: ревматологические аспекты

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

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

Для цитирования: Белов Б.С., Муравьева Н.В., Тарасова Г.М. COVID-19: ревматологические аспекты // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 16. С. 18–25.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-16-18-25

Инфекция, вызванная новым коронавирусом, – COVID-19 расценивается мировым сообществом как чрезвычайная ситуация международного значения. В этих условиях представляется важным определить связь между COVID-19 и популяцией страдающих иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ). Известно, что у этих пациентов повышен риск развития инфекций. Кроме того, они получают препараты, оказывающие иммуносупрессивное воздействие.

В статье рассмотрены общие аспекты, касающиеся COVID-19, а также риск развития данной инфекции при ИВРЗ. Обсуждается возможность применения противоревматических препаратов в терапии COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды, гидроксихлорохин, тоцилизумаб, барицитиниб

Введение

В конце 2019 г. в Ухане (провинция Хубэй, КНР) вспыхнула новая коронавирусная инфекция, возбудитель которой получил временное название 2019-CoV. 11 февраля 2020 г. по предложению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) официальным названием инфекции стало COVID-19 (Coronavirus disease – 19). Тогда же Международный комитет по таксономии вирусов присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus – 2). Данная инфекция характеризовалась быстрым и масштабным распространением, вследствие чего 30 января 2020 г. ВОЗ объявила ее чрезвычайной ситуацией международного значения в области здравоохранения, а 11 марта 2020 г. – пандемией. На середи-

ну мая 2020 г. эпидемиологическая картина была следующей: в 215 странах зарегистрировано более 4,17 млн случаев заболевания, более 294,8 тыс. верифицированных летальных исходов.

Пандемия COVID-19 не только имеет огромное социальное значение, но и привлекает внимание медицинской общественности к принципиально новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии человека [1]. Представляется важным определение связи между COVID-19 и популяцией пациентов, страдающих иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ). Хорошо известно, что у таких больных частота развития инфекций повышена вследствие негативного влияния на иммунную систему как самих ИВРЗ, так и многих противоревматических препаратов

иммуносупрессивного действия. Поэтому COVID-19 может представлять особую опасность в этой популяции.

В то же время накопление знаний о патогенезе COVID-19 создало теоретические предпосылки для репозиционирования (drug repurposing) [2] ряда противоревматических препаратов. Речь, в частности, идет о возможности их применения для лечения данной инфекции и ее осложнений.

Цель настоящего обзора – проанализировать данные о рисках развития вирусных инфекций у больных ИВРЗ с акцентом на данных, полученных в период указанной пандемии, а также рассмотреть плюсы и/или минусы основных противоревматических препаратов, применяемых или планируемых для применения при COVID-19.

COVID-19

SARS-CoV-2 относится к семейству *Coronaviridae* и представляет собой одноцепочечный РНК-вирус длиной около 30 тыс. нуклеотидов. Как и некоторые другие представители этого семейства (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (Severe acute respiratory syndrome coronavirus – SARS-CoV) и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus – MERS-CoV)), данный возбудитель отнесен ко второй группе патогенности. Он содержит 14 открытых рамок считывания, кодирующих 27 белков.



Генетическая последовательность SARS-CoV-2 как минимум на 79% сходна с таковой SARS-CoV [3]. Инокуляция SARS-CoV-2 в дыхательные пути человека вызывает подавление активности мукоцилиарного клиренса за счет ингибирования подвижности ресничек эпителия. Согласно данным структурного моделирования, рецептор-связывающий S-белок вируса обладает достаточно высокой аффинностью с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ-2) и может использовать его для проникновения в клетку [4]. Аффинность SARS-CoV-2 в 10–20 раз превышает таковую SARS-CoV, что объясняет более высокую контагиозность первого. Попав в кровоток через слизистую оболочку носа, гортани и бронхиального дерева, SARS-CoV-2 поражает целевые органы – легкие, пищеварительный тракт, сердце, почки, клетки которых экспрессируют АПФ-2. Предполагают, что основной мишенью SARS-CoV-2 являются эпителиоциты легких, обширное поражение которых обуславливает тяжесть болезни [5]. При этом связывание SARS-CoV-2 с АПФ-2 приводит к избыточному накоплению ангиотензина II, что играет существенную роль в развитии острого респираторного дистресс-синдрома и миокардита. Важнейшей составляющей COVID-19-ассоциированного поражения внутренних органов, нередко жизнеугрожающего, является цитокиновый шторм, то есть гиперпродукция широкого спектра провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (ИЛ) 1,

6, 7, 8, 9, 10, 17, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, фактора некроза опухоли (ФНО) α , моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 и т.д.), а также хемокинов (CCL 1, 3, 5, 8 и др.) в ответ на вирусную инфекцию. Далее происходит системная активация клеток воспалительного ответа (макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов) с продукцией последними все большего количества цитокинов и формированием порочного круга. Подобная гиперпродукция цитокинов наблюдалась при наиболее тяжелых формах COVID-19 [6]. При этом клиническая картина цитокинового шторма, вызванного вирусной инфекцией, была схожей с клинической картиной, наблюдаемой при вторичном лимфогистиоцитарном синдроме взрослых, синдроме активации макрофагов (встречающемся в ревматологии в виде осложнения у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, болезнью Стилла взрослых, системной красной волчанкой и др.) и синдроме высвобождения цитокинов при CAR-T-клеточной терапии в онкологии. К основным клинико-лабораторным признакам указанных состояний относят интермиттирующую лихорадку, поражение легких (включая SARS), наблюдаемое в 50% случаев, цитопению и гиперферритинемию [7]. По данным китайских ученых, нарастание концентрации таких биомаркеров цитокинового шторма, как ИЛ-6, ферритин

и D-димер, ассоциируется с тяжестью COVID-19-инфекции и вероятностью летального исхода [8, 9]. Таким образом, феномен цитокинового шторма как важнейшего звена патогенеза COVID-19 может представлять одну из терапевтических мишеней.

Риск инфекции при ИВРЗ

Как отмечалось ранее, у пациентов с ИВРЗ риск развития инфекций выше, чем в общей популяции, что является отражением иммунопатологических нарушений, присущих этим заболеваниям. Кроме того, риск инфицирования четко ассоциируется со степенью активности процесса. Согласно данным регистра CORRONA, нарастание активности заболевания по DAS 28 на 0,6 единицы приводило к повышению частоты амбулаторных инфекций на 4% ($p = 0,01$), серьезных инфекций, требовавших госпитализации, – на 25% ($p = 0,03$) [10]. В исследовании, выполненном в ФБГНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», показано, что у больных ревматоидным артритом факторами риска развития пневмонии были высокая активность воспалительного процесса (отношение шансов (ОШ) 15,5; $p < 0,001$) и отсутствие приема базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) (ОШ 5,6; $p < 0,001$). При сочетании обоих факторов риск развития пневмонии повышался до 19,3 [11]. Таким образом, достижение и сохранение контроля над активностью ИВРЗ необходимы для снижения частоты развития коморбидных инфекций.

Профилактика и борьба с инфекцией

Несмотря на достаточное количество антиинфекционных препаратов, только с их помощью решить все проблемы, связанные с инфекциями в различных областях медицины, невозможно. Реальным выходом из этой ситуации представляется создание, совершенствование и внедрение в клиническую практику разных вакцин. Иммунизация признана

Важнейшей составляющей COVID-19-ассоциированного поражения внутренних органов, нередко жизнеугрожающего, является цитокиновый шторм, то есть гиперпродукция широкого спектра провоспалительных цитокинов (ИЛ 1, 6, 7, 8, 9, 10, 17, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, ФНО- α , моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 и т.д.), а также хемокинов (CCL 1, 3, 5, 8 и др.) в ответ на вирусную инфекцию

не только наиболее эффективным, но и наиболее экономичным средством профилактики и борьбы с инфекционными заболеваниями.

В настоящее время во всем мире ведется активная разработка вакцины против COVID-19. Однако необходим достаточно длительный период времени для оценки ее безопасности, иммуногенности и эффективности. Поэтому в условиях продолжающейся пандемии COVID-19 эксперты Европейской антиревматической лиги настоятельно рекомендуют проводить вакцинацию в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции для абсолютного большинства больных ИВРЗ [12]. Данное обстоятельство обусловлено большим риском летальных исходов от инфекций дыхательных путей у пациентов ревматологического профиля, особенно с учетом высокой частоты поражения респираторного тракта при COVID-19. Иммуногенность и безопасность упомянутых вакцин доказаны в ходе многочисленных исследований при разных ИВРЗ [13].

Применение антиревматической терапии в рамках пандемии COVID-19

В настоящее время не получено данных, позволяющих сделать вывод о значимом риске развития специфических осложнений на фоне применения ибупрофена и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при COVID-19. Их прием в низких дозах и в течение короткого времени достаточно безопасен. Однако при назначении НПВП больным с острыми респираторными вирусными инфекциями следует учитывать возможность развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек, прежде всего у пожилых больных с множественными коморбидными состояниями. Необходимо также помнить о способности НПВП и парацетамола маскиро-

вать один из главных симптомов COVID-19 – лихорадку, что может повлечь за собой позднюю диагностику болезни [14].

Глюкокортикостероиды (ГКС) играют ключевую роль в лечении ИВРЗ более 70 лет. Тем не менее этим препаратам свойственен широкий спектр нежелательных явлений, включая тяжелые инфекции, и высокий риск развития сопутствующих заболеваний, в частности сахарного диабета, дополнительно повышающих вероятность инфицирования [15]. Применение ГКС при вирусных инфекциях дыхательных путей, во-первых, может привести к ингибированию иммунного ответа и снижению клиренса возбудителя, во-вторых, к подавлению воспалительной реакции макроорганизма – основной причины поражения легких и развития SARS. Однако в метаанализе 2019 г., включавшем десять наблюдательных исследований, выполненных в периоды эпидемий гриппа, среди получавших ГКС отмечены нарастающая летальность (относительный риск (ОР) 1,75; $p = 0,0002$), увеличение частоты вторичной бактериальной или грибковой инфекции (ОР 2,0; $p = 0,04$), а также большая продолжительность нахождения в отделении интенсивной терапии (ОР 2,1; $p = 0,0001$) [16].

Во временном руководстве ВОЗ применение ГКС не рекомендовано больным COVID-19 в отсутствие других причин их назначения [17]. Пациентам с ИВРЗ, получающим ГКС по поводу основного заболевания, в период пандемии COVID-19 рекомендуется не прерывать лечение, но по возможности максимально снизить дозу препарата [18].

Нарастание частоты инфекций верхних и нижних дыхательных путей на фоне приема БПВП и особенно ГИБП у пациентов с ИВРЗ продемонстрировано во многих исследованиях. В частности, в работе итальянских авторов заболеваемость гриппом среди лиц с ревматоидным артритом, псориатическим артритом и спондилоартритами, получавших ГИБП, составила 17%,

что в 1,75 раза превышало популяционные данные [19]. Согласно результатам аналогичного по дизайну голландского исследования, назначение ингибиторов ФНО- α повышало вероятность развития гриппа у больных ревматоидным артритом в 2,4 раза [20]. Однако в опубликованной на сегодняшний день информации о новой и предыдущих вспышках инфекций, вызванных коронавирусами (SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS), отсутствуют убедительные доказательства того, что пациенты с ИВРЗ подвергаются повышенному риску развития указанных инфекций по сравнению с риском их возникновения при других нозологиях.

В майском номере журнала *Annals of Rheumatic Diseases* за 2020 г. S. Monti и соавт. [21] опубликовали результаты опроса 320 больных (68% женщин). Их средний возраст составил 55 ± 14 лет. Все они проживали в провинции Ломбардия – регионе на севере Италии с самой высокой заболеваемостью COVID-19. Среди опрошенных ревматоидным артритом страдали 57%, спондилоартритами – 43%, терапию ингибиторами ФНО- α получали 52%, другими ГИБП – 40%, таргетными БПВП (тБПВП) – 8%. В указанной группе отмечено четыре случая COVID-19, верифицированных при исследовании мазка из зева. Еще у четырех пациентов наблюдалась клиническая симптоматика, аналогичная симптоматике при COVID-19. Пятеро контактировали с заболевшими COVID-19. Однако в течение двухнедельного периода симптомы заболевания у них отсутствовали. Больным с клиническими и/или лабораторными признаками COVID-19 временно отменяли ГИБП или тБПВП и назначали по меньшей мере один курс антибиотикотерапии. Тяжелых респираторных осложнений, рецидивов ИВРЗ и летальных исходов не зафиксировано. Помимо этого среди 700 госпитализированных в региональный медицинский центр с тяжелой формой COVID-19 не было ни одного принимавшего тБПВП или ГИБП.



Итальянские ученые предположили, что больным с хроническим артритом, находящимся на лечении тБВП или ГИБП, не свойственен повышенный риск развития респираторных или иных угрожающих жизни осложнений в рамках COVID-19 по сравнению с общей популяцией. Принимая во внимание необходимость постоянного наблюдения за больными, получающими указанную терапию, необходимо избежать неоправданной «профилактической» ее отмены и тем самым повышения риска рецидива основного ИВРЗ.

Через шесть недель после вспышки COVID-19 в Италии А. Tomelleri и соавт. [22] провели аналогичное исследование в отношении 162 больных васкулитами с поражением сосудов крупного калибра. Две трети пациентов проживали в Ломбардии. Артериитом Такаясу страдали 67 больных, гигантоклеточным артериитом – 95. 51 пациент получал метотрексат, пять – лефлуномид, 53 – тоцилизумаб, 25 – инфликсимаб, восемь – комбинированную терапию (БВП и ГИБП). COVID-19 верифицирован у четырех, двое из них были госпитализированы и выписаны после излечения от инфекции. У 12 больных имела место симптоматика ОРВИ при отрицательных результатах исследования на COVID-19, поэтому они не нуждались в госпитализации. Такое же количество контактировало с заболевшими COVID-19 без каких-либо последствий. Таким образом, фоновая иммуносупрессия у больных ва-

скулитами с поражением крупных сосудов не оказывала значимого негативного влияния на течение COVID-19. Следовательно, приостанавливать иммуносупрессивную терапию у этих пациентов в период пандемии COVID-19 нет необходимости.

Антиревматические препараты в лечении COVID-19

Высокая летальность, обусловленная развитием тяжелой полиорганной недостаточности, в первую очередь поражением легких, в рамках COVID-19, привела к интенсификации исследований эффективности препаратов, применяемых при других заболеваниях. Поскольку гипериммунный ответ, а не только действие SARS-CoV-2 является основной причиной летальности при COVID-19, несомненный интерес представляют широко применяемые в ревматологии противовоспалительные препараты, которые могут оказывать разнонаправленное влияние на течение COVID-19 [1].

Хлорохин и гидроксихлорохин

В качестве перспективных при COVID-19 рассматриваются синтетические производные хинина – хлорохин (ХЛ) и гидроксихлорохин (ГХ). Эти препараты, вошедшие в клиническую практику для лечения малярии, сегодня активно используют при ИВРЗ с учетом их иммуномодулирующих свойств.

Противовирусное действие ХЛ известно с конца 1960-х гг. В работах *in vitro* продемонстри-

ровано несколько механизмов, с помощью которых данный препарат тормозит рост и размножение разных вирусов, включая SARS-CoV-2. Так, в клинически допустимых концентрациях ХЛ способен повышать pH эндосом, что препятствует выходу вируса из них внутрь клетки, ингибировать активность толл-подобных рецепторов и ограничивать гликозилирование клеточного рецептора АПФ-2 [23–25]. Кроме того, J. Fantini и соавт. (2020 г.) установили, что в присутствии ХЛ или его более активного производного GX S-белок SARS-CoV-2 теряет способность связываться с поверхностными ганглиозидами клеток хозяина [26]. Эти механизмы, предположительно, обуславливают противовирусное действие ХЛ на начальной и последующих стадиях COVID-19, что стало основанием для включения его в исследования, выполненные и выполняемые в ряде стран по различным протоколам, в том числе в сочетании с противовирусными препаратами. Предварительные результаты свидетельствуют о положительном влиянии ХЛ на клиническую и рентгенологическую симптоматику пневмонии, что приводит к сокращению длительности пребывания больного в стационаре [27, 28].

В исследованиях *in vitro* на фармакокинетических моделях продемонстрировано превосходство ГХ над ХЛ более чем в три раза. Прием ГХ в стартовой нагрузочной дозе 400 мг два раза в день, затем в дозе 200 мг два раза в день в течение четырех дней предложен как один из вариантов лечения COVID-19 [29]. В то же время французские и британские ученые приводят ряд обоснованных возражений и указывают на необходимость проведения качественных и масштабных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [30, 31]. В частности, по-прежнему существует неопределенность в отношении оптимального режима дозирования, быстро обес-

В условиях продолжающейся пандемии COVID-19 эксперты Европейской антиревматической лиги настоятельно рекомендуют проводить вакцинацию в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции для абсолютного большинства больных ИВРЗ. Данное обстоятельство обусловлено большим риском летальных исходов от инфекций дыхательных путей у пациентов ревматологического профиля, особенно с учетом высокой частоты поражения респираторного тракта при COVID-19

печивающего адекватные целевые терапевтические концентрации ГХ. Известно, что препарат распространяется в крови и тканях. Устойчивые концентрации достигаются медленно (обычно в течение шести недель) с широкой индивидуальной вариабельностью [32]. Кроме того, ГХ характеризуется длительным периодом полувыведения. Поэтому «...даже в эти трудные и неотложные времена пандемии строгие, правильно и хорошо проведенные рандомизированные контролируемые исследования ГХ будут единственным средством для того, чтобы найти ответы на вопросы, касающиеся оптимального лечения SARS-CoV-2» [33].

Активно обсуждается возможность применения ГХ для профилактики COVID-19, учитывая его относительно невысокую стоимость и хорошую переносимость при длительном применении, в частности, при ИВРЗ. Однако А. Mathian и соавт. (2020 г.) представили данные о 17 пациентах с системной красной волчанкой, заболевших COVID-19, несмотря на длительный (медиана 7,5 года) прием ГХ [34]. Вирусная пневмония была диагностирована у 13 (76%) больных. У 11 (65%) из них выявлено осложнение в виде дыхательной недостаточности, у пяти (29%) – острого респираторного дистресс-синдрома. Поэтому авторы исследования сделали вывод об отсутствии профилактического эффекта ГХ в отношении COVID-19 у больных системной красной волчанкой.

По состоянию на 17 апреля 2020 г. в международном врачебном регистре фигурировали данные о 80 больных системной красной волчанкой и COVID-19. 64% из них принимали аминоксинолиновые препараты (ГХ или ХЛ) до заражения SARS-CoV-2. Необходимо отметить, что частота госпитализаций по поводу COVID-19 не различалась между использовавшими противомаларийный препарат и не принимавшими его (55 и 57% соответственно) [35]. Таким образом, «...в настоящее

время отсутствуют доказательства, подтверждающие профилактическую эффективность ХЛ или ГХ при COVID-19. Учитывая возможные проблемы, связанные с безопасностью, и вероятность появления ложного чувства защищенности, эффективность профилактики COVID-19 с помощью ХЛ или ГХ должна быть тщательно оценена как в наблюдательных исследованиях, так и в высококачественных рандомизированных контролируемых исследованиях» [36].

Ингибиторы ИЛ-1 и ИЛ-6

Как уже упоминалось, SARS-CoV-2 ассоциируется с одним из наиболее тяжелых вариантов течения COVID-19. Заболевание развивается вследствие массивного высвобождения провоспалительных цитокинов, вызванного реакцией иммунной системы на вирусную репликацию. При этом ключевую роль в формировании гипервоспалительного статуса играют ИЛ-1 и ИЛ-6, что делает целесообразным использование ингибиторов данных цитокинов в фармакотерапии SARS-CoV-2. Так, в РКИ фазы III применения рекомбинантного растворимого антагониста рецептора ИЛ-1 анакинры при тяжелом сепсисе способствовало значительному улучшению выживаемости пациентов с признаками синдрома активации макрофагов в отсутствие каких-либо тяжелых нежелательных реакций [37]. А. Аоуба и соавт. сообщили о хорошей клинической эффективности и переносимости анакинры у девяти больных с умеренной и тяжелой пневмонией в рамках COVID-19 [38].

В небольшом ретроспективном исследовании Х. Ху и соавт., в которое был включен 21 больной с тяжелым SARS-CoV-2, установлено, что применение гуманизованного моноклонального антитела к рецептору ИЛ-6 тоцилизумаба в однократной дозе 400 мг приводило к нормализации температуры тела, уровня С-реактивного белка (СРБ) и числа

лимфоцитов, положительной динамике результатов компьютерной томографии органов грудной клетки и снижению потребности в кислородотерапии [39].

В настоящее время в разных странах (КНР, Италия, Испания, США и др.) проводится несколько РКИ эффективности тоцилизумаба и сарилумаба у пациентов с пневмонией, сопровождающейся ранней дыхательной недостаточностью и повышением ИЛ-6 в рамках COVID-19 [40–43]. Минздрав России одобрил проведение РКИ эффективности и безопасности олокизумаба (ингибитора ИЛ-6) и RPH-104 (ингибитора ИЛ-1) у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [44].

