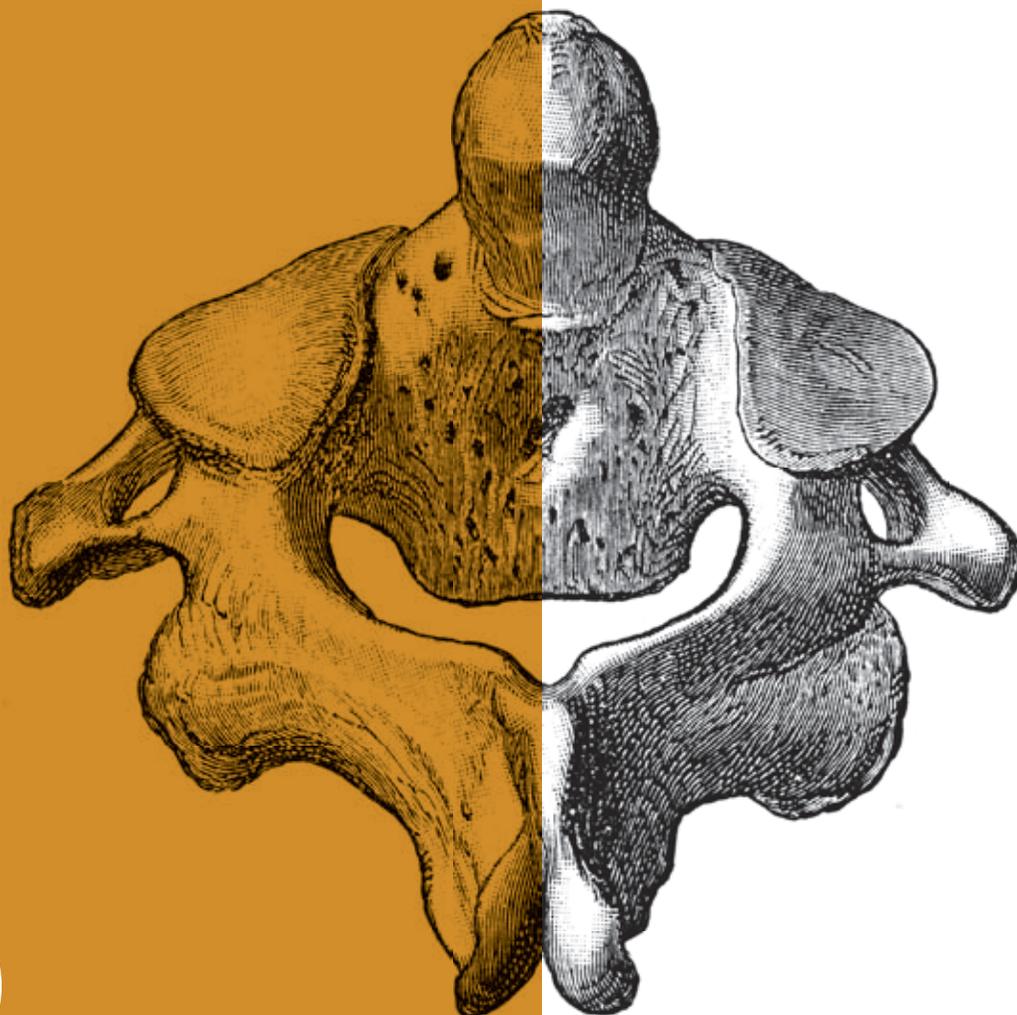


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

ревматология, травматология
и ортопедия №2, 2018



№

19

Препараты гиалуроновой
кислоты: новое в терапии
остеоартроза

6

Эффективность
прегабалина
у пациентов
с остеоартритом
коленного сустава

18

Фебуксостат:
современные
возможности
управления
гиперурикемией
при подагре

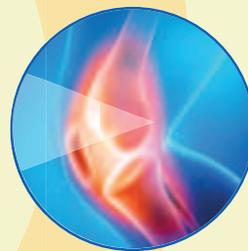
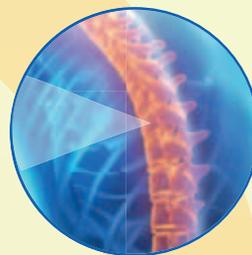
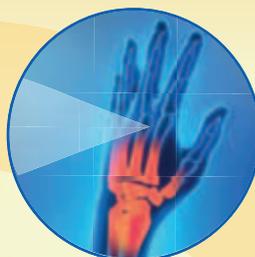
32



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

нимесулид Нимесил®



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

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

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

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

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

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

6. Castellaque J., Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2012 DO1: 10.1002/pds.3385

* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь

** по сравнению с таблетированной формой

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

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

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

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

Реклама



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

IX

M O S C O W

15-17 NOVEMBER
НОЯБРЯ 2018

M O S C O W

International
Interdisciplinary
Congress

Международный
междисциплинарный
конгресс

Конгресс-парк гостиницы
«Рэдиссон Ройал Москва»
Кутузовский пр-т, д. 2/1, стр. 6





4-й Международный Форум АнтиКоагулянтной и антиагрегантной Терапии (ФАКТplus2019)

ФАКТ PLUS МОСКВА

21–23 марта 2019 года, Москва, отель «Золотое кольцо»
www.anticoagulants.ru



Эффективная
фармакотерапия. 19/2018.
Ревматология, травматология
и ортопедия. № 2

ISSN 2307-3586

Главный редактор

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

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.В. БАДОКИН

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

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

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

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

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

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор направления

«Ревматология, травматология и ортопедия»

докт. мед. наук, проф. В.В. БАДОКИН

Редакционный совет направления

«Ревматология, травматология и ортопедия»

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА,

Р.М. БАЛАБАНОВА, Б.С. БЕЛОВ,

В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ,

И.С. ДЫДЬКИНА, И.А. ЗБОРОВСКАЯ,

Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, Е.Г. ЗОТКИН,

Д.Е. КАРАТЕЕВ, О.М. ЛЕСНЯК,

Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,

Н.В. ЯРЫГИН

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор А. СИНИЧКИН

Руководитель направления

«Ревматология, травматология и ортопедия»

А. РОДИОНОВА (a.rodionova@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА,

А. ШУСТОВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Н. НИКАШИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 8000 экз.

Выходит 4 раза в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

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

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

Содержание

Клинические исследования

В.В. БАДОКИН, М.А. СТРАХОВ, И.Ф. АХТЯМОВ, К.В. РАЙМУЕВ, С.Н. ИВАНОВ
Новые возможности терапии остеоартроза препаратами гиалуроновой кислоты
(результаты открытого проспективного многоцентрового исследования
внутрисуставного применения трех курсов Хондрорепарант® Гиалрипайер®) 6

Е.С. ФИЛАТОВА, Е.Ф. ТУРОВСКАЯ, Л.И. АЛЕКСЕЕВА
Комплексная терапия хронического болевого синдрома у пациентов
с остеоартритом коленных суставов 18

Клиническая эффективность

Д.Е. КАРАТЕЕВ, Е.Л. ЛУЧИХИНА, А.Р. ТАНГИЕВА
Выбор нестероидного противовоспалительного препарата
для симптоматической терапии ревматических заболеваний:
фокус на нимесулид 26

Д.Е. КАРАТЕЕВ, Е.Л. ЛУЧИХИНА
Современные возможности контроля гиперурикемии при подагре 32

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

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

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific Editor

**for Rheumatology, Traumatology &
Orthopaedics**

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

Editorial Council

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA,

R.M. BALABANOVA, B.S. BELOV,

N.V. CHICHASOVA, L.N. DENISOV,

I.S. DYDYKINA, D.Ye. KARATEYEV,

O.M. LESNYAK, N.V. TOROPTSOVA,

VI. VASILYEV, N.V. YARYGIN,

N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA,

Ye.G. ZOTKIN

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

A. RODIONOVA

a.rodionova@medforum-agency.ru

Contents

Clinical Studies

V.V. BADOKIN, M.A. STRAKHOV, I.F. AKHTYAMOV, K.V. RAYMUYEV,
S.N. IVANOV

New Possibilities of Osteoarthritis Treatment with Hyaluronic Acid
(the Results of the Open Prospective Multicenter Study
of Intraarticular Application of Three Courses of Chondroreparant® Hyalrepair®) 6

Ye.S. FILATOVA, Ye.F. TUROVSKAYA, L.I. ALEKSEYEVA
Complex Therapy of Chronic Pain Syndrome in Patients with Knee Osteoarthritis 18

Clinical Efficacy

D.E. KARATEEV, E.L. LUCHIKHINA, A.R. TANGIEVA
Selection of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug for Symptomatic Therapy
of Rheumatic Diseases: Focus on Nimesulide 26

D.E. KARATEEV, E.L. LUCHIKHINA
Modern Possibilities of Control of Hyperuricemia in Gout 32



Министерство здравоохранения РФ
Союз реабилитологов России



Реклама

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

13 – 14 декабря 2018 г.

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

Подробная информация на сайте
frm-congress.ru

Информационная поддержка:



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

реклама



¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования

² Центр спортивной медицины ФМБА России

³ Институт повышения квалификации ФМБА России

⁴ Казанский государственный медицинский университет

⁵ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

⁶ Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова (Санкт-Петербург)

Новые возможности терапии остеоартроза препаратами гиалуроновой кислоты

(результаты открытого проспективного многоцентрового исследования внутрисуставного применения трех курсов Хондрорепарант® Гиалрипайер®)

В.В. Бадюкин¹, М.А. Страхов^{2, 3}, И.Ф. Ахтямов⁴,
К.В. Раймуев⁵, С.Н. Иванов⁶

Адрес для переписки: Владимир Васильевич Бадюкин, vbadokin@yandex.ru

Хондрорепаранты представляют собой новый класс препаратов на основе солей гиалуроновой кислоты, модифицированных низкомолекулярными биоактивными соединениями – аскорбилфосфатом, аминокислотами и олигопептидами. В данной статье впервые приводятся результаты открытого проспективного многоцентрового исследования эффективности и безопасности трех различных схем комбинации двух формул препаратов Хондрорепарант® Гиалрипайер® при различных этиологических формах остеоартроза.

Ключевые слова: остеоартроз, локальная инъекционная терапия, внутрисуставные инъекции, симптом-модифицирующие препараты, хондропротекторы, гиалуроновая кислота, гиалуронат, Хондрорепарант Гиалрипайер

Введение

Остеоартроз (ОА) является заболеванием, при котором имеет место нарушение нормального баланса между деградацией и восстановлением суставного хряща и субхондральной кости, что сопровождается воспалением (различной степени) синовиальной мембраны, фиброзом капсулы и формированием краевых остеофитов [1–3]. ОА рассматривается как основная нозологическая форма дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата, хотя в его патогенезе и клинической презентации существенную роль

играет воспалительный процесс, во многом определяющий темпы прогрессирования и исходы заболевания [4–6].

К наиболее значимым патологическим проявлениям ОА относятся уменьшение объема и разволокнение гиалинового хряща – основного плацдарма развития заболевания. Имеют значение также субхондральный венозный стаз и внутримедуллярная гипертензия, трабекулярные микропереломы, субхондральный склероз, образование остеофитов, кисты в периартикулярной кости и, конечно, функциональ-

ная нестабильность сустава. ОА характеризуется постепенным разрушением суставного хряща вследствие дисбаланса между синтезом и деградацией хрящевого матрикса. Изменения состава хрящевого матрикса приводят к потере вязкости и упругости, необходимых для выполнения основной (механической) функции сустава.

Лечение пациента с ОА – задача сложная, требующая дифференцированного комплексного подхода. Терапия ОА включает в себя комплекс мероприятий, в частности программу физической реабилитации (ограничение нагрузки, стабилизация пораженного сустава, коррекция ортопедических нарушений, лечебная гимнастика), а также применение препаратов, направленных на уменьшение боли и замедление структурных повреждений в тканях сустава. Большое значение имеет воздействие на метаболизм хрящевой ткани с целью восстановления дисбаланса между синтезом и деградацией суставного матрикса. Для этого используются медленно действующие симптом-модифицирующие или хондропротективные препараты.



Препараты гиалуроновой кислоты в терапии остеоартроза

Гиалуроновая кислота (ГК) образует ось гигантской молекулы протеогликана, которая вместе с коллагеном является основным биополимером соединительной ткани в целом и суставного хряща в частности. Именно ГК отвечает за уникальные вязко-эластические свойства нормальной синовиальной жидкости (СЖ), которая в отсутствие ГК представляет собой простой диализат плазмы. ГК действует как смазка и поглотитель механических сотрясаний. Это чрезвычайно важно, поскольку механический стресс способствует не только продукции металлопротеиназ (ММП), но и экспрессии провоспалительных цитокинов. ГК служит облитерационным компонентом для хондроцитов в процессе синтеза протеогликанов гиалинового хряща. Она способна индуцировать агрегацию и синтез гликопротеинов, модулировать воспалительный процесс, уменьшать хемотаксис и миграцию лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов, а также нейтрализовать свободные радикалы кислорода. В здоровом суставе существуют тесные функциональные и метаболические взаимосвязи между СЖ и суставным хрящом, между хондроцитами и хрящевым матриксом и между протеогликанами и коллагеном гиалинового матрикса. В этом взаимодействии особую роль играет ГК.

При ОА уменьшается как концентрация, так и молекулярный вес ГК в СЖ, формируются дефектные цепи в ее структуре. Как следствие, снижается вязкость и эластичность СЖ, ослабляются межмолекулярные взаимодействия и повышается чувствительность гиалинового хряща к повреждению, что наряду с ингибцией протеогликанов приводит к разрушению коллагеновой сети и дегенерации матрикса. На фоне усиления механического стресса тканей сустава ухудшается функция клеток хряща

и синовиальной мембраны, что сопровождается депрессией дальнейшей выработки гликозаминогликанов, протеогликанов и гликопротеидов и негативно влияет на структуру хряща и качественный состав СЖ.

Перспективным методом патогенетического лечения ОА считаются внутрисуставные инъекции различных препаратов, в том числе ГК.

В 1974 г. Е.А. Balazs обосновал терапевтическое значение гиалуроната для функции сустава, а позже предложил концепцию вискозамплементации – поддержания вязкоупругих свойств СЖ как метод лечения ОА [7]. Впоследствии проводились многочисленные научные работы по применению солей ГК, но только в 1998 г. было получено первое разрешение FDA на применение гиалуроната в инъекционном лечении пациентов с ОА. ГК широко используется в клинической практике, а ее терапевтическая активность доказана в десятках рандомизированных контролируемых исследований. Она входит в перечень препаратов, рекомендуемых ACR, EULAR, OARSI с уровнем доказательности 1B [8–11].

Нативный гиалуронан помимо анальгетического и противовоспалительного действия способен ингибировать макрофагальный фагоцитоз и адгезию нейтрофилов, в том числе снижая высвобождение арахидоновой кислоты из синовиоцитов, а также связывая субстанцию Р. При этом экзогенная ГК может уменьшать степень апоптоза, устранять проявления синовита, усиливать продукцию нативного гиалуронана, способствовать энзимной перестройке синовиальной среды. Внутрисуставное введение экзогенной ГК отчасти компенсирует тканевые, клеточные и биохимические нарушения в суставе и обеспечивает восполнение дефицита гликозаминогликанов, восстановление смазочных свойств СЖ и уменьшение действующей на сустав нагрузки. При доста-

точно высокой концентрации в суставной полости ГК способна уменьшать проявления вторичного синовита за счет адсорбции на своих крупных молекулах ряда медиаторов воспаления.

Противовоспалительный потенциал ГК реализуется преимущественно:

- через снижение уровня простагландинов, прежде всего PGE₂;
- ослабление экспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкина (ИЛ) 1-бета, фактора некроза опухоли (ФНО) альфа);
- подавление синтеза эндопротеаз группы ММП с одновременным стимулированием синтеза их тканевых ингибиторов;
- снижение образования оксида азота;
- подавление экспрессии цитокина RANTES [12–15].

Оксидативный стресс в патогенезе ОА. Новые терапевтические подходы

Последнее десятилетие внимание исследователей приковано к проблеме оксидативного стресса (ОС) тканей сустава при ОА. По данным авторов, реактивные формы кислорода (ROS) повреждают целостность клеточной мембраны, разрушают как ГК синовиальной жидкости, так и экстрацеллюлярный матрикс гиалинового хряща, а также нарушают основные процессы анаболизма хрящевой ткани и выработку эндогенного гиалуронана. Провоспалительные цитокины и ROS участвуют в инициировании и прогрессировании не только воспалительного процесса, но и самого патогенеза ОА.

Результаты новых исследований, подтверждающие корреляцию между ROS и воспалением, показали, что ОС может влиять на уровень провоспалительных цитокинов [16–19]. В патогенезе повреждения тканей ОС рассматривается как одно из звеньев воспалительного процесса, поскольку является его полноценным участником наряду с циклооксигеназным и липооксигеназным путями реализации. Оксидативное повреждение затрагивает как



внеклеточные, так и внутриклеточные структуры. При этом супероксидный анион и его производные выступают как медиаторы воспаления при ОА [20].

У. Nenrotin и соавт. при систематическом анализе Medline оценивали влияние кислорода и ROS на «старение» хондроцитов и их метаболическую функцию, выделяя хондрогенный фенотип. Как известно, суставной хрящ представляет собой аваскулярную ткань. Несмотря на то что базальные метаболические функции клеток адаптированы к гипоксии, хондроциты, по-видимому, чувствительны к кислороду. *In vitro* гипоксия способствует экспрессии «хондрогенного» фенотипа и образованию специфического хрящевого матрикса. Это говорит о том, что давление кислорода может быть ключевым параметром в повреждении хондроцитов *in vitro*. Кроме того, ROS играют решающую роль в регуляции ряда основных функций хондроцитов – активации клеток, пролиферации и ремоделировании матрикса. Однако, когда продукция ROS превышает антиоксидантные возможности клетки, происходит окислительный стресс, что приводит к структурным и функциональным повреждениям хряща, таким как гибель клеток и деградация матрикса. Таким образом, от количества ROS зависят степень «старения» хондроцитов, их метаболическая функция и хондрогенный фенотип. Это играет решающую роль в контроле гомеостаза и деградации хряща [21].

А. Ostalowska и соавт. изучали изменения вязкости СЖ, а также активность антиоксидантных ферментов и ферментов трансформации глутатиона и определяли степень перекисного окисления липидов в СЖ у здоровых добровольцев и пациентов с первичным и вторичным гонартрозом. Пациенты с гонартрозом обеих групп (особенно в группе вторичного ОА) имели значительно более высокую активность всех ферментов и меньшую вязкость СЖ по сравнению с пациентами конт-

рольной группы. Максимальная активность всех антиоксидантных ферментов сопровождалась низкой вязкостью СЖ. По сравнению с контрольными образцами синовиальной жидкости в опытных образцах у пациентов с ОА выявлены достоверное снижение уровня вязкости СЖ и повышенный уровень перекисного окисления липидов, что свидетельствовало о ее оксидативных изменениях вследствие воздействия ROS [22].