В последнем варианте временных методических рекомендаций Минздрава России [45] подчеркивается, что для назначения упреждающей противовоспалительной терапии тоцилизумабом или сарилумабом при COVID-19 необходимо сочетание результатов компьютерной томографии органов грудной клетки, а именно значительный объем уплотненной легочной ткани/распространенность от 50 до 75% объема легких, с двумя и более из нижеперечисленных признаков:

- снижение SpO₂;
- СРБ более 60 мг/л или возрастание уровня СРБ в три раза на 8–14-й день заболевания;
- лихорадка более 38 °С в течение пяти дней;
- число лейкоцитов менее 3,0–3,5 × 10⁹/л;
- число лимфоцитов менее 1 × 10⁹/л и/или менее 15%.

При возможности определения уровня ИЛ-6 упреждающая противовоспалительная терапия должна быть начата при его значении более 40 пк/мл. Другим лабораторным ориентиром может служить уровень ферритина крови более 1000 нг/мл.

Противопоказаниями для назначения ингибиторов рецепторов ИЛ-6 являются:

- сепсис, подтвержденный патогенами, отличными от COVID-19;
- вирусный гепатит В;



- сопутствующие заболевания, связанные с неблагоприятным прогнозом согласно клиническому решению;
 - иммуносупрессивная терапия при трансплантации органов;
 - нейтропения менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$;
 - повышение активности аспаратаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы более чем в пять раз по сравнению с верхней границей нормы;
 - тромбоцитопения менее $50 \times 10^9/\text{л}$.
- При туберкулезе ингибиторы рецепторов ИЛ-6 назначают с осторожностью и после консультации с фтизиатром.

Барицитиниб

SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени с помощью рецептор-опосредованного эндоцитоза. В регулировании указанного процесса принимают участие Numb-ассоциированные киназы – AP-2-ассоциированная протеинкиназа 1 (ААК1) и циклин-G-ассоциированная киназа (ГАК) [46]. Ингибирование ААК1 может прервать как проникновение вируса в клетку, так и внутриклеточную сборку вирусных частиц [47]. Показано, что высокой аффинностью обладают шесть ингибиторов ААК1. К таковым относятся применяемые в онкологии эрлотиниб, сунитиниб, руксолитиниб и федратиниб. Данные препараты адекватно подавляют инфицирование клеток вирусами Денге, Эбола и респиратор-

но-синцитиальными вирусами [48], но только в токсических для макроорганизма дозах. В то же время ингибитор янус-киназ 1 и 2 барицитиниб (БАРИ) эффективно блокирует активность ААК1 и ГАК при назначении в терапевтических дозах (в частности, для больных ревматоидным артритом), то есть 2–4 мг/сут [49]. Помимо этого БАРИ блокирует внутриклеточную передачу сигналов от ряда биологически активных молекул, включая ИЛ-6 и интерферон γ . Блокада сигнального пути JAK/STAT приводит к торможению интерферон-опосредованного противовирусного ответа, что потенциально может способствовать развитию SARS-CoV-2-инфекции. Более того, полагают, что указанный механизм может быть связан с повышенным риском развития герпесвирусных инфекций, частота которых в отделениях интенсивной терапии пневмонии и 5% при вентилятор-ассоциированной пневмонии [50]. Распространенность последних может нарастать у больных с нарушенным иммунитетом при лечении ингибиторами янус-киназ. В литературе имеется одно сообщение об успешном применении БАРИ в дозе 4 мг/сут в течение двух недель в сочетании с противовирусной терапией (лопинавир/ритонавир) у госпитализированных больных пневмонией средней степени тяжести в рамках

COVID-19 [51]. Однако полагают, что БАРИ указанным пациентам следует назначать с крайней осторожностью. Необходимы дальнейшие исследования для оценки потенциальной роли препарата в терапии пневмонии тяжелого течения в рамках COVID-19 [52].

Заключение

Пандемия COVID-19 представляет собой не только чрезвычайную ситуацию в мировом здравоохранении, но и важнейший фактор глобальных исторических процессов. Данная проблема особенно актуальна для больных ИВРЗ с учетом более высокой их подверженности инфекционным осложнениям. По мнению академика Российской академии наук Е.Л. Насонова, уникальный опыт, накопленный в ревматологии в процессе изучения патогенетических механизмов и фармакотерапии ИВРЗ, способен помочь в расшифровке природы патологических процессов, лежащих в основе тяжелых, потенциально смертельных осложнений COVID-19, и совершенствовании их терапии [1].

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

Литература

1. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога // Научно-практическая ревматология. 2020. Т. 58. № 2. С. 123–132.
2. Kingsmore K.M., Grammer A.C., Lipsky P.E. Drug repurposing to improve treatment of rheumatic autoimmune inflammatory diseases // Nat. Rev. Rheumatol. 2020. Vol. 16. № 1. P. 32–52.
3. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // Lancet. 2020. Vol. 395. № 10224. P. 565–574.
4. Xu X., Chen P., Wang J. et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission // Sci. China Life Sci. 2020. Vol. 63. № 3. P. 457–460.
5. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y. et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV // BioRxiv. 2020 // <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.26.919985v1>.
6. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // Lancet. 2020. Vol. 395. № 10229. P. 1033–1034.
7. Seguin A., Galicier L., Boutboul D. et al. Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis // Chest. 2016. Vol. 149. № 5. P. 1294–1301.

8. Liu T, Zhang J, Yang Y. *et al.* The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019 // MedRxiv. 2020 // <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.01.20029769v2>.
9. Gao Y, Li T, Han M. *et al.* Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19 // *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 10. ID 1002.
10. Au K, Reed G, Curtis J.R. *et al.* High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70. № 5. P. 785–791.
11. Полянская М.В. Пневмония у пациентов с ревматическими заболеваниями: частота встречаемости, клиническая картина, факторы риска: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009.
12. EULAR. Guidance for patients COVID-19 outbreak // https://www.eular.org/eular_guidance_for_patients_covid19_outbreak.cfm.
13. Furer V, Rondaan C, Heijstek M.W. *et al.* 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases // *Ann. Rheum. Dis.* 2020. Vol. 79. № 1. P. 39–52.
14. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Лиля А.М. Вызывают ли НПВП специфические осложнения при коронавирусной инфекции COVID-19? // *Научно-практическая ревматология.* 2020. Vol. 58. № 2. С. 1–3 // https://rheumatolog.su/media/media/2020/04/03/npr_2020_2.pdf.
15. Schenfeld J, Iles J, Trivedi M, Accortt N.A. Dose relationship between oral glucocorticoids and tumor necrosis factor inhibitors and the risk of hospitalized infectious events among patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.* 2017. Vol. 37. № 7. P. 1075–1082.
16. Ni Y.N., Chen G., Sun J. *et al.* The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis // *Crit. Care.* 2019. Vol. 23. № 1. P. 99.
17. World Health Organization. Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection When Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection is Suspected: Interim Guidance. 2020 // [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
18. Насонов Е.Л., Лиля А.М., Мазуров В.И. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания. Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» // https://rheumatolog.ru/sites/default/files/klinicheskie_rekomendacii_koronavirusnaya_bolezni_i_rz_poslednyaya_versiya_0.pdf.
19. Bello S.L., Serafino L., Bonali C. *et al.* Incidence of influenza-like illness into a cohort of patients affected by chronic inflammatory rheumatism and treated with biological agents // *Reumatismo.* 2012. Vol. 64. № 5. P. 299–306.
20. Dirven L., Huizinga T.W., Allaart C.F. Risk factors for reported influenza and influenza-like symptoms in patients with rheumatoid arthritis // *Scand. J. Rheumatol.* 2012. Vol. 41. № 5. P. 359–365.
21. Monti S., Balduzzi S., Delvino P. *et al.* Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies // *Ann. Rheum. Dis.* 2020. Vol. 79. № 5. P. 667–668.
22. Tomelleri A., Sartorelli S., Campochiaro C. *et al.* Impact of COVID-19 pandemic on patients with large-vessel vasculitis in Italy: a monocentric survey // *Ann. Rheum. Dis.* 2020.
23. Vincent M.J., Bergeron E., Benjannet S. *et al.* Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread // *Virology.* 2005. Vol. 2. ID 69.
24. Devaux C.A., Rolain J.M., Colson P., Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020. Vol. 55. № 5. P. 105938.
25. Savarino A., Trani L.D., Donatelli I. *et al.* New insights into the antiviral effects of chloroquine // *Lancet Infect. Dis.* 2006. Vol. 6. № 2. P. 67–69.
26. Fantini J., Di Scala C., Chahinian H., Yahi N. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020. Vol. 55. № 5. P. 105960.
27. Chen Z., Hu J., Zhang Z. *et al.* Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial // MedRxiv. 2020 // <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>.
28. Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies // *Biosci. Trends.* 2020. Vol. 14. № 1. P. 72–73.
29. Yao X., Ye F., Zhang M. *et al.* In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) // *Clin. Infect. Dis.* 2020 // <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237/>.
30. Cortegiani A., Ingolia G., Ippolito M. *et al.* A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19 // *J. Crit. Care.* 2020. Vol. 57. P. 279–283.
31. Ferner R.E., Aronson J.K. Chloroquine and hydroxychloroquine in COVID-19 // *BMJ.* 2020. Vol. 369. P. m1432.
32. Perinel S., Launay M., Botelho-Nevers É. *et al.* Towards optimization of hydroxychloroquine dosing in intensive care unit COVID-19 patients // *Clin. Infect. Dis.* 2020. P. 394.
33. Monti S., Montecucco C. Can hydroxychloroquine protect patients with rheumatic diseases from COVID-19? Response to: 'Does hydroxychloroquine prevent the transmission of COVID-19?' by Heldwein and Calado and 'SLE, hydroxychloroquine and no SLE patients with COVID-19: a comment' by Joob and Wiwanitkit // *Ann. Rheum. Dis.* 2020. Vol. 79. № 6. P. e62.

34. Mathian A., Mahevas M., Rohmer J. et al. Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine // Ann. Rheum. Dis. 2020. Vol. 79. № 6. P. 837–839.
35. Konig M.F., Kim A.H., Scheetz M.H. et al. Baseline use of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus does not preclude SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19 // Ann. Rheum. Dis. 2020.
36. Shah S., Das S., Jain A. et al. A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in Coronavirus disease-19 (COVID-19) // Int. J. Rheum. Dis. 2020. Vol. 23. № 5. P. 613–619.
37. Shakoory B., Carcillo J.A., Chatham W.W. et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase III trial // Crit. Care Med. 2016. Vol. 44. № 2. P. 275–281.
38. Aouba A., Baldolli A., Geffray L. et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series // Ann. Rheum. Dis. 2020.
39. Xu X., Han M., Li T. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2020. Vol. 117. № 20. P. 10970–10975.
40. Tocilizumab vs CRRT in management of cytokine release syndrome (CRS) in COVID-19 (TACOS) // <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04306705>.
41. Tocilizumab in COVID-19 pneumonia (TOCIVID-19) // <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317092>.
42. Tocilizumab to prevent clinical decompensation in hospitalized, non-critically ill patients with COVID-19 pneumonitis (COVIDOSE) // <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04331795>.
43. Efficacy of subcutaneous sarilumab in hospitalised patients with moderate-severe COVID-19 infection (SARCOVID) // <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04357808>.
44. An international, multicenter, randomized, double-blind, adaptive placebo-controlled study of the efficacy and safety of a single administration of olokizumab and RPH-104 with standard therapy in patients with severe SARS-CoV-2 infection (COVID-19) // <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04380519>.
45. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 // https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf.
46. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // Cell. 2020. Vol. 181. № 2. P. 271–280.
47. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // Lancet. 2020. Vol. 395. № 10224. P. 565–574.
48. Bekerman E., Neveu G., Shulla A. et al. Anticancer kinase inhibitors impair intracellular viral trafficking and exert broad-spectrum antiviral effects // J. Clin. Invest. 2017. Vol. 127. № 4. P. 1338–1352.
49. Richardson P., Griffin I., Tucker C. et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease // Lancet. 2020. Vol. 395. № 10223. P. e30–e31.
50. Kelesidis T., Mastoris I., Metsini A., Tsiodras S. How to approach and treat viral infections in ICU patients // BMC Infect. Dis. 2014. Vol. 14. ID 321.
51. Cantini F., Niccoli L., Matarrese D. et al. Baricitinib therapy in COVID-19: a pilot study on safety and clinical impact // J. Infect. 2020.
52. Favalli E.G., Biggioggero M., Maioli G., Caporali R. Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment? // Lancet Infect. Dis. 2020.

COVID-19: Rheumatological Aspects

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

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

The infection caused by a new coronavirus, COVID-19, is regarded as an emergency of international significance by the world community. Under these conditions, it is important to determine the relationship between COVID-19 and the population of patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases (IIRD). These patients are known to have an increased risk of developing infections. In addition, they receive drugs that have an immunosuppressive effect.

The article discusses general aspects related to COVID-19, as well as the risk of developing this infection in IIRD. The possibility of using anti-rheumatic drugs in COVID-19 therapy is discussed.

Key words: COVID-19, immuno-inflammatory rheumatic diseases, non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticosteroids, hydroxychloroquine, tocilizumab, baricitinib

История открытия и многолетний опыт применения глюкозамина сульфата в клинической практике

И.С. Дыдыкина, к.м.н., Л.Н. Денисов, д.м.н., П.С. Коваленко, к.м.н., А.М. Лиля, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Дыдыкина И.С., Денисов Л.Н., Коваленко П.С., Лиля А.М. История открытия и многолетний опыт применения глюкозамина сульфата в клинической практике // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 16. С. 26–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-16-26-34

*В статье обсуждается современное состояние проблемы эффективности и безопасности лечения остеоартрита с фокусом на глюкозамина сульфат. Представлена история открытия соединения, в том числе его стабилизированной формы, на основе которой был создан лекарственный рецептурный препарат ДОНА (кристаллический глюкозамина сульфат). Обозначены основные показатели фармакокинетики, обуславливающие его уникальность, эффективность и профиль безопасности. Приведены доказательства эффективности и безопасности глюкозамина сульфата и кристаллического глюкозамина сульфата ДОНА в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Отмечен вклад российских ученых в получение доказательств эффективности и безопасности ДОНА при разных схемах лечения остеоартрита коленного сустава. Обосновывается включение препарата в алгоритм лечебных мероприятий ESCEO.*

Ключевые слова: остеоартрит, глюкозамина сульфат, ДОНА

Открытие глюкозамина

История открытия глюкозамина связана с именем немецкого хирурга, профессора Страсбургского университета Георга Леддерхоса. Вещество было получено в 1876 г. путем гидролиза хитина и соляной кислоты. Спустя 60 лет, в 1939 г., английский биохимик Уолтер Хоуорс представил стереохимию этого соединения, после чего к изучению глюкозамина подключились другие исследователи. Основные усилия

были сосредоточены на изучении свойств молекулы, полезных качеств вещества и возможности его применения в клинической практике [1–3].

Эндогенный и экзогенный глюкозамин

Глюкозамин (2-амино-дезоксиглюкоза) представляет собой аминокислоту моносахарид, который эндогенно синтезируется в организме животных и человека путем аминирования глюкозы в положении 2.

Молекулярный вес глюкозамина равен 179,17. Вещество растворимо в воде, умеренно растворимо в метаноле и этаноле и практически не растворимо в эфире или хлороформе. Его рКа составляет 7,52 при 20 °С и 6,91 при 37 °С [4, 5].

В 1971 г. было установлено, что глюкозамин способствует восстановлению гликозаминогликанов, которые являются основой протеогликанов (компонент матрикса хряща). Последние играют важнейшую роль в синтезе хрящевой и костной ткани, обеспечивают компрессионную устойчивость хряща [6]. Необходимо отметить, что глюкозамин также может поступать с пищей, преимущественно в составе морских продуктов и рыбы.

При избыточных нагрузках и травмах, по мере увеличения возраста или на фоне хронических заболеваний и малоподвижного образа жизни организм перестает вырабатывать глюкозамин в нужном объеме. Недостаточность образования и поступления глюкозамина сопровождается нарушением функции суставов, возникновением остеоартрита (ОА). Поэтому в качестве дополнительно-



го источника глюкозамина для предотвращения или лечения нарушения функции суставов используют биологически активные добавки или лекарственные препараты, содержащие его. Экзогенный глюкозамин оказывает непосредственное воздействие на хрящевую ткань и хондроциты при ОА [7–9]. Он влияет на экспрессию генов хрящевой ткани, обладает антикатаболической активностью [10], уменьшает продукцию простагландина E_2 и препятствует активации сигнального пути ядерного фактора каппа В, таким образом ингибируя внутриклеточный каскад сигнальных цитокинов в хондроцитах и синовиальных клетках, что подтверждено в исследованиях *in vitro* [8, 10–13]. Глюкозамин препятствует активации провоспалительных и дегенеративных эффектов интерлейкина 1β (ИЛ- 1β), который продуцируется в больших количествах в суставах при ОА [8]. ИЛ- 1β является не только мощным провоспалительным цитокином, но и триггером экспрессии факторов воспаления, таких как циклооксигеназа 2, индуцибельная синтаза оксида азота, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли α (ФНО- α). Способствует увеличению продукции факторов дегенерации матрикса хряща, прежде всего металлопротеиназы (ММП) и дезинтегрин. Глюкозамин снижает экспрессию генов циклооксигеназы 2, индуцибельной синтазы оксида азота и микросомальной простагландин Е синтазы 1, синтез простагландина E_2 после стимуляции ИЛ- 1β , способен контролировать воспалительный каскад [14]. Установлено, что длительное введение глюкозамина сульфата уменьшает разрушение хряща и экспрессию ММП-3 мРНК в моделях *in vitro* [15]. Эти эффекты в исследованиях *in vitro* продемонстрированы для большинства солей глюкозамина и продуктов на их основе. Наиболее распространенной формой глюкозамина является глюкозамина гидрохлорид. В ряде стран это средство зарегистрировано

как пищевая добавка. Эффективность соединения не доказана, нет определенности и в отношении фармакокинетики.

Часто глюкозамина гидрохлорид используется в комбинации с хондроитина сульфатом. Однако это осложняет оценку фармакокинетического профиля таких комбинаций. Хондроитина сульфат тормозит абсорбцию глюкозамина, как следствие, снижается пик концентрации последнего [5].

Применение глюкозамина сульфата сопровождается увеличением концентрации сульфатов, что позволяет восполнить дефицит неорганической серы в организме, вызванный низким уровнем потребления пищевых белков, необходимых для синтеза протеогликанов [16, 17].

У животных с хирургически вызванным ОА на фоне применения глюкозамина сульфата значительно снижалась выраженность синовита (на 60%) по сравнению с контролем [18, 19]. Однако хирургически индуцированный ОА может не отражать все аспекты спонтанного идиопатического ОА у человека. Исследования модели трансплантата ОА человека показали, что глюкозамина сульфат является более сильным ингибитором экспрессии генов, чем глюкозамина гидрохлорид, при назначении в сопоставимых дозах [20].

Кристаллический глюкозамина сульфат: исследование эффективности и безопасности

В клинической практике используется стабильный кристаллический глюкозамина сульфат (кГА-сульфат). Фармакокинетика и клиническая эффективность этого соединения хорошо изучены.

Молекула кристаллического глюкозамина сульфата содержит две молекулы натрия хлорида, которые придают стабильность соединению. Эта стабилизированная форма была разработана компанией «Роттафарм», которая в дальнейшем создала и внедрила в кли-

ническую практику рецептурный препарат и бренд ДОНА. Другие препараты глюкозамина сульфата могут отличаться от оригинального. В составе может отсутствовать необходимое количество активного вещества, их эффективность не исследована надлежащим образом.

Кристаллический глюкозамина сульфат (ДОНА) является рецептурным препаратом. Он зарегистрирован в большинстве европейских стран, а также в США, Австралии, странах Азии и Африки.

При растворении в воде или биологических жидкостях кГА-сульфат образует прозрачный раствор, в котором ионы глюкозамина, сульфата, хлорида и натрия присутствуют в стехиометрических соотношениях 2:1:2:2.

Неизвестно, связаны ли перечисленные выше эффекты глюкозамина *in vitro* с терапевтическим действием, наблюдавшимся в клинических исследованиях. Однако установлено, что кГА-сульфат подавляет стимулируемую ИЛ-1 экспрессию генов медиаторов дегенерации в хондроцитах человека в концентрациях в диапазоне 10 мкМ, аналогичных тем, которые наблюдаются в плазме крови и синовиальной жидкости коленного сустава больных ОА после применения кГА-сульфата в терапевтической дозе 1500 мг/сут [11]. Подтвержден дозозависимый эффект кГА-сульфата на индуцированную ИЛ- 1β экспрессию генов факторов дегенерации матрицы ММП-3 (стромелизин 1) и ADAM-TS5 (агреканазы 2) [11]. Таким образом, кГА-сульфат в дозе 1500 мг/сут обеспечивает приемлемый терапевтический уровень вещества в крови – 8,9 мкМ/мл.

Период полувыведения кГА-сульфата составляет 15 часов, что достаточно для проникновения лекарства в ткани сустава и развёртывания лечебного эффекта. Глюкозамина гидрохлорид как при введении в дозе 1500 мг/сут, так и при введении в дозе 500 мг

три раза в день не обеспечивает требуемого и клинически значимого уровня глюкозамина в крови (3,0 и 1,2 мкМ/мл соответственно). Период полувыведения также крайне мал – 3,3 и 3,9 часа. Из-за быстрого выведения из крови глюкозамина гидрохлорид не успевает проникнуть в ткани сустава и оказать лечебный эффект.

Различия терапевтической эффективности разных форм глюкозамина подтверждено в наиболее полном метаанализе, посвященном применению глюкозамина при ОА и включенном в последнее издание Кокрановского обзора (2009). Впервые он был опубликован в 2001-м и обновлен в 2005 г. [21]. В Кокрановском обзоре 2009 г. проанализированы данные 4963 пациентов из 25 клинических исследований. Средний возраст участников исследований – 60,7 года. Из них 69% женщины. 1905 пациентов рандомизированы для лечения глюкозамином и 3058 – препаратами сравнения (плацебо или активный препарат сравнения). Большинство исследований проведено с глюкозамина сульфатом (в том числе с кГА-сульфатом) и у пациентов с ОА коленного сустава. Обобщенный анализ плацебо-контролируемых исследований свидетельствует об умеренном анальгетическом эффекте (0,47), однако полученные результаты были неоднородными. Причина тому – различие не только в дизайне/качестве исследования, но и в применявшихся солях глюкозамина, их лекарственных формах и дозах [8, 22].

Анализ чувствительности методов и подгрупп в Кокрановском обзоре позволил утверждать, что эффективность лечения продемонстрирована только в исследованиях с применением кристаллического глюкозамина сульфата. Обобщенные результаты исследований с использованием других продуктов не подтвердили положительных результатов в отношении боли и функции суставов. В то же время в исследованиях с при-

менением кГА-сульфата (ДОНА) установлено его превосходство над плацебо в лечении боли и функциональных нарушений при ОА.

Проведен ряд сравнительных исследований анальгетических свойств кГА-сульфата (ДОНА) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Так, в рандомизированное контролируемое двойное слепое многоцентровое проспективное исследование в параллельных группах было включено 100 пациентов с ОА коленного сустава, получавших кГА-сульфат в дозе 1500 мг/сут, и 99 пациентов, получавших ибупрофен в дозе 1200 мг/сут. Через четыре недели лечения индекс Лекена снизился примерно на 40% в обеих группах. В группе кГА-сульфата на терапию ответили 48%, в группе ибупрофена – 52% ($p = 0,67$). Хотя действие ибупрофена начиналось быстрее, чем действие кГА-сульфата, положительное влияние последнего отмечалось уже через две недели лечения и было аналогичным влиянию НПВП.

Полученные результаты были подтверждены в аналогичном по дизайну исследовании, но в отношении другой этнической группы (178 пациентов из Китая) [23, 24]. В другое крупное проспективное многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое (контролируемое с помощью двух плацебо) сравнительное исследование в параллельных группах было включено 319 больных ОА коленного сустава [25]. Продолжительность лечения составила 12 недель, периода наблюдения в отсутствие терапии – восемь недель. Согласно результатам исследования, через две недели приема кГА-сульфат в дозе 1500 мг/сут и пироксикам 20 мг/сут продемонстрировали сопоставимый анальгетический эффект. Через три месяца эффективность пироксикама была меньше, чем эффективность кГА-сульфата. Однако оба препарата оказались более эффективными, чем плацебо ($p < 0,001$), в отношении сниже-

ния выраженности симптомов ОА. Не было выявлено существенных различий в эффективности между группой кГА-сульфата и группой «кГА-сульфат + пироксикам». У получавших комбинированную терапию отмечалось более быстрое начало действия – в течение первых двух недель. Эффект кГА-сульфата в виде моно- и комбинированной терапии сохранялся до восьми недель (переходящий эффект, $p < 0,01$ по сравнению с плацебо). В группе пироксикама такого зафиксировано не было.

В широко цитируемом исследовании GUIDE сравнили обезболивающие действие кГА-сульфата в дозе 1500 мг/сут, ацетаминофена в дозе 3 г/сут или плацебо [26]. Длительность терапии составила шесть месяцев. Исследование GUIDE подтвердило, что у больных ОА коленного сустава по симптоматическому действию кГА-сульфат существенно превосходил плацебо. Эффект ацетаминофена не всегда отличался от эффекта плацебо. В дальнейшем в двух- и трехлетних исследованиях впервые для любого из фармакологических вмешательств было показано значительное замедление рентгенологического прогрессирования ОА (величина сужения суставной щели) [27, 28].

Таким образом, было доказано, что кГА-сульфат обладает структурно-модифицирующим действием и поэтому может рассматриваться как болезнь-модифицирующее средство [27].

Через пять лет все пациенты с ОА, участвовавшие в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях J.Y. Reginster и соавт. (2001 г.) и K. Pavelka и соавт. (2002 г.) и получавшие кГА-сульфат в дозе 1500 мг/сут по крайней мере в течение 12 месяцев, были проанализированы с целью изучения потребности в эндопротезировании. Из 340 пациентов сведения удалось получить о 275, в том числе о 131 пациенте, получавшем плацебо, и 144 – кГА-сульфат. Частота эндопротезирования коленного сустава оказалась более чем в два раза выше в группе



платцебо – 19/131 (14,5%) против 9/144 (6,3%) ($p = 0,024$). Относительный риск составил 0,43 при 95%-ном доверительном интервале 0,20–0,92, то есть на 57% меньше по сравнению с платцебо. Анализ выживаемости, оцениваемой по методу Каплана – Мейера/логарифмическому ранговому критерию, подтвердил значительное снижение ($p = 0,026$) кумулятивной частоты эндопротезирования коленного сустава у ранее получавших кГА-сульфат. Был сделан вывод, что применение кГА-сульфата от 12 месяцев до трех лет способно предотвращать эндопротезирование коленных суставов в течение пяти лет после прекращения лечения [29].

В постмаркетинговом когортном исследовании в условиях реальной клинической практики PEGASus, организованном независимым научным советом и координационным комитетом во Франции, установлено, что кГА-сульфат снижал потребность в НПВП и анальгетиках [30]. В исследовании G. Herrero-Beaumont и соавт. показано, что потребность в приеме НПВП или анальгетиков для купирования боли отмечалась у 91,2% больных ОА, получавших платцебо, 79,2% получавших парацетамол и 77,6% – кГА-сульфат [31]. За шесть месяцев средняя длительность приема НПВП или анальгетиков составила 35,2 дня в группе платцебо, 27,8 дня в группе парацетамола и 28,1 дня в группе кГА-сульфата. Оптимальная длительность курса терапии кГА-сульфатом для облегчения симптомов ОА – не менее 12 недель. Кроме того, отмечено, что терапевтический эффект может сохраняться в течение двух месяцев после окончания курса терапии. Поэтому наиболее оптимальная схема терапии кГА-сульфатом следующая: три месяца прием препарата, три месяца перерыв. Таким образом, в течение каждого года будет два цикла терапии по три месяца каждый и два перерыва также по три месяца [32].

Во всех краткосрочных (поддерживающих) клинических исследованиях профиль безопасности препарата был хорошим при сравнении с платцебо или НПВП.

Так, W. Noack и соавт. установили, что переносимость препарата сопоставима с переносимостью платцебо [33]. Частота незначительных нежелательных явлений в группе кГА-сульфата достигала 6%, в группе платцебо – 10%. Обычные лабораторные тесты при включении в исследование и его завершении не показали каких-либо клинически значимых изменений. Терапия кристаллическим глюкозамина сульфатом переносилась значительно лучше, чем лечение ибупрофеном. Нежелательные явления зафиксированы у 6 и 35% пациентов соответственно ($p < 0,001$). Частота отмены кГА-сульфата составила 1%, ибупрофена – 7% ($p = 0,035$). Клинически значимых изменений лабораторных показателей не наблюдалось [23]. В исследовании L.C. Rovati частота неблагоприятных реакций при применении кГА-сульфата была близка таковой в группе платцебо ($p = 0,16$) и значительно ниже, чем в группе пироксикама (14,8 по сравнению с 41,9%; $p < 0,001$) [25].

Согласно последнему Кокрановскому обзору, профиль безопасности глюкозамина характеризуется как отличный [23]. В большинстве представленных в нем исследований применяли кГА-сульфат. Из 1883 пациентов, рандомизированных для лечения глюкозаминол, только 62 прекратили лечение вследствие проявлений токсичности. Количество пациентов с нежелательными явлениями на фоне терапии составило 436 (по данным 21 рандомизированного контролируемого исследования, $n = 1451$). Из 1482 участников, рандомизированных в группу платцебо, 70 преждевременно прекратили лечение вследствие токсических проявлений, 418 отметили нежелательные явления ($n = 1061$). Таким образом, глюкозамин был

так же безопасен, как платцебо. Когда глюкозамин сравнили с платцебо по количеству пациентов, отметивших нежелательные явления, итоговый относительный риск (модель с фиксированным эффектом) для 13 рандомизированных контролируемых исследований составил 0,99.

В связи с наличием натрия хлорида в молекуле кГА-сульфата возникает вопрос о риске повышения артериального давления на фоне такой терапии.

Контроль артериального давления в течение шести месяцев наблюдения не выявил повышения как систолического, так и диастолического артериального давления у применявших кГА-сульфат [34]. Различий с группой платцебо не отмечено. Это позволило утверждать, что прием кГА-сульфата в течение длительного срока не сопровождается повышением артериального давления. Согласно результатам проспективного когортного исследования VITAL, в которое было включено 77 718 лиц обоего пола старше 50 лет, прием глюкозамина ассоциировался со значимым снижением не только общей смертности (на 18%), но и смертности по причине злокачественных новообразований (на 13%). Регулярное применение глюкозамина снижало риск развития аденокарциномы легких на 51%. Антипролиферативные эффекты глюкозамина в отношении злокачественно трансформированных клеток были продемонстрированы *in vitro* на разных клеточных культурах [35–38].

В нашей стране интерес к глюкозамину связан с именем академика В.А. Насоновой. Благодаря ее усилиям было инициировано, одобрено и проведено несколько исследований, подтвердивших эффективность кГА-сульфата при ОА коленного сустава. Так, отечественными учеными проведена оценка эффективности и переносимости двух схем терапии кГА-сульфатом. Первая группа получала кГА-сульфат в дозе 1500 мг per os (саше) ежедневно, вторая – кГА-сульфат в дозе 1500 мг per os

(саше) ежедневно и 400 мг внутримышечно три раза в неделю в первые три недели. В открытое рандомизированное проспективное исследование было включено 60 больных ОА коленного сустава. Продолжительность исследования составила восемь недель, в том числе шесть недель лечения, две недели наблюдения. Оценивались такие параметры, как интенсивность боли по шкале Ликерта, общая активность болезни (отдельно врачом и больным), выраженность боли, утренней скованности и функциональной активности по WOMAC (мм по визуальной аналоговой шкале), интенсивность боли в покое, стартовой боли на третьей, шестой, восьмой неделях, степень выраженности синовита, время наступления эффекта терапии. На фоне лечения боль в анализируемом коленном суставе уменьшилась в обеих группах. Во второй группе достоверное снижение боли в покое зафиксировано через три недели терапии ($p < 0,001$), в первой – через шесть недель ($p < 0,05$). Эффект последствия препарата кГА-сульфата также наблюдался в обеих группах. Достоверное уменьшение боли по WOMAC отмечалось через три недели во второй группе, через шесть недель – в первой. Второй режим терапии в большей степени ассоциировался с уменьшением утренней скованности и улучшением функциональной активности, а также с быстрым анальгетическим и противовоспалительным эффектами. При оценке общей эффективности лечения значительное улучшение состояния выявлено у 36% пациентов первой группы и 60% пациентов второй группы. Отсутствие ответа на терапию достоверно чаще отмечалось в первой группе – 26 против 5% случаев. Оценка общей активности заболевания, данная врачом и пациентом, совпала. При назначении более высокой дозы кГА-сульфата нарастания частоты и степени выраженности побочных реакций не выявлено. Обе формы препарата продемонстрировали высокую

эффективность и хорошую переносимость [39, 40].

Другое широко цитируемое российское исследование было посвящено изучению клинической и инструментальной характеристик, оценке эффективности и переносимости ацетаминофена, кГА-сульфата, хондроитина сульфата и мелоксикама у 80 пациентов с ОА коленного сустава [41]. По дизайну это было открытое рандомизированное проспективное сравнительное исследование в параллельных группах. Длительность исследования составила 18 месяцев. Помимо клинических параметров, отражающих течение болезни (WOMAC, альгофункциональный индекс Лекена), использовали современные инструментальные методы обследования, такие как стандартизированная рентгенография коленных суставов в условиях весовой нагрузки, ультразвуковая томография, магнитно-резонансная томография коленных суставов и артроскопия. Это позволило визуализировать структурные изменения при ОА и объективизировать оценку фармакотерапии. В ходе исследования установлено, что по противовоспалительной активности мелоксикам в дозах 7,5–15 мг/сут, кГА-сульфат в дозе 1500 мг/сут и хондроитина сульфат в дозах 1000–1500 мг/сут сопоставимы. Доля ответивших на лечение по OMERACT-OARSI в группе мелоксикама была больше, чем в группах кГА-сульфата и хондроитина сульфата, – 100, 90 и 90% соответственно. Среди получавших парацетамол до 2 г/сут таковых было 75%. Таким образом, противовоспалительный эффект ацетаминофена не подтвержден. Анальгетическое действие доказано для всех исследуемых препаратов. Анализ полученных данных позволил сделать вывод, что при длительном применении мелоксикам, кГА-сульфат и хондроитина сульфат способны замедлять прогрессирование ОА коленного сустава. Кроме того, у принимавших ацетаминофен статистически достоверно уменьшилась суставная щель в медиальном отделе

коленного сустава, что свидетельствовало о прогрессировании заболевания. За время исследования среднее сужение суставной щели было наименьшим в группе кГА-сульфата ($-0,07$; $p = 0,0002$) при сопоставлении с хондроитина сульфатом ($-0,1$; $p = 0,004$), мелоксикамом ($-0,06$; $p = 0,006$) и ацетаминофеном ($-0,37$). Доля пациентов без тяжелого сужения суставной щели ($> 0,5$ мм) в группе кГА-сульфата по сравнению с тремя другими группами была самой маленькой. Независимо от получаемой пациентами терапии во всех анализируемых зонах коленного сустава отмечена стабилизация хондропатии и достоверное уменьшение признаков синовита, по данным магнитно-резонансной томографии. Положительное влияние кГА-сульфата, хондроитина сульфата и мелоксикама на суставной хрящ подтверждено результатами артроскопии при анализе количественной оценки хондропатии (SFA-счет). Через 18 месяцев в указанных группах отмечена стабилизация SFA-счета. В группе ацетаминофена положительной динамики не отмечено.

Еще одно отечественное исследование было посвящено оценке роли терапии ОА коленного сустава второй и третьей стадий по классификации Келлгрена – Лоуренса у 96 пациентов в послеоперационном периоде (локальные дефекты суставного хряща по классификации Аутербриджа соответствовали третьей и четвертой стадиям) [42]. Всем больным проводили мозаичную аутохондропластику, которая оказалась эффективной для восстановления локальных дефектов суставной поверхности. После мозаичной пластики пациенты могли получать кГА-сульфат в течение двух лет или терапию НПВП для купирования симптомов. Применение кГА-сульфата в послеоперационном периоде оказало положительный структурно-модифицирующий эффект на гиалиновый хрящ коленного сустава и его функцию, оцениваемый по шкале IKDC, в среднесрочной перспективе.

Дона®

Активное вещество:

Глюкозамина сульфат кристаллический^{1,2}

Глюкозамина сульфата натрия хлорид⁶

МНН
глюкозамин

Для лечения остеоартроза периферических суставов⁶, остеохондроза, спондилоартроза^{1,2}

Облегчение боли и улучшение функции суставов^{3,4}

Нацелен на замедление прогрессирования дегенеративных процессов в суставах^{3,4}

Активирует снижение риска эндопротезирования суставов и развития инвалидности⁵

¹Дона порошок. Инструкция по применению.

²Дона раствор. Инструкция по применению.

³Rejnster JY et al. The Lancet 2001; vol. 357:251-256

⁴Pavelka K et al. Arch Intern Med 2002; vol. 162:2113-2123

⁵Bruyere O et al. Osteoarthritis and Cartilage. 2008; vol. 16:254-260

⁶Дона таблетки. Инструкция по применению, активное вещество - глюкозамина сульфата натрия хлорид

ООО «Майлан Фарма», лицензия - ФС-99-02 - 007060 от 05.03.2019

*РУЛП-001932 от 18.12.2012, переоформлено 14.03.2019,

переоформлено 18.06.2020;

П N013659/01 от 13.12.2007, переоформлено 30.03.2017,

переоформлено 27.05.2020;

П N013737/01 от 24.12.2007, переоформлено 30.03.2017

Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Майлан Фарма» 109028, г. Москва,

Серебряническая наб., д. 29, этаж 9 Тел. (495) 660-53-03, факс (495) 660-53-06 www.donainfo.ru; www.mylanpharma.ru/

RU.DON.20.07.23 РЕКЛАМА



Mylan
Seeing
is believing

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ И МЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Среднее значение по шкале IKDC через два года составило $50,5 \pm 4,98$ для мозаичной пластики и кГА-сульфата и $42,33 \pm 6,69$ для мозаичной пластики и НПВП.

Таким образом, история изучения глюкозамина сульфата, тщательный анализ доказательств, полученных в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, многолетний опыт применения кГА-сульфата в реальной клинической практике позволяют утверждать, что препарат эффективен при ОА. Он воздействует на основные патогенетические механизмы заболевания. Обладает симптом-модифицирующим, структурно-модифицирующим и болезнь-модифицирующим эффектами.

В настоящее время кристаллический глюкозамина сульфат включен в национальные и международные клинические рекомендации по лечению ОА.

Заключение

Согласно данным отечественных эпидемиологических исследований, ОА коленных и/или тазобедренных суставов страдает 13% населения России старше 18 лет [43]. В 2016 г. общая заболеваемость ОА в нашей стране составила 4 285 464 случая, или 3646,3 случая на 100 тыс. взрослого населения, а первичная – 683,4 случая на 100 тыс. взрослого населения [44]. Учитывая прогноз специалистов в отношении увеличения числа больных ОА, а значит, возраста затрат на здравоохранение и социальные институты, становится очевидным, что поиск адекватных и эффективных средств лечения остается актуальной задачей.

Выбор лечения предполагает анализ факторов риска заболевания, возраста пациентов на момент развития болезни или назначения лечения, спектра коморбидных состояний, локализации и степени выраженности изменений в суставе (суставах), доказательной базы эффективности и безопасности препаратов, которые планируется использовать, и многое другое.

Лечение прежде всего должно быть направлено на уменьшение боли и улучшение функционального состояния суставов.

В 2014 г. эксперты Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis – ESCEO) предложили единый пошаговый алгоритм лечения ОА, который успешно был внедрен во многих странах мира, в том числе в России [44, 45]. Алгоритм ESCEO позволяет обновлять и адаптировать руководящие принципы лечения (при тщательном анализе доказательств), определять приоритетность мероприятий в зависимости от клинических проявлений заболевания, эффективности проводимого лечения, наличия коморбидных состояний. Необходимо отметить, что это первый опыт создания подробного алгоритма, который позволяет врачам разных специальностей ориентироваться в многочисленных методах лечения ОА и выбирать адекватную терапию на разных стадиях заболевания.

В 2019 г. алгоритм ESCEO был переработан в связи с появлением

новых данных. Речь, в частности, идет о получении доказательств того, что парацетамол не является «анальгетиком выбора», поскольку обеспечивает минимальные, вероятно, клинически незначимые преимущества у пациентов с остеоартритом тазобедренного или коленного сустава [46–48]. При этом глюкозамина сульфат – оригинальный препарат кГА-сульфата занял центральное место в алгоритме лечения остеоартрита.

Оригинальный кГА-сульфат (ДОНА) выпускается в виде саше 1500 мг, раствора для внутримышечного введения 2 мл и таблеток 750 мг. При пероральном приеме первый вариант – содержимое одного пакетика растворяют в 200 мл воды, саше принимают один раз в сутки, второй – по одной таблетке два раза в день предпочтительно во время еды, запивая стаканом воды. Минимальный курс терапии составляет шесть недель. При внутримышечном введении кГА-сульфат, содержащийся в ампуле, необходимо смешать с 1 мл воды для инъекций. Приготовленный раствор вводят по 3 мл один раз в день три раза в неделю на протяжении четырех – шести недель.

Инъекции препарата можно сочетать с пероральным приемом (порошок или таблетки).

Симптоматический эффект наступает через две-три недели от начала терапии. При необходимости курс лечения повторяют с интервалом два месяца.

Продолжительность и схему лечения назначают индивидуально. ☺

Литература

1. Ledderhose G. Uber salzsaures Glycosamin // Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1876. Vol. 9. № 2. P. 1200–1201.
2. Haworth W.N., Lake W.H.G., Peat S. The configuration of glucosamine (chitosamine) // Journal of Chemical Society. 1939. P. 271–274.
3. Pigman W.W., Horton D., Wander J.D. Carbohydrates: Chemistry and Biochemistry. New York, 1980.
4. Setnikar I., Rovati L.C. Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate // Arzneimittelforschung. 2001. Vol. 51. № 9. P. 699–725.
5. Altman R.D. Glucosamine therapy for knee osteoarthritis: pharmacokinetic considerations // Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2009. Vol. 2. № 4. P. 359–371.
6. Firestein G.S., Budd R.C., Gabriel S.E. et al. Textbook of Rheumatology, 2017.
7. Hamerman D. The biology of osteoarthritis // N. Engl. J. Med. 1989. Vol. 320. № 20. P. 1322–1330.