Таким образом, согласно новым данным, ГК в терапии ОА рассматривается не только как необходимый вискозапплементирующий агент, но в том числе и как биохимическая субстанция, способная противодействовать ОС синовиальной среды и гиалинового хряща. Экзогенная ГК нейтрализует ROS, а также обеспечивает возобновление синтеза протеогликанов в хрящевой ткани, что показывает ее множественные эффекты – анаболический и антиоксидантный [17, 23, 24]. Однако, чем большая нейтрализующая роль приходится на ГК, тем меньше амортизационное действие она оказывает. Наряду с оксидативным разрушением нативного гиалуронана это приводит к недостаточному восполнению вязкости СЖ, в том числе при условии проведения локальной инъекционной терапии [25]. В этой связи активно применяются комбинированные препараты на основе ГК и многоатомных спиртов с антиоксидантной активностью, исследуются и разрабатываются новые формулы с компонентами, относящимися к иным химическим группам, также обладающими прямым антиокислительным потенциалом [26–33].

М.Д. Carlo и соавт. на культуральном монослое хондроцитов, выделенных из суставного хряща молодых и пожилых доноров, показали, что индуцированный повышенный ОС снижает выживаемость хондроцитов у более пожилых испытуемых. Это находится в прямой корреляции с внутриклеточным уровнем глутатиона. Снижение уровня глутатиона значительно от-

личается между возрастными когортами: в хондроцитах пожилых доноров отмечается повышенный уровень окисленного глутатиона, не имеющего антиоксидантной активности. Такие изменения могут способствовать цитотоксическим условиям ОС в этих клетках, а сдвиг внутриклеточного тиолокислительного статуса хондроцитов может быть основным фактором, способствующим повышенной гибели клеток при увеличении продукции ROS, что наблюдается при ОА. Следовательно, при старении индуцированный ОС делает хондроциты более восприимчивыми к опосредованной гибели через нарушение регуляции антиоксидантной системы глутатиона, что может стать важным фактором развития ОА у пожилых людей. Авторы пришли к выводу, что препараты с антиоксидантной активностью, основанной как на восстановлении эндогенной продукции ROS, так и на увеличении общей антиоксидантной способности клеток, могут оказаться важными в профилактике прогрессирования ОА [26].

На человеческих фибробластоподобных синовиоцитах изучали антиоксидантную активность и влияние на экспрессию провоспалительных цитокинов комбинации ГК и восстановленного глутатиона. Исследователи исходили из доказанного факта, что восстановленный глутатион оказывает противовоспалительное действие, реализуемое через защиту клеток от реактивных форм кислорода и азота (ROS/RNS). Контрольная культура синовиоцитов инкубировалась с добавлением ГК, опытные – вместе с ГК и восстановленным глутатионом. При добавлении медиатора воспаления ИЛ-1-бета отмечалось значительное снижение общей антиоксидантной способности клеток контрольной культуры, в опытных – сохраняемая антиоксидантная активность и снижение количества ROS/RNS во внутриклеточной среде. Установлена значимая разница в уменьшении уровня ИЛ-1-бета в культурах, обработанных ГК с глутатионом в различных концен-



трациях, по сравнению с показателями контрольной группы в пользу опытных культур. ГК в комбинации с восстановленным глутатионом улучшает антиоксидантную способность и модулирует провоспалительные цитокины в синовиоцитах. Сказанное позволяет утверждать, что подобная комбинация может усиливать эффект вискозаплентации у пациентов с ОА [33].

Две независимые группы авторов показали протективное действие L-аскорбиновой кислоты (АК) на культуры хондроцитов человека в условиях повышения уровня окислительной активности. Z. Chang и соавт. выявили, что АК уменьшала апоптоз и потерю жизнеспособности клеток, обработанных H_2O_2 . При этом АК стимулировала степень экспрессии коллагена и протеогликанов, подавляла дифференцировку хондроцитов в условиях ОС и уменьшала активность ММР-3. Таким образом, АК при контакте с культурой за счет множественных регуляторных путей эффективно защищала клетки от повреждения, вызванного H_2O_2 [34]. На тех же клеточных культурах изучали синергические эффекты комбинации ГК + АК на экспрессию провоспалительных цитокинов и ММР. Показано, что АК оказывает противовоспалительное действие и улучшает выработку матрикса хондроцитами. T.L. Huang и соавт. определяли влияние ГК в сочетании с АК на интактные хондроциты и стимулированные ИЛ-1-бета. ГК и ГК + АК частично восстанавливали жизнеспособность и морфологию измененных хондроцитов и выражено снижали цитотоксичность ИЛ-1-бета. ГК у индуцированных ИЛ-1-бета хондроцитов значительно снижала экспрессию ИЛ-1-бета, ФНО-альфа, ММР-3 и ММР-9, а комбинация ГК + АК дополнительно значительно уменьшала экспрессию ММР-3 и ММР-9. Выработка ММР-3 более значимо была снижена при сочетании ГК + АК, чем только в присутствии ГК. В стимулированных хондроцитах также частично восстанавливалась ак-

тивность антиоксидантов и супероксиддисмутаз. Исследователи сделали вывод, что комбинация ГК + АК модулирует экспрессию ММР и антиоксидантную активность в хондроцитах. При этом АК может усиливать антикатаболический эффект ГК у хондроцитов при ОА [27].

Хондрорепарант® Гиалрипайер®: принцип действия формул

Сотрудники АНО МНИЦИТ «МАРТИНЕКС» и ИСПМ им. Н.С. Ениколопова РАН разработали две уникальные формулы с запатентованным составом Хондрорепарант® Гиалрипайер®, которые прошли доклинические и первые клинические исследования и активно внедряются в практику. Хондрорепарант® Гиалрипайер® выпускается в двух видах состава и двух формах выпуска: шприцевой для внутрисуставного введения и флаконной для внесуставных инъекций.

Хондрорепаранты – новый класс препаратов на основе ГК, модифицированной низкомолекулярными соединениями методом твердофазной стабилизации. При физической стабилизации (механосинтезе) ГК не применяются химические «сшиватели», что обеспечивает хорошую переносимость и высокую безопасность препаратов.

Модифицированная ГК в формулах Гиалрипайер® имеет ряд структурных особенностей и не распознается тканевыми гиалуронидазами, вследствие чего замедляется ее биodeградация в тканях. Среднемолекулярная ГК массой 2,6 МДа высокой степени очистки стабилизируется при одновременном воздействии сверхвысокого давления и сдвиговой деформации (скручивания) и сшивается в макрополимер с помощью «мостиков» из аскорбилфосфата (химически стабильной формы аскорбиновой кислоты). Дальнейшее изменение пространственной структуры ГК обеспечивается нашиванием биоактивных компонентов – аминокислот и олигопептидов. Таким образом, макрокомплекс пред-

ставляет собой локальное депо активных элементов с пролонгированным действием. Вследствие неферментного гидролиза в течение трех недель происходит постепенное высвобождение активных компонентов и запускаются каскадные механизмы репарации соединительной ткани. Период биodeградации Гиалрипайер® в несколько раз превышает подобный показатель нативной ГК. Поскольку механополимер стабилизирован без ковалентных химических связей, макрокомплекс не является новым химическим соединением, его эффекты реализуются через действие отдельно взятых компонентов состава.

ГК в обеих формулах препаратов Хондрорепарант® Гиалрипайер® играет типичную роль смазочного агента и регулирует состояние синовиальной среды и гиалинового хряща. Аскорбилфосфат также содержится в обеих формулах и выполняет несколько функций: сшивающий агент между цепями ГК, ингибитор гиалуронидаз и антиоксидант. Остальные компоненты двух формул препаратов принципиально различны, что объясняет разницу клинических эффектов при их применении.

Хондрорепарант® Гиалрипайер®-02 (ХР-02) помимо ГК и аскорбилфосфата содержит пролин, лизин и глицин. Пролин – протеиногенная аминокислота, участвующая в синтезе коллагена и обладающая антиоксидантными свойствами. Аминокислота лизин также обладает протеиногенными свойствами, за счет которых стимулирует синтез и формирование коллагена и эластина. Аминокислота глицин участвует в синтезе коллагена и улучшает процессы регенерации. В совокупности ХР-02 оказывает *репаративное действие* и способствует восстановлению матрикса соединительной ткани. В состав формулы Хондрорепарант® Гиалрипайер®-10 (ХР-10) входят ГК, аскорбилфосфат, цинк, цистеин и глутатион. Цинк включается в процессы репарации, участвуя в усилении фагоцитоза и активации неоангиогенеза, а также вли-

Ревматология



Таблица 1. Дизайн многоцентрового исследования Хондрорепарант® Гиалрипайер®. Схема визитов и оцениваемые критерии

Критерии оценки эффективности/безопасности	Дни визита			
	1-й визит, 1-й день	2-й визит, 15-й день	3-й визит, 30-й день	4-й визит, 45-й день
ОЦЕНКА ВРАЧОМ	+	+	+	+
Боль в покое при пальпации (0–10 ВАШ)	+	+	+	+
Боль при пассивных движениях (0–10 ВАШ)	+	+	+	+
ВЫПОЛНЕНИЕ ИНЪЕКЦИИ	+	+	+	
Переносимость каждой инъекционной манипуляции	+	+	+	+
Переносимость полного курса (1–5 баллов)				+
Безопасность препаратов (1–5 баллов)				+
Анальгетическая эффективность курса (1–5 баллов)				+
Функциональная эффективность курса (1–5 баллов)				+
ОЦЕНКА ПАЦИЕНТОМ	+	+	+	+
Боль в суставе при ходьбе (0–10 ВАШ)	+	+	+	+
Боль в суставе при прохождении определенного расстояния (0–2 балла Лекен)	+			+
Максимальная дистанция при ходьбе без боли (0–6 баллов Лекен)	+			+
Возможность подъема на один лестничный пролет вверх (0–2 балла Лекен)	+			+
Возможность спуска на один лестничный пролет вниз (0–2 балла Лекен)	+			+
Суммарный индекс Лекена (0–24 балла Лекен)	+			+

яет на обмен нейротрансмиттеров, повышая болевой порог. Цистеин является аминокислотой с протеиногенным эффектом, которая не только стимулирует синтез коллагена, но и обладает выраженным внеклеточным антиоксидантным потенциалом. Олигопептид глутатион также является антиоксидантом и определяет окислительно-восстановительные характеристики внутриклеточной среды. Синергичное действие триады активных антиоксидантов обуславливает *косвенное противовоспалительное и анальгетическое действие* формулы ХР-10.

Н.М. Перова и соавт. в 2013 г. в доклиническом исследовании *in vivo* оценивали репаративные свойства препаратов. Моделям воспаления и травмы коленного сустава вводили внутрисуставно препараты ХР-02 и ХР-10. При гистологическом исследовании гиалинового хряща от животных с травмированным суставом авторы отметили, что ХР-02 и ХР-10 обладают выраженным стимулирующим репаративным эффектом: после проведенного лечения препаратом ХР-10 наблюдалось полное восстановление поверхности хряща, полярности и рядности хондроцитов.

Более значимый эффект репарации при использовании ХР-10 может быть обусловлен его антиоксидантным действием. Это подтверждают данные о том, что окислительный стресс участвует в деструкции хрящевой ткани и снижении ее репаративного потенциала. В другом исследовании *in vitro* (работа Н.П. Михайловой и соавт. (2013)) было показано, что ХР-02 и ХР-10 способны активизировать пролиферацию фибробластов, синтез коллагена и неогенез, а также длительно противостоять процессам биодеградации.

Результаты многоцентрового исследования трех схем применения Хондрорепарант® Гиалрипайер®

Материал и методы

Открытое проспективное многоцентровое исследование внутрисуставного применения трех различных курсов Хондрорепарант® Гиалрипайер® проводилось с апреля 2015 г. по январь 2018 г. в 49 медицинских учреждениях в 6 городах России: Москве, Санкт-Петербурге, Казани, Краснодаре, Екатеринбурге, Перми. В исследовании участвовали 147 пациентов с остеоартритом (из них

31,9% с посттравматическим ОА), получавших лечение в различных медицинских учреждениях: государственных поликлиниках (n = 17), государственных стационарах (n = 54), ведомственных поликлиниках (n = 25), ведомственных стационарах (n = 9), коммерческих поликлиниках (n = 19), кафедральных клиниках (n = 23). В исследовании были задействованы Российская медицинская академия последипломного образования, клиническая больница № 86 и Центр спортивной медицины ФМБА России, НМИЦТО им. Н.Н. Приорова, Клиника травматологии и ортопедии им. И.М. Сеченова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова, Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России, Казанский государственный медицинский университет, Республиканская клиническая больница (Татарстан), городские клинические больницы № 1 и 3 г. Краснодара, Центральная городская больница № 2 им. А.А. Миславского г. Екатеринбурга, Пермская краевая клиническая больница и др.



Критерии включения: ОА коленного или тазобедренного сустава, подтвержденный рентгенологически, без проявлений синовита на день старта инъекционной терапии (визит 1). Пациенты с ОА и синовитом перед включением в исследование предварительно получали противовоспалительное лечение. **Критерии исключения:** внутрисуставное лечение препаратами ГК или артроскопическое вмешательство менее чем за 6 месяцев до начала исследования. Из исследования выводили пациентов с постинъекционным синовитом, но оставляли пациентов с менее выраженными нежелательными явлениями.

Случайно включали пациентов с идиопатическим ОА коленного или тазобедренного сустава, а также с посттравматическим ОА коленного сустава, получавших в рамках исследования поддерживающее консервативное лечение либо проходивших послеоперационную реабилитацию.

В анамнезе у пациентов с посттравматическим ОА выявляли: частичное повреждение передней крестообразной связки (ПКС), состояние после артроскопической пластики ПКС (> 6 месяцев), состояние после артроскопической субтотальной резекции медиального мениска (> 6 месяцев), посттравматическую артропатию лево-

го коленного сустава с частичным повреждением ПКС, хондромалицию надколенника 2-й степени, хондромалицию медиальных мышечков и частичное повреждение медиальной крестообразной связки, посттравматический деформирующий гонартроз и состояние после разрыва кисты Бейкера.

В исследовании оценивали безопасность и эффективность трех различных курсов внутрисуставного введения Хондрорепарат® Гиалрипайер®: репаративный (три шприца ХР-02), анальгетический (один шприц ХР-10 и два шприца ХР-02), цитопротекторный (три шприца ХР-10). Пациенты были разделены на три группы в соответствии с назначенным курсом лечения. Схема инъекций – три введения с интервалом 14 дней, за один визит инъекция одного шприца 2,0 мл, лечение только одного сустава даже при двусторонней форме ОА (табл. 1).

Статистический анализ проводили по таким показателям, как возраст, пол, группа исследования (согласно назначенному курсу лечения), тип пораженного сустава (коленный или тазобедренный), основные параметры диагноза (идиопатический или посттравматический, количество пораженных одноименных суставов, стадия ОА, отсутствие или наличие синовита). Анализировали оцен-

ку врачом – боль при пальпации и пассивных движениях в суставе, переносимость манипуляции, а также оценку пациентом – боль в суставе при ходьбе, максимальную дистанцию при ходьбе без боли, возможность ходьбы по лестнице и суммарный индекс Лекена. Финальная оценка курсов лечения врачом проводилась по четырем признакам: переносимость полного курса, безопасность препаратов, анальгетическая и функциональная эффективность курса.

Полученные результаты прошли полный цикл статистической обработки, включая описательные статистики, сравнительные методы и корреляционный анализ. Все значения отнесли к непараметрическим данным, поскольку большинство показателей представляли собой балльную оценку того или иного признака, остальные показатели – обобщенные значения признаков, распределенные по порядковым рангам. Поэтому для статистической оценки применяли только непараметрические критерии. Сравнительный анализ признаков для К-независимых выборок проводили с использованием Н-теста Краскела – Уоллиса. Взаимосвязи изучали с помощью корреляционного анализа с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (Rs). Сила связи определялась согласно приня-

Таблица 2. Количество наблюдений, абс.

Диагноз	Количество и возраст пациентов									
	Мужчины (n = 66; 44,9%)					Женщины (n = 81; 55,1%)				
	< 40 лет	40–49 лет	50–59 лет	60–69 лет	< 40 лет	40–49 лет	50–59 лет	60–69 лет	70–79 лет	
Гонартроз	6	20	17	15	8	13	21	17	15	
Коксартроз	–	3	4	1	–	–	2	5	–	

Таблица 3. Характеристика исходного состояния

Диагноз, сторона поражения	Локализация, стадия								
	Гонартроз (n = 132)					Коксартроз (n = 15)			
	II (n=65)	II–III (n=16)	III (n=49)	III–IV	IV (n=2)	II (n=7)	II–III (n=7)	III (n=1)	
Односторонний	49 (суммарно)/26 (справа)/23 (слева)	13/4/9	26/12/14	–	1/–/1	5/4/1	7/4/3	–	
Двусторонний	16/8/8	3/1/2	23/17/6	–	1/–/1	2/2/–	–	1/1/–	
ОА без синовита	42	7	40	–	2	3	4	1	
ОА с синовитом	23	9	9	–	–	4	3	–	



Таблица 4. Рекомендованное внутрисуставное лечение (вид курса Хондрорепарант® Гиалрипайер®)

Диагноз	1-я группа: репаративный курс (n = 43 (29,3%))				2-я группа: анальгетический курс (n = 72 (48,9%))				3-я группа: цитопротекторный курс (n = 32 (21,8%))			
	стадия II	II-III	III	IV	II	II-III	III	IV	II	II-III	III	IV
ОА без синовита (67,3%)	15	2	15	1	22	3	23	1	8	6	3	–
ОА с синовитом (32,7%)	5	1	4	–	15	3	5	–	7	8	–	–

Таблица 5. Балльная оценка боли и функционального состояния суставов по оценке врачом и пациентом (среднее ± среднеквадратичное отклонение (n = 146÷147, p = 0,05))

Визиты	Оценка врачом		Оценка пациентом					
	Пальпация (ВАШ)	Пассивные движения (ВАШ)	Боль при ходьбе (ВАШ)	Боль при ходьбе (Лекен)	Максимальная дистанция ходьбы без боли (Лекен)	Возможность подъема на один лестничный пролет (Лекен)	Возможность спуска на один лестничный пролет (Лекен)	Суммарный индекс Лекена
Визит 1	4,76 ± 2,024	4,61 ± 2,024	5,88 ± 2,005	1,37 ± 0,498	3,46 ± 1,504	0,82 ± 0,549	0,78 ± 0,504	13,10 ± 3,860
Визит 2	3,50 ± 1,773	3,06 ± 1,913	3,79 ± 2,127	–	–	–	–	–
Визит 3	2,45 ± 1,690	2,27 ± 1,624	2,72 ± 1,796	–	–	–	–	–
Визит 4	1,49 ± 1,496	1,40 ± 1,470	1,77 ± 1,553	0,86 ± 0,345	1,70 ± 1,159	0,29 ± 0,457	0,18 ± 0,384	4,87 ± 3,152

тым стандартным интервалам, например: (0; 0,250) – слабая корреляционная связь, [0,751; 1,0) – сильная.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 147 пациентов – 66 мужчин и 81 женщина. Преимущественный возрастной интервал среди лиц обоего пола составил 40–69 лет (91% мужчин и 72% женщин) (табл. 2). У 132 пациентов выявлен гонартроз стадий II–IV (у 88 с клиникой одностороннего поражения, у 44 – двустороннего), а у 15 – коксартроз стадий II–III (у 12 односторонний, у троих – двусторонний) (табл. 3). При выявлении двустороннего поражения пациенты получали лечение только с одной стороны, на которую при первичном осмотре предъявляли больше жалоб.