8. *Rovati L.C., Girolami F., Persiani S.* Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2012. Vol. 4. № 3. P. 167–180.
9. *Kucharz E.J., Kovalenko V., Szántó S. et al.* A review of glucosamine for knee osteoarthritis: why patented crystalline glucosamine sulfate should be differentiated from other glucosamines to maximize clinical outcomes // *Curr. Med. Res. Opin.* 2016. Vol. 32. № 6. P. 997–1004.
10. *Reginster J.Y., Neuprez A., Lecart M.P. et al.* Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis // *Rheumatol. Int.* 2012. Vol. 32. № 10. P. 2959–2967.
11. *Chiusaroli R., Piepoli T., Zanelli T. et al.* Experimental pharmacology of glucosamine sulfate // *Int. J. Rheumatol.* 2011. Vol. 2011. ID 939265.
12. *Largo R., Alvarez-Soria M.A., Díez-Ortego I. et al.* Glucosamine inhibits IL-1beta-induced NF kappa B activation in human osteoarthritic chondrocytes // *Osteoarthritis Cartilage.* 2003. Vol. 11. № 4. P. 290–298.
13. *Gouze J.N., Bianchi A., Bécuwe P. et al.* Glucosamine modulates IL-1-induced activation of rat chondrocytes at a receptor level, and by inhibiting the NF-kappa B pathway // *FEBS Lett.* 2002. Vol. 510. № 3. P. 166–170.
14. *Chan P.S., Caron J.P., Rosa G.J., Orth M.W.* Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E(2) in articular cartilage explants // *Osteoarthritis Cartilage.* 2005. Vol. 13. № 5. P. 387–394.
15. *Taniguchi S., Ryu J., Seki M. et al.* Long-term oral administration of glucosamine or chondroitin sulfate reduces destruction of cartilage and up-regulation of MMP-3 mRNA in a model of spontaneous osteoarthritis in Hartley guinea pigs // *J. Orthop. Res.* 2012. Vol. 30. № 5. P. 673–678.
16. *Hoffer L.J., Kaplan L.N., Hamadeh M.J. et al.* Sulfate could mediate the therapeutic effect of glucosamine sulfate // *Metabolism.* 2001. Vol. 50. № 7. P. 767–770.
17. *Cordoba F., Nimni M.E.* Chondroitin sulfate and other sulfate containing chondroprotective agents may exhibit their effects by overcoming a deficiency of sulfur amino acids // *Osteoarthritis Cartilage.* 2003. Vol. 11. № 3. P. 228–230.
18. *Altman R.D., Cheung H.* Glucosamine sulfate on cartilage: lapine study // *Arthritis Rheum.* 2001. Vol. 44. Suppl. 9. P. 1535.
19. *Wen Z.H., Tang C.C., Chang Y.C. et al.* Glucosamine sulfate reduces experimental osteoarthritis and nociception in rats: association with changes of mitogen-activated protein kinase in chondrocytes // *Osteoarthritis Cartilage.* 2010. Vol. 18. № 9. P. 1192–1202.
20. *Uitterlinden E.J., Jahr H., Koevoet J.L. et al.* Glucosamine decreases expression of anabolic and catabolic genes in human osteoarthritic cartilage explants // *Osteoarthritis Cartilage.* 2006. Vol. 14. № 3. P. 250–257.
21. *Towheed T.E., Anastassiades T.P., Shea B. et al.* Glucosamine therapy for treating osteoarthritis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001. Vol. 1. ID CD002946.
22. *Towheed T., Maxwell L., Anastassiades T.P. et al.* Glucosamine therapy for treating osteoarthritis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 18. № 2. ID CD002946.
23. *Müller-Fassbender H., Bach G.L., Haase W. et al.* Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee // *Osteoarthritis Cartilage.* 1994. Vol. 2. № 1. P. 61–69.
24. *Qiu G.X., Gao S.N., Giacobelli G. et al.* Efficacy and safety of glucosamine sulfate versus ibuprofen in patients with knee osteoarthritis // *Arzneimittelforschung.* 1998. Vol. 48. № 5. P. 469–474.
25. *Rovati L.C.* The clinical profit of glucosamine sulfate as a selective symptom modifying drug in osteoarthritis: current data and perspectives // *Osteoarthritis Cartilage.* 1997. Vol. 5. P. 72.
26. *Vangsness C.T., Spiker W., Erickson J.* A review of evidence-based medicine for glucosamine and chondroitin sulfate use in knee osteoarthritis // *Arthroscopy.* 2009. Vol. 25. № 1. P. 86–94.
27. *Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C. et al.* Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial // *Lancet.* 2001. Vol. 357. № 9252. P. 251–256.
28. *Pavelka K., Gatterova J., Olejarova M. et al.* Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomised, placebo-controlled, double-blind study // *Arch. Intern. Med.* 2002. Vol. 162. № 18. P. 2113–2123.
29. *Bruyere O., Pavelka K., Rovati L.C. et al.* Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials // *Osteoarthritis Cartilage.* 2008. Vol. 16. № 2. P. 254–260.
30. *Rovati L.C., Girolami F., D'Amato M., Giacobelli G.* Effects of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: results from the Pharmacology-Epidemiology of GonArthroSis (PEGASus) study // *Semin. Arthritis Rheum.* 2016. Vol. 45. № 4. Suppl. P. S34–S41.
31. *Herrero-Beaumont G., Ivorra J.A., Del Carmen Trabado M. et al.* Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator // *Arthritis Rheum.* 2007. Vol. 56. № 2. P. 555–567.
32. *Herrero-Beaumont G., Rovati L.C.* Use of crystalline glucosamine sulphate in osteoarthritis // *Future Rheumatol.* 2006. Vol. 1. № 4. P. 397–414.
33. *Noack W., Fischer M., Förster K.K. et al.* Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee // *Osteoarthritis Cartilage.* 1994. Vol. 2. № 1. P. 51–59.

34. Dos Reis R.P., Giacobelli G., Girolami F. et al. Crystalline glucosamine sulfate in the treatment of osteoarthritis: evidence of long-term cardiovascular safety from clinical trials // *Open. Rheumatol. J.* 2011. Vol. 5. P. 69–77.
35. Bell G.A., Kantor E.D., Lampe J.W. et al. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality // *Eur. J. Epidemiol.* 2012. Vol. 27. № 8. P. 593–603.
36. Brasky T.M., Lampe J.W., Slatore C.G., White E. Use of glucosamine and chondroitin and lung cancer risk in the VITamins And Lifestyle (VITAL) cohort // *Cancer Causes Control.* 2011. Vol. 22. № 9. P. 1333–1342.
37. Oh H.J., Lee J.S., Song D.K. et al. D-glucosamine inhibits proliferation of human cancer cells through inhibition of p70S6K // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007. Vol. 360. № 4. P. 840–845.
38. Jung C.W., Jo J.R., Lee S.H. et al. Anti-cancer properties of glucosamine-hydrochloride in YD-8 human oral cancer cells: induction of the caspase-dependent apoptosis and down-regulation of HIF-1 α // *Toxicol. In Vitro.* 2012. Vol. 26. № 1. P. 42–50.
39. Цветкова Е.С., Иониченок Н.Г. Дона (глюкозамин сульфат) – патогенетически обоснованное применение при остеоартрозе // *Научно-практическая ревматология.* 2003. № 2. С. 35–37.
40. Цветкова Е.С., Панасюк Е.Ю., Иониченок Н.Г. Глюкозамин сульфат (ДОНА) в терапии гонартроза: возможности и перспективы // *Научно-практическая ревматология.* 2004. № 2. С. 32–36.
41. Цветкова Е.С., Иониченок Н.Г., Денисов Л.Н. Современная фармакотерапия остеоартроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезнь-модифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при остеоартрозе коленных суставов // *Научно-практическая ревматология.* 2015. Т. 53. № 1. С. 63–68.
42. Голубев Г.Ш., Кролевец И.В., Голубев В.Г. Сравнение эффективности малоинвазивных методов пластики дефектов суставного хряща коленного сустава // http://bone-surgery.ru/view/sravnenie_effektivnosti_maloinvazivnyh_metodov_plastiki_defektov_sustavnogo_khryashcha-kolennogo-sustava/.
43. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США // *Научно-практическая ревматология.* 2008. № 4. С. 4–13.
44. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации в 2015–2016 гг. // *Научно-практическая ревматология.* 2018. Т. 56. № 1. С. 15–21.
45. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J. 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.
46. Денисов Л.Н., Цветкова Е.С., Голубев Г.Ш. и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов (ESCEO) по остеоартриту // *Научно-практическая ревматология.* 2016. Т. 54. № 6. P. 641–653.
47. Bruyère O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) // *Semin. Arthritis Rheum.* 2019. Vol. 49. № 3. P. 337–350.
48. Leopoldino A.O., Machado G.C., Ferreira P.H. et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019. Vol. 2. № 2. ID CD013273.

The History of Discovery and Long-Standing Applying Experience of Glucosamine Sulfate in Clinical Practice

I.S. Dydykina, PhD, L.N. Denisov, MD, PhD, P.S. Kovalenko, PhD, A.M. Lila, MD, PhD, Prof.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

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

The article discusses the current state of the problem of effectiveness and safety of osteoarthritis treatment with focus on glucosamine sulfate. There is presented the history of the discovery of the compound (including its stabilized form), based on which the drug DONA (prescription medicine of crystalline glucosamine sulfate) was created. There are indicated main parameters of pharmacokinetics, which ensure uniqueness of the preparation, demonstrate its specificity and predetermine the effectiveness and safety. Evidences of the efficacy and safety of glucosamine sulfate and crystalline glucosamine sulfate DONA are presented in vitro and in vivo studies. In this article there is indicated a contribution of Russian scientists in evidence obtaining of efficiency and safety of DONA in the various plans of gonarthrosis treatment. It is emphasized the reasonable inclusion of this drug in the ESCEO algorithm.

Key words: osteoarthritis, glucosamine sulfate, DONA

Посвящается 170-летию со дня рождения В.Д. Шервинского

XV Национальный конгресс терапевтов (с международным участием)

Москва, 18–20 ноября 2020 года

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева, 30/1, стр. 2,
телефон +7 (495) 518-26-70,
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
ЭКСПРЕСС

18+ Реклама



Современная терапия остеоартрита

Д.Е. Каратеев, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Каратеев Д.Е. Современная терапия остеоартрита // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 16. С. 36–46.
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-16-36-46

Остеоартрит (остеоартроз, ОА) представляет собой распространенное ревматическое заболевание, которое характеризуется хронической болью, снижением качества жизни и ухудшением течения коморбидной патологии, поэтому оптимизация лечения является важной медико-социальной задачей.

В настоящее время накапливается все больше данных о роли воспаления в деградациии хряща и костной ткани, а также в формировании клинической симптоматики ОА. Необходимость подавления хронического воспалительного процесса обуславливает назначение медикаментозной терапии. Наиболее активно при ОА применяются две группы препаратов – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и симптоматические медленно действующие препараты, которые ранее часто неточно назывались хондропротекторами. Современные клинические рекомендации среди НПВП особо выделяют целекоксиб, среди симптоматических медленно действующих препаратов – глюкозамин сульфат и хондроитин сульфат, а также их комбинации из-за оптимального соотношения эффективности и безопасности.

Российский и зарубежный опыт также позволяет обосновать применение нимесулида и диацереина как препаратов с уникальными механизмами действия, позволяющих индивидуализировать терапию ОА. Все эти препараты в России представлены качественными и доступными генериками, что позволяет существенно снизить расходы на лечение.

Ключевые слова: остеоартрит, рекомендации, нестероидные противовоспалительные препараты, симптоматические медленно действующие препараты, хондропротекторы

Введение

Остеоартрит (ОА), устаревшее остеоартроз, – широко распространенное во всем мире инвалидизирующее заболевание. Ранее патология считалась результатом повреждения и возрастного износа суставов, в настоящее время – результатом сложного взаимодействия локальных и системных факторов [1].

Распространенность ОА в популяции старше 65 лет составляет от 88 до 240 случаев на 100 тыс. в зависимости от локализации [2]. Согласно данным официальной статистики, в России с 2011 по 2016 г. отмечался прирост общей заболеваемости с 32,2 до 35,7 на 1 тыс. населения. При этом наибольшая доля случаев приходилась на лиц пенсионного возраста – в среднем 33,2% из расчета

числа зарегистрированных больных на общую численность населения данной возрастной категории [3]. Бремя ОА для общества весьма велико, что в первую очередь связано с хронической болью [4]. Резко снижается качество жизни больных [2]. Значительную проблему представляет и терапия хронической боли, особенно у пожилых пациентов, из-за ограничения диапазона препаратов в связи с коморбидной патологией и риска лекарственных взаимодействий [5]. Сниженная мобильность пациентов, обусловленная как болевым синдромом, так и нарушением функции суставов, может осложнять течение сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и т.д. [6]. К сожалению, приходится констатировать, что терапия болевого синдрома и других проявлений ОА до сих пор не разработана в достаточной степени. Существенная часть пациентов не удовлетворены результатами лечения. По данным рандомизированных клинических исследований, доля отвечающих на терапию составляет порядка 50% [7]. В реальной клинической практике аналогичная ситуация. Неадекватный контроль боли отмечается у 51,3–54,0% больных ОА [7–9].

В работе А.Е. Каратеева указан ряд объективных и субъективных факторов недостаточной эффективности анальгетической терапии при скелетно-мышечной боли [7].

1. Фенотипическое разнообразие скелетно-мышечной боли – преобладание различных патогенетических механизмов (например, воспаления, биомеханических нарушений, элементов дисфункции ноцицептивной системы и др.).



2. Особенности индивидуально-го ответа на фармакологические средства.

3. Депрессия, тревожность.

4. Неблагоприятный психологический настрой пациента (катастрофизация, потребительское поведение, негативный опыт предшествующей терапии).

5. Метаболические нарушения (избыточная масса тела, сахарный диабет 2-го типа).

6. Коморбидные заболевания, затрудняющие проведение адекватной терапии.

7. Ошибки при назначении анальгетических препаратов (использование неправильных доз, короткие курсы, монотерапия, отсутствие адекватной профилактики лекарственных осложнений и т.д.).

Без изменения указанных факторов невозможно оказать реальную помощь пациенту.

В настоящее время перед медицинским сообществом стоит задача обеспечения максимально полного контроля над течением заболевания. Так, основная цель лечения ОА коленного сустава – достижение максимально высокого качества жизни пациентов в долгосрочной перспективе через контроль симптомов, предотвращение развития структурных повреждений, улучшение мобильности и самостоятельности [6].

Для выбора правильной стратегии ведения больных прежде всего важно знать патогенез ОА. С каждым годом накапливается все больше данных о роли воспаления в дегенерации хряща и костной ткани, а также в формировании клинической симптоматики, что и отражает термин «остеоартрит».

Согласно современным представлениям, развитие ОА ассоциируется с активацией механизмов врожденного иммунитета, в том числе связанных с повреждением молекулярных структур и рецепторами распознавания образов. Важное значение придается Toll-подобным рецепторам, которые связывают фрагменты деградировавших внеклеточных структур хряща, такие как низкомолекулярные гиалуронаны, тенасцин С, фибронектин, бигликан

и агрекан. Считается, что эти фрагменты могут играть роль триггера воспалительного ответа. К другим локальным триггерам воспаления относят активацию системы комплемента и стимуляцию клеток кристаллами гидроксиапатитов, которые присутствуют у большинства пациентов с ОА [10]. В дальнейшем активируется система провоспалительных цитокинов – интерлейкина 1 β (ИЛ-1 β), фактора некроза опухоли α (ФНО- α), что свидетельствует в пользу иммунного характера воспаления. Провоспалительные цитокины повышают синтез клетками протеаз, особенно металлопротеиназ, снижают синтез протеогликанов, активность тканевого ингибитора металлопротеиназ, стимулируют выработку свободных радикалов оксида азота, что усиливает катаболические процессы в хряще. Воспаление распространяется не только на хрящ, но и на другие структуры сустава – синовиальную оболочку, субхондральную кость, связочный аппарат, приводя к развитию синовита, периостита и др. [11, 12]. Хроническое воспаление приводит к активации костной резорбции, обусловленной системой RANK/RANKL, обеспечивающей развитие, активность и выживаемость остеокластов. ИЛ-1 β , ФНО- α и RANKL повышают активность транскрипционного фактора NF- κ B в предшественниках остеокластов и других клетках, что приводит к костной ремодуляции [13].

Важную роль в патофизиологии ОА играет синовит. Такой симптом, как ночные боли, непосредственно связан с развитием синовита. Синовиальные макрофаги продуцируют катаболические и провоспалительные медиаторы, в результате чего нарушается баланс между восстановлением и дегенерацией хряща. Клинически выраженный синовит при ОА встречается нечасто. У большинства больных он верифицируется при ультразвуковом исследовании и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [14].

Конечно, в патогенезе ОА сохраняются белые патогены. Например, по данным некоторых исследований, роль ИЛ-1 β в повреждении хрящевой ткани неоднозначна [15]. Гиперпро-

дукция провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1 β , при ОА носит несколько иной характер, чем при собственно иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит и ювенильный хронический артрит. Однако она приводит к развитию низкоинтенсивного (low-grade) хронического воспаления, которое лежит в основе патогенеза ОА. В одной из последних работ, посвященных генетике ОА, показана связь между развитием и тяжестью ОА коленного сустава и некоторыми вариантами гена антагониста рецептора ИЛ-1 [16]. Несомненно, все эти механизмы вовлечены в процессы, происходящие в суставе. Доказано, что экспрессия специального рецептора, активируемого пролифератором пероксисом g, который стимулирует противовоспалительные и антикатаболические процессы на животных моделях остеоартрита, подавляется ИЛ-1 β в остеоартритных хондроцитах человека [17].

Большое значение в развитии ОА отводится системным метаболическим нарушениям: ожирению, метаболическому синдрому, сахарному диабету. Они способны нарушать естественное течение локальной воспалительной реакции в суставе, вызванной механическим стрессом или повреждением. Жировая ткань накапливает и синтезирует многие провоспалительные медиаторы, в том числе адипонектин, висфатин, лептин. В связи с этим ОА развивается чаще и быстрее на фоне так называемого метаболического воспаления [18].

Комплексный подход к лечению

Существует целый ряд методов терапевтического воздействия на патологический процесс при ОА – начиная с нормализации массы тела, поведенческой терапии, лечебной физкультуры и завершая применением обогащенной тромбоцитами плазмы и аутологичной трансплантации хондроцитов.

Медикаментозная терапия в этом ряду занимает центральное место, поскольку необходимо подавлять хронический воспалительный процесс, особенно на ранней стадии болезни [18]. При ОА по-



казано применение двух групп препаратов – нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и симптоматических медленно действующих препаратов (Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis – SYSADOA), кото-

рые ранее часто неточно называли хондропротекторами [19]. Достаточно широко применяются анальгетики (парацетамол и др.), локальная внутрисуставная терапия глюкокортикостероидами и препаратами гиалуроновой кислоты.

В большинстве существующих клинических рекомендаций по ведению больных ОА указывается на необходимость комплексного подхода, когда одновременно или последовательно применяются разные медикаментозные и немедикаментозные методы. В этой ситуации в первую очередь необходимо обращать внимание на аспекты безопасности, включая оценку рисков медикаментозных нежелательных реакций, особенно у пожилых пациентов с выраженной коморбидностью.

Так, в декабре 2019 г. опубликованы обновленные рекомендации и алгоритм ведения больных ОА Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases – ESCEO) [20, 21]. Согласно документу, лечение больных ОА должно проводиться с использованием как нефармакологических, так и фармакологических методов. В отношении медикаментозной терапии сохранен пошаговый подход (рисунок) [20]. Особое место в алгоритме отводится группе симптоматических медленно действующих препаратов, представленной глюкозамина сульфатом и хондроитина сульфатом, а также и их комбинацией. В отношении этих препаратов используется термин «хроническое применение», то есть неопределенно длительное по времени. Они также рекомендуются в качестве базисной терапии всем пациентам с симптоматическим ОА.

На втором этапе лечения при решении вопроса о назначении того или иного НПВП в зависимости от наличия факторов риска развития нежелательных реакций со стороны тех или иных органов и систем отдельно выделен целекоксиб. Данный препарат можно применять у больных с желудочно-кишечными и сердечно-сосудистыми рисками.

Важным с практической точки зрения аспектом является доступность медикаментозной терапии. Как было сказано ранее, ОА страдают преимущественно пожилые люди, которые относятся к наиболее социально

Основной принцип

Комбинировать нефармакологические и фармакологические методы терапии

Основные мероприятия

Информация/образование пациента
Снижение веса, если он избыточен
Программа упражнений (аэробные, силовые, на сопротивление)

Клиническая ситуация

Лечебные мероприятия

Шаг 1. Базисные (фоновые) методики

Наличие симптоматики

Постоянное применение симптоматических медленно действующих препаратов:

- глюкозамина сульфат и/или хондроитина сульфат
- ± парацетамол по требованию

Сохранение симптоматики

Местные НПВП
Направление к физиотерапевту для дополнительного контроля симптоматики и коррекции подвывихов/деформаций

Шаг 2. Расширенное фармакологическое лечение при персистенции симптоматики/тяжелой симптоматике (прерывистое или длительное применение системных НПВП)

Неповышенный риск со стороны желудочно-кишечного тракта

Неселективные НПВП с ингибиторами протонной помпы
ЦОГ-2 селективные НПВП

Повышенный риск со стороны желудочно-кишечного тракта

Предпочтительно ЦОГ-2 селективные НПВП (целекоксиб) с ингибиторами протонной помпы
Настороженность в отношении осложнений на фоне любого НПВП

Повышенный сердечно-сосудистый риск

Ограничить использование любых НПВП
Длительность лечения:

- < 30 дней для целекоксиба
- < 7 дней для неселективных НПВП

Повышенный риск развития почечных осложнений

Избегать любых НПВП

Сохранение симптоматики

Внутрисуставно гиалуронат, глюкокортикостероиды

Шаг 3. Последние попытки фармакотерапии

Сохранение симптомов

Короткие курсы слабых опиоидов
Дулоксетин

Шаг 4. Поздняя стадия болезни и хирургическое лечение

Тяжелая симптоматика и низкое качество жизни

Эндопротезирование

Противопоказания к хирургии

Опиоиды

Основные положения по ведению больных ОА



незащищенным слоям общества во многих странах, в том числе в России. В связи с этим существует проблема вынужденной некомплаентности, когда пациенты не выполняют врачебные рекомендации из-за высокой стоимости препаратов. В исследовании, проведенном в Тайване, установлено, что в связи с особенностями страхового возмещения расходов на лекарства пониженные, то есть заведомо мало эффективные дозы глюкозамина сульфата принимало подавляющее большинство (99,3%) больных ОА [22].

Поэтому в области ревматологии, как ни в какой другой области медицины, так остро стоит вопрос о необходимости качественных и доступных генериков. Наличие на фармацевтическом рынке России подобных препаратов – комбинации глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата КОНДРОнова (компания «Панацея Биотек Лтд.», Индия), а также целекоксиба Симкокксиба (компания «Симпекс Фарма Пвт. Лтд.», Индия) представляется важным социальным преимуществом. Весьма популярным генериком нимесулида в России является Нимулид (компания «Панацея Биотек Лтд.», Индия). Он был первым дженериком нимесулида на российском фармацевтическом рынке (с 1995 г.) и завоевал репутацию качественного препарата [23]. Дополнительные возможности в плане базисной терапии предоставляет препарат диацереина Артрокер (компания «ПАНБИО ФАРМ», Россия), также широко применяющийся при ОА.

Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов

Несомненно, НПВП являются одним из основных классов препаратов при ОА. Согласно международным и национальным клиническим рекомендациям, системные НПВП являются второй линией терапии при недостаточной эффективности простых анальгетиков (парацетамола) и топических НПВП (гели, мази, пластыри) [5]. Однако в реальной клинической практике в связи

с ограниченными возможностями контроля болевого синдрома с помощью парацетамола системные НПВП зачастую назначаются сразу, что и определяет их центральное место в лечении ОА [24].

Считается, что все НПВП имеют сопоставимую эффективность в соответствующих дозах, однако различаются профилем безопасности в отношении желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек и печени.

Рациональный подход к назначению НПВП предполагает соблюдение баланса прежде всего желудочно-кишечной и сердечно-сосудистой безопасности [25, 26].

Доступные НПВП принято подразделять на две категории: традиционные и коксибы.

Первые считаются в той или иной степени неселективными по отношению к двум основным изоформам циклооксигеназы (ЦОГ): ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Применение традиционных НПВП связано с высоким риском развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта [26]. Необходимо отметить, что внутри группы традиционных НПВП выделяют условно, или относительно, селективные ингибиторы ЦОГ-2, для которых концентрации, требующиеся для подавления активности этой изоформы, многократно ниже, чем требующиеся для ингибирования ЦОГ-1 [27]. К этой группе относятся мелоксикам, нимесулид, этодолак и др.

Коксибы демонстрируют выраженную селективность в отношении ЦОГ-2, что ассоциируется с меньшим риском НПВП-индуцированного поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Истинно селективными в отношении ЦОГ-2 являются целекоксиб, эторикоксиб. Отношение концентраций, в которых они тормозят активность ЦОГ-2 и ЦОГ-1, достигает десятков и сотен раз [28].

Следует еще раз подчеркнуть, что как селективные, так и относительно селективные ЦОГ-2 ассоциированы с достоверно меньшим риском развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Как было отмечено ранее, при назначении НПВП также необходимо учитывать риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Теоретически селективное подавление ЦОГ-2 без существенного влияния на ЦОГ-1 может приводить к дисбалансу синтеза тромбосана А2 и простаглицина, что повышает риск тромбоза сосудов. У пациентов с сердечно-сосудистой патологией это чревато повышением риска развития сердечно-сосудистых осложнений [29]. Сначала такое действие связывали только с некоторыми препаратами из класса коксибов (рофекоксибом, вальдекоксибом) [30], однако в дальнейшем было доказано, что все НПВП повышают сердечно-сосудистый риск [31–34], то есть это класс-специфический эффект НПВП и различие между препаратами носит, скорее, индивидуальный характер.

В Российских клинических рекомендациях 2018 г. по рациональному использованию НПВП [35] подробно описана стратегия выбора препарата и мониторинга его безопасности. Основные их положения следующие:

- все НПВП в адекватных противовоспалительных дозах (средних и максимальных терапевтических) при длительном применении сравнимы по эффективности (имеют равный обезболивающий потенциал);
- основные различия между НПВП находятся в области безопасности и переносимости, выбор конкретного препарата осуществляется для каждого пациента в отдельности на основе баланса риска развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы путем оценки факторов риска;
- при высоком риске нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта предпочтение отдается селективным ЦОГ-2-ингибиторам, со стороны сердечно-сосудистой системы – неселективным препаратам;
- в случае сочетания рисков удовлетворительной безопасностью обладает целекоксиб (возможно, в сочетании с ингибиторами протонной помпы).



Целекоксиб

Согласно Российским клиническим рекомендациям 2018 г. [35] и рекомендациям ESCEO [20], целекоксиб занимает особое место среди НПВП благодаря оптимальному профилю безопасности.

Целекоксиб является высокоселективным ингибитором ЦОГ-2. Препарат прошел обширные клинические испытания, в которых доказал эффективность и безопасность при разных ревматических заболеваниях. Несмотря на большую длительность применения, интерес к целекоксибу сохраняется, что обусловлено специфическими свойствами препарата, в частности высокой безопасностью в отношении желудочно-кишечного тракта и хорошим профилем сердечно-сосудистой безопасности [35].

Результаты новых, достаточно крупных исследований применения целекоксиба при ОА также заслуживают особого внимания. В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании у 388 пациентов с ОА коленного сустава лечение целекоксибом в дозе 200 мг/сут сравнивали с приемом ибупрофена в дозе 800 мг три раза в день и плацебо [36]. Продолжительность наблюдения составила шесть недель. Оба препарата оказались существенно лучше плацебо в отношении таких показателей, как боль, комплексный индекс выраженности ОА Университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index – WOMAC) [37] и удовлетворенность пациентов лечением. Существенных различий между активными препаратами по влиянию на симптоматику не зафиксировано. Однако на фоне лечения целекоксибом нежелательные реакции со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта наблюдались значительно реже, чем при приеме ибупрофена или плацебо, – 1,3, 5,1 и 2,5% случаев соответственно. В другом плацебоконтролируемом рандомизированном клиническом исследовании сравнивали эффективность и безопасность целекоксиба в дозе 200 мг/сут и напроксена в дозе 1000 мг/сут у 367 больных ОА ко-

ленного сустава [38]. Длительность наблюдения также составила шесть недель. Оба препарата в равной степени превосходили плацебо в отношении контроля боли, удовлетворенности пациентов лечением и динамики значений WOMAC. Нежелательные явления на фоне терапии существенно реже наблюдались в группе целекоксиба, чем в группе напроксена, – 13 и 24%. В группе плацебо таковых было 8%. На долю нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта приходилось 3, 6 и 3% случаев соответственно.

Согласно данным Кокрановского обзора, целекоксиб превосходил плацебо и некоторые традиционные НПВП в отношении уменьшения боли и улучшения физической функции [39].

Фармакоэкономический анализ у 62 434 больных ОА, получавших целекоксиб, показал, что назначение его сразу после установления диагноза сопровождалось существенной экономией средств на лечение и потребление ресурсов системы здравоохранения, чем отсроченное назначение на шесть месяцев и более [40]. Это еще раз подтверждает важность активной противовоспалительной терапии у больных ОА.

Нимесулид

Один из популярных в России среди врачей и пациентов НПВП считается нимесулид. Он был введен в клиническую практику в начале 1980-х гг. и зарекомендовал себя как эффективный, хорошо переносимый и доступный препарат [5]. Молекула нимесулида в отличие от молекулы многих других НПВП обладает щелочными свойствами. Это позволяет нимесулиду легко проникать в очаги воспаления и накапливаться в них в более высокой концентрации, чем в плазме крови [5]. По селективности в отношении ЦОГ-2 нимесулид находится между мелоксикамом и целекоксибом [41], поэтому суммарно характеризуется достаточно высокой безопасностью.

Среди преимуществ нимесулида следует выделить [5]:

- высокую биодоступность;
- быстрое (через один – три часа) достижение пиковой концентрации в крови после перорального приема;
- дополнительные механизмы действия – способность подавлять активность металлопротеиназ, предотвращая разрушение гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при ОА, фосфодиэстеразы 4, снижая активность макрофагов и нейтрофилов, а также опосредованный антигистаминный эффект;
- достаточно высокую безопасность в отношении желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы.

В крупных рандомизированных клинических исследованиях нимесулид в дозе 200 мг/сут был сопоставим или превосходил по эффективности препараты сравнения (этодолак 600 мг, диклофенак 150 мг, напроксен 750 мг) и, как правило, характеризовался лучшей переносимостью [42–44]. Согласно результатам крупных наблюдательных исследований, при лечении нимесулидом риск развития кровотечений в желудочно-кишечном тракте был более низким, чем при использовании других НПВП [5, 45, 46]. Кроме того, при оценке спонтанных сообщений нимесулид в отличие от неселективных ингибиторов ЦОГ ассоциировался с сокращением в два раза частоты нежелательных реакций [47].

В отношении проблемы гепатотоксичности, которая одно время так активно обсуждалась, установлено, что данная нежелательная реакция свойственна всем НПВП [5, 48].

Оценка относительного риска развития острой печеночной недостаточности, которая очень редко развивается по типу идиосинкразии, показала, что нимесулид менее опасен, чем парацетамол и ибупрофен, и фактически сопоставим по степени гепатотоксичности с диклофенаком и кетопрофеном [49].

Широкий спектр анальгетического и противовоспалительного действия нимесулида, отсутствие отрицательного влияния на хрящ и хорошая переносимость обуславливают использование его в комплексной терапии ОА [50].



Комбинированные препараты глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата

В соответствии с рекомендациями ESCEO 2019 г., симптоматические медленно действующие препараты являются первой линией терапии ОА [20]. Вероятно, это еще более важно на относительно ранней стадии болезни, поскольку основное действие этого класса препаратов связано с постепенным подавлением катаболического воспаления, лежащего в основе прогрессирования ОА.

Симптоматические медленно действующие препараты обладают собственным, хотя достаточно умеренным, анальгетическим потенциалом и практически не вызывают серьезных нежелательных явлений [18]. К сожалению, их роль часто недооценивается. Так, в одном из последних обзоров по нехирургическому лечению ОА, подготовленном американскими ортопедами, из методов системной медикаментозной терапии упоминаются только НПВП [51].

Среди симптоматических медленно действующих препаратов наибольшая доказательная база по эффективности собрана в отношении рецептурных форм глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата, а также их комбинаций [19].

Хондроитин сульфат – глюкозаминогликан, который является главным компонентом внеклеточного матрикса не только хряща, кости, связок, сухожилий, входящих в сустав, но и других тканей – сосудистой стенки, кожи. Для терапии используют два типа хондроитина сульфата: хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат.

Глюкозамин – аминмоносахарид, существующий в виде трех солей: глюкозамина гидрохлорида, глюкозамина сульфата и N-ацетилглюкозамина. Он присутствует в структуре молекул глюкозаминогликанов, гепарана и кератина сульфата, гиалуронана, а также клеточных мембран. Глюкозамина сульфат используется хондропитами для синтеза протеогликанов, глюкозаминогликанов и гиалуроновой кислоты.

Глюкозамина сульфат и хондроитин сульфат оказывают анаболи-

ческое воздействие на структуру хряща, стимулируя синтез протеогликанов. Их антикатаболическое влияние заключается в ингибировании активности катаболических ферментов (стромелизина, эластазы, аггреканазы, коллагеназы и др.).

Противовоспалительный эффект хондроитина сульфата обусловлен подавлением стимулированного ИЛ-1 синтеза простагландинов, а глюкозамина сульфата – снижением уровня ИЛ-1 в синовиальной жидкости, подавлением синтеза оксида азота, а также образования супероксидных радикалов.

В многочисленных клинических исследованиях доказано, что глюкозамина сульфат и хондроитин сульфат обладают структурно-модифицирующим эффектом: стабилизируют ширину суставной щели, замедляют формирование эрозий, снижают риск эндопротезирования суставов.

В настоящее время разработаны комбинированные препараты глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата, что способствует потенцированию действия каждого их компонента [11].

Эффективность комбинации «глюкозамина сульфат + хондроитин сульфат» при ОА доказана значительным количеством клинических исследований. Одним из наиболее часто цитируемых является многоцентровое двойное слепое рандомизированное клиническое исследование MOVES [52]. В нем эффект комбинации «глюкозамина сульфат + хондроитин сульфат» сравнивали с эффектом целекоксиба в дозе 200 мг/сут. В исследовании приняли участие 606 больных ОА коленного сустава. Продолжительность исследования составила шесть месяцев. Оба метода лечения продемонстрировали равную эффективность. Ответа на лечение по критериям OMERACT-OARSI достигли 79,7% в группе комбинированной терапии и 79,2% в группе целекоксиба [53].

Недавно были опубликованы результаты метаанализа, посвященного возможности достижения длительного контроля над болезненным синдромом при ОА коленно-

го сустава. В него были включены 47 рандомизированных клинических исследований с общим количеством пациентов 22 037. Возрастной диапазон участников – от 55 до 70 лет. Анализировались данные об анальгетиках, антиоксидантах, антиостеопоротических препаратах (бисфосфонатах и стронция ранелате), НПВП, препаратах для внутрисуставного введения (гиалуроновой кислоте и глюкокортикостероидах), симптоматических медленно действующих препаратах (глюкозамина сульфате и хондроитин сульфате) и др. Продолжительность наблюдения варьировалась от одного года до четырех лет. Уменьшение боли было верифицировано для целекоксиба и глюкозамина сульфата. Замедление сужения суставной щели доказано для глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата, а также для стронция ранелата [54].

Комбинации «глюкозамина сульфат + хондроитин сульфат» хорошо сочетаются с НПВП, при этом может наблюдаться потенцирующее действие. Это было показано в достаточно большом российском наблюдательном исследовании в условиях клинической практики. В нем приняло участие 216 больных. Комбинация «глюкозамина сульфат + хондроитин сульфат» (КОНДРОнова®) в сочетании с нимесулидом в дозе 200–300 мг/сут была более эффективной, чем в отсутствие нимесулида [55].

Несомненным преимуществом комбинации «глюкозамина сульфат + хондроитин сульфат» является высокая безопасность и хорошая переносимость. В недавно опубликованном крупном метаанализе исследований показано, что среди всех SYSADOA именно глюкозамина сульфат, хондроитин сульфат, а также производное авокадо и сои не имеют повышенных рисков развития нежелательных реакций любого типа по сравнению с плацебо [56].

Диацереин

Диацереин является представителем группы симптоматических медленно действующих препаратов. Однако химически он связан с НПВП.



Механизм действия диацереина отличается от механизма действия НПВП. Он разнообразно регулирует экспрессию основных регуляторных белков, а также положительно воздействует на компоненты экстрацеллюлярного матрикса хрящевой ткани [57]. Диацереин обладает свойствами антагониста ИЛ-1 β и способен замедлять разрушение суставного хряща и резорбцию субхондральной кости [5, 58, 59].

Основное патогенетическое действие диацереина и его активного метаболита реина при ОА заключается в ингибировании синтеза ИЛ-1 β , подавлении экспрессии его рецепторов на поверхности хондроцитов, что способствует снижению чувствительности клеток к этому цитокину.

Внутриклеточно метаболит блокирует активацию и транслокацию NF- κ B в ядро, снижая таким образом экспрессию NF- κ B-зависимых генов, в том числе ответственных за продукцию провоспалительных цитокинов, оксида азота и металлопротеиназ, способствующих усиленному разрушению компонентом матрикса хряща.

Анаболическое действие препарата на хрящ проявляется повышением экспрессии тканевых факторов роста, влияющих на активность хондроцитов и их способность продуцировать протеогликан и коллаген, что способствует восстановлению структуры хряща [11].

В отношении противовоспалительного и иммуномодулирующего эффектов медленно действующих препаратов при ОА еще много вопросов.

Бесспорно, механизмы действия диацереина на продукцию провоспалительных цитокинов существенно отличаются от таковых собственно антицитокиновых генно-инженерных биологических препаратов. Так, в исследовании HUMOR не было показано ни клинического, ни структурно-модифицирующего эффекта адалимумаба при ОА кистей [60]. Другое моноклональное антитело лутикизумаб также продемонстрировало сомнительную эффективность в рандомизированном клиническом исследовании фазы IIa

[61]. Поэтому до настоящего времени диацереин остается уникальным по механизму действия препаратом, зарегистрированным в нашей стране для лечения ОА.

Эффективность диацереина как медленно действующего симптоматического и структурно-модифицирующего средства доказана в серии хорошо организованных рандомизированных клинических исследований и признается авторитетными экспертными сообществами [62, 63]. В отечественной литературе также можно найти значительное количество наблюдательных исследований, посвященных оценке эффективности диацереина у больных первичным и вторичным ОА различной локализации [14, 64–66]. В них отмечен более благоприятный профиль безопасности препарата по сравнению с профилем безопасности традиционных НПВП.

Особый интерес могут представлять результаты российского открытого сравнительного шестимесячного исследования у больных ОА коленного сустава [65]. В него были включены 40 пациентов (30 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 39 до 79 лет. При этом преобладали (64%) больные со второй рентгенологической стадией по Келлгрену – Лоуренсу. Одна половина больных принимала диацереин (Артрокер®) в дозе 50 мг/сут, другая – НПВП по требованию. Помимо оценки клинических параметров и качества жизни в данном исследовании применялся МРТ-контроль. В первой группе по результатам МРТ наблюдалось достоверное уменьшение выраженности синовита в отсутствие существенного изменения толщины хряща, во второй – сохранение синовита и уменьшение толщины хряща. Хотя количество пациентов в группах было невелико, результаты исследования позволили утверждать о структурно-модифицирующем потенциале препарата.

Диацереин обладает комплексным эффектом и при ОА тазобедренных суставов. В частности, было проведено наблюдательное исследование с участием 30 пациентов с ОА тазобедренных суставов второй

и третьей стадий по Келлгрену – Лоуренсу [14]. Средний возраст больных составил $63,6 \pm 5,8$ года. Пациенты получали диацереин по 50 мг два раза в день. На фоне терапии значительно уменьшилась выраженность боли, а также значение WOMAC. Об отличной переносимости препарата сообщили 27,5% больных, хорошей – 65,5%, удовлетворительной – 7,0%.

Опубликован также клинический случай, продемонстрировавший возможность многолетнего эффективного применения диацереина у пожилых лиц с гонартрозом [67].

Несмотря на то что химически диацереин относится к НПВП, он существенно отличается от них профилем безопасности и может назначаться (конечно, при оценке соотношения пользы и риска) в тех случаях, когда НПВП противопоказаны. Следовательно, он может рассматриваться в качестве дополнительной опции у ряда пациентов. В ходе исследований продемонстрированы высокая безопасность диацереина в отношении желудочно-кишечного тракта и практическое отсутствие существенных сердечно-сосудистых рисков. Именно поэтому диацереин может быть препаратом выбора у больных с воспалительным фенотипом ОА при наличии значимой коморбидности [68].

При проведении генетических исследований установлено, что диацереин может обладать антиатеросклеротическим эффектом в связи с общностью патогенетических механизмов хронического низкоуровневого воспаления при ОА и атеросклерозе [58].