В группе гонартроза 89 пациентов имели проявления ОА без синовита, а 43 пациента обратились с синовитом и предварительно получали противовоспалительное лечение, после чего были включены в исследование. В группе коксартроза подобное соотношение составило 8:7. Далее пациенты были распределены на терапевтические группы в зависимости от назначенных курсов внутрисуставного введения

Хондрорепарант® Гиалрипайер® (табл. 4).

При выборе курса исследователи руководствовались клиническими проявлениями – выраженностью болевого синдрома и наличием синовита, а также известными эффектами курсов. Согласно рекомендациям производителя, репаративный курс (первая группа) назначается при ОА без явлений синовита и умеренном болевом синдроме с целью улучшения структуры и функциональности гиалинового хряща и синовиальной мембраны. Анальгетический курс (вторая группа) – после купирования синовита, в ситуациях с более значимым болевым синдромом, при посттравматических состояниях. Курс представляет собой сочетание анальгетического и репаративного воздействия. Цитопротекторный курс (третья группа) показан при максимально выраженном болевом синдроме, после купирования яркого синовита либо при рецидивировании синовита от двух раз в год, при послеоперационной реабилитации с длительным восстановлением, когда требуется активное воздействие на воспалительное или травматическое повреждение тканей. С 1-го по 30-й день пациентам первой группы в течение

трех визитов вводили ХР-02, пациентам второй – ХР-10 однократно, далее ХР-02 два раза, пациентам третьей группы – ХР-10 в течение трех визитов. Инъекции выполняли с двухнедельным интервалом.

Описательная статистика. Динамика боли при пальпации и пассивных движениях, оцененная врачом, и боли при ходьбе, оцененная пациентом, а также динамика четырех показателей из анкеты Лекена в зависимости от визитов (первый – четвертый) представлены в табл. 5 и на рис. 1 и 2. Для общей альгофункциональной оценки финального состояния в сравнении с исходным подсчитывали суммарный индекс Лекена для первого и четвертого визитов и анализировали результаты в зависимости от курса лечения и клинической картины ОА, дополнительно разделив пациентов на группы без исходного синовита и с синовитом, имевшим место перед включением в исследование. Среднее значение показателя представлено на рис. 3.

В ходе исследования у шести пациентов из 147 первая инъекция препаратов вызвала следующие нежелательные явления. У четырех (2,72%) пациентов отмечались боль и отек после инъекции, которые купировались самопроиз-



вольно без дополнительного лечения в течение от 30–60 минут до двух – четырех суток после введения. В трех случаях из четырех имела место реакция на введение XR-10 пациентам без синовита, в одном – на введение XR-02 пациенту с купированным на момент включения в исследование синовитом. Пациенты из исследования не выводились. У одного пациента с ОА и исходно купированным синовитом на вторые сутки после первого введения XR-10 наблюдалось развитие постинъекционного синовита, сопровождавшегося усилением болевого синдрома и функциональной недостаточностью коленного сустава 3-й степени (0,68%), в связи с чем пациент был выведен из исследования и прошел повторный курс противовоспалительного лечения. В одном случае после введения XR-02 зафиксировано нежелательное явление, не связанное с основным лечением, в виде обострения сопутствующего заболевания – острый корешковый синдром L5–S1. Назначено местное лечение радикулярного синдрома, пациент остался в исследовании.

Оценка врачами трех курсов лечения представлена в табл. 6 и на рис. 4. Более 94,5% оценили переносимость и безопасность как хорошую или отличную. Анальгетическая эффективность курсов получила аналогичные оценки в 92,5% случаев, а функциональная эффективность – в 89,1%.

Сравнительный анализ. При парном сравнении показателей по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) с помощью одностороннего дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса (асимптотически, $p=0,01$) при сопоставлении репаративного (первая группа) и анальгетического (вторая группа) курсов выявлены различия значений оценки врача на визите 3 и между всеми оценками на визите 4 ($KW\ 0,12 \div 0,35$, $n = 115$, $p = 0,01$). Схожие результаты получены при сравнении тех же показателей между первой и третьей группами ($KW\ 0,01 \div 0,42$, $n = 74$, $p = 0,01$),

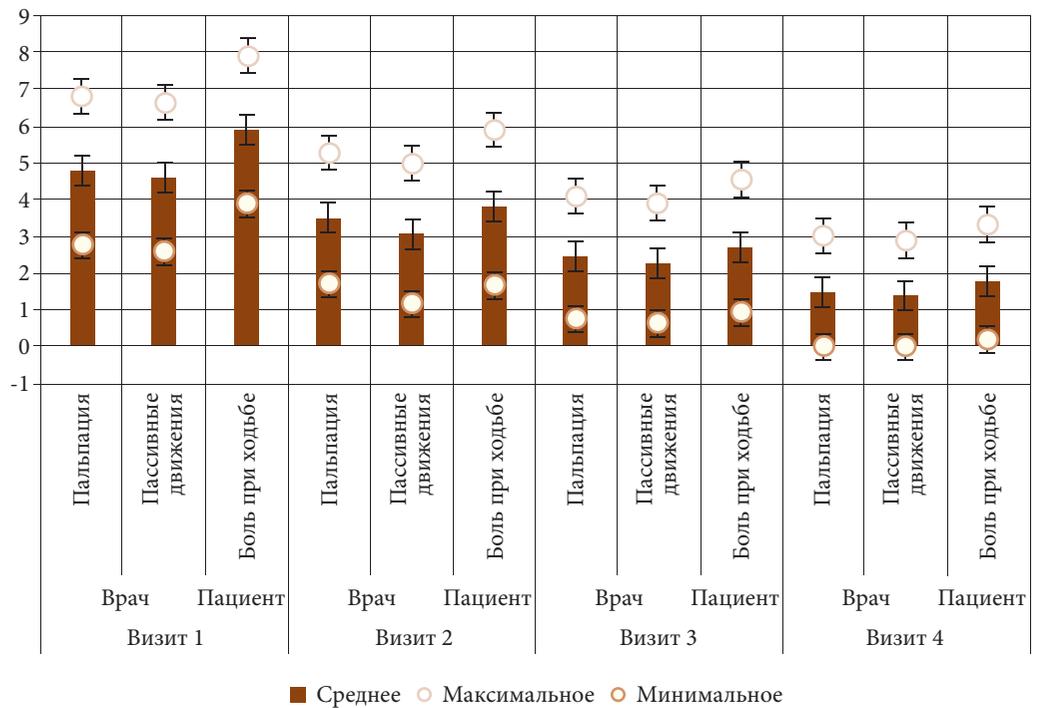
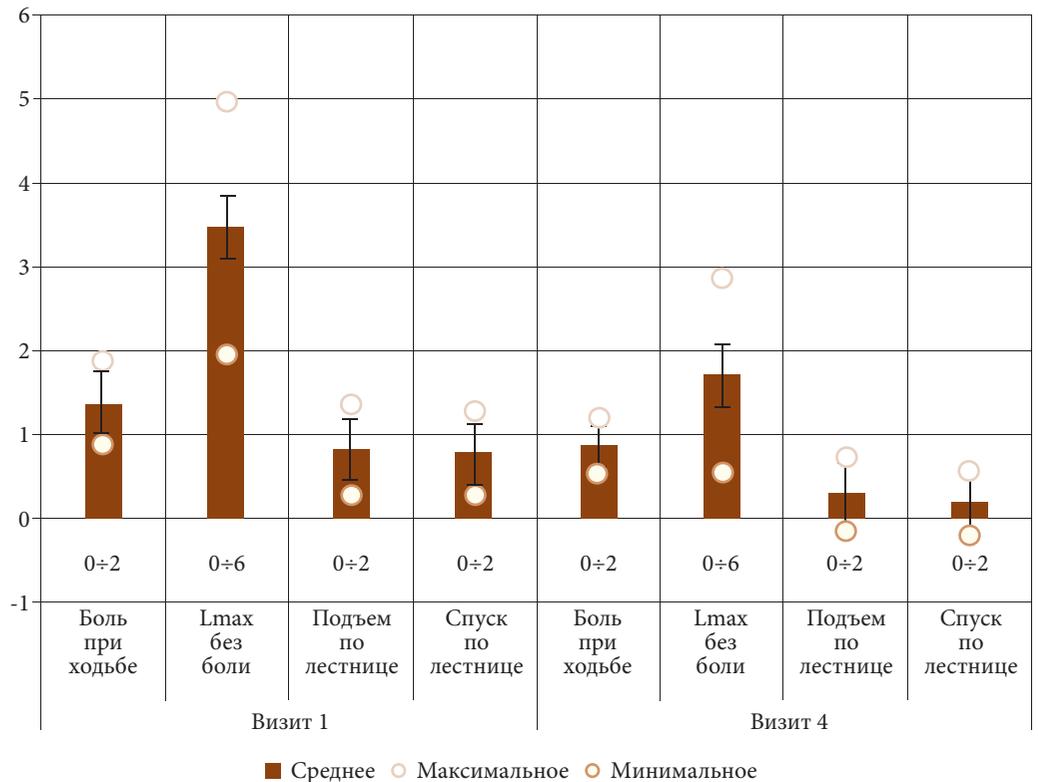


Рис. 1. Среднее значение балльной оценки боли врачом (при пальпации и пассивных движениях) и пациентом (при ходьбе) с помощью 10-балльной ВАШ в течение четырех визитов



Примечание. Lmax – максимальная дистанция ходьбы без боли (Лекен).

Рис. 2. Среднее значение балльной оценки пациентом нескольких альгофункциональных признаков с помощью опросника Лекена на первом и последнем визитах



Таблица 6. Балльная оценка врачами трех курсов лечения, назначенных в процессе исследования (описательная статистика в виде частотного анализа)

Параметры оценки	Оценка курса				
	очень низкая	низкая	удовлетворительная	хорошая	отличная
Переносимость	0,68%	–	3,40%	17,69%	78,23%
Безопасность	1,36%	–	4,08%	25,85%	68,71%
Анальгетическая эффективность	0,68%	0,68%	6,12%	44,22%	48,30%
Функциональная эффективность	0,68%	0,68%	9,52%	31,29%	57,82%

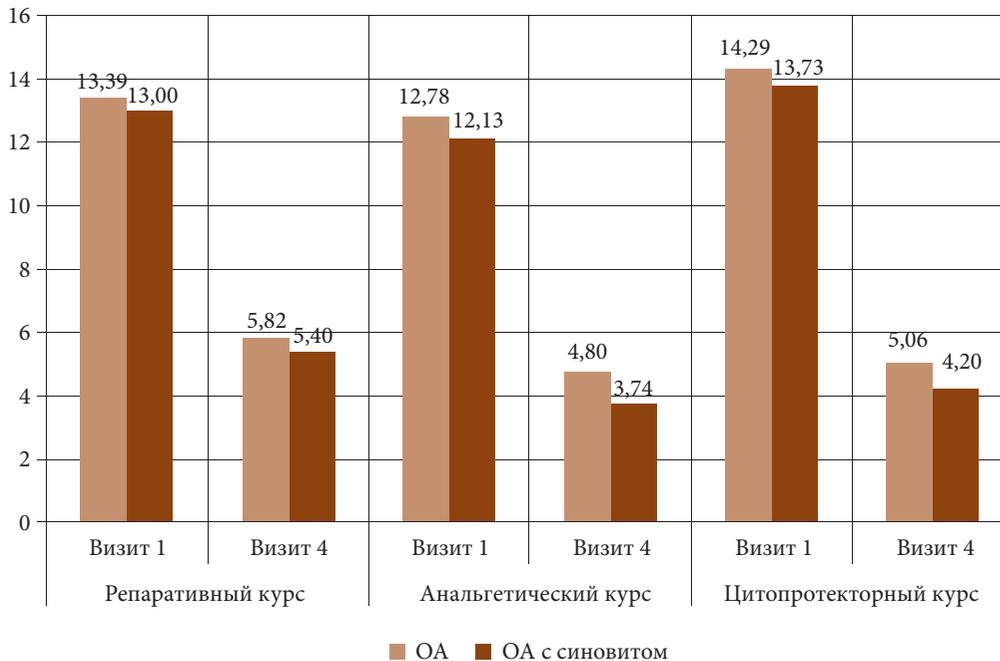


Рис. 3. Значение суммарного индекса Лекена у пациентов первой – третьей групп на первом и последнем визитах

а также второй и третьей группами (KW 0,15÷0,39, n = 103, p = 0,01). При аналогичном сравнении значений по анкете Лекена также были выявлены различия по признакам «максимальная дистанция при ходьбе без боли», «подъем по лестнице», «спуск по лестнице» при сопоставлении первой и второй групп (KW 0,11÷0,23, n = 115, p = 0,05), первой и третьей (KW 0,09÷0,37, n = 74, p = 0,05), второй и третьей (KW 0,04÷0,41, n = 103, p = 0,05).
Корреляционный анализ. Связь между полом пациентов и иными параметрами оценки не установлена. Напротив, возраст влиял на эффективность купирования клинических признаков: выявлена

умеренная положительная корреляция с большинством признаков ВАШ и Лекена, что, очевидно, указывает на высокую эффективность внутрисуставного введения ГК у лиц более ранней возрастной категории (Rs 0,375÷0,431, n = 147, p ≤ 0,04). Аналогичная связь зарегистрирована между типом пораженного сустава и клиническими признаками: при гонартрозе положительная динамика была более значимой, чем при коксартрозе, что было явно выражено при финальной оценке (Rs 0,324÷0,478, n = 147, p ≤ 0,01). Стадия ОА несомненно влияла на купирование альгофункциональных проявлений: средняя положительная статистически

значимая связь свидетельствовала о скором разрешении симптомов при более ранних стадиях ОА (Rs 0,562÷0,689, n = 147, p ≤ 0,02). При этом при исследовании взаимосвязи причины ОА (идиопатический или посттравматический) и клинических проявлений в динамике установлена отрицательная умеренная значимая связь, что говорило о более выраженном устранении альгофункциональных нарушений у пациентов с посттравматическим ОА (Rs -0,371÷-0,247, n = 147, p ≤ 0,01). Выбранный курс выявил умеренную положительную связь с клиническими признаками при оценке на визитах 3 и 4, особенно суммарного индекса Лекена и признаков оценки боли при различных активных нагрузках на сустав, что свидетельствовало о более значимой альгофункциональной эффективности курса, в котором превалировало количество ХР-10. Иными словами, цитопротекторный курс имел преимущество перед репаративным (Rs 0,376÷0,481, n = 147, p ≤ 0,05). Дополнительно оценивали каноническую (множественную) корреляцию с помощью критерия Уилкса. Выявление связи определяли между парами «курс лечения» + «ОА без синовита/с синовитом» и «оценка ВАШ пациентом при ходьбе визит 4» + «суммарный индекс Лекена визит 4». Установлена сильная отрицательная корреляционная связь между выбранным курсом и признаками (Rs -0,804÷-0,762, n = 147, p ≤ 0,03). При этом между клинической формой ОА и признаками связь была слабая положительная (Rs 0,159÷0,244, n = 147, p ≤ 0,01). То есть цитопротекторный курс эффективнее устраняет выраженность болевых симптомов и альгофункциональные нарушения при ОА с синовитом или при исходно более выраженном болевом синдроме. Отсутствовала корреляционная связь между переносимостью первой – третьей инъекций и возрастом, типом пораженного сустава, стадией ОА, наличием предшествующего перед включением в исследование синовита, а также вы-



бранными курсами лечения. Это свидетельствовало об однородной переносимости трех исследуемых курсов независимо от характеристик диагноза ОА у различных пациентов (Rs x, n = 147, p ≥ 0,45).

Результаты проведенного открытого многоцентрового исследования говорят в пользу следующего выбора:

1. **Репаративный курс** показан при умеренном болевом синдроме без явлений синовита или после полного его купирования, сопровождающем дегенеративно-дистрофические процессы при ОА, с целью репарации, то есть для восстановления матрикса соединительной ткани и lubricации.

2. **Анальгетический курс** назначается при более выраженном болевом синдроме у пациентов после купирования синовита с целью единовременного последовательного анальгетического и репаративного воздействия, то есть купирования ОС тканей и последующей репарации.

3. **Цитопротекторный курс** показан в случаях, когда присутствует наиболее выраженный, устойчивый к разрешению или рецидивирующий воспалительный компонент, а также при послеоперационной реабилитации с длительным восстановлением. Данный курс обеспечивает наиболее активное устранение ОС тканей и lubricацию сустава.

Как известно, метаболиты ГК в условиях ярко выраженного воспалительного процесса характеризуются провоспалительной активностью и способны инициировать обострение. Поэтому перед началом терапии ХР-02 и ХР-10 необходимо оценить возможное наличие и остроту воспалительного процесса в суставе и при необходимости предварительно назначить противовоспалительную терапию.

Заключение

Препараты Хондрорепарант® Гиалрипайер® обладают хорошей переносимостью и высокой безопасностью. Показаниями к их внутрисуставному примене-

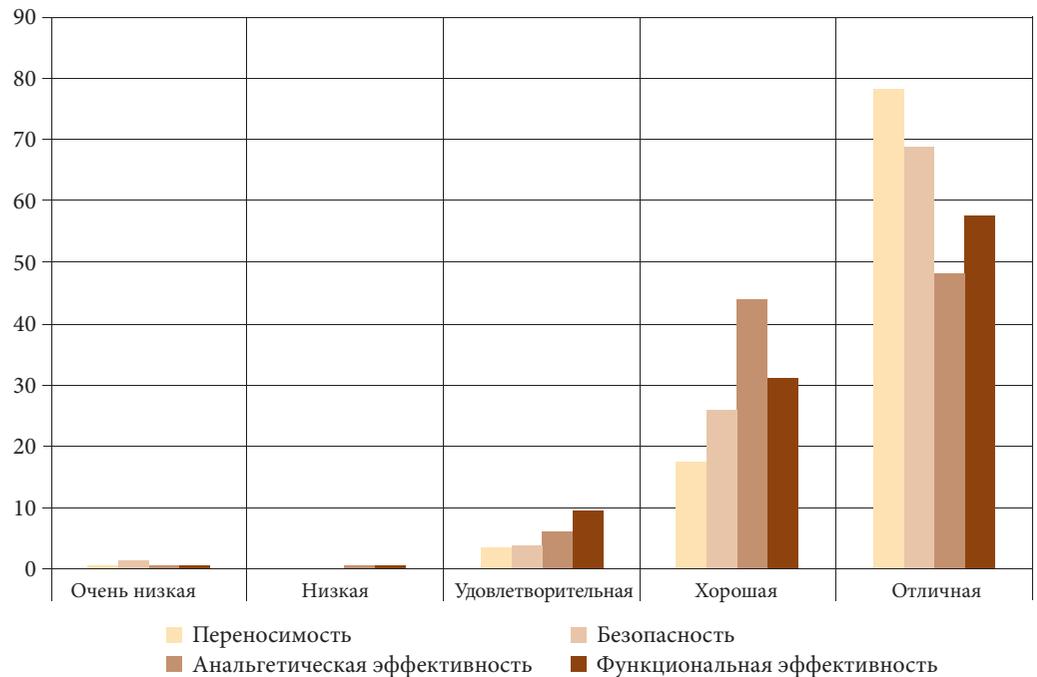


Рис. 4. Значение балльной оценки врачом безопасности и эффективности проводимых курсов лечения с помощью простой пятибалльной шкалы на последнем визите

нию являются первичный и вторичный ОА коленных и других синовиальных суставов без проявлений клинически выраженного вторичного (реактивного) артрита, а также посттравматические поражения суставов (менископатия, травмы связок, оперативное вмешательство на суставах и др.).