Вывод

Применение хорошо зарекомендовавших в лечении ОА медикаментозных средств из групп НПВП и симптоматических медленно действующих препаратов позволяет оказывать комплексное воздействие на состояние больных, а достаточно широкий спектр препаратов – индивидуализировать терапию для достижения максимальной эффективности и безопасности. ☺



Литература

1. *Abramoff B., Caldera F.E.* Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options // *Med. Clin. North Am.* 2020. Vol. 104. № 2. P. 293–311.
2. *Litwic A., Edwards M.H., Dennison E.M., Cooper C.* Epidemiology and burden of osteoarthritis // *Br. Med. Bull.* 2013. Vol. 105. P. 185–199.
3. *Кабалык М.А.* Распространенность остеоартрита в России: региональные аспекты динамики статистических показателей за 2011–2016 гг. // *Научно-практическая ревматология.* 2018. Т. 56. № 4. С. 416–422.
4. *Seed S., Dunican K., Lynch A.* Osteoarthritis: a review of treatment options // *Geriatrics.* 2009. Vol. 64. № 10. P. 20–29.
5. *Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л.* Медикаментозная терапия болевого синдрома у больных артритом // *Эффективная фармакотерапия.* 2018. Выпуск 33. Ревматология, травматология и ортопедия. № 3–4. С. 26–38.
6. *Migliore A., Gigliucci G., Alekseeva L. et al.* Treat-to-target strategy for knee osteoarthritis. International technical expert panel consensus and good clinical practice statements // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2019. Vol. 11. ID 1759720X19893800.
7. *Каратеев А.Е.* Неудовлетворенность лечением скелетно-мышечной боли: глобальная проблема и методы ее решения // *Современная ревматология.* 2017. Т. 11. № 3. С. 4–13.
8. *Conaghan P.G., Peloso P.M., Everett S.V. et al.* Inadequate pain relief and large functional loss among patients with knee osteoarthritis: evidence from a prospective multinational longitudinal study of osteoarthritis real-world therapies // *Rheumatology (Oxford).* 2015. Vol. 54. № 2. P. 270–277.
9. *Laires P.A., Lains J., Miranda L.C. et al.* Inadequate pain relief among patients with primary knee osteoarthritis // *Rev. Bras. Reumatol. Engl. Ed.* 2017. Vol. 57. № 3. P. 229–237.
10. *Van den Bosch M.H.J.* Inflammation in osteoarthritis: is it time to dampen the alarm(in) in this debilitating disease? // *Clin. Exp. Immunol.* 2019. Vol. 195. № 2. P. 153–166.
11. *Балабанова Р.М.* Новый подход к лечению остеоартроза как хронического воспалительного заболевания // *Современная ревматология.* 2013. Т. 7. № 2. P. 95–98.
12. *Балабанова Р.М.* Роль иммунного воспаления в патогенезе остеоартроза, возможности коррекции иммунных нарушений // *Современная ревматология.* 2011. Т. 5. № 4. С. 74–78.
13. *Балабанова Р.М.* Роль интерлейкина 1 при остеоартрозе и возможности его блокирования // *Современная ревматология.* 2011. Т. 5. № 1. С. 58–62.
14. *Шарапова Е.П., Каиеварова Н.Г., Зайцева Е.М. и др.* Оценка эффективности и безопасности диацереина у больных остеоартрозом тазобедренных суставов // *Медицинский совет.* 2017. № 1. С. 84–89.
15. *Van Dalen S.C., Blom A.B., Sløetjes A.W.* Interleukin-1 is not involved in synovial inflammation and cartilage destruction in collagenase-induced osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2017. Vol. 25. № 3. P. 385–396.
16. *Attur M., Zhou H., Samuels J. et al.* Interleukin 1 receptor antagonist (IL1RN) gene variants predict radiographic severity of knee osteoarthritis and risk of incident disease // *Ann. Rheum. Dis.* 2020. Vol. 79. № 3. P. 400–407.
17. *Nebbaki S.S., El Mansouri F.E., Afif H. et al.* Egr-1 contributes to IL-1-mediated down-regulation of peroxisome proliferator-activated receptor γ expression in human osteoarthritic chondrocytes // *Arthritis Res. Ther.* 2012. Vol. 14. № 2. P. R69.
18. *Каратеев А.Е., Лиля А.М.* Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы // *Научно-практическая ревматология.* 2018. Vol. 56. № 1. P. 70–81.
19. *Денисов Л.Н., Цветкова Е.С., Голубев Г.Ш. и др.* Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеоартрита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту // *Научно-практическая ревматология.* 2016. Т. 54. № 6. С. 641–653.
20. *Bruyère O., Honvo G., Veronese N. et al.* An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) // *Semin. Arthritis Rheum.* 2019. Vol. 49. № 3. P. 337–350.
21. *Алексеева Л.И.* Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года // *PMЖ.* 2019. № 4. С. 2–6.
22. *Hsu C.H., Hsu N.C., Shih C.L. et al.* Medication-taking habit and outcome of glucosamine sulfate for osteoarthritis patients influenced by national health insurance regulations in Taiwan // *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 8. № 10. P. E1734.
23. *Лучихина Е.Л.* Нимесулид при ревматоидном артрите // *Современная ревматология.* 2015. Т. 9. № 2. С. 75–82.
24. *Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Rannou F., Cooper C.* Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys // *Semin. Arthritis Rheum.* 2016. Vol. 45. № 4. Suppl. P. S22–S27.
25. *Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Тангиева А.Р.* Выбор нестероидного противовоспалительного препарата для симптоматической терапии ревматических заболеваний: фокус на нимесулид // *Эффективная фармакотерапия.* 2018. Выпуск 19. Ревматология, травматология и ортопедия. № 2. С. 26–31.
26. *Bhatt D., Scheiman J., Abraham N. et al.* ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 52. № 18. P. 1502–1517.



27. *Furst D.E.* Meloxicam: selective COX-2 inhibition in clinical practice // *Semin. Arthritis Rheum.* 1997. Vol. 26. № 6. Suppl. 1. P. 21–27.
28. *Capone M.L., Tacconelli S., Di Francesco L. et al.* Pharmacodynamic of cyclooxygenase inhibitors in humans // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2007. Vol. 82. № 1–4. P. 85–94.
29. *FitzGerald G.A.* Cardiovascular pharmacology of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and coxibs: clinical considerations // *Am. J. Cardiol.* 2002. Vol. 89. № 6A. P. 26D–32D.
30. *Zhang J., Ding E., Song Y.* Adverse Effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials // *JAMA.* 2006. Vol. 296. № 13. P. 1619–1632.
31. *Antman E., Bennett J., Daugherty A. et al.* Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation.* 2007. Vol. 115. № 12. P. 1634–1642.
32. *Hippisley-Cox J., Coupland C.* Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs: population based nested casecontrol analysis // *BMJ.* 2005. Vol. 330. № 7504. P. 1366.
33. *Laine L., White W., Rostom A., Hochberg M.* COX-2 selective inhibitors in the treatment of osteoarthritis // *Semin. Arthritis Rheum.* 2008. Vol. 38. № 3. P. 165–187.
34. *Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al.* Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis // *BMJ.* 2011. Vol. 342. P. c7086.
35. *Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др.* Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации // *Научно-практическая ревматология.* 2018. Т. 56. Приложение 1. С. 1–29.
36. *Gordo A.C., Walker C., Armada B., Zhou D.* Efficacy of celecoxib versus ibuprofen for the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized double-blind, non-inferiority trial // *J. Int. Med. Res.* 2017. Vol. 45. № 1. P. 59–74.
37. *Ehrlich E.W., Davies G.M., Watson D.J. et al.* Minimal perceptible clinical improvement with the Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index questionnaire and global assessments in patients with osteoarthritis // *J. Rheumatol.* 2000. Vol. 27. № 11. P. 2635–2641.
38. *Essex M.N., O'Connell M.A., Behar R., Bao W.* Efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Asian patients with knee osteoarthritis: summary of a randomized, placebo-controlled study // *Int. J. Rheum. Dis.* 2016. Vol. 19. № 3. P. 262–270.
39. *Puljak L., Marin A., Vrdoljak D. et al.* Celecoxib for osteoarthritis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 5. ID CD009865.
40. *Shelbaya A., Solem C.T., Walker C. et al.* The economic and clinical burden of early versus late initiation of celecoxib among patients with osteoarthritis // *Clinicoecon Outcomes Res.* 2018. Vol. 10. P. 213–222.
41. *Schmidt M., Lamberts M., Olsen A.M. et al.* Cardiovascular safety of non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2016. Vol. 2. № 2. P. 108–118.
42. *Lücker P., Pawlowski C., Friedrich I. et al.* Double-blind, randomised, multi-centre clinical study evaluating the efficacy and tolerability of nimesulide in comparison with etodolac in patients suffering from osteoarthritis of the knee // *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* 1994. Vol. 14. № 2. P. 29–38.
43. *Husskisson E., Macciocchi A., Rahlfs V. et al.* Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study // *Curr. Ther. Res.* 1999. Vol. 60. P. 253–265.
44. *Kriegel W., Korff K., Ehrlich J. et al.* Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis // *Int. J. Clin. Pract.* 2001. Vol. 55. № 8. P. 510–514.
45. *Laporte J., Ibanez L., Vidal X. et al.* Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents // *Drug Saf.* 2004. Vol. 27. № 6. P. 411–420.
46. *Castellsague J., Pisa F., Rosolen V. et al.* Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2013. Vol. 22. № 4. P. 365–375.
47. *Conforti A., Leone R., Moretti U. et al.* Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area // *Drug Saf.* 2001. Vol. 24. № 14. P. 1081–1090.
48. *Traversa G., Bianchi C., Da Cas R. et al.* Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs // *BMJ.* 2003. Vol. 327. № 7405. P. 18–22.
49. *Gulmez S.E., Larrey D., Pageaux G.P. et al.* Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case population SALT study // *Drug Saf.* 2013. Vol. 36. № 2. P. 135–144.
50. *Имамединова Г.Р., Чичасова Н.В.* Лечение остеоартрита: фокус на нимесулид // *Современная ревматология.* 2017. Т. 11. № 2. С. 80–87.
51. *DeRogatis M., Anis H.K., Sodhi N. et al.* Non-operative treatment options for knee osteoarthritis // *Ann. Transl. Med.* 2019. Vol. 7. Suppl. 7. P. S245.
52. *Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J. et al.* Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib // *Ann. Rheum. Dis.* 2016. Vol. 75. № 1. P. 37–44.

МАКСИМАЛЬНЫЙ АРСЕНАЛ ВОЗМОЖНОСТЕЙ

СИМКОКСИБ¹

целекоксиб

НОВИНКА*



ЦЕЛЕКОКСИБ

200 МГ

30 КАПСУЛ

10 КАПСУЛ

НИМУЛИД^{2,3,4,5}

нимесулид



ТАБЛЕТКИ

**ТАБЛЕТКИ ДЛЯ
РАССАСЫВАНИЯ**

**СУСПЕНЗИЯ ДЛЯ
ПРИЕМА ВНУТРЬ**

**ГЕЛЬ ДЛЯ
НАРУЖНОГО
ПРИМЕНЕНИЯ**

АРТРОКЕР⁶

диациервин 50 мг



100 КАПСУЛ

60 КАПСУЛ

30 КАПСУЛ

КОНДРОНОВА^{®7}

глюкозамина сульфат 250 мг
хондроитина сульфат 200 мг



120 КАПСУЛ

30 КАПСУЛ

Источники информации:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симкоксиб. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нимулид таблетки. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нимулид таблетки для рассасывания. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нимулид суспензия для приема внутрь. 5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нимулид гель для наружного применения. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Артрокер. 7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кондронова.

*новинка среди лекарственных препаратов ООО «ПАНБИО ФАРМ»

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

ООО «ПАНБИО ФАРМ»

143960, Московская обл., г. Реутов, ул. Фабричная, дом 8, лит. В, помещ. 14. Тел.: 8 (495) 225 57 87

PBF
PAX. BONUM. FIDES.



53. Pham T., van der Heijde D., Altman R.D. et al. OMERACT-OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited // Osteoarthritis Cartilage. 2004. Vol. 12. № 5. P. 389–399.
54. Gregori D., Giacobelli G., Minto C. et al. Association of Pharmacological Treatments With Long-term Pain Control in Patients With Knee Osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis // JAMA. 2018. Vol. 320. № 24. P. 2564–2579.
55. Коган К.М., Золотарева Г.Д., Бернштейн И.Л. и др. Практический опыт применения препаратов нимулид и КОНДРОнова® окружающими специалистами и врачами-ревматологами г. Москвы // Научно-практическая ревматология. 2005. Т. 43. № 4. С. 58–61.
56. Honvo G., Reginster J.Y., Rabenda V. et al. Safety of symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis // Drugs Aging. 2019. Vol. 36. Suppl. 1. P. 65–99.
57. Steinecker-Frohnwieser B., Weigl L., Kullich W., Lohberger B. The disease modifying osteoarthritis drug diacerein is able to antagonize pro inflammatory state of chondrocytes under mild mechanical stimuli // Osteoarthritis Cartilage. 2014. Vol. 22. № 7. P. 1044–1052.
58. Mohan G.C., Zhang H., Bao L. et al. Diacerein inhibits the pro-atherogenic & pro-inflammatory effects of IL-1 on human keratinocytes & endothelial cells // PLoS One. 2017. Vol. 12. № 3. P. e0173981.
59. Permy M., Guede D., Lopez-Pena M. et al. Effects of diacerein on cartilage and subchondral bone in early stages of osteoarthritis in a rabbit model // BMC Vet. Res. 2015. Vol. 11. P. 143.
60. Aitken D., Laslett L.L., Pan F. et al. A randomised double-blind placebo-controlled crossover trial of HUMira (adalimumab) for erosive hand Osteoarthritis – the HUMOR trial // Osteoarthritis Cartilage. 2018. Vol. 26. № 7. P. 880–887.
61. Kloppenburg M., Peterfy C., Haugen I.K. et al. Phase IIa, placebo-controlled, randomised study of lutikizumab, an anti-interleukin-1 α and anti-interleukin-1 β dual variable domain immunoglobulin, in patients with erosive hand osteoarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2019. Vol. 78. № 3. P. 413–420.
62. Fidelix T.S., Macedo C.R., Maxwell L.J. et al. Diacerein for osteoarthritis // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Vol. 2. ID CD005117.
63. Pavelka K., Bruyere O., Cooper C. et al. Diacerein: benefits, risks and place in the management of osteoarthritis. An opinion-based report from the ESCO // Drugs Aging. 2016. Vol. 33. № 2. P. 75–85.
64. Стародубцева И.А., Васильева Л.В., Никитин А.В. Терапевтический подход с использованием препарата Артрокер в лечении вторичного остеоартроза у больных ревматоидным артритом // Клиническая геронтология. 2013. № 5. С. 49–51.
65. Заигрова Н.К. Оценка эффективности препарата Артрокер® при остеоартрозе коленных суставов // Современная ревматология. 2013. Т. 7. № 4. С. 23–25.
66. Лапина С.А., Мясоутова Л.И., Салихов И.Г., Васильев А.Г. Оценка эффективности и безопасности препарата Артрокер (диацереин) у пациентов с остеоартрозом коленного сустава // Современное искусство медицины. 2011. № 2. С. 29–33.
67. Балабанова Р.М. Применение диацереина для лечения остеоартроза крупных суставов (обзор литературы и собственный опыт) // Современная ревматология. 2015. Т. 9. № 3. С. 30–32.
68. Шаропова Е.П., Алексеева Л.И., Лиля А.М. Диацереин в лечении остеоартрита у больных с коморбидностью // Современная ревматология. 2018. Т. 12. № 4. С. 54–58.

Modern Therapy of Osteoarthritis

D.E. Karateev, MD, PhD, Prof.

Moscow Regional Research and Clinical Institute

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

Osteoarthritis (osteoarthrosis, OA) is a common rheumatic disease characterized by chronic pain, lowering of the quality of life and a deterioration in the course of comorbid pathology, therefore optimization of the treatment of OA is an important medical and social task. More and more data are accumulating on the importance of inflammatory mechanisms in the development of degradation of cartilage and bone tissue, as well as in the formation of clinical symptoms of OA. Drug therapy plays an important role in the treatment of symptomatic OA, due to the need to suppress the chronic inflammatory process. The most actively used are two groups of medications – non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis (SYSADOA), which were previously often inaccurately called chondroprotectors. Modern clinical guidelines distinguish celecoxib among NSAIDs, glucosamine sulfate and chondroitin sulfate (and their combinations) among SYSADOA, as drugs with an optimal ratio of efficacy and safety. Russian and foreign experience also makes it possible to justify the use of nimesulide and diacerein as drugs with unique mechanisms of action that allow individualizing OA therapy. All of these drugs are represented by high-quality and affordable generics in Russia, which can significantly reduce treatment costs.

Key words: osteoarthritis, recommendations, non-steroidal anti-inflammatory drugs, symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis, chondroprotectors

18–19
сентября '20

V научно–практическая конференция
с международным участием



Инновации в диагностике
и лечении сердечно–сосудистых
заболеваний

#Cardio*



Реклама

«Парк Инн от Рэдиссон Пулковская»,
площадь Победы, д. 1, Санкт-Петербург



Современная концепция лечения остеоартрита



В рамках XIX Всероссийской Школы ревматологов им. академика В.А. Насоновой «Ревматология: характер – системный» при поддержке компании «Биотехнос» 14 марта 2020 г. состоялась ревматологическая образовательная сессия. Ведущие российские эксперты в области ревматологии рассказали об основных звеньях патогенеза остеоартрита, обсудили новые возможности терапии заболевания в реальной клинической практике. В ходе сессии докладчиками были представлены убедительные данные об эффективности и безопасности симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия, в частности препарата Алфлутон, которые уменьшают боль и улучшают функцию суставов, а также замедляют темпы прогрессирования остеоартрита.



XIX Всероссийская Школа ревматологов им. академика В.А. Насоновой «Ревматология: характер – системный»

Инфламеджинг и остеоартрит: современная концепция

Как отметил директор Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР им. В.А. Насоновой), д.м.н., профессор Александр Михайлович ЛИЛА, остеоартрит (ОА) представляет собой гетерогенную группу заболеваний различной этиологии, в основе которых лежит поражение суставов.

Остеоартрит ассоциируется с высоким уровнем коморбидности и сопровождается выраженными психоэмоциональными изменениями, такими как нарушение восприятия боли, развитие депрессии и тревожности¹.

При неконтролируемом течении патологии высок риск эндопротезирования суставов. В связи с этим основная задача терапевтической помощи больным ОА – не допустить прогрессирования процесса, воздействуя на ключевые звенья патогенеза.

Современные данные подтверждают роль нарушений врожденного иммунитета в развитии ОА. У пациентов с ОА отмечается избыточный макрофагальный ответ на повреждение, что приводит к возникновению хронического воспаления².

На врожденный иммунитет влияют два вида стресса: механический и метаболический. Механический стресс, обусловленный травмой вследствие патологической нагрузки на ткани, вызывает локальное субклиническое воспаление, например при раннем посттравматическом ОА. В случае метаболического стресса происходит активация врожденного иммунитета в ме-

таболически активных тканях, развивается системное субклиническое воспаление, в частности при раннем ОА, ассоциированном с метаболическим синдромом¹.

Развитие системного воспаления при ОА обусловлено нарушением поляризации макрофагов. При ОА нарушается дифференциация между классическими М1-макрофагами (продукция интерлейкина (ИЛ) 1, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), факторов роста, медиаторов воспаления и боли) и альтернативными М2-макрофагами (эрадикация клеток воспалительного ответа, цитокинов, медиаторов воспаления, продукция противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4 и ИЛ-10)³. При ОА спектр смещается в сторону М1-макрофагов, которые индуцируют и поддерживают воспалительный процесс.

Как уже отмечалось, ОА – коморбидное состояние. Провоспалительные медиаторы, связанные с этим заболеванием, оказывают системные эффекты. Так, провоспалительные цитокины при ОА являются индукторами болезни Альцгеймера, инсульта, инфаркта у пациентов старшей возрастной группы. Сегодня этот процесс определяют как инфламеджинг – возрастное воспаление⁴.

Изучение ОА с позиции возрастного воспаления позволяет сформулировать подходы не только к лечению ОА, но и к профилактике его развития. Важным вкладом в профилактику костно-мышечных заболеваний является



Д.м.н., профессор
А.М. Ли́ла

проведение программ, направленных на информирование населения об ОА. Примером такой программы служит социально-профилактическая программа «Здоровье суставов в надежных руках», разработанная при поддержке НИИР им. В.А. Насоновой, Ассоциации ревматологов России, Российского научного медицинского общества терапевтов с участием волонтерских организаций и при поддержке фармацевтической компании «Биотехнос». Ее целью является сохранение и укрепление здоровья россиян.

Современный алгоритм лечения ОА коленных суставов, представленный экспертами Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis – ESCO) в 2019 г., предполагает комбинирование нефармакологических и фармакологических методов. На первом этапе рекомендованы информирование и образование больных, снижение веса при его избыточ-

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

² Griffin T.M., Scanzello C.R. Innate inflammation and synovial macrophages in osteoarthritis pathophysiology // Clin. Exp. Rheumatol. 2019. Vol. 37. Suppl. 120. № 5. P. 57–63.

³ Zhang H., Cai D., Bai X. Macrophages regulate the progression of osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2020. Pii: S1063-4584(20)30032-7.

⁴ Ferrucci L., Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty // Nat. Rev. Cardiol. 2018. Vol. 15. № 9. P. 505–522.

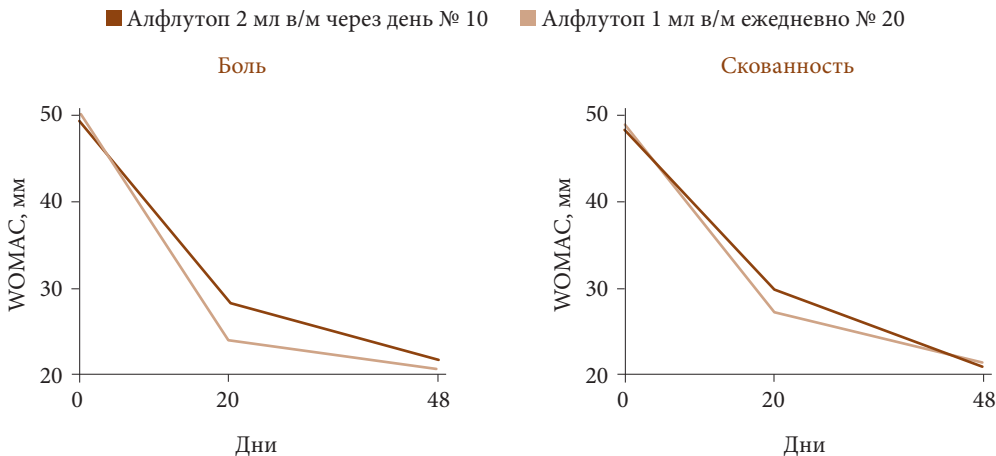


Рис. 1. Динамика боли и скованности, определяемых по WOMAC, в зависимости от режима применения препарата Алфлутоп

ности, лечебная физкультура. При необходимости пациентам показана коррекция оси конечности с использованием коленного бандажа, ортопедической стельки. Трость, костыли, ходунки, мануальную терапию и гидротерапию добавляют на любом этапе лечения при сохранении симптомов ОА. Среди фармакологических методов на первом этапе применяют симптоматические медленно действующие препараты (SYmptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis – SYSADOA) (глюкозамин/хондроитин), при необходимости парацетамол. В случае сохранения симптомов используют местные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)⁵. Безусловно, на раннем этапе развития ОА при помощи нефармакологических и фармакологических средств можно предотвратить его прогрессирование. Препараты группы SYSADOA не только уменьшают болевой синдром и улучшают функци-

ональную активность сустава, но и препятствуют хронизации болевого синдрома и прогрессированию заболевания. Установлено, что представитель данной группы – препарат Алфлутоп обладает доказанным структурно-модифицирующим и противовоспалительным действием, анальгезирующей и регенераторной активностью. Эффективность Алфлутопа была оценена в исследовании у больных ОА коленного сустава. Пациенты первой группы получали Алфлутоп по 2 мл внутримышечно (в/м) через день, всего десять инъекций, пациенты второй группы – по 1 мл в/м ежедневно в течение 20 дней. Препарат продемонстрировал сопоставимую эффективность как при стандартном (1 мл ежедневно), так и при альтернирующем (2 мл через день) режиме. В обеих группах на фоне лечения отмечены значимое уменьшение выраженности боли, улучшение функции коленных суставов и качества жизни пациентов

(рис. 1)⁶. Так, среднее изменение боли, оцениваемой по индексу выраженности остеоартрита Университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index – WOMAC), составило -28,5 мм в группе Алфлутопа 1 мл в/м ежедневно и -26,5 мм в группе Алфлутопа 2 мл в/м через день, скованности – -25,1 и -25,5 мм соответственно.

Докладчик подчеркнул, что, по мнению экспертов ESCEO, внутрисуставное введение глюкокортикостероидов показано на втором этапе терапии ОА для снижения выраженности воспалительного процесса.

Короткие курсы слабых опиоидов и дулоксетин рекомендованы на третьем этапе лечения в качестве «последней» фармакологической попытки. Хирургические методы у пациентов применяются при значительно выраженных клинических проявлениях ОА и снижении качества жизни в случае неэффективности консервативной терапии.

По мнению профессора А.М. Лилы, к перспективным методам лечения следует отнести ингибиторы ADAMTS-5 или антигранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (Colony Stimulating Factor 2 (Granulocyte-Macrophage) – GM-CSF), ингибиторы Wnt-пути и другие методы, в отношении которых сейчас проводятся клинические исследования.

Таким образом, в основе развития хронических заболеваний у лиц старшей возрастной группы лежит инфлаемиджинг, что диктует необходимость комплексного подхода к терапии ОА в данной популяции.

⁵ Bruyère O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) // Semin. Arthritis Rheum. 2019. Vol. 49. № 3. P. 337–350.

⁶ Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Лиля А.М. и др. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения // Современная ревматология. 2019. Т. 13. № 3. С. 51–59.



XIX Всероссийская Школа ревматологов им. академика В.А. Насоновой «Ревматология: характер – системный»

Новые аспекты лечения остеоартрита

Руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза НИИР им. В.А. Насоновой, д.м.н., профессор Людмила Ивановна АЛЕКСЕЕВА подробно остановилась на новых подходах к лечению остеоартрита.

В настоящее время ОА занимает первое место среди заболеваний опорно-двигательного аппарата у лиц пожилого возраста. Около 80% населения России в возрасте от 50 до 60 лет уже страдают данным заболеванием. При этом более 50% имеют те или иные ограничения в движении, 25% не справляются с основными повседневными обязанностями. В популяции 80-летних встречаемость ОА составляет 100%. До 30% пациентов с ОА имеют инвалидность⁷.

В ряде международных исследований также продемонстрировано медико-социальное бремя ОА. Установлено, что ОА – самая частая форма артрита. Распространенность ОА коленных суставов составляет 3,8%, более 250 млн популяции. Остеоартриты коленных и тазобедренных суставов занимают 11-е место в списке заболеваний, приводящих к нетрудоспособности⁸. Риск преждевременной смерти у таких пациентов повышен⁹.

Кроме того, остеоартрит является одной из составляющих таких наиболее частых диад и триад, как артрит/артериальная гипертензия (АГ), артрит/сахарный диабет (СД), артрит/бронхиальная астма (БА), артрит/СД/АГ, артрит/БА/

АГ, артрит/хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)/АГ. В настоящее время доказана связь между метаболическим синдромом и прогрессированием заболеваний суставов. В частности, ожирение признано одним из факторов риска развития ОА и многих других заболеваний, связанных с метаболическими нарушениями, таких как СД, заболевания сердечно-сосудистой системы, АГ, хроническая болезнь почек. Увеличение массы тела сопровождается воспалением с увеличенной продукцией адипокинов и провоспалительных цитокинов, вызывающих поражение хряща, кости и синовиальной оболочки. Сахарный диабет также приводит к развитию неспецифического воспаления у больных ОА. Частота ОА у пациентов с СД достигает 30%. Установлено, что гипергликемия способствует возникновению воспаления и дегенерации хряща, влияет на синовиальную оболочку, определяет поражение субхондральной кости. Кроме того, при СД изменяется метаболизм хондроцитов. Речь, в частности, идет об уменьшении хондрогенной дифференциации мезенхимальных, мышечных и адипозных мезенхимальных клеток.

В условиях высокой коморбидности лечение ОА представляет трудную задачу. При выборе терапии большое значение отводится ее безопасности. Именно поэтому в современной медицине особое внимание отводится SYSADOA – базисным препаратам, доказавшим высокий уровень безопасности, в частности препарату Алфлутоп.



Д.м.н., профессор
Л.И. Алексеева

В состав Алфлутопа входят хондроитина сульфат (хондроитина-4-сульфат и хондроитина-6-сульфат), аминокислоты, пептиды, ионы натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка. Его противовоспалительное и регенерирующее воздействие основано на угнетении активности гиалуронидазы и нормализации биосинтеза гиалуроновой кислоты (рис. 2). Кроме того, Алфлутоп способен снижать экспрессию провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1-бета, ИЛ-8) и фактора роста эндотелия сосудов (см. рис. 2). Таким образом препарат способствует уменьшению резорбции субхондральной кости и замедлению неоваскуляризации, который всегда сопровождает хроническое воспаление.

Далее профессор Л.И. Алексеева представила результаты многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных ОА коленного сустава¹⁰. Подтверждением достоверности

⁷ Здравоохранение в России: статистический сборник. М.: Росстат, 2013.

⁸ Cross M., Smith E., Hoy D. et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 7. P. 1323–1230.

⁹ Leyland K.M., Gates L.S., Sanchez-Santos M.T. et al. Knee osteoarthritis and the risk of premature mortality in the community: an international individual patient level meta-analysis in 9889 subjects // Osteoarthritis Cartilage. 2017. Vol. 25. Suppl. 1. P. S29–S30.

¹⁰ Алексеева Л.И., Шаранова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 – оценка симптом-модифицирующего действия препарата // Научно-практическая ревматология. 2013. Т. 51. № 5. С. 532–538.



Рис. 2. Механизм действия препарата Алфлутоп



Рис. 3. Динамика показателей WOMAC в разных группах терапии

результатов исследования стало их соответствие данным, полученным в популяциях пациентов, завершивших исследование без нарушения протокола (Per protocol population – PP), и популяциях, предназначенных для лечения (Intend to Treat – ITT). В данном исследовании анализ динамики боли проводили

как в PP, так и в ITT. В группе Алфлутопа в обеих популяциях отмечено достоверное снижение суммарного значения WOMAC и болевого синдрома (рис. 3). Оценка качества жизни по опроснику EQ-5D показала, что в группе Алфлутопа достоверное улучшение наблюдалось к шестому визиту. В группе

плацебо такого достигнуто не было.

В группе Алфлутопа на терапии ответили 73%, в группе плацебо – 40%. Различия составили 33% и оказались достоверными при учете критерия χ^2 Пирсона ($p = 0,001$) и двустороннего точного критерия Фишера ($p = 0,002$).

Кроме того, к концу наблюдения на фоне лечения Алфлутопом 79% пациентов снизили суточную дозу НПВП (рис. 4). В группе плацебо снижение суточной потребности в НПВП наблюдалось только у 23% больных.

Результаты исследования подтвердили противовоспалительное и симптом-модифицирующее действие препарата Алфлутоп.

В ходе дальнейших наблюдений проведена оценка динамики рентгенографических изменений суставов. Через два года отрицательная динамика достоверно реже наблюдалась в группе Алфлутопа по сравнению с группой плацебо (6,1 и 38,4% пациентов соответственно). В группе Алфлутопа уменьшились размеры остеофитов, выраженность субхондрального остеосклероза.

Для оценки деградации хряща с помощью иммуноферментного анализа определяли уровни биохимических маркеров СТХ-II (carboxyterminal cross-linking telopeptide of bone collagen) и олигомерного матричного белка хряща в начале наблюдения и через два года. Через два года у получавших Алфлутоп достигнуто достоверное снижение уровня маркера деградации хряща СТХ-II, что свидетельствовало о замедлении прогрессирования ОА (таблица, рис. 5).

Важным шагом в оптимизации лечения ОА является повышение приверженности пациентов терапии. Использование эффективных доз препаратов по альтернирующей схеме (через день) позволяет улучшить



XIX Всероссийская Школа ревматологов им. академика В.А. Насоновой «Ревматология: характер – системный»

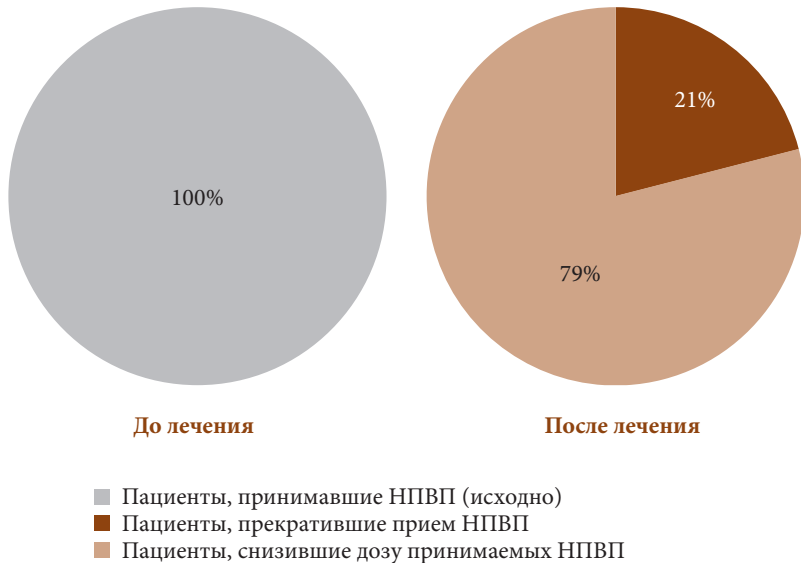


Рис. 4. Влияние терапии препаратом Алфлутоп на потребность пациентов в НПВП и уменьшение их суточной дозы

приверженность лечению особенно при наличии коморбидных состояний. В качестве примера выступающая представила результаты собственного исследования. Было проведено многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование эффективности и переносимости препарата Алфлутоп в разных режимах введения. В нем участвовали 130 пациентов с ОА коленного сустава с или без сопутствующих заболеваний и нарушений. Возраст больных – от 40 до 75 лет. Участников исследования разделили на равные группы. В одной группе Алфлутоп вводили в/м по 2 мл через день (всего десять инъекций), во второй – по 1 мл в/м ежедневно в течение 20 дней⁶. Почти у 70% пациентов с ОА отмечены коморбидные состояния, такие как АГ, дислипидемия, ожирение и СД 2 типа. Анализ данных продемонстрировал высокую эффективность Алфлутопа независимо от режима введения. В конце лечения зафиксировано статистически значимое уменьшение боли

в коленных суставах и всех показателей WOMAC (боль, скованность, функциональная недостаточность). Существенных различий между двумя схемами лечения не выявлено. Оценка эффективности по критерию ответа на лечение OMERACT-OARSI (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials – OsteoArthritis Research Society International) оказалась высокой в обеих группах (рис. 6). Нежелательных явлений, связанных с применением Алфлутопа, и серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. Алфлутоп не ухудшал течение сопутствующих заболеваний и состояний, в том числе артериальной гипертензии, СД 2 типа, дислипидемии. В заключение профессор Л.И. Алексеева подчеркнула, что Алфлутоп в течение многих лет широко используется в клинической ревматологической практике, обладает солидной доказательной базой эффективности и безопасности и является препаратом выбора для лечения ОА.

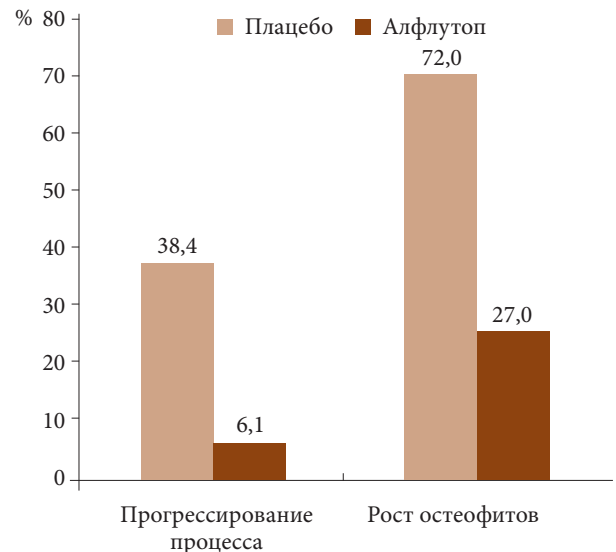


Рис. 5. Влияние разных видов терапии на прогрессирование остеоартрита

Динамика СТХ-II в разных группах терапии, нг/ммоль

Группа	В начале наблюдения	Через два года
Алфлутоп	5,60 ± 4,40	4,08 ± 3,10
Плацебо	4,40 ± 2,97	4,60 ± 3,60

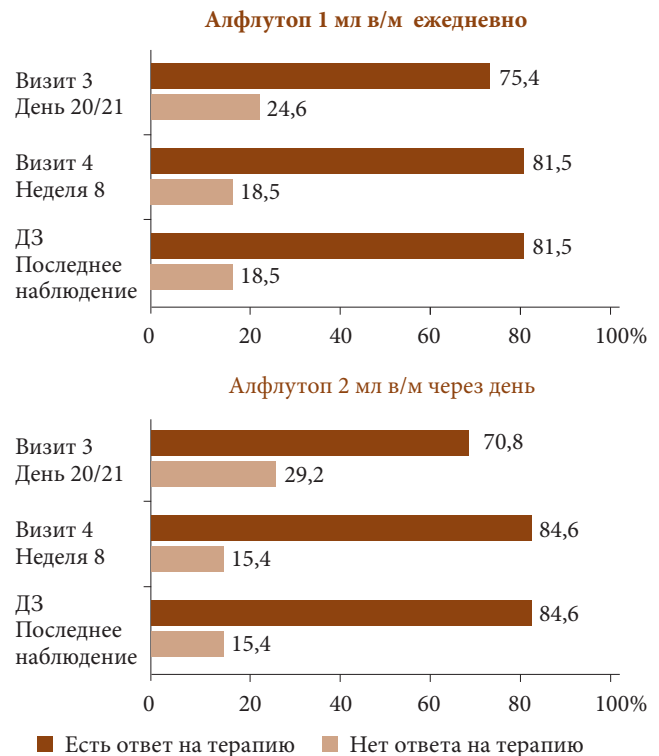


Рис. 6. Ответ на терапию по OMERACT-OARSI



Д.м.н., профессор
Н.А. Шостак

По словам заведующей кафедрой факультетской терапии им. А.И. Нестерова Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (РНИМУ им. Н.И. Пирогова), д.м.н., профессора Надежды Александровны ШОСТАК, в последние годы все большее значение отводится вопросам тактики ведения коморбидных пациентов. У 50% больных артритом имеют место АГ, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, СД 2 типа и психические расстройства. У 50% страдающих БА и ХОБЛ выявляют артралгии, у 60% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями – артрит¹¹.

При изучении тенденции коморбидности у пациентов с ОА коленного сустава (с 1996 по 2015 г.) установлено, что в данной популяции наиболее распространены сердечно-сосудистые заболевания¹². В формировании коморбидного фона у больных ОА все большее значение приобретают ожирение, депрессия, злоупотребление алкоголем и прием наркотиков.

Коморбидный пациент на амбулаторном приеме: клинический разбор

Остеоартрит ассоциируется с повышением риска общей смерти в 1,5 раза, сердечно-сосудистой – в 1,7 раза, начиная с 35-летнего возраста. Прежде всего это связывают со снижением уровня физической активности, с наличием сопутствующих заболеваний, неблагоприятными эффектами препаратов, используемых при ОА, и низкой приверженностью терапии из-за полипрагмазии¹³.

Не так давно опубликованы результаты первого исследования по оценке посреднической роли НПВП в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ОА. В нем приняли участие 7743 больных. Показано, что 41% от общего влияния ОА на повышение риска сердечно-сосудистой патологии опосредовано приемом НПВП. Доля вторичных исходов составила 23% для хронической сердечной недостаточности, 56% для ишемической болезни сердца и 64% для острого нарушения мозгового кровообращения¹⁴.

В этой связи необходимо напомнить о категории больных с абсолютными противопоказаниями для назначения НПВП. Пожизненно НПВП противопоказаны пациентам, перенесшим аортокоронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, реконструктивные операции на сонных, мозговых и позвоночных артериях. НПВП нельзя назначать больным с фибрилляцией предсердий, декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью, при приеме ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля, а также пер-

оральных антикоагулянтов. Так, совместное применение аспирина, ривароксабана и НПВП было значимым предиктором кровотечения в желудочно-кишечном тракте у пациентов пожилого возраста, принимавших НПВП для обезболивания. Риск развития кровотечения у них повышался в 39,77 раза¹⁵.

Далее докладчик представила результаты клинического наблюдения. Больная Т., 65 лет. Обратилась в университетскую клинику терапии и ревматологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова с жалобами на боль в межфаланговых суставах и деформацию суставов кистей, утреннюю скованность в течение пяти – десяти минут, боль в паховой области при ходьбе, усиливающуюся при спуске и подъеме по лестнице.

Пациентка в течение семи лет страдала генерализованной формой ОА. Лечилась короткими курсами НПВП, последние три месяца принимала глюкозамин – с умеренным положительным эффектом. Две недели назад у нее был диагностирован тромбоз глубоких вен левой голени без признаков флотации по данным ультразвуковой доплерографии. Начата терапия новыми пероральными антикоагулянтами (ривароксабаном 15 мг два раза в день).

Сопутствующие заболевания: железодефицитная анемия, миома матки. Состояние удовлетворительное. Индекс массы тела повышен – 36,4 кг/м². Асимметрии голеней нет, кожные покровы не изменены. Ограничение отведения в правом тазобедренном суставе из-за боли. Дефигурация

¹¹ Белялов Ф.И. Лечение болезней в условиях коморбидности. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.

¹² Spitaels D., Mamouris P, Vaes B. et al. Epidemiology of knee osteoarthritis in general practice: a registry-based study // BMJ Open. 2020. Vol. 10. № 1. P. e031734.

¹³ Nüesch E., Dieppe P, Reichenbach S. et al. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study // BMJ. 2011. Vol. 342. ID d1165.

¹⁴ Atiquzzaman M., Karim M.E., Kopec J. et al. Role of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in the association between osteoarthritis and cardiovascular diseases: a longitudinal study // Arthritis Rheum. 2019. Vol. 71. № 11. P. 1835–1843.

¹⁵ McDonald D.D. Predictors of gastrointestinal bleeding in older persons taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results from the FDA adverse events reporting system // J. Am. Assoc. Nurse Pract. 2019. Vol. 31. № 3. P. 206–213.