В исследовании нежелательные явления отмечались лишь у 3,4% больных, в большинстве случаев (2,72%) носили преходящий характер и не требовали отмены препарата или какой-либо медикаментозной интервенции. Большинство пациентов (88,7%) оценили результат лечения как хороший или очень хороший.

ГК обладает симптоматическим и болезнь-модифицирующим действием. Говоря о терапевтических эффектах ГК, следует отметить, что при ее применении статистически достоверно уменьшается интенсивность боли в целевом суставе на протяжении 6–12 месяцев по сравнению с плацебо. Представленные в данной статье результаты исследования фиксируют 45-дневный период наблюдения пациентов, однако дальнейшее наблюдение

врачами пациентов не показало отличия от общей тенденции и лишь подтвердило эффективность препаратов и выбранных схем лечения: препараты Хондрорепарант® Гиалрипайер® уменьшают интенсивность боли в целевом суставе на период от шести до 12 месяцев.

Таким образом, результаты клинических исследований позволяют охарактеризовать терапевтическую активность линейки препаратов Хондрорепарант® Гиалрипайер® следующим образом.

Все препараты ГК:

- оказывают вискозаплетнирующее действие;
- уменьшают интенсивность боли в целевом суставе, защищая болевые рецепторы в тканях сустава;
- нейтрализуют провоспалительные цитокины за счет адсорбции их ГК.

Специфические свойства комбинированного состава Гиалрипайер®:

- оказывает репаративный эффект, стимулирует синтетическую активность клеток, то есть образование матрикса за счет действия протеиногенных аминокислот (ХР-02);



- косвенное противовоспалительное действие (без воздействия на циклооксигеназы) за счет подавления активности провоспалительных цитокинов и ROS (ХР-10 > ХР-02);
 - снижает потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (ХР-02 и ХР-10);
 - замедляет деградацию гиалинового хряща и снижает риск эндопротезирования при повторных курсах введения (ХР-02 и ХР-10).
- Дискуссионными остаются вопросы целесообразности применения ГК для кратных повторных инъекций с коротким периодом биодеградации по отношению к химически стабилизированным препаратам однократного применения с длительным сроком присутствия в суставной полости. В защиту препаратов Хондропарант® Гиалрипайер® следует отметить, что клинические

эффекты экзогенного «не шитого» химическим путем гиалурона имеют более продолжительный эффект в сравнении с периодом его нахождения в синовиальной жидкости в недеградированной форме. Это происходит вследствие того, что ГК после введения активно воздействует на гомеостаз всей синовиальной среды, в том числе гиалиновый хрящ, улучшая эндогенную продукцию ГК, присутствующую в суставе уже после того, как экзогенный гиалурон биодеградировал и вступил во взаимодействие с тканями [35]. Полученные с использованием технологии твердофазной модификации препараты Хондропарант® Гиалрипайер® в шприцах для внутрисуставного введения применяются для временного восполнения вязкоэластичных свойств синовиальной жидкости и хондрорепаляции. Модификация пространствен-

ной структуры макрокомплекса обуславливает затруднение «узнавания» гиалуронидазами модифицированной ГК, благодаря чему увеличивается время действия. Отличительной особенностью препаратов Хондропарант® Гиалрипайер® является их способность к быстрой активации антиоксидантных и репаративных процессов, что обеспечивается комбинированным составом с аскорбилфосфатом, аминокислотами и олигопептидами. Для усиления терапевтического эффекта с целью комбинированного лечения пациентов с остеоартритом синовиальных суставов препараты Хондропарант® Гиалрипайер® могут быть использованы не только в режиме монотерапии, но и в сочетании с противовоспалительными препаратами, а также другими симптоматическими препаратами медленного действия. ☺

Литература

1. *Hardcastle S.A., Dieppe P., Gregson C.L. et al.* Osteophytes, enthesophytes, and high bone mass: a bone-forming triad with potential relevance in OA // *Arthritis Rheumatol.* 2014. Vol. 66. № 9. P. 2429–2439.
2. *Li G., Yin J., Gao J. et al.* Subchondral bone in OA: insight into risk factors and microstructural changes // *Arthritis Res. Ther.* 2013. Vol. 15. № 6. P. 223.
3. *Xia B., Di Chen, Zhang J. et al.* Osteoarthritis pathogenesis: a review of molecular mechanisms // *Calcif. Tissue Int.* 2014. Vol. 95. № 6. P. 495–505.
4. *Scanzello C.R., Goldring S.R.* The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis // *Bone.* 2012. Vol. 51. № 2. P. 249–257.
5. *Wallace G., CroS., Doré C. et al.* Associations between clinical evidence of inflammation and synovitis in symptomatic knee OA: a cross-sectional substudy // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2017. Vol. 69. № 9. P. 1340–1348.
6. *Zhang Y., Nevitt M., Niu J. et al.* Fluctuation of knee pain and changes in bone marrow lesions, effusions, and synovitis on magnetic resonance imaging // *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63. № 3. P. 691–699.
7. *Balazs E.A., Denlinger J.L.* Viscosupplementation: a new concept in the treatment of OA // *J. Rheumatol. Suppl.* 1993. Vol. 39. P. 3–9.
8. *Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al.* An algorithm recommendation for the management of knee OA 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.
9. *Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al.* American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in OA of the hand, hip, and knee // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2012. Vol. 64. № 4. P. 465–474.
10. *Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al.* EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) // *Ann. Rheum. Dis.* 2003. Vol. 62. № 12. P. 1145–1155.
11. *McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al.* OARSI guidelines for the non-surgical management of knee OA // *Osteoarthritis Cartilage.* 2014. Vol. 22. № 3. P. 363–388.
12. *Qiu B., Liu S.Q., Peng H.* Influence of sodium hyaluronate on iNOS expression in synovium and NO content in synovial fluid of rabbits with traumatic OA // *Chin. J. Traumatol.* 2008. Vol. 11. № 5. P. 293–296.
13. *Tanaka M., Masuko-Hongo K., Kato T. et al.* Suppressive effects of hyaluronan on MMP-1 and RANTES production from chondrocytes // *Rheumatol. Int.* 2006. Vol. 26. № 3. P. 185–190.
14. *Yasui T., Akatsuka M., Tobetto K. et al.* The effect of hyaluronan on interleukin-1 alpha-induced prostaglandin E2 production in human OA synovial cells // *Agents Actions.* 1992. Vol. 37. № 1–2. P. 155–156.
15. *Zeng G.Q., Chen A.B., Li W. et al.* High MMP-1, MMP-2, and MMP-9 protein levels in OA // *Genet. Mol. Res.* 2015. Vol. 14. № 4. P. 14811–14822.
16. *Ebell M.H.* Osteoarthritis: Rapid Evidence Review // *Am. Fam. Physician.* 2018. Vol. 97. № 8. P. 523–526.
17. *Miki Y., Teramura T., Tomiyama T. et al.* Hyaluronan reversed proteoglycan synthesis inhibited by mechanical



- stress: possible involvement of antioxidant effect // *Inflamm. Res.* 2010. Vol. 59. № 6. P. 471–477.
18. *Henrotin Y., Deberg M., Mathy-Hartert M. et al.* Biochemical biomarkers of oxidative collagen damage // *Adv. Clin. Chem.* 2009. Vol. 49. P. 31–55.
 19. *Regan E.A., Bowler R.P., Crapo J.D.* Joint fluid antioxidants are decreased in OA joints compared to joints with macroscopically intact cartilage and subacute injury // *Osteoarthritis Cartilage.* 2008. Vol. 16. № 4. P. 515–521.
 20. *Afonso V., Champy R., Mitrovic D. et al.* Reactive oxygen species and superoxide dismutases: role in joint diseases // *Joint Bone Spine.* 2007. Vol. 74. № 4. P. 324–329.
 21. *Henrotin Y., Kurz B., Aigner T.* Oxygen and reactive oxygen species in cartilage degradation: friends or foes? // *Osteoarthritis Cartilage.* 2005. Vol. 13. № 8. P. 643–654.
 22. *Ostalowska A., Birkner E., Wiecha M. et al.* Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in synovial fluid of patients with primary and secondary OA of the knee joint // *Osteoarthritis Cartilage.* 2006. Vol. 14. № 2. P. 139–145.
 23. *Henrotin Y., Raman R., Richette P. et al.* Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of OA // *Semin. Arthritis Rheum.* 2015. Vol. 45. № 2. P. 140–149.
 24. *Henrotin Y., Sanchez C., Bay-Jensen A.C. et al.* OA biomarkers derived from cartilage extracellular matrix: current status and future perspectives // *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2016. Vol. 59. № 3. P. 145–148.
 25. *Yu C.J., Ko C.J., Hsieh C.H. et al.* Proteomic analysis of OA chondrocyte reveals the hyaluronic acid-regulated proteins involved in chondroprotective effect under oxidative stress // *J. Proteomics.* 2014. Vol. 99. P. 40–53.
 26. *Carlo M.D.Jr., Loeser R.F.* Increased oxidative stress with aging reduces chondrocyte survival: correlation with intracellular glutathione levels // *Arthritis Rheum.* 2003. Vol. 48. № 12. P. 3419–3430.
 27. *Huang T.L., Yang C.H., Yanai G. et al.* Synergistic effect of l-ascorbic acid and hyaluronic acid on the expressions of MMP-3 and -9 in human chondrocytes // *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* 2018. Vol. 106. № 5. P. 1809–1817.
 28. *Kaderli S., Boulocher C., Pillet E. et al.* A novel oxidoviscosifying hyaluronic acid-antioxidant conjugate for OA therapy: biocompatibility assessments // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2015. Vol. 90. P. 70–79.
 29. *Migliore A., Massafra U., Bizzi E. et al.* Duration of symptom relief after intra-articular injection of hyaluronic acid combined with sorbitol (anti-ox-vs) in symptomatic hip OA // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2014. Vol. 27. № 2. P. 245–252.
 30. *Mongkhon J.M., Thach M., Shi Q. et al.* Sorbitol-modified hyaluronic acid reduces oxidative stress, apoptosis and mediators of inflammation and catabolism in human OA chondrocytes // *Inflamm. Res.* 2014. Vol. 63. № 8. P. 691–701.
 31. *Nguyen C., Boutron I., Baron G. et al.* Evolution of pain at 3 months by oral resveratrol in knee OA (ARTHROL): protocol for a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial // *BMJ Open.* 2017. Vol. 7. № 9.
 32. *Ozcamdalli M., Misir A., Kizkapan T.B. et al.* Comparison of intra-articular injection of hyaluronic acid and N-acetyl cysteine in the treatment of knee OA: a pilot study // *Cartilage.* 2017. Vol. 8. № 4. P. 384–390.
 33. *Yang K.C., Wu C.C., Chen W.Y. et al.* l-Glutathione enhances antioxidant capacity of hyaluronic acid and modulates expression of pro-inflammatory cytokines in human fibroblast-like synoviocytes // *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2016. Vol. 104. № 8. P. 2071–2079.
 34. *Chang Z., Huo L., Li P. et al.* Ascorbic acid provides protection for human chondrocytes against oxidative stress // *Mol. Med. Rep.* 2015. Vol. 12. № 5. P. 7086–7092.
 35. *Cuevas-Trisan R.L.* The use of viscosupplementation in FDA-approved & non-FDA-approved joints. *PAINWeek* 2016. US, Las Vegas, Sept. 6–10.

New Possibilities of Osteoarthritis Treatment with Hyaluronic Acid (the Results of the Open Prospective Multicenter Study of Intraarticular Application of Three Courses of Chondroreparant® Hyalrepair®)

V.V. Badokin¹, M.A. Strakhov^{2,3}, I.F. Akhtyamov⁴, K.V. Raymuyev⁵, S.N. Ivanov⁶

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

² Center for Sports Medicine of FMBA of Russia

³ Institute of Advanced Training of FMBA of Russia

⁴ Kazan State Medical University

⁵ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University

⁶ L.G. Sokolov Memorial Hospital № 122 (St. Petersburg)

Contact person: Vladimir Vasilyevich Badokin, vbadokin@yandex.ru

Chondroreparants represent a new class of medical devices based on hyaluronic acid salts modified by low molecular weight bioactive compounds – ascorbyl phosphate, amino acids and oligopeptides. This article gives the results of an open prospective multicenter study of the efficacy and safety of three different regimens combining two formulae of preparations Chondroreparant® Hyalrepair® in various etiological forms of osteoarthritis.

Key words: osteoarthritis, local injection therapy, intra-articular injections, symptom-modifying drugs, chondroprotectors, hyaluronic acid, hyaluronan, Chondroreparant Hyalrepair

Ревматология



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

Комплексная терапия хронического болевого синдрома у пациентов с остеоартритом коленных суставов

Е.С. Филатова, Е.Ф. Туровская, Л.И. Алексеева

Адрес для переписки: Екатерина Сергеевна Филатова, es-filatova@mail.ru

Цель исследования: оценить эффективность прегабалина у пациентов с остеоартритом (ОА) коленных суставов.

Материал и методы. В исследование было включено 60 пациенток с ОА коленных суставов с наличием нейропатического компонента боли (НКБ) ($DN4 > 4$ баллов). Методом случайных чисел пациентки разделены на две группы: первая группа – получающая терапию ацеклофенаком (Аэртал®) и прегабалином (Прегабалин-Рихтер), вторая группа – принимающая ацеклофенак (Аэртал®) в течение шести недель. Всем вошедшим в исследование пациенткам было проведено клинико-неврологическое и ревматологическое обследование с оценкой функционального индекса WOMAC, интенсивности боли при движении и в покое по ВАШ, нейропатической боли по опросникам $DN4$ и $Rain$ DETECT, эмоционально-аффективных нарушений по HADS.

Результаты. В первой группе оказались пациентки с более тяжелым и длительным течением заболевания, более выраженным НКБ, однако рентгенологические изменения в суставах, интенсивность боли по ВАШ (как в покое, так и при движении), качество жизни, выраженность тревоги и депрессии по HADS были одинаковыми в обеих группах.

Проведенное исследование показало положительную динамику в обеих группах в отношении НКБ, однако комплексная терапия с применением препарата из группы антиконвульсантов (Прегабалин-Рихтер) продемонстрировала более значимый положительный эффект не только в отношении НКБ, но и в отношении функциональной активности (по индексу WOMAC), выраженности боли (по ВАШ).

Заключение. Пациентов с ОА коленных суставов необходимо до начала терапии обследовать на предмет наличия выраженной центральной сенситизации с помощью опросников нейропатической боли, в частности по опроснику $DN4$. Комплексная терапия с применением антиконвульсанта у пациентов с ОА коленных суставов, имеющих признаки нейропатической боли, позволяет не только эффективно уменьшить выраженность болевого синдрома, но и улучшить функциональную активность пациентов, а следовательно, качество жизни.

Ключевые слова: остеоартрит коленных суставов, хроническая суставная боль, нейропатический компонент боли, прегабалин, Прегабалин-Рихтер, ацеклофенак, Аэртал

Остеоартрит (ОА) – широко распространенное заболевание. По данным Всемирной организации здравоохранения, ОА болеет около 4% населения земного шара, а в 10% случаев он является причиной инвалидизации. Частота ОА увеличивается с возрастом. ОА страдает около 50% лиц старше 65 лет [1].

Основным проявлением остеоартрита коленных суставов является хронический болевой синдром. Именно он снижает качество жизни пациентов, заставляет обращаться за медицинской помощью.

Остеоартрит является классической моделью хронической мышечно-скелетной боли [2].

Согласно современным представлениям хроническая боль является самостоятельной болезнью, которая проявляется не только болью, но и вегетативными, эмоциональными и другими психическими нарушениями, формированием неадаптивного болевого поведения.

Патогенез хронической боли – это сложная многоуровневая система, в которой участвуют механизмы периферической сенситизации, обусловленные активацией болевых рецепторов на периферии. При продолжающейся периферической сенситизации включаются центральные механизмы: центральные болевые нейроны становятся гипервозбудимыми, снижается порог их активации, они начинают воспринимать неболевые стимулы как боль (аллодиния), сами генерировать болевые импульсы



(вторичная гипералгезия) – это явление называют центральной сенситизацией (ЦС). Снижается также активность антиноцицептивных систем, чему способствует как ЦС, так и многочисленные психосоциальные факторы (тревога, страх, неверные копинг-стратегии и др.).

Причиной боли при ОА коленных суставов являются структурные и биохимические изменения, возникающие в кости, синовии, периартикулярных тканях, мышцах. Сам хрящ – это аваскулярная и неиннервируемая ткань, не являющаяся источником боли. При ОА источники боли представлены нехрящевыми структурами сустава, включающими синовиальную оболочку, кость и периартикулярные ткани [3].

Воспалительные стимулы инициируют каскад биохимических событий: выделение субстанции P, брадикинина, фактора некроза опухоли альфа, интерлейкинов, хемокинов, фактора роста нервов, симпатических аминов, лейкотриенов, простагландинов и др. Этот воспалительный процесс индуцирует гипералгезию периферических ноцицепторов. Сопровождающий воспалительные изменения ангиогенез стимулирует прорастание новых сенсорных волокон в ткани поврежденного сустава и может способствовать хронизации боли даже после стихания воспаления [4]. Итак, механизмы периферической сенситизации при ОА хорошо изучены и известны.

Однако хроническая боль – это прежде всего заболевание центральной нервной системы. В ее патогенезе участвуют такие центральные механизмы, как ЦС и снижение активности нисходящих антиноцицептивных систем или дезингибция.

Процессы, происходящие в центральной нервной системе при ОА, в настоящий момент плохо известны. Однако ряд фактов указывает на патогенетическое значение центральных механизмов. Изучение хронического болевого

синдрома при ОА выявило ряд противоречий: отсутствуют корреляции между степенью структурных изменений в области пораженного сустава и интенсивностью боли, у 40% пациентов, имеющих изменения в суставах и окружающих тканях, боль вообще отсутствует [5], а до 44% пациентов после адекватно выполненного эндопротезирования коленного сустава продолжают испытывать боль [6]. Около трети пациентов с ОА коленного сустава имеют качественные характеристики нейропатической боли: онемение, жжение, аллодинию, прострелы, сравнимые с ударом тока, и др. [7–9]. Перечисленные особенности хронического болевого синдрома при ОА коленных суставов можно объяснить наличием выраженной ЦС у ряда пациентов.

При прогрессировании заболевания происходит изменение процессов контроля и модуляции боли, которое приводит к возникновению ряда сенсорных проявлений, ассоциирующихся с типичной нейропатией: локальной и отраженной гипералгезии, аллодинии, дизестезии и гипестезии. Каскад механизмов воспаления усиливает активность периферических ноцицепторов, это явление носит название периферической сенситизации. Длительно существуя, она приводит к спонтанной активности центральных ноцицептивных нейронов и дезингибции, то есть ЦС и хронизации процесса [10]. Функциональная магнитно-резонансная томография головного мозга показала, что множество областей в головном мозге участвуют в патогенезе хронической боли при ОА: ствол мозга, передняя поясная кора, правая дорсолатеральная префронтальная кора, левая средняя фронтальная извилина и левая латеральная затылочная область [11]. Следовательно, сенситизация центральных ноцицептивных нейронов может быть причиной разницы между степенью повреждения сустава

и клинической интенсивностью боли.

Препаратами выбора для терапии ОА являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), однако от 27 до 61% пациентов продолжают испытывать хроническую боль и не удовлетворены лечением [12].

Основным показанием для использования НПВП является наличие вторичного синовита. Согласно современным представлениям синовит облитерируется при ОА, поэтому за рубежом был принят термин «остеоартрит», подчеркивающий постоянность воспалительного компонента в синовии. Безусловно, НПВП эффективно уменьшают воспаление и купируют боль при ОА, однако неизбежность развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, печени, почек, а также сердечно-сосудистой системы заставляет очень тщательно относиться к выбору препарата для конкретного пациента, ориентируясь на наличие того или иного сопутствующего заболевания, возраст, вредные привычки и т.д. Известно также, что неселективные НПВП, особенно при длительном применении, негативно влияют на хрящ. Этот факт также затрудняет эффективное лечение боли и воспаления при ОА [13].

Согласно современным рекомендациям лечения хронической боли при наличии нейропатической боли или в тех случаях, когда имеются качественные характеристики нейропатической боли, следует назначать комплексное лечение с применением препаратов центрального действия [14]. Это положение следует учитывать для повышения эффективности противоболевой терапии ОА.

Цель исследования

Целью нашего исследования стала оценка эффективности прегабалина в комплексной терапии хронического болевого синдрома у больных ОА коленных суставов.

Ревматология



Таблица 1. Характеристика пациенток обеих групп

Показатель	Первая группа	Вторая группа	P
Возраст, лет	60,20 ± 4,31	59,43 ± 4,66	0,48
Рост, см	161,13 ± 5,61	160,73 ± 5,98	0,69
Масса тела, кг	89,23 ± 13,71	83,72 ± 13,55	0,25
Индекс массы тела, кг/м ²	38,92 ± 18,02	36,89 ± 18,45	0,27
Длительность ОА, лет	12,97 ± 4,86	9,74 ± 6,26	0,02*
R-стадия по Келлгрэну - Лоуренсу	Вторая - 19 пациенток Третья - 11 пациенток	Вторая - 23 пациентки Третья - 7 пациенток	0,13 0,06
Индекс WOMAC, балл			
■ боль	1385,30 ± 365,83	1206,04 ± 358,72	0,06
■ скованность	277,50 ± 86,02	236,35 ± 79,78	0,11
■ функциональная активность	107,57 ± 36,99	92,34 ± 41,97	0,15
ВАШ (в движении), балл	61,60 ± 14,91	56,07 ± 22,58	0,43
Опросник DN4, балл	5,97 ± 1,24	5,35 ± 0,93	0,04*
Опросник Pain DETECT, балл	17,93 ± 3,87	15,03 ± 5,26	0,02*
ВАШ (в покое), балл	5,87 ± 1,55	6,28 ± 1,98	0,11
HADS-T	9,93 ± 4,21	10,00 ± 2,71	0,89
HADS-D	7,80 ± 3,88	8,17 ± 2,30	0,66
Опросник EQ-5D	0,29 ± 0,31	0,26 ± 0,30	0,71
ВАШ EQ-5D	45,50 ± 14,34	43,82 ± 15,06	0,81

* Статистически достоверное значение – $p < 0,05$.

Примечание. HADS-T – оценка тревожности, HADS-D – оценка депрессии.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 60 пациенток с ОА коленных суставов. Критерии включения в исследование:

- ✓ первичный ОА коленных суставов согласно критериям Американской ревматологической ассоциации;
- ✓ женщины в возрасте от 45 до 65 лет;
- ✓ жительницы Москвы и Московской области;
- ✓ боль нейропатического характера по опроснику DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions);
- ✓ подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- ✓ наличие сопутствующих заболеваний, сопровождающихся хроническим болевым синдромом, не связанным с ОА (корешковый синдром, диабетическая или алкогольная полинейропатия и др.);
- ✓ наличие психических заболеваний, затрудняющих адекватную оценку болевого синдрома, эмоционального состояния и заполнение опросников;
- ✓ пациенты, имеющие противопоказания к назначению прегабалина;

- ✓ хондропротективная терапия, принимаемая пациентом не менее чем за три месяца до начала исследования;
- ✓ неподписание информированного согласия.

После обследования и подписания информированного согласия все пациентки были разделены на две группы по 30 человек. Группы были сформированы на основании порядкового номера: нечетные номера образовали первую группу, четные – вторую группу. Первая группа получала терапию НПВП Аэртал® (100 мг два раза в сутки в течение 42 дней) плюс Прегабалин-Рихтер (75 мг два раза в сутки в течение 14 дней, далее по 150 мг два раза в сутки в течение 28 дней), вторая группа – только монотерапию Аэрталом (100 мг два раза в сутки в течение 42 дней).

Дизайн исследования включал три визита: первый визит – включение в исследование, клинико-неврологическое обследование, оценка функциональной активности (индекс WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index),

интенсивности боли при движении и в покое (ВАШ – Визуальная аналоговая шкала), нейропатической боли (опросники DN4 и Pain DETECT), эмоционально-аффективной сферы (опросник HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale), качества жизни (опросник EQ-5D – European Quality of Life Questionnaire), второй визит (через 14 дней) – определение индекса WOMAC, интенсивности боли в движении по ВАШ, третий визит (через 42 дня) – обследование, аналогичное обследованию во время первого визита.

Результаты

Средний возраст включенных в исследование пациенток с ОА коленных суставов составил 59,82 ± 4,46 года (от 49 до 65 лет). Клинико-неврологическое исследование не выявило поражения периферической соматосенсорной нервной системы и центральных ее отделов, способного объяснить появление нейропатических болевых феноменов. Поэтому наличие нейропатических болевых феноменов было расценено нами как клинические проявления ЦС. Клинические особенности пациенток и исходные данные в обеих группах представлены в табл. 1.

Основные характеристики пациенток при включении в исследование свидетельствовали о достоверно более выраженном нейропатическом компоненте боли (НКБ) по данным опросников DN4 и Pain DETECT (5,97 ± 1,24 vs 5,35 ± 0,93 балла ($p < 0,04$) и 17,93 ± 3,87 vs 15,03 ± 5,26 балла ($p < 0,02$) соответственно), большей длительности заболевания (12,97 ± 4,86 vs 9,74 ± 6,26 года ($p < 0,02$)) в первой группе. Для них также была характерна более выраженная функциональная недостаточность по индексу WOMAC (1295,67 ± 370,41 vs 874,90 ± 261,56 балла ($p < 0,05$)). Следовательно, путем случайной рандомизации в первой группе



оказались пациентки с более тяжелым и длительным течением заболевания, более выраженным НКБ, однако рентгенологические изменения в суставах, интенсивность боли по ВАШ (как при движении, так и в покое), качество жизни, выраженность тревоги и депрессии по HADS были одинаковыми в обеих группах.

Оценка качественных характеристик боли по опроснику DN4 показала в процентном соотношении большую положительную динамику в первой группе с применением комплексной терапии (НПВП + антиконвульсант) по следующим показателям: жжение, прострелы как удар током, ползание мурашек, покалывание, онемение, пониженная чувствительность к прикосновению и покалыванию, аллодиния (табл. 2).

Полученные данные подтверждают наличие ЦС у ряда пациентов с ОА коленного сустава, поскольку комплексная терапия, направленная на центральные механизмы боли, показала более значимое улучшение качественных характеристик боли – уменьшение выраженности жжения, прострелов, онемения, пониженной чувствительности к холоду и прикосновению, аллодинии (главного маркера ЦС). Динамика показателей функциональной активности по индексу WOMAC в обеих группах на фоне терапии представлена на рис. 1. Изменение значений индекса в первой группе в ходе трех визитов носило достоверный характер: $1385,30 \pm 365,83$ vs $1034,70 \pm 402,37$ vs $886,64 \pm 456,31$ балла на трех визитах соответственно ($p = 0,01$). Улучшение показателей составило 35%. Во второй группе показатели индекса WOMAC также изменялись: $1206,04 \pm 358,72$ vs $1016,45 \pm 428,52$ vs $976,55 \pm 408,02$ балла. Однако статистически достоверное улучшение было между первым и вторым визитами ($p = 0,002$) в отличие от первого и третьего визитов ($p = 0,49$). Улучшение составило 19%.

Таблица 2. Качественные характеристики боли по опроснику DN4 в обеих группах на фоне лечения, % больных

Показатель	Первая группа	Вторая группа	p
Жжение	61	30	0,001*
Болезненное ощущение холода	23	59	0,001*
Прострел как удар током	55	35	0,003*
Ползание мурашек	42	37	0,100
Покалывание	48	39	0,100
Онемение	37	0	0,001*
Зуд	42	80	0,001*
Пониженная чувствительность к прикосновению	40	20	0,016
Пониженная чувствительность к покалыванию	61	15	0,001*
Аллодиния	60	25	0,001*

* Статистически достоверное значение – $p < 0,05$.

Динамика показателей интенсивности болевых ощущений по ВАШ при движении в области коленных суставов была идентична показателям индекса WOMAC. Положительные изменения отмечались в обеих группах: в первой группе – $61,60 \pm 14,91$ vs $45,34 \pm 16,14$ vs $36,24 \pm 18,09$ балла, достоверно между визитами ($p = 0,01$), во второй группе – $56,07 \pm 22,58$ vs $44,86 \pm 18,68$ vs $41,96 \pm 24,04$ балла, достоверного улучшения между вторым и третьим визитами не произошло ($p = 0,41$) (рис. 2).

Достоверные изменения показателей индекса WOMAC и ВАШ на протяжении всей терапии (первый – третий визиты) свидетельствуют о более длительном действии комплексного лечения, включающего прегабалин, в отличие от относительно более кратковременного эффекта монотерапии НПВП.

Показатели НКБ оценивали до начала терапии (первый визит) и через 42 дня (третий визит). Терапия в обеих группах имела положительное влияние согласно опросникам DN4 и Pain DETECT. Однако следует обратить внимание на то, что комплексная терапия с применением препарата Прегабалин-Рихтер оказала статистически более значимый положительный эффект на величину показателей

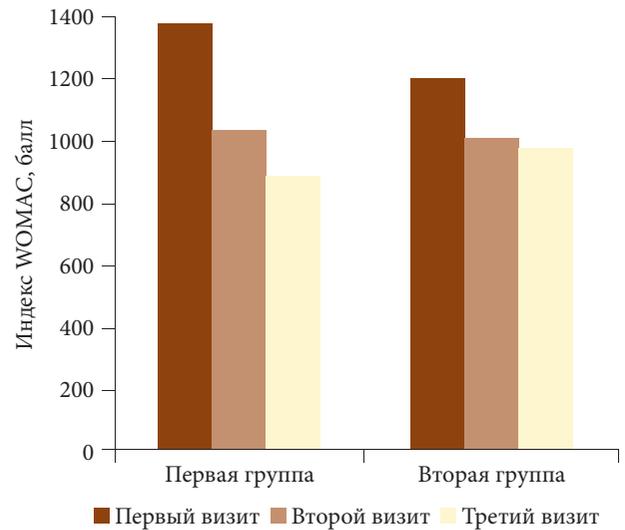


Рис. 1. Динамика индекса WOMAC в обеих группах на фоне терапии

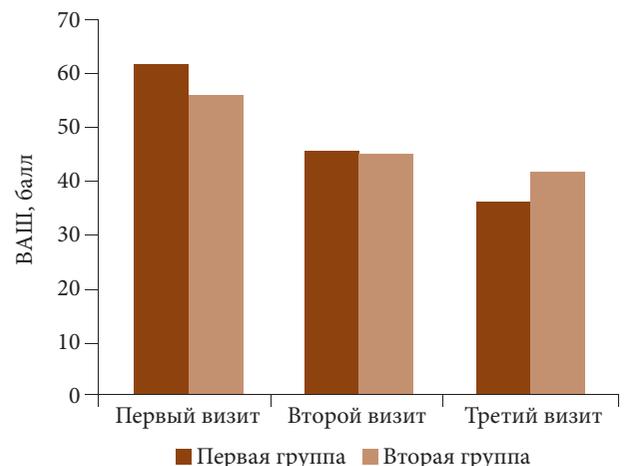


Рис. 2. Динамика интенсивности боли при движении в коленном суставе по ВАШ в обеих группах на фоне терапии



Таблица 3. Динамика показателей НКБ в обеих группах на фоне терапии

Опросник	Первая группа			Вторая группа		
	первый визит	третий визит	p	первый визит	третий визит	p
DN4, балл	5,97 ± 1,24	2,97 ± 1,83	0,0001*	5,35 ± 0,93	3,79 ± 2,29	0,0001*
Pain DETECT, балл	17,93 ± 3,87	9,34 ± 6,18	0,001*	15,03 ± 5,26	12,24 ± 6,29	0,02*

* Статистически достоверное значение – $p < 0,05$.

нейропатических опросников (табл. 3).

За время исследования у 20% (шести) пациенток первой группы или отмечались головокружения или ощущение «пьяной головы» в первые три – пять дней от начала лечения с последующим самостоятельным купированием, дискомфорт и боли в эпигастральной области были отмечены в обеих группах: в первой группе у 20% (шести) пациенток, во второй у 24% (семи) пациенток, однако добавление омепразола к основной терапии купировало нежелательные явления. Одна пациентка второй группы была исключена из исследования после второго визита из-за подозрения на инфаркт миокарда (в специализированном отделении диагноз не подтвердился).

Обсуждение результатов

При назначении терапии хронического болевого синдрома следует учитывать его механизмы. Так, при ОА коленных суставов ноцицептивный механизм является очевидным и обусловлен воспалительным и дегенеративным процессом в области пораженного сустава.

В недавно проведенном исследовании Е.Ф. Туровской было показано, что нейропатические черты в отсутствие каких-либо признаков поражения нервной системы имели место у 37% пациентов [15]. Эти данные подтверждаются рядом зарубежных исследований. Показана эффективность дулоксетина у 30% пациентов с ОА коленных суставов по сравнению с плацебо [16], подтверждена роль супраспинальных механизмов в патогенезе хронической боли при ОА коленных суставов с помощью функциональной магнитно-

резонансной томографии [11]. Суммируя эти данные, можно полагать, что в ряде случаев боль при ОА коленных суставов носит смешанный характер: ноцицептивный и дисфункциональный, и основным механизмом, поддерживающим в этих случаях боль в хроническом состоянии, является ЦС. Нейропатические черты и недостаточную эффективность НПВП можно объяснить именно ЦС как ведущим механизмом.

Механизм-направленная терапия является залогом успеха подавления хронической боли. В связи с этим нами было проведено исследование эффективности комбинированной терапии (ацеклофенак + прегабалин), нацеленной на оба механизма – ноцицептивный и дисфункциональный, и противовоспалительной монотерапии (ацеклофенак). Отбор пациенток осуществляли с помощью опросника DN4. Этот опросник позволяет выявить клинические характеристики нейропатической боли у пациентов с ОА коленных суставов. Однако неврологический осмотр не выявил признаков поражения нервной системы, поэтому эти характеристики были расценены в качестве признаков ЦС как ведущего механизма.

Ацеклофенак (Аэртал®) является дериватом диклофенака, однако он действует более селективно в отношении циклооксигеназы 2. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о сопоставимой эффективности ацеклофенака с диклофенаком и другими неселективными НПВП при лучшей переносимости, что позволяет считать ацеклофенак (Аэртал®) препаратом, показанным больным ОА. В эк-

спериментальных исследованиях также показано позитивное влияние ацеклофенака на синтез гиалуронана и протеогликанов при уменьшении их распада, что позволяет говорить об отсутствии негативного действия на хрящ и рекомендовать препарат для длительного применения у больных с ОА [13]. Механизм действия прегабалина заключается в модулировании активности гипервозбужденных нейронов. Прегабалин связывается с дополнительной субъединицей (альфа-2-дельта-протеин) потенциал-зависимых кальциевых каналов нейрона, тем самым модулируя приток ионов кальция [17]. Таким образом уменьшается повышенный выброс нейромедиаторов и прекращается передача болевого импульса на вышестоящие уровни, снижается центральная сенситизация и связанные с ней клинические проявления.

Проведенное исследование показало, что комбинированная терапия, в состав которой входили НПВП (Аэртал®) и антиконвульсант (Прегабалин-Рихтер), была более эффективной при наличии признаков ЦС у пациентов с ОА коленных суставов и действовала более длительно – на протяжении всего курса терапии (42 дня). С целью повышения эффективности фармакотерапии пациентов с ОА коленных суставов необходимо до начала терапии обследовать на наличие выраженной ЦС с помощью опросников нейропатической боли (DN4). При оценке более четырех баллов целесообразно назначение комбинированной терапии, включающей НПВП и прегабалин в дозе 150–300 мг/сут, для более эффективного контроля боли. ☺



АЭРТАЛ®
ацеклофенак



Ацеклофенак обладает лучшей
ЖКТ-переносимостью среди НПВП¹



Существенное снижение интенсивности боли²
и улучшение функциональной активности суставов³



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

БЕЗОПАСНОСТЬ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЕ!*



ГЕДЕОН РИХТЕР

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

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



Литература

1. Ревматология. Клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 703–705.
2. Болевые синдромы в неврологической практике / под ред. В.Л. Голубева. 3-е изд., 2010. С. 7–12, 44–68.
3. Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И., Филатова Е.Г. Современные представления о патогенетических механизмах боли при остеоартрозе // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. № 4. С. 438–444.
4. Im H.J., Kim J.S., Li X. et al. Alteration of sensory neurons and spinal response to an experimental osteoarthritis pain model // Arthritis Rheum. 2010. Vol. 62. № 10. P. 2995–3005.
5. Sofat N., Ejindu V., Kiely P. What makes osteoarthritis painful? The evidence for local and central pain processing // Rheumatology (Oxford). 2011. Vol. 50. № 12. P. 2157–2165.
6. Wylde V., Hewlett S., Learmonth I.D., Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants // Pain. 2011. Vol. 152. № 3. P. 566–572.
7. Туровская Е.Ф., Алексеева Л.И., Филатова Е.Г. Механизмы хронической боли при остеоартрозе коленного сустава // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. № 5. С. 526–529.
8. Hochman J.R., French M.R., Birmingham S.L., Hawker G.A. The nerve of osteoarthritis pain // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2010. Vol. 62. № 7. P. 1019–1023.
9. Moreton B.J., Tew V., das Nair R. et al. Pain phenotype in patients with knee osteoarthritis: classification and measurement properties of painDETECT and self-report Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs scale in a cross-sectional study // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2015. Vol. 67. № 4. P. 519–528.
10. Hochman J.R., Davis A.M., Elkayam J. et al. Neuropathic pain symptoms on the modified painDETECT correlate with signs of central sensitization in knee osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2013. Vol. 21. № 9. P. 1236–1242.
11. Gwilym S.E., Keltner J.R., Warnaby C.E. et al. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients // Arthritis Rheum. 2009. Vol. 61. № 9. P. 1226–1234.
12. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment // Eur. J. Pain. 2006. Vol. 10. № 4. P. 287–333.
13. Чичасова Н.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении остеоартрита: проблема выбора с учетом безопасности и влияния на хрящ // Consilium Medicum. Приложение. Неврология и ревматология. 2017. № 9. С. 122–128.
14. Attal N., Cruccu G., Baron R. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision // Eur. J. Neurol. 2010. Vol. 17. № 9. P. 1113–e88.
15. Туровская Е.Ф. Неврогенные механизмы в патогенезе хронического болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом: дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
16. Chappell A.S., Ossanna M.J., Liu-Seifert H. et al. Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: a 13-week, randomized, placebo-controlled trial // Pain. 2009. Vol. 146. № 3. P. 253–260.
17. Регистр лекарственных средств России. РЛС-МЕДИА, 2009.