XIX Всероссийская Школа ревматологов им. академика В.А. Насоновой «Ревматология: характер – системный»

коленных суставов за счет пролиферативных изменений, крепитация при движениях в коленных суставах, узелки Гебердена.

По данным лабораторных и инструментальных исследований: снижение уровня гемоглобина в крови, тромбоцитоз, скорость оседания эритроцитов – 18 мм/ч, анизоцитоз, гипохромия. Увеличение уровня острофазовых показателей: С-реактивный белок – 6 мг/л. В биохимическом анализе крови повышен уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов. Снижены уровни железа сыворотки (8 мкмоль/л) и ферритина (12 мкмоль/л).

Клинический диагноз: генерализованный ОА (правосторонний коксартроз второй стадии, двусторонний гонартроз, третья стадия, вторая степень, узелки Гебердена, второй функциональный класс). Тромбоз глубоких вен левой голени, хроническая венозная недостаточность, дислипидемия, железодефицитная анемия легкой степени, миома матки.

Пациентке назначили лечение тромбоза глубоких вен – ношение компрессионного трикотажа второго класса, ривароксабан 15 мг два раза в день в течение трех недель с переходом на 20 мг/сут в течение трех месяцев. Тактика ведения больной включала коррекцию дислипидемии, железодефицитной анемии, болевого синдрома в рамках генерализованного ОА: на фоне приема антикоагулянтов – анальгетики, топические НПВП, лидокаин. При необходимости приема системных НПВП интервал между ними и применением антикоагулянтов не менее двух часов. После отмены антикоагулянтов – НПВП короткими курсами, симптом-модифицирующие препараты медленного действия.

Следует отметить, что руководства Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по коррекции дислипидемии 2019 г. содержат ключевые

принцип – более активный подход к лечению. Целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности – чем ниже, тем лучше. Рекомендации по лечению дислипидемии зависят от уровня сердечно-сосудистого риска. Различие между первичной и вторичной профилактикой дислипидемии отсутствует.

Профессор Н.А. Шостак отметила, что в клинической практике при выборе лекарственной терапии лицам старше 65 лет могут помочь критерии Бирса 2012 г., предназначенные для амбулаторных и стационарных учреждений здравоохранения. Данные критерии позволяют выделить потенциально неприемлемые препараты при некоторых заболеваниях. Например, согласно критериям Бирса, к потенциально неприемлемым у пожилых относятся неселективные НПВП. У пациентов с хронической болезнью почек четвертой стадии и выше неприемлемыми считаются селективные и неселективные НПВП, как пероральные, так и парентеральные.

Очевидно, что трудности терапии коморбидных пациентов связаны с вынужденной полипрагмазией. Чем больше препаратов должен принимать пациент, тем ниже его приверженность, что обусловлено как объективными, так и субъективными факторами.

К факторам, повышающим приверженность лечению, относят:

- детальное разъяснение особенностей действия препарата;
- контроль приема лекарственного средства;
- использование фиксированных комбинаций лекарственных средств, применяемых один-два раза в день;
- использование многоцелевых препаратов.

В настоящее время в реальной клинической практике есть многоцелевые препараты с благоприятным профилем безопасности для лечения пациентов с ОА и коморбидными заболеваниями.



Рис. 7. Схема применения Алфлутона

Алфлутоп – многоцелевой препарат, состоящий из комплекса сбалансированных элементов, идентичных элементам хрящевого матрикса (хондроитин-6-сульфат, хондроитин-4-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, глюкуроновая кислота – предшественник гиалуроновой кислоты, полипептиды, аминокислоты, микроэлементы). Он оказывает анальгетическое, противовоспалительное и структурно-модифицирующее воздействие. К преимуществам препарата следует отнести гастропротективный эффект. Таковой был доказан в эксперименте на модели язвы желудка у крыс, вызванной приемом диклофенака¹⁶.

При ОА крупных суставов Алфлутоп назначают внутрисуставно (в/с) по 2 мл один раз в три дня (шесть введений) с последующим в/м введением по 1 мл/сут на протяжении 20 дней или по 2 мл через день № 10. При спондилоартрозе – паравертебрально по 0,25 мл в четыре точки (суммарно 1 мл) на уровне двух смежных сегментов позвоночника дважды в неделю (пять введений) с последующим в/м введением по 1 мл/сут в течение 20 дней или по 2 мл через день № 10. При генерализованном ОА – глубоко в/м по 1 мл/сут № 20 или по 2 мл через день № 10 (рис. 7).

¹⁶ Куксагуз И.А., Шекунова Е.В., Кашкин В.А. и др. Изучение гастропротективного эффекта препарата Алфлутоп на модели индуцированной диклофенаком гастропатии у крыс // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. Т. 165. № 5. С. 8–14.



XIX Всероссийская Школа ревматологов им. академика В.А. Насоновой «Ревматология: характер – системный»

Курс лечения препаратом Алфлутоп целесообразно повторить через шесть месяцев.

Таким образом, клинические и экспериментальные данные

подтверждают обезболивающий, противовоспалительный, структурно-модифицирующий эффекты препарата Алфлутоп при ОА, что в сочетании с благо-

приятным профилем безопасности позволяет широко использовать его в реальной клинической практике у коморбидных пациентов.



О.В. Кондрашева

Инструктор-методист по лечебной физкультуре высшей категории отделения физиотерапии и реабилитации НИИР им. В.А. Насоновой Ольга Владимировна КОНДРАШЕВА напомнила аудитории о важности лечебной физкультуры. По словам И.М. Сеченова, работа мышц есть работа мозга: если двигательный аппарат малоактивен, то задерживается и общее развитие высшей нервной деятельности. Движение может заменить любые лекарства, но ни одно лекарство не в состоянии заменить движение.

Примером эффективности физических упражнений может служить история С. Беннета. К пятидесяти годам он выглядел как большинство своих сверстников, имел ослабленную мускулатуру и возрастные проблемы со здоровьем. Решив кардинально изменить свою жизнь, С. Беннет разработал омолаживающий комплекс упражнений. Он выполнял его каждое утро, лежа в постели, и к 72 годам по физическим и медицинским показателям соответствовал мужчине средних лет.

Далее выступающая привела интересные факты об опорно-двигательном аппарате и способах его поддержания.

Мышцы и кости – это каркас тела. Из 206 костей тела в ногах нахо-

Гимнастика для пациентов с остеоартритом

дится 52. Основная опорная кость нижней конечности – бедренная. При наборе излишней массы тела она может искривиться или прогнуться. Чтобы этого избежать, бедренная кость утолщается. При длительном лежании кость теряет 50% кальция и может истончиться. Разные группы мышц задействованы в выполнении разных действий.

При улыбке напрягается 17 мышц, чтобы нахмуриться, необходимо напрячь 43 мышцы. Поэтому для профилактики образования морщин надо чаще улыбаться.

Чтобы сделать шаг, задействуется около 200 мышц. Это большая нагрузка, так как в среднем за день человек делает 10 000 шагов.

Для того чтобы печатать сообщения или играть на телефоне, бросать мяч, удерживать карандаш при письме, держать чашку за ручку, открывать дверь ключом, сложить руку в кулак, нужны длинные мышцы большого пальца, а чтобы расстегнуть молнию на спине, передвигаться на костылях, подняться по веревке – широчайшая мышца спины. При захлопывании багажника машины, забивании молотком гвоздя используется трехглавая мышца плеча. Мышцы задней группы бедра задействованы при беге, катании на велосипеде, плавании. Чтобы стабилизировать тазобедренный сустав при наклоне, стряхнуть грязь, также нужна задняя группа мышц бедра. Самая длинная мышца тела человека – портняжная – необходима, чтобы сесть в позу лотоса, перекрестить ноги.

На сегодняшний день выделяют четыре основных механизма лечебного действия физических упражнений: тонизирующее, трофическое, компенсирующее и нормализую-

щее. Тонизирующее – повышает общий тонус организма, трофическое – улучшает крово- и лимфообращение в околосуставных тканях, компенсирующее – направлено на временное или постоянное замещение нарушенных функций, нормализующее – на восстановление уже нарушенных.

В заключение О.В. Кондрашева привела примеры использования методов лечебной физкультуры и продемонстрировала участникам комплекс упражнений для восстановления функциональной подвижности суставов.

Заключение

Алфлутоп – оригинальный препарат из группы SYSADOA. Действующим веществом препарата является биоактивный концентрат из четырех видов мелкой морской рыбы. Алфлутоп оказывает структурно-модифицирующее, анальгетическое и противовоспалительное действие и является препаратом выбора при ОА. Установлено, что он блокирует процессы дегенерации матрикса хряща, снижает боль и улучшает функции суставов. В совокупности это повышает качество жизни пациентов. Своевременное назначение препарата позволяет улучшить ближайший и отдаленный прогноз, замедлить прогрессирование ОА. Алфлутоп обладает благоприятным профилем безопасности и может применяться у пожилых пациентов с коморбидными заболеваниями. Короткий курс терапии Алфлутопом по 2 мл в/м через день № 10 более удобен для пациентов и способствует повышению приверженности назначенной терапии. ☺



ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ

КОРОТКИЙ КУРС ЛЕЧЕНИЯ

2 мл в/м через день №10¹



УМЕНЬШАЕТ боль уже на второй неделе применения²

ЗАМЕДЛЯЕТ прогрессирование остеоартрита³

ВОССТАНАВЛИВАЕТ уровень P_g в слизистой желудка,
сниженный на фоне приема НПВП⁴

ПУ П/И 012210/01

1. Инструкция по медицинскому применению препарата. 2. О.С. Левин и соавт. Эффективность Алфлутопа при хронической вертебральной лумбоишалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Научно-практическая ревматология. 2004; №4. 3. Л.И. Алексеева, Е.П. Шаралова, Е.А. Таскина, Н.В. Часова, Г.Р. Имамединова, Н.А. Шостақ, Н.Г. Правдюк, Л.Н. Денисов. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего воздействия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014; №5(2):174-177. DOI:14412/1995-4484-2014-174-177. 4. В.Н. Дроздов и соавт. Возможности снижения риска НПВП-гастропатии у больных остеоартритом. РМЖ. 2019;12:74-78.



BIOTENNOS, 115432, Москва,
пр-т Андропова д. 18, корп. 5
тел. +7(495)150-24-71
Для медицинских и фармацевтических
конференций

alflutop.ru

ЗдоровьеСуставов.рф

РЕКЛАМА

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Научно-практическая конференция
**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
И НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ**

Председатели и научные руководители:

Д.Н. Вербовой,
заместитель управляющего делами -
начальник ГМУ УД Президента РФ

В.В. Бояринцев,
заместитель начальника ГМУ УД Президента РФ,
профессор, заведующий кафедрой скорой
медицинской помощи, неотложной и экстремальной
медицины ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ

С.Ф. Багненко,
профессор, академик РАН,
ректор ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И.П. Павлова»
Минздрава России, главный внештатный консультант
по скорой медицинской помощи УД Президента РФ

Программа и регистрация:
eventumc.com

Здание правительства Москвы,
Новый Арбат, 36

**02 ОКТЯБРЯ
2020**

реклама

Eventum
Medical
Consulting **EMC**
+7 (499) 130 25 20
info@eventumc.com
eventumc.com



• 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

**БОЛЬ МЕШАЛА МНЕ ВЕСТИ
АКТИВНЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ³...**

ТЕПЕРЬ Я МОГУ³

**Костарокс® — это 3 преимущества для
длительной терапии болевого синдрома¹⁻⁵:**

- **Выраженный обезболивающий
и противовоспалительный эффект¹⁻³**
- **Благоприятный профиль
гастробезопасности⁴**
- **Доступная цена⁵**



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КОСТАРОКС®. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-004581. ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Костарокс®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ (МНН): эторикокиб. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг. ПОКАЗАНИЯ: Симптоматическая терапия остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, боли и воспаления, связанных с острым подагрическим артритом, краткосрочная терапия умеренной острой боли после стоматологических операций. ДОЗЫ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ: Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Действие реализуется быстрее при приеме натощак. Следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным курсом. Остеоартроз: рекомендуемая доза эторикокиба — 30 мг 1 раз в день. В случае недостаточного эффекта суточная доза может быть увеличена до 60 мг в сутки. Суточная доза при остеоартрозе не должна превышать 60 мг. Ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит: рекомендуемая доза эторикокиба — 60 мг 1 раз в день. У пациентов с недостаточным клиническим эффектом возможно увеличение до 90 мг 1 раз в день. После клинической стабилизации заболевания возможно снижение дозы до 60 мг 1 раз в день. Суточная доза не должна превышать 90 мг. Острый подагрический артрит: рекомендуемая доза эторикокиба в остром периоде — 120 мг 1 раз в день. Продолжительность применения препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней. Суточная доза не должна превышать 120 мг. Острая боль после стоматологических операций: рекомендуемая доза — 90 мг 1 раз в день. Эторикокиб следует применять только в острый симптоматический период продолжительностью не более 3 дней. Суточная доза для купирования боли после стоматологических операций не должна превышать 120 мг. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к эторикокибу или любому из вспомогательных веществ препарата, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, активное желудочно-кишечное кровотечение, бронхиальная астма, бронхоспазм, острый ринит, полипоз носа, ангионевротический отек, крапивница или аллергические реакции после приема ацетилсалициловой кислоты или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе ингибиторов ЦОГ-2, в анамнезе, беременность и период грудного вскармливания, тяжелые нарушения функции печени, тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин), дети и подростки до 16 лет, воспалительные заболевания кишечника, хроническая сердечная недостаточность (II-V функциональный класс по классификации NYHA), неконтролируемая артериальная гипертензия (АД стабильно выше 140/90 мм рт. ст.), подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, подтвержденная гиперкальциемия. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: Пациенты с повышенным риском развития осложнений со стороны ЖКТ, пациенты, имеющие в анамнезе факторы риска сердечного осложнения (дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, сердечная недостаточность, нарушение функции почек, дефицит лактазы, отеки и задержка жидкости в организме), печеночная недостаточность, пациенты с дегидратацией, пациенты с нарушениями функции почек (КК < 60 мл/мин), особенно пожилого возраста, применяющие одновременно ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, диуретики, пациенты с предшествующим значительным снижением функции почек, декомпенсированной сердечной недостаточностью или циррозом печени, находящиеся в группе риска при длительном применении НПВП, сопутствующая терапия антикоагулянтами (например, варфарин), антиагрегантами (например, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), препаратами, метаболизирующимися сульфотрансферазами. Женщины, которые принимают эторикокиб, должны прекратить грудное вскармливание. Если во время лечения наступила беременность, эторикокиб необходимо отменить. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ: у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, следует контролировать МНО/протромбиновое время в начале лечения или при изменении дозы эторикокиба. Диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II. НПВП могут ослаблять эффект диуретиков. Одновременное применение эторикокиба с ацетилсалициловой кислотой в дозах, превышающих рекомендованные, не рекомендуется. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Очень часто: боль в животе. Часто: альвеолярный отит, отеки, задержка жидкости, головокружение, головная боль, ощущение знобания, аритмия, артериальная гипертензия, бронхоспазм, запор, метеоризм, гастрит, изжога, гастроэзофагеальный рефлюкс, диарея, диспепсия/дискомфорт в эпигастрии, тошнота, рвота, эзофагит, язва слизистой оболочки полости рта, повышение активности АЛТ и АСТ, экхимоз, астения, слабость, гриппоподобный синдром. Следующие серьезные нежелательные явления были зарегистрированы в связи с приемом НПВП и не могут быть исключены для эторикокиба: нефротоксичность, включая интерстициальный нефрит и нефротический синдром.

1. Moore RA, et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 9. Art. No.: CD008659. Анализ Кокрейновской базы систематических данных (45 000 пациентов), ремедиация через 6, 8, 12 или 24 ч. Хорошие (низкие) показатели по пациентам, нуждающимся в доп. лечении были у ибупрофена (200 мг) + парацетамол (500 мг) (1,6), ибупрофена быстрого действия 200 мг (2,1), ибупрофена 200 мг + кофеин 100 мг (2,1), диклофенак 50 мг (2,1) и эторикокиба (1,8), для сравнения у ибупрофена 400 мг (2,5). Длительное действие (8 часов и более) было зафиксировано у эторикокиба 120 мг, дилулузиала 500 мг, парацетамол 650 мг + оксикодон 10 мг, напроксена 500/550 мг, целекоксиба 400 мг и ибупрофена 400 мг + парацетамол 1000 мг. 2. Rubin BR, Burton R, Navarra S, et al. Arthritis Rheum 2004; 50:598-606. Рандомизированное, двойное слепое параллельное многоцентровое исследование у пациентов с острым подагрическим артритом. Пациенты были рандомизированы в группы терапии эторикокибом (120 мг в сутки, N=103) или индометацином (50 мг 3 раза в сутки, N=86) в течение 8 дней. Первичный показатель эффективности - оценка пациентом боли в исследуемом суставе в течение 2-5 дней терапии по 5-балльной шкале Ликерта. Вторичные конечные точки эффективности, оцененные с 2 по 8 день: общая оценка пациентом боли в основном суставе, общая оценка пациентом ответа на терапию (PGART), общая оценка исследователем ответа на терапию (IGART), оценка исследователем болезненности и припухлости в исследуемом суставе. В исследовательском анализе изучали также долю пациентов, у которых отмечалась эритема исследуемого сустава. Показатели безопасности оценивали в течение периода терапии и в течение 14 дней после завершения исследования. Эторикокиб и индометацин одинаково влияли на первичную и все вторичные конечные точки эффективности. Влияние эторикокиба на эритему сустава было более выраженным, чем действие индометацина, статистически значимо к 8 дню (p=0,038). Общее число пациентов, у которых возникли одно или более НЯ, было одинаково в обеих группах (эторикокиб n=45 [43,7%] по сравнению с индометацином n=49 [57,0%], p=0,08), но в группе эторикокиба доля пациентов, у которых возникли клинические НЯ, связанные с приемом препарата, была статистически достоверно ниже (n=17 [16,5%] по сравнению с n=32 [37,2%] для индометацина) (p=0,002). 3. Zerbinì C, et al. Curr Med Res Opin 2005 Dec; 21(12): 2037-49. Согласно исследованию, у пациентов с болью в нижней части спины отмечалось значимое улучшение функциональных способностей и снижение выраженности влияния боли на повседневную активность после 4-недельного приема эторикокиба, что подтверждалось значимым (более 5) уменьшением количества баллов рассчитанных по опроснику Роланда — Морриса. Рандомизированное двойное слепое исследование (62 центра в 24 странах), пациенты с хронической болью в нижней части спины, применялись эторикокиб 60 мг/сут (n = 224) или диклофенак 150 мг/сут (n = 222). Эторикокиб 60 мг/сут в течение 4 недель был так же эффективен, как диклофенак 50 мг 3 раза в сутки, в обезболивании и улучшении физической функции у взрослых с ХБНС. Эторикокиб в целом хорошо переносился в течение исследования при ХБНС длительностью 4 недели. 4. Feng X, et al. PLOS ONE, 2018 Jan 10; 13(1). Метаанализ 9 РКИ (37 707 пациентов с ОА и РА). Применялись эторикокиб, диклофенак и напроксен в различных терапевтических режимах. Риск возникновения нежелательных явлений со стороны ЖКТ для эторикокиба в 1,5 раза ниже, чем для диклофенака, и в 1,7 раза ниже, чем для напроксена. 5. Разница в стоимости препарата Костарокс® и референтного препарата (среднее арифметическое значение между показателями разницы розничной цены препарата Костарокс® и референтного препарата по формам выпуска эторикокиба таблетки 60 мг №14 (Костарокс® 399 руб., референтный препарат 608 руб.), 60 мг №28 (Костарокс® 625 руб., референтный препарат 997 руб.), 90 мг №7 (Костарокс® 315 руб., референтный препарат 502 руб.), 90 мг №28 (Костарокс® 779 руб., референтный препарат 1343 руб.), 120 мг №7 (Костарокс® 406 руб., референтный препарат 653 руб.) составляет в среднем 37,8% по данным портала apteka.ru на 02.07.2019 г.

RU1907703969

Материал предназначен для медицинских/фармацевтических работников.

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

www.sandoz.ru

SANDOZ A Novartis
Division

Аденурик®

фебуксостат

< 360
МКМОЛЬ/Л

Сывороточную концентрацию мочевой кислоты следует поддерживать на уровне ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л) 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-003746-130120.

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 химиотерапии 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; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по шкале Чайл-Пью (10–15 баллов); почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина <30 мл/мин); детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. **С осторожностью:** печеночная недостаточность средней степени тяжести класс В по шкале Чайл-Пью (7–9 баллов); аллергические реакции в анамнезе; ишемическая болезнь сердца; застойная сердечная недостаточность; заболевания щитовидной железы; одновременное применение с меркаптопурином/азатиоприном; состояния после трансплантации органов; синдром Леша-Нихана. **Побочное действие:** Наиболее частыми побочными эффектами у пациентов с подагрой при применении фебуксостата являлись: приступ подагры, нарушение функции печени, диарея, тошнота, головная боль, кожная сыпь и отеки. **Особые указания:** Применение препарата Аденурик® не рекомендуется у пациентов с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью. 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. Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата Аденурик® ЛП-003746-130120, RU-ADE-01-2020-V2-print. Одобрено апрель 2020.

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**