Complex Therapy of Chronic Pain Syndrome in Patients with Knee Osteoarthritis

Ye.S. Filatova, Ye.F. Turovskaya, L.I. Alekseyeva

Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova

Contact person: Yekaterina Sergeevna Filatova, es-filatova@mail.ru

Objective: to evaluate the effectiveness of pregabalin in patients with osteoarthritis (OA) of the knee joint.

Material and Methods. 60 women-patients with OA of the knee joint and neuropathic pain component (DN4 > 4 points) were divided into two groups by the random number method. For six weeks, the first group received aceclofenac (Airtal®) and pregabalin (Pregabalin-Richter), the second – aceclofenac (Airtal®).

All participants underwent the clinical and neurological examination, which included an assessment of the severity of OA on the WOMAC index, neuropathic pain on the DN4 and painDETECT questionnaires, the intensity of pain when moving and at rest on VAS. In addition, the quality of their lives by EQ-5D and the anxiety and depression degree by HADS were studied.

Results. Despite the fact that the first group was consisted of patients with more severe and prolonged course of OA, expressed neuropathic component of pain (NP), radiological changes in the joints, the intensity of pain both in motion and at rest, quality of life, the severity of anxiety and depression in the first and the second groups were the same. On the background of therapy, positive trend in NP was observed in both groups, but it was more pronounced in the second group. In patients of this group, more significant improvement in functional activity and decrease in the severity of pain were recorded.

Conclusion. Before the start of treating the patients with OA of the knee joint, it is necessary to examine them for the presence of central sensitization. Complex therapy, including anticonvulsants, in patients with OA of the knee joint and signs of neuropathic pain can reduce the severity of the pain syndrome; improve the functional activity of the joint and, consequently, the quality of life.

Key words: knee osteoarthritis, chronic pain, neuropathic component of pain, pregabalin, Pregabalin-Richter, aceclofenac, Airtal



Посвящается 120-летию со дня рождения И.А. Кассирского

XIII Национальный конгресс терапевтов

21–23 ноября 2018 года

Москва

 КРОКУС ЭКСПО

ст. метро «Мякинино», 65-й км МКАД

Зарегистрироваться на сайте www.congress.rnmot.ru

Оргкомитет

117420, Москва, а/я 1
Тел. +7 (495) 518-26-70
Электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Конгресс-оператор



ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
Тел. +7 (495) 722-64-20
Электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru



Выбор нестероидного противовоспалительного препарата для симптоматической терапии ревматических заболеваний: фокус на нимесулид

Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, А.Р. Тангиева

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

Нимесулид – золотая середина класса нестероидных противовоспалительных препаратов. Именно поэтому он прочно закрепился в арсенале ревматологов, терапевтов, семейных врачей и врачей других специальностей. В препарате сочетаются высокий анальгетический и противовоспалительный потенциал, хороший профиль безопасности. Кроме того, он представлен в разных лекарственных формах.

Ключевые слова: ревматические заболевания, симптоматическая терапия, нестероидные противовоспалительные препараты, безопасность, нимесулид, Немесил

Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются для симптоматической терапии заболеваний, ассоциированных с болью, лихорадкой и воспалением [1]. Уникальное сочетание анальгетического, противовоспалительного и жаропонижающего эффектов обуславливает преимущество НПВП перед такими препаратами, как парацетамол и опиоиды [2].

Кроме того, НПВП отличаются разнообразием лекарственных форм и доступной ценой.

В настоящее время в России зарегистрировано около 20 международных непатентованных наименований НПВП. Если учитывать большое количество дженериков и разные лекарственные формы, число препаратов превысит сотню.

Особенно востребованы НПВП при ревматических патологиях. Опыт их применения у таких больных насчитывает более 100 лет [3].

Препараты данной группы практически незаменимы при лечении остеоартрита (ОА) и неспецифической боли в нижней части спины [4, 5]. Несмотря на то что в качестве первого анальгетика при ОА в международных руководствах указан парацетамол [6], именно НПВП часто назначают в качестве основного обезболивающего средства вследствие более высокой эффективности и безопасности [7, 8]. При аутоиммунных воспалительных ревматических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит (РА), роль НПВП также остается значимой. В терапию РА обязательно включают препараты, облегчающие основные симптомы, прежде всего боль, поскольку эффект от применения базисных противовоспалительных препаратов развивается не сразу. Так, при использовании синтетических препаратов значимое улучшение отмечается не ранее чем через один-два месяца [9]. Применение генно-инженерных биологических препаратов также не поз-

воляет отказаться от симптоматической терапии [10].

Анальгетическое, жаропонижающее и противовоспалительное действие НПВП обусловлено ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ), которая катализирует синтез простаноидов, включая тромбоксан и простагландины, и тем самым опосредует разные биологические эффекты [11].

Основные фармакологические свойства НПВП связаны с подавлением активности ЦОГ-2. Этот фермент обеспечивает быстрое повышение локальной концентрации простагландина H₂, который является субстратом для синтеза одного из центральных медиаторов боли и воспаления – простагландина E₂ [9].

К ЦОГ-2-зависимым процессам относятся появление и усиление боли вследствие любого повреждения ткани, развитие хронического болевого синдрома, местная и системная воспалительная реакция, локальная и системная гипертермия, катаболические процессы, неоангиогенез и т.д. С выбросом провоспалительных субстанций, прежде всего простагландина E₂, связывают влияние НПВП на центральные механизмы передачи болевого импульса.

К ЦОГ-1-зависимым процессам относят агрегацию тромбоцитов. Ингибирование этого фермента ацетилсалициловой кислотой способствует профилактике тромбозов. В то же время с подавлением физиологической формы ЦОГ-1, играющей важную роль в поддержании многих параметров гомеостаза, в том числе защитного потенциала слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ),



традиционно связывают такие неблагоприятные эффекты, как эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ и желудочно-кишечные кровотечения.

Необходимо отметить, что НПВП сопоставимы по эффективности, однако различаются профилем безопасности в отношении ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, печени и почек [12].

Все НПВП, за исключением ацетилсалициловой кислоты, ассоциируются с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [1, 11].

В этой связи представляется актуальным сравнить безопасность двух видов НПВП: неселективных ингибиторов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (традиционных НПВП) и селективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов).

Хотя гипотеза селективности в отношении ЦОГ-2 для объяснения риска развития протромботических изменений вследствие приема НПВП часто оспаривается [13], получены доказательства, что использование коксибов, а также традиционных НПВП с высокой селективностью к указанному ферменту может значительно увеличить риск серьезных цереброваскулярных и сердечно-сосудистых событий (особенно при использовании высоких доз и/или длительного лечения) [1, 11].

Метаанализ результатов рандомизированных исследований показал, что относительный риск для коксибов составляет 1,37 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) -1,14– -1,66, для диклофенака – 1,41 (95% ДИ 1,12–1,78) по сравнению с плацебо [13]. Аналогичные результаты получены при проведении метаанализа результатов наблюдательных исследований [14].

Установлено также, что относительный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при применении НПВП может не зависеть от исходного сердечно-сосудистого риска [15]. В настоящее время применение НПВП для симптоматического лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата при высоком сердечно-сосудистом риске [11] ограничено. Исключение составляют случаи, когда другие методы фармакотерапии (например, парацетамол с или без слабых опиоидов) неэффективны. При этом используется самая низкая эффектив-

ная доза и устанавливаются наименьшие сроки лечения.

Неправильное применение НПВП может стать проблемой здравоохранения, особенно в группах с высоким исходным риском [1]. Речь, в частности, идет о пожилых пациентах, у которых сердечно-сосудистые заболевания сочетаются с патологиями скелетно-мышечной системы [16]. Выбор лекарственного препарата в этой ситуации может оказаться критичным.

Особенности фармакологии нимесулида

Одним из наиболее широко применяемых в России НПВП является нимесулид.

Нимесулид введен в клиническую практику в начале 1980-х гг. За период применения зарекомендовал себя как эффективный, хорошо переносимый и доступный препарат [3, 17, 18].

Молекула нимесулида в отличие от молекул других НПВП обладает щелочными свойствами. Это позволяет веществу легко проникать в очаги воспаления и накапливаться в них в более высокой концентрации, чем в плазме крови [3, 19]. Уже через 30 минут после перорального приема концентрация препарата в крови достигает 25–80% и начинает развиваться анальгетический эффект. Пик концентрации и, следовательно, максимальное обезболивающее действие отмечаются через один – три часа после приема [20–23]. Более быстрым обезболивающим действием обладает нимесулид в гранулированной форме (препарат Нимесил®), что крайне важно при купировании как острой боли, так и острого подагрического артрита [23, 24].

Нимесулид характеризуется достаточно высокой, но не абсолютной селективностью в отношении ЦОГ-2. Согласно оценке некоторых экспертов, по данному показателю он занимает промежуточное положение между мелоксикамом и целекоксибом [11].

Помимо основного фармакологического действия нимесулид обладает эффектами, не зависящими от классификационного влияния на синтез простагландина: подавляет синтез провоспалительных цитокинов, активность металлопротеиназ (ответственных, в частности, за разрушение

гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при ОА), блокирует фосфолипазу 4, снижая тем самым активность клеток воспалительной агрессии (макрофагов и нейтрофилов), оказывает антигистаминное действие [18, 21, 25, 26]. Этим определяется его терапевтическое своеобразие.

Эффективность

Быстрый анальгетический эффект нимесулида подтвержден у больных, которым проводили челюстно-лицевые операции, а также у пациенток с дисменореей [19, 27].

Выраженное анальгетическое и противовоспалительное действие нимесулида при заболеваниях опорно-двигательного аппарата продемонстрировано в ряде рандомизированных клинических исследований. Так, у 122 пациентов с тендинитом ротаторов плеча и/или субакромиальным бурситом, которым для лечения острой патологии около-суставных мягких тканей был назначен нимесулид 200 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут в течение 14 дней, первый препарат оказался более эффективным, чем второй [28]. При этом 96,8% больных охарактеризовали переносимость нимесулида как хорошую или отличную. Среди получавших диклофенак таких было 72,9% ($p < 0,05$).

В исследовании, в которое были включены 102 пациента с острой болью в нижней части спины, принимавших в течение десяти дней нимесулид 100 мг два раза в сутки или ибупрофен 600 мг три раза в сутки, также отмечено преимущество нимесулида перед ибупрофеном ($p = 0,02$) в отношении купирования боли и влияния на функцию позвоночника. Кроме того, в период терапии побочные эффекты со стороны ЖКТ у получавших нимесулид фиксировались реже [29]. Эффективность нимесулида при симптоматической терапии РА подтверждена в четырехнедельном исследовании [30]. Так, 268 пациентов с РА на ранней стадии применяли 400 и 200 мг нимесулида в день. В качестве препарата контроля был выбран диклофенак в дозах 200 и 100 мг/сут. На фоне проводимой терапии у всех пациентов отмечалось статистически достоверное уменьшение числа воспаленных суставов и утренней скованности. Однако нимесулид



оказался эффективнее диклофенака в отношении купирования боли. Так, уменьшение боли > 50% по визуальной аналоговой шкале зафиксировано у 44,8% получавших нимесулид и 40,8% получавших диклофенак.

Выраженное анальгетическое и противовоспалительное действие нимесулида в форме гранул (препарат Нимесил®) у больных РА продемонстрировано в российском многоцентровом исследовании [31]. Побочные эффекты наблюдались лишь у 15,3% больных, они были обратимы и не зависели от дозы препарата.

Нимесулид в разных лекарственных формах, в том числе гранулированной (Нимесил®), показал высокую эффективность и при подагрическом артрите [29, 30]. Необходимо отметить, что более выраженным противовоспалительным действием обладал Нимесил® [24, 32, 33].

Особый интерес представляют результаты исследования, в котором сравнивалась скорость наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов при применении нимесулида в разных формах и диклофенака [34]. В исследование были включены 90 больных подагрой, у которых предшествующая терапия НПВП оказалась неэффективной.

Участников исследования рандомизировали на три группы терапии – по 30 пациентов в каждой. Первая группа получала гранулированный нимесулид (Нимесил®) в саше в дозе 100 мг два раза в сутки, вторая – таблетированный нимесулид по аналогичной схеме, третья – диклофенак в дозе 75 мг два раза в сутки. Длительность терапии составила семь дней.

Оценка скорости наступления анальгетического эффекта в течение первых трех часов показала явное преимущество нимесулида в разных формах перед диклофенаком. При этом больные, принимавшие гранулированный нимесулид, отмечали снижение выраженности боли уже на 20-й минуте после приема первой дозы препарата.

Через семь дней приступ подагрического артрита был купирован у 24 (80%) больных, получавших нимесулид в форме гранул, у 11 (36%) – нимесулид в форме таблеток и четырех (13%) – диклофенак.

Безопасность

Применение НПВП связано с риском развития класс-специфических побочных эффектов [9], в первую очередь НПВП-гастропатий, патологий верхних отделов ЖКТ – эрозий, язв и гастроинтестинальных катастроф (кровотечений и перфораций).

Вероятность развития гастропатий у пациентов, получающих НПВП, возрастает более чем в четыре раза и составляет от 0,5 до 1,0 эпизода на 100 пациентов в год. Регулярно принимающие НПВП умирают от ЖКТ-кровотечений и перфорации язв в три-четыре раза чаще, чем не получающие препараты данной группы [35, 36].

В исследовании EVIDENCE [37], в котором оценивалась частота развития осложнений у 4144 больных, начавших применять НПВП по поводу ОА, РА или анкилозирующего спондилита, установлено, что частота развития неосложненных патологий ЖКТ составляет 18,5 на 100 пациентов в год, серьезных осложнений, в том числе кровотечений, – 0,7.

Риск НПВП-гастропатий может быть значительно снижен [2]. Необходимо учитывать, что данная патология в подавляющем большинстве случаев развивается у пациентов с язвенной болезнью в анамнезе, старше 65 лет и принимающих препараты, влияющие на свертывающую систему крови (низкие дозы аспирина, иные антиромбоцитарные препараты, прямые и непрямые антикоагулянты). Для профилактики развития указанного осложнения таким больным следует назначать более безопасные селективные ингибиторы ЦОГ-2 или ингибиторы протонной помпы. Это позволит снизить риск развития опасных осложнений на 40–60% [35, 36].

Терапия НПВП также ассоциируется с развитием осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы: дестабилизацией артериальной гипертензии, прогрессированием сердечной недостаточности и повышением риска сердечно-сосудистых катастроф (инфаркта миокарда и ишемического инсульта) [36, 38].

Результаты рандомизированных клинических исследований свидетельствуют, что по частоте сердечно-сосудистых осложнений не только не уступают, но и превосходят НПВП-

гастропатии. Так, в исследовании MEDAL 34 700 больных ОА или РА в течение полутора лет принимали селективный НПВП эторикоксиб в дозах 60 и 90 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут. Общая частота опасных ЖКТ-осложнений (язвы, кровотечения, перфорации) на фоне приема эторикоксиба составила 1,0%, диклофенака – 1,4%. На долю кровотечений и перфораций приходилось по 0,45%. При этом серьезные сердечно-сосудистые осложнения зафиксированы у 1,9% пациентов в обеих группах, цереброваскулярные – у 0,53 и 0,48% больных соответственно [39].

Подавляющее большинство сердечно-сосудистых катастроф на фоне приема НПВП отмечается у пациентов с диагностированными патологиями сердца, сахарным диабетом 2-го типа и высоким расчетным сердечно-сосудистым риском [36, 38].

... в отношении
желудочно-кишечного тракта

В отличие от других представителей НПВП нимесулид хорошо переносится [9]. Об этом свидетельствуют не только результаты российских и зарубежных исследований, но и данные клинической практики.

Изучение частоты ЖКТ-осложнений при использовании диклофенака (n = 3553), нимесулида (n = 3807) и ибупрофена (n = 1470) в реальной клинической практике [40] показало, что их суммарная частота при использовании нимесулида существенно меньше, чем при назначении диклофенака (12,1%), и не отличается от таковой ибупрофена (8,1 и 8,6% соответственно).

Анализ 10 608 сообщений о серьезных нежелательных реакциях вследствие терапии разными НПВП [41], полученных с 1988 по 2000 г., продемонстрировал, что нимесулид был причиной развития тех или иных осложнений со стороны ЖКТ в два раза реже, чем другие НПВП. Так, количество сообщений о развитии побочных эффектов на фоне терапии нимесулидом составило 10,4%, диклофенаком – 21,2%, кетопрофеном – 21,7%, пироксикамом – 18,6%.

Риск ЖКТ-кровотечений при использовании разных НПВП оценивался в большом эпидемиологи-



ческом исследовании [42]. Авторы исследования проанализировали 2813 эпизодов опасного ЖКТ-кровотечения. Контрольную группу составили 7193 пациента без ЖКТ-кровотечений. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Относительный риск ЖКТ-кровотечений для нимесулида составил 3,2, диклофенака – 3,7, мелоксикама – 5,7.

В России также активно изучалась безопасность нимесулида.

Так, в исследовании по безопасности гранулированного нимесулида (препарата Нимесил®) [43] оценивалась частота рецидивов НПВП-индуцированных язв на фоне приема нимесулида. Препарат назначали в дозе 200 мг/сут 20 пациентам, которые закончили курс лечения по поводу язвы или множественных (более десяти) эрозий желудка и/или двенадцатиперстной кишки, образовавшихся вследствие использования других НПВП. Контрольную группу составили 20 больных, которым после заживления НПВП-индуцированных язв и множественных эрозий был назначен диклофенак 100 мг/сут в виде ректальных свечей. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и основному заболеванию.

Через два месяца наблюдения рецидив язвы зафиксирован лишь у одного (5,6%) больного, принимавшего нимесулид, и у трети (33,3%) больных, применявших свечи с диклофенаком ($p < 0,05$).

В многоцентровом исследовании ПРИНЦИП, результаты которого были недавно опубликованы [44], продемонстрировано, что в реальной практике не только показатели безопасности лечения нимесулидом, но и частота развития таких неблагоприятных реакций, как диспепсия, периферические отеки и повышение артериального давления, сопоставимы с таковыми целекоксиба, мелоксикама, ацеклофенака и напроксена. Диспепсии при применении нимесулида фиксировались значительно

реже, чем при использовании диклофенака.

Как в зарубежной [45–47], так и в отечественной литературе [48, 49] активно обсуждается вопрос о гепатотоксичности нимесулида. Однако в европейском эпидемиологическом исследовании, включавшем около 400 тыс. пациентов, принимавших НПВП, не было отмечено существенных различий по данному показателю между нимесулидом и другими препаратами этой группы, например диклофенаком и ибупрофеном [47]. Оценка относительного риска развития острой печеночной недостаточности показала, что нимесулид менее опасен, чем парацетамол и ибупрофен, и сопоставим по степени риска с диклофенаком и кетопрофеном [50]. Данные российских исследований и анализ отечественной литературы не подтверждают высокой гепатотоксичности нимесулида [51, 52]. В настоящее время гепатотоксичность не признается особенностью нимесулида [3].

... в отношении сердечно-сосудистой системы

Обширное популяционное исследование, проведенное в Финляндии (33 309 эпизодов острого инфаркта миокарда, контроль – 138 949 лиц без инфаркта миокарда), показало, что на фоне приема нимесулида риск сердечно-сосудистых катастроф не выше, чем при использовании мелоксикама, набуметона и этодолака, коксибов и неселективных НПВП [53].

По нашим данным, у больных подагрой, в том числе страдающих артериальной гипертензией, при использовании нимесулида не наблюдается значимого повышения артериального давления [54].

Результаты ряда клинических исследований свидетельствуют, что у пациентов с ОА и артериальной гипертензией, принимавших нимесулид, показатели системной гемодина-

мики и эндотелиальной функции сопоставимы с исходными значениями. Это обосновывает целесообразность применения данного препарата в комплексном лечении больных ОА, страдающих эссенциальной артериальной гипертензией [55, 56].

Недавно опубликованные результаты наблюдения за 511 989 пациентами 65 лет и старше, у которых с 2008 по 2011 г. были диагностированы сердечно-сосудистые заболевания, свидетельствуют, что частота регулярного применения НПВП в данной когорте варьируется от 20,8 до 47,8% в зависимости от региона (преимущественно для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата) [57]. Наиболее часто применяется нимесулид (9,6%), реже диклофенак (7,5%), коксибы получают только 3,8% пациентов. Однако при оценке среднего ежедневного потребления препаратов лидируют нимесулид и коксибы. Полученные данные являются дополнительным подтверждением высокой безопасности нимесулида, в том числе у пожилых больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

Заключение

При выборе препарата из группы НПВП, особенно пожилым пациентам с коморбидными состояниями, необходимо, во-первых, оценить анальгетический и противовоспалительный потенциал препарата, во-вторых, его безопасность, в том числе сердечно-сосудистую. В этом отношении нимесулид представляет золотую середину класса НПВП. Дополнительным фактором, влияющим на выбор препарата, несомненно, должно стать наличие большого отечественного и международного опыта применения, а также прогрессивных лекарственных форм (Нимесил®), обеспечивающих удобство применения и высокую биодоступность. ☺

Литература

1. McGettigan P., Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-,

middle-, and high-income countries // PLoS Med. 2013. Vol. 10. № 2. ID e1001388.

2. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. 2015. № 1. С. 4–23.



3. *Карамеев А.Е.* Нестероидные противовоспалительные препараты в современной клинической практике: «за» больше, чем «против» // Современная ревматология. 2008. № 1. С. 70–78.
4. *Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Rannou F., Cooper C.* Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys // *Semin. Arthritis Rheum.* 2016. Vol. 45. № 4. Suppl. P. S22–27.
5. *Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M. et al.* Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: A clinical practice guideline from the American College of Physicians // *Ann. Intern. Med.* 2017. Vol. 166. № 7. P. 514–530.
6. *McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al.* OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2014. Vol. 22. № 3. P. 363–388.
7. *Chou R., Helfand M., Peterson K. et al.* Comparative effectiveness and safety of analgesics for osteoarthritis // www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=7%09Chou+R%2C+Helfand+M%2C+Peterson+K%2C+et.al.+Comparative+effectiveness+and+safety.
8. *Roberts E., Delgado Nunes V., Buckner S. et al.* Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies // *Ann. Rheum. Dis.* 2016. Vol. 75. № 3. P. 552–559.
9. *Лучихина Е.Л.* Нимесулид при ревматоидном артрите // Современная ревматология. 2015. № 2. С. 75–82.
10. *Ziegler S., Huscher D., Karberg K. et al.* Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997–2007: results from the National Database of the German Collaborative arthritis Centers // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. № 10. P. 1803–1808.
11. *Schmidt M., Lamberts M., Olsen A.M. et al.* Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2016. Vol. 2. № 2. P. 108–118.
12. Public CHMP Assessment report for medicinal products containing non-selective non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) // www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054344.pdf.
13. *Bhala N., Emberson J., Merhi A. et al.* Vascular and upper gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials // *Lancet.* 2013. Vol. 382. № 9894. P. 769–779.
14. *McGettigan P., Henry D.* Cardiovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies // *PLoS Med.* 2011. Vol. 8. № 9. ID e1001098.
15. *Andersohn F., Schade R., Suissa S., Garbe E.* Cyclooxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of ischemic stroke: a nested case-control study // *Stroke.* 2006. Vol. 37. № 7. P. 1725–1730.
16. *Wilson N., Sanchez-Riera L., Morros R. et al.* Drug utilization in patients with OA: a population-based study // *Rheumatology (Oxford).* 2015. Vol. 54. № 5. P. 860–867.
17. *Rainsford K.* Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus // *Curr. Med. Res. Opin.* 2006. Vol. 22. № 6. P. 1161–1170.
18. *Rainsford K.D.* Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclooxygenase-2 NSAID, nimesulide // *Inflammopharmacology.* 2006. Vol. 14. № 3–4. P. 120–137.
19. *Bunczak-Reeh M.A., Hargreaves K.M.* Effect of inflammation on the delivery of drugs to dental pulp // *J. Endod.* 1998. Vol. 24. № 12. P. 822–824.
20. *Насонова Е.Л.* Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные // *Русский медицинский журнал.* 2001. № 15. С. 636.
21. *Bennett A.* Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases // *Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors / ed. J.R. Vein, R.M. Botting, 2003.*
22. *Bree F., Nguyen P., Urien S. et al.* Nimesulid binding to components within blood // *Drugs.* 1993. Vol. 46. № 1. P. 83–90.
23. *Bernareggi A.* Clinical pharmacokinetics of nimesulide // *Clin. Pharm.* 1998. Vol. 35. № 4. P. 247–274.
24. *Ильина А.Е., Барскова В.Г., Кудяева Ф.М.* Применение нимесулида в ревматологии // Современная ревматология. 2008. № 3. С. 63–66.
25. *Pelletier J.P., Mineau F., Fernandes J. et al.* Two NSAIDs, nimesulide and naproxen, can reduce the synthesis of urokinase and IL-6 while increasing PAI-1, in human OA synovial fibroblasts // *Clin. Exp. Rheumatol.* 1997. Vol. 15. № 4. P. 393–398.
26. *Barracchini A., Franceschini N., Amicosante G. et al.* Can non-steroidal anti-inflammatory drugs act as metalloproteinase modulators? An in vitro study of inhibition of collagenase activity // *J. Pharm. Pharmacol.* 1998. Vol. 50. № 12. P. 1417–1423.
27. *Pulkkinen M.O.* Nimesulide in dysmenorrhea // *Drugs.* 1993. Vol. 46. № 1. P. 129–133.
28. *Wober W.* Comparative efficacy and safety of nimesulide and diclofenac in patients with acute shoulder, and a meta-analysis of controlled studies with nimesulide // *Rheumatology (Oxford).* 1999. Vol. 38. Suppl. 1. P. 33–38.
29. *Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L., Vuorela H.* Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen // *Spine (Phila Pa 1976).* 2000. Vol. 25. № 12. P. 1579–1585.
30. *Карамеев А.Е., Карамеев Д.Е., Лучихина Е.Л. и др.* Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите // *Русский медицинский журнал.* 2006. № 16. P. 24–29.
31. *Балабанова Р.М.* Эффективность и переносимость Нимесила – растворимой формы нимесулида – при ревматоидном артрите (предварительные результаты) // *Научно-практическая ревматология.* 2002. № 1. С. 60–61.
32. *Якунина И.А., Барскова В.Г., Насонова В.А.* Опыт применения Нимесила в лечении подагрического артрита // *Русский медицинский журнал.* 2005. № 8. С. 552.
33. *Барскова В.Г., Насонова В.А., Якунина И.А.* Применение Нимесила при подагрическом артрите // *Терапевтический архив.* 2003. № 5. С. 60–64.
34. *Кудяева Ф.М., Елисеев М.С., Барскова В.Г. и др.* Сравнение скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов различных форм нимесулида и диклофенака натрия при подагрическом артрите // *Терапевтический архив.* 2007. № 5. С. 35–40.
35. *Goldstein J.L., Cryer B.* Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies // *Drug Healthc. Patient Saf.* 2015. Vol. 22. № 7. P. 31–41.



36. *Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F.* Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications // *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2013. Vol. 16. № 5. P. 821–847.
37. *Lanas A., Boers M., Nuevo J.* Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: the EVIDENCE study of European routine practice // *Ann. Rheum. Dis.* 2015. Vol. 74. № 4. P. 675–681.
38. *Burmester G., Lanas A., Biasucci L. et al.* The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70. № 5. P. 818–822.
39. *Cannon C., Curtis S., FitzGerald G. et al.* Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Longterm (MEDAL) programme: a randomized comparison // *Lancet.* 2006. Vol. 368. № 9549. P. 1771–1781.
40. *Bradbury F.* How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice // *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2004. Vol. 144. P. 27–32.
41. *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.
42. *Laporte J.R., 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.
43. *Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.* Гастродуоденальная переносимость нимесулида (НИМЕСИЛ, Berlin Chemie) у больных с язвенным анамнезом: первое проспективное исследование безопасности селективных ЦОГ-2-ингибиторов у больных с высоким риском развития НПВП-индуцированных гастропатий // *Научно-практическая ревматология.* 2003. № 1. С. 45–48.
44. *Каратеев А.Е., Лиля А.М., Чурюканов М.В. и др.* Оценка эффективности алгоритма назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), основанного на анализе факторов риска лекарственных осложнений, в реальной клинической практике. Результаты всероссийского проекта «ПРИНЦИП» (Применение Рекомендаций по Использованию НПВП: Целенаправленное Изменение Практики) // *Научно-практическая ревматология.* 2017. Т. 55. № 5. С. 485–492.
45. *Boelsterli U.A.* Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulid // *Drug Saf.* 2002. Vol. 25. № 9. P. 633–648.
46. *Andrade R., Lucena M., Fernandez M. et al.* Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period // *Gastroenterology.* 2005. Vol. 129. № 2. P. 512–521.
47. *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.
48. *Каратеев А.Е., Барскова В.Г.* Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка // *Consilium Medicum.* 2007. № 2. С. 60–64.
49. *Барскова В.Г.* Нимесулид, иллюзии, аллюзии, реальность в мире доказательной и практической медицины // *Современная ревматология.* 2010. № 3. С. 80–84.
50. *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 casepopulation SALT study // *Drug Saf.* 2013. Vol. 36. № 2. P. 135–144.
51. *Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б.* Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нимесулида в реальной клинической практике // *Русский медицинский журнал.* 2009. № 21. С. 1466–1472.
52. *Каратеев А.Е.* Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний // *Consilium Medicum.* 2011. № 9. С. 89–95.
53. *Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Veslainen R. et al.* NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a national case-control study from Finland // *Eur. Heart.* 2006. Vol. 27. № 14. P. 1657–1663.
54. *Барскова В.Г., Насонова В.А., Цапина Т.Н. и др.* Эффективность и безопасность применения Нимесила при подагрическом артрите // *Клиническая медицина.* 2004. Т. 82. № 12. P. 49–54.
55. *Aw T.J., Haas S.J., Liew D., Krum H.* Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165. № 5. P. 490–496.
56. *Егоров И.В., Цурко В.В.* Особенности лечения суставного синдрома у лиц пожилого возраста с артериальной гипертензией // *Современная ревматология.* 2008. № 4. С. 52–54.
57. *Roberto G., Bartolini C., Rea F. et al.* NSAIDs utilization for musculoskeletal indications in elderly patients with cerebro/cardiovascular disease // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2018. Vol. 74. № 5. P. 637–643.

Ревматология

Selection of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug for Symptomatic Therapy of Rheumatic Diseases: Focus on Nimesulide

D.E. Karateev, E.L. Luchikhina, A.R. Tangieva

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)

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

Nimesulide is the golden mean of a class of non-steroidal anti-inflammatory drugs. That is why it is the favored one in the arsenal of rheumatologists, therapists, family doctors and doctors of other specialties. The drug combines high analgesic and anti-inflammatory potential together with a good safety profile. Besides, it is represented by different dosage forms.

Key words: rheumatic diseases, symptomatic therapy, non-steroidal anti-inflammatory drugs, safety, nimesulide, Nimesil



Современные возможности контроля гиперурикемии при подагре

Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина

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

Гиперурикемия является одним из важнейших патогенетических механизмов и проявлений подагры. Поэтому ее коррекция считается неотъемлемой составляющей успеха в лечении подагры.

Основная цель антигиперурикемической терапии – достижение сывороточного уровня мочевой кислоты менее 360 мкмоль/л.

Это позволяет снизить накопление уратов, размер тофусов и, как следствие, частоту приступов подагры.

Препаратами первой линии по-прежнему остаются ингибиторы ксантиноксидазы. Наиболее широко применяемым препаратом данной группы является аллопуринол. Однако его использование может быть ограничено по ряду причин.

Альтернативой может стать фебуксостат.

В статье рассмотрены преимущества фебуксостата, представлены данные его эффективности и безопасности.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, уратснижающая терапия, фебуксостат, Аденоурик

Последние годы отмечается повышенный интерес к изучению подагры. В первую очередь это обусловлено высокой медико-социальной значимостью заболевания. Подагра считается наиболее частой причиной развития артрита [1]. Число больных увеличивается из года в год [2], особенно в развитых странах. Так, согласно эпидемиологическим исследованиям, проведенным в Великобритании [3–5], с 1975 по 1993 г. распространенность подагры возросла с 2,6 до 9,5 случая на 1000 населения.

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в разных органах и тканях, а также развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [6, 7].

Мочевая кислота является конечным продуктом пуринового обмена. Она образуется в результате цепочки превращений: гипоксантин – ксантин – мочевая кислота.

Накопление кристаллов мочевой кислоты приводит к клиническому дебюту болезни – острому подагрическому приступу. Это происходит тогда, когда кристаллы уратов осаждаются в синовиальной жидкости.

В синовиальной жидкости кристаллы фагоцитируются нейтрофилами, вследствие чего активируются содержащие NALP3 (криопирин) инфламмосомы [8] и во внеклеточную среду высвобождается интерлейкин 1-бета. В результате развивается воспалительный процесс, для которого характерны сильная боль, покраснение, гипертермия и припухлость [9]. В связи с тем что гиперурикемия – один из важнейших патогенети-

ческих механизмов и проявлений подагры, ее коррекция считается неотъемлемой составляющей успеха в лечении подагры [7, 10].

Антигиперурикемическая (уратснижающая) терапия проводится с целью достижения целевого сывороточного уровня мочевой кислоты менее 360 мкмоль/л (для больных тяжелой тофусной подагрой – менее 300 мкмоль/л). Благодаря этому уменьшаются накопление уратов, размер тофусов и, как следствие, сокращается частота приступов подагры [7]. Эффект уратснижающей терапии очевиден в отношении лабораторных параметров, но не в отношении клинических показателей. Последние сложнее поддаются оценке. Согласно результатам одного из последних крупных обзоров, посвященных терапии подагры, уратснижающая терапия уменьшает риск развития острого подагрического артрита с достаточной степенью доказательности только через год от ее начала и не влияет на риск развития приступов подагры в первые шесть месяцев (табл. 1) [11–21]. В значительной степени это объясняется тем, что снижение уровня мочевой кислоты после приступа может происходить самостоятельно, а применение уратснижающих препаратов способно активировать выход кристаллов мочевой кислоты из депо с последующим обострением.

Длительный прием антигиперурикемических препаратов связан с риском развития нежелательных реакций (НР) и, следовательно, дополнительными расходами на лечение. Поэтому при рецидивирующих приступах эксперты Американского колледжа терапевтов [22] рекомендуют назначать уратснижающую терапию с осторожностью.



Тем не менее в большинстве рекомендаций указывается, что уратснижающая терапия относится к важным методам лечения [7, 10, 23]. Таковая является обязательной при упорном рецидивирующем течении заболевания, особенно при тофусной форме, поскольку может эффективно и радикально изменить прогноз даже в самых тяжелых случаях [24]. В настоящее время существует несколько антигиперурикемических препаратов (по данным Государственного реестра лекарственных средств) (табл. 2). Однако на российском фармацевтическом рынке пока не представлены урикозурические препараты, повышающие выведение мочевой кислоты почками, и препараты уриказы (уратоксидазы), катализирующие процесс окисления мочевой кислоты до аллантаина. Несомненно, это ограничивает возможности применения персонализированного подхода к лечению. Препаратами первой линии при подагре по-прежнему остаются инги-

биторы ксантиноксидазы вследствие высокой эффективности, способности полностью контролировать течение заболевания, улучшать качество жизни пациентов, относительно доступной стоимости [7, 10, 24, 25]. Наиболее широко применяемым препаратом данной группы является аллопуринол. Опыт его использования при подагре насчитывает несколько десятилетий (зарегистрирован в 1966 г. в США) [26]. Однако применение аллопуринола может быть ограничено по ряду причин: низкий процент достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке при назначении малых доз, высокий риск неэффективности при клинически значимом уменьшении скорости клубочковой фильтрации, низкая приверженность терапии [24, 27–29]. Приблизительно 5% пациентов не переносят аллопуринол [30]. Кроме того, такая терапия ассоциируется с риском развития редких, тяжелых и потенциально опасных для

жизни НР, в частности синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу с летальностью до 25% [31]. Особенно высок риск развития тяжелых НР у пациентов с нарушением функции почек [32]. Немаловажную роль в этом играет стартовая доза препарата [33]. В связи со сказанным выше особого внимания заслуживает препарат фебуксостат – селективный ингибитор ксантиноксидазы (в России зарегистрирован под двумя торговыми марками – Аденирик [34] (компания «Берлин-Хеми/А. Менарини», Германия) и Азурик [35] (АО «Фармацевтическое предприятие „Оболенское“»)). Фебуксостат – производное 2-арилтиазола. Это сильный селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы. Селективное ингибирование ксантиноксидазы (как окисленной, так и восстановленной формы) приводит к снижению концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Фебуксостат был произведен японской фармацевтической компани-

Таблица 1. Обзор основных положений по ведению больных подагрой

Положение	Обоснование [11–19]	Степень достоверности данных по системе GRADE [20, 21]
Колхицин уменьшает боль при подагрическом артрите	Два плацебоконтролируемых РКИ	Высокая
Эффективность низких доз колхицина сопоставима с эффективностью высоких доз, при меньшей частоте и выраженности НР	Одно сравнительное РКИ	Умеренная
НПВП уменьшают боль при подагрическом артрите	Одно плацебоконтролируемое РКИ и два высококачественных наблюдательных исследования	Высокая
НПВП не различаются по эффективности	16 сравнительных РКИ при разных состояниях	Умеренная
Системные глюкокортикостероиды уменьшают боль при подагрическом артрите	Шесть сравнительных РКИ	Высокая
Уратснижающая терапия не уменьшает риск развития острого подагрического артрита в первые шесть месяцев	Два плацебоконтролируемых РКИ	Высокая
Уратснижающая терапия снижает сывороточный уровень мочевой кислоты	Четыре плацебоконтролируемых РКИ	Высокая
Уратснижающая терапия уменьшает риск острого подагрического артрита через год	Одно РКИ и одно открытое продолжительное исследование	Умеренная
При инициации уратснижающей терапии профилактический прием колхицина или НПВП снижает риск обострения подагрического артрита	Одно плацебоконтролируемое РКИ и три высококачественных наблюдательных исследования	Высокая
При инициации уратснижающей терапии длительный прием колхицина или НПВП более эффективен, чем кратковременный, в отношении сокращения риска обострений подагрического артрита	Одно плацебоконтролируемое РКИ и три не прямых сравнительных РКИ	Умеренная
Мониторинг сывороточных уровней мочевой кислоты улучшает исход подагры	Прямые сравнительные исследования отсутствуют	Недостаточная
Достижение целевого уровня мочевой кислоты снижает риск приступов подагрического артрита	Одно наблюдательное исследование, РКИ отсутствуют	Низкая

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.



ей Тејјіп в 1996 г. [38], зарегистрирован в Евросоюзе в 2008 г. [39], в США – в 2009 г. [40], в Российской Федерации – в 2016 г. [41].

По фармакодинамическим характеристикам фебуксостат существенно отличается от аллопуринола [36, 37]. Он подавляет две формы ксантиноксидазы, и это действие более стойкое

и сильное, в том числе за счет образования высокоаффинных связей. Препарат обладает высокой селективностью – в терапевтических концентрациях не ингибирует другие ферменты, участвующие в метаболизме пуринов или пиримидинов. Речь, в частности, идет о гуаниндезаминазе, гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазе,

оротат-фосфорибозилтрансферазе, оротидин-монофосфатдекарбоксилазе или пурин-нуклеозидфосфорилазе. При подагре препарат назначается перорально в дозе 80 мг/сут, при необходимости она может быть увеличена до 120 мг/сут.

Высокая эффективность фебуксостата доказана в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и открытых наблюдениях. Результаты четырех больших исследований продемонстрировали его эффективность при подагре – РКИ FАСТ [16], РКИ АРЕХ [17], открытое исследование EXCEL – продленная фаза исследований FАСТ и АРЕХ [18], РКИ CONFIRMS [19]. Описание исследований и их результаты представлены в табл. 3. Во всех исследованиях фебуксостат в стандартной дозе 80 мг по эффективности был сопоставим или превосходил аллопуринол в дозе 300 мг. Частота НР и серьезных НР на фоне такой терапии была одинаковой. Аналогичный результат получен в 2014 г. в РКИ продолжительностью 28 недель. В исследовании сравнивали эффективность, а также безопасность фебуксостата и аллопуринола у пациентов с гиперурикемией и подагрой [42].

Результаты постмаркетинговых исследований подтвердили результаты РКИ. Наблюдение за 374 пожилыми пациентами (старше 65 лет) с гипер-

Таблица 2. Основные уратснижающие препараты, применяемые при подагре

Препарат	Фармакотерапевтическая группа	Механизм действия	Регистрация в Российской Федерации
Аллопуринол	Противоподагрическое средство	Структурный аналог гипоксантина, ингибитор ксантиноксидазы	+
Фебуксостат	Противоподагрическое средство	Селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы	+
Топироксостат	Противоподагрическое средство	Селективный ингибитор ксантиноксидазы	-
Пробенецид	Урикозурический препарат	Влияет на белки-транспортёры органических анионов, как следствие, подавляется реабсорбция мочевой кислоты в почечных канальцах и усиливается ее выведение	-
Бензбромарон	Урикозурический препарат	Подавляет синтез пуринов. Подавляет реабсорбцию мочевой кислоты в почечных канальцах и таким образом усиливает ее выведение	-
Лезинурад	Урикозурический препарат	Селективно ингибирует белки-транспортёры URAT1 и OAT4, что приводит к подавлению реабсорбции мочевой кислоты в почечных канальцах и усилению ее выведения	-
Пеглотиказа	Рекомбинантная уриказа (уратоксидаза)	Уриказа катализирует процесс окисления мочевой кислоты до аллантаина	-

Таблица 3. Основные исследования по уратснижающей терапии с применением фебуксостата у пациентов с подагрой

Исследование	Характеристика группы пациентов	Препараты сравнения, длительность лечения	Результаты	
			эффективность	безопасность
FАСТ (2005) [16]	n = 760, средний возраст – 52 года, уровень мочевой кислоты – 583,0 ± 9,8 мкмоль/л	Аллопуринол 300 мг/сут и фебуксостат 80–120 мг/сут, 52 недели	В группе фебуксостата 80 мг целевых значений мочевой кислоты достигали чаще, чем в группе аллопуринола 300 мг/сут (53 и 21% соответственно)	Группы не различались по частоте НР и серьезных НР
АРЕХ (2008) [17]	n = 1072, средний возраст – 52 года, уровень мочевой кислоты – 583,0 ± 9,8 мкмоль/л	Плацебо, аллопуринол 300 мг/сут и фебуксостат 80–240 мг/сут, 28 недель	Оба препарата оказались эффективнее плацебо. В группе фебуксостата 80 мг целевых значений мочевой кислоты достигали чаще, чем в группе аллопуринола 300 мг/сут (76 и 41% соответственно)	Группы не различались по частоте НР и серьезных НР
EXCEL* (2009) [18]	n = 1086, средний возраст – 51 год, уровень мочевой кислоты – 583,0 ± 9,8 мкмоль/л	Аллопуринол 100–300 мг/сут и фебуксостат 80–120 мг/сут, 40 месяцев	Оба препарата при длительном применении способствовали достижению и поддержанию целевого уровня мочевой кислоты при сокращении частоты приступов подагры. Последние были сведены практически к нулю через 32 месяца наблюдения	-
CONFIRMS (2010) [19]	n = 2268, средний возраст – 53 года, уровень мочевой кислоты – 571,0 ± 9,6 мкмоль/л	Аллопуринол 200–300 мг/сут и фебуксостат 40–80 мг/сут, шесть месяцев	В группе фебуксостата 80 мг целевых значений мочевой кислоты достигали чаще, чем в группе аллопуринола 300 мг/сут (67 и 42% соответственно)	Группы не различались по частоте НР и серьезных НР

* Открытая фаза исследований FАСТ и АРЕХ.



урикемией свидетельствовало, что фебуксостат в стандартных дозах снижает уровень мочевой кислоты лучше, чем аллопуринол [43].

Согласно результатам многоцентрового исследования, проведенного в Германии (включало 5592 пациентов с подагрой), лечение фебуксостатом в течение четырех недель способствовало достоверному уменьшению уровня мочевой кислоты. Кроме того, 67% пациентов достигли целевых значений показателя [44]. Препарат хорошо переносился как в дозе 80 мг, так и в дозе 120 мг.

В отечественной литературе описаны случаи успешного лечения фебуксостатом тяжелых пациентов при неэффективности других методов терапии [24]. Специалисты Национального института здравоохранения и кли-

нического совершенствования Великобритании пришли к заключению, что фебуксостат имеет более высокое соотношение «цена/качество» по сравнению с аллопуринолом, поэтому рекомендовали фебуксостат в качестве препарата второй линии уратснижающей терапии [45].

Анализ данных о применении фебуксостата в клинической практике позволил выявить потенциальные проблемы такой терапии. Так, 15 ноября 2017 г. было опубликовано предупреждение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США о небезопасности такой терапии у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий (в анамнезе инфаркт, инсульт, застойная сердечная недостаточность)

[46, 47]. В то же время большинство клинических наблюдений свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности фебуксостата. Даже обсуждается возможность применения высоких доз [48].

В заключение необходимо отметить, что фебуксостат, несомненно, эффективен в качестве уратснижающего средства как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. По эффективности он превосходит аллопуринол в стандартной дозе. При длительном использовании фебуксостат оказывает влияние на тофусы и частоту обострений подагрического артрита. При умеренной почечной недостаточности коррекции дозы фебуксостата не требуется. Это обуславливает возможность его применения у значительной части пациентов с подагрой [30].

Литература

- Roddy E., Doherty M. Epidemiology of gout // *Arthritis Res. Ther.* 2010. Vol. 12. № 6. ID 223.
- Максудова А.Н., Халфина Т.Н., Митрофанова Е.И. Современные аспекты терапии подагры: опыт применения десенсибилизирующей терапии у пациента с хронической тофусной подагрой // *Практическая медицина.* 2011. № 1 (48). С. 163–165.
- Currie W. Prevalence and incidence of the diagnosis of gout in Great Britain // *Ann. Rheum. Dis.* 1979. Vol. 38. № 2. P. 101–106.
- Steven M. Prevalence of chronic arthritis in four geographical areas of the Scottish Highlands // *Ann. Rheum. Dis.* 1992. Vol. 51. № 2. P. 186–194.
- Harris C., Lloyd D., Lewis J. The prevalence and prophylaxis of gout in England // *J. Clin. Epidemiol.* 1995. Vol. 48. № 9. P. 1153–1158.
- 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.
- Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
- Martinon F., Petrilli V., Mayor A. et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome // *Nature.* 2006. Vol. 440. № 7081. P. 237–241.
- Wertheimer A., Morlock R., Becker M. A revised estimate of the burden of illness of gout // *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 2013. Vol. 75. P. 1–4.
- Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76. № 1. P. 29–42.
- Shekelle P.G., Newberry S.J., FitzGerald J.D. et al. Management of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline // *Ann. Intern. Med.* 2017. Vol. 166. № 1. P. 37–51.
- Janssens H.J., Lucassen P.L., Van de Laar F.A. et al. Systemic corticosteroids for acute gout // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. Vol. 2. CD005521.
- Van Echteld I., Wechalekar M.D., Schlesinger N. et al. Colchicine for acute gout // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 8. CD006190.
- Van Durme C.M., Wechalekar M.D., Buchbinder R. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for acute gout // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 8. CD010120.
- Khanna P.P., Gladue H.S., Singh M.K. et al. Treatment of acute gout: a systematic review // *Semin. Arthritis Rheum.* 2014. Vol. 44. № 1. P. 31–38.
- Becker M.A., Schumacher H.R. Jr., Wortmann R.L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. № 23. P. 2450–2461.
- Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial // *Arthritis Rheum.* 2008. Vol. 59. № 11. P. 1540–1548.
- Becker M.A., Schumacher H.R., MacDonald P.A. et al. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout // *J. Rheumatol.* 2009. Vol. 36. № 6. P. 1273–1282.
- Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L.R. et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial // *Arthritis Res. Ther.* 2010. Vol. 12. № 2. P. R63.
- Qaseem A., Snow V., Owens D.K., Shekelle P., *Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians.* The development of clinical practice guidelines and guidance statements of the American College of Physicians: summary of methods // *Ann. Intern. Med.* 2010. Vol. 153. № 3. P. 194–199.
- Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews. Agency for Healthcare Research and Quality, 2014.



22. Qaseem A., Harris R.P., Forciea M.A. et al. Management of acute and recurrent gout: A clinical practice guideline from the American College of Physicians // Ann. Intern. Med. 2017. Vol. 166. № 1. P. 58–68.
23. Jordan K., Cameron J., Snaith M. et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout // Rheumatology (Oxford). 2007. Vol. 46. № 8. P. 1372–1374.
24. Елисеев М.С., Шаяхметова Р.У. Опыт применения фебуксостата у пациента с тяжелой инвалидизирующей подагрой // Современная ревматология. 2017. Т. 11. № 3. С. 81–84.
25. Harrold L.R., Andrade S.E., Briesacher B.A. et al. Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2012. Vol. 64. № 10. P. 1431–1446.
26. en.wikipedia.org/wiki/Allopurinol.
27. Riedel A.A., Nelson M., Joseph-Ridge N. et al. Compliance with allopurinol therapy among managed care enrollees with gout: a retrospective analysis of administrative claims // J. Rheumatol. 2004. Vol. 31. № 8. P. 1575–1581.
28. Stamp L., Merriman T., Barclay M. et al. Impaired response or insufficient dosage? Examining the potential causes of 'inadequate response' to allopurinol in the treatment of gout // Semin. Arthritis Rheum. 2014. Vol. 44. № 2. P. 170–174.
29. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Денисов И.С. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения) // Терапевтический архив. 2015. Т. 87. № 5. С. 10–15.
30. Waller A., Jordan K.M. Use of febuxostat in the management of gout in the United Kingdom // Ther. Adv. Musculoskel. Dis. 2017. Vol. 9. № 2. P. 55–64.
31. Arellano F., Sacristan J. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review // Ann. Pharmacother. 1993. Vol. 27. № 3. P. 337–343.
32. Hande K., Noone R., Stone W. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency // Am. J. Med. 1984. Vol. 76. № 1. P. 47–56.
33. Stamp L., Taylor W., Jones P. et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol // Arthritis Rheum. 2012. Vol. 64. № 8. P. 2529–2536.
34. grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2dd9731d-bdab-49fd-9754-c89228408562&t=.
35. grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4cf09a4d-e617-4c59-b780-97c210cd2c36&t=.
36. Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Насонов Е.Л. Фебуксостат – новый препарат в терапии подагры // Научно-практическая ревматология. 2011. № 2. С. 52–58.
37. Zhao L., Takano Y., Horiuchi H. Effect of febuxostat, a novel non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase (NP-SIXO), on enzymes in purine and pyrimidine metabolism pathway // Arthritis Rheum. 2003. Vol. 48. Suppl. 9. P. 531.
38. www.teijin-pharma.com/project/story01.html.
39. en.wikipedia.org/wiki/Febuxostat.
40. health.usnews.com/health-news/family-health/pain/articles/2009/02/16/uloric-approved-for-gout.
41. grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1ba0bdfc-5946-4d25-bc3e-ef83c691c286&t=.
42. Huang X., Du H., Gu J. et al. An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat in Chinese patients with gout and hyperuricemia // Int. J. Rheum. Dis. 2014. Vol. 17. № 6. P. 679–686.
43. Jackson R.L., Hunt B., MacDonald P.A. The efficacy and safety of febuxostat for urate lowering in gout patients ≥ 65 years of age // BMC Geriatr. 2012. Vol. 12. ID 11.
44. Tausche A.K., Reuss-Borst M., Koch U. Urate lowering therapy with febuxostat in daily practice – a multicentre, open-label, prospective observational study // Int. J. Rheumatol. 2014. Vol. 2014. ID 123105.
45. www.nice.org.uk/guidance/TA164.
46. www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm585281.htm.
47. White W.B., Saag K.G., Becker M.A. et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 378. № 13. P. 1200–1210.
48. Abeles A.M. Advances in urate-lowering therapy: time to revisit high-dose febuxostat // Am. J. Ther. 2017. Vol. 24. № 3. P. e241–e242.

Modern Possibilities of Control of Hyperuricemia in Gout

D.E. Karateev, E.L. Luchikhina

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)

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

Hyperuricemia is one of the most important pathogenetic mechanisms and manifestations of gout. Therefore, its correction is considered to be an integral part of success in the treatment of gout.

The main goal of antihyperuricemic therapy is to achieve a serum uric acid level less than 360 $\mu\text{mol/l}$. This reduces the accumulation of urates, the size of the tophus and, as a result, the frequency of gout attacks. Xanthine oxidase inhibitors are still the first-line drugs in gout. The most widely used drug in this group is allopurinol. However, its use may be restricted for a number of reasons. Febuxostat can be used as an alternative variant. The article describes the advantages of febuxostat and presents data on efficiency and safety.

Key words: gout, hyperuricemia, urate-lowering therapy, febuxostat, Adenuric



ПЕРВЫЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ

Москва / 23–28 сентября / 2018

- Конгресс Российской ассоциации терапевтических радиационных онкологов (РАТРО)
- Школа ESTRO (EUROPEAN SOCIETY FOR RADIOTHERAPY & ONCOLOGY)
- III Международные чтения памяти А.Ф. Цыбы «Современные технологии в ядерной медицине: диагностика и лечение»
- Конгресс по раку молочной железы
- Конгресс по онкоортопедии
- Конгресс по торакоабдоминальной онкохирургии
- Конгресс по эндоваскулярной хирургии
- Конгресс «Вопросы патоморфологии»
- Конгресс организаторов здравоохранения в онкологии
- VII Всероссийский конгресс «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика»
- Конгресс по эндоскопической хирургии
- Конгресс по нейроонкологии
- Конгресс «Сестринское дело»

Организаторы



Технический организатор



По вопросам участия обращайтесь: Юлия Пешкова, тел. +7 (495) 646-01-55, доб. 146

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

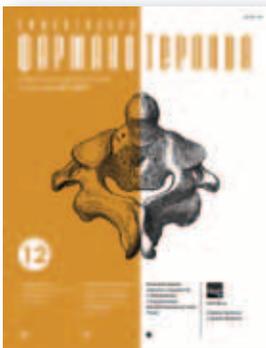
Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для **ВРАЧЕЙ** различных специальностей, **ПРОВИЗОРОВ** и **ФАРМАЦЕВТОВ**. Мы работаем **ПО ВСЕЙ РОССИИ!**

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

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

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

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



Журнал для провизоров и фармацевтов



Журнал для организаторов здравоохранения



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
23–25 октября 2018 года состоится

XVII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей.

Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетических заболеваний, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экзопатологии. Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: конференция «Таболинские чтения» и конкурс молодых ученых по специальностям «педиатрия» и «стоматология» с вручением дипломов.

На конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологически активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и включает мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, круглые столы, сессии «вопрос – ответ» и клинические разборы. По завершении проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. Пирогова

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. Вельтищева

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ

АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ

ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ

НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ

ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ

СОЮЗ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ

РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН

Прием тезисов до 20 июня 2018 года

2018

Москва, 23–25 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XVII Российского конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел. +7 (926) 525-16-82, e-mail: congress@pedklin.ru, www.congress2018.pedklin.ru



IV МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ

17–19 октября 2018 года

ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ В ПЕДИАТРИИ

Организаторы

- Департамент здравоохранения города Москвы
- ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»

В рамках съезда пройдет представление педиатрических лечебно-профилактических учреждений:

- детских больниц (стационары)
- детских поликлиник
- диспансеров
- детских отделений родильных домов
- детских санаториев

Основные темы научной программы

Модернизация здравоохранения 2011–2014 гг. – достижения и перспективы. Новые возможности специализированной медицинской помощи детям и подросткам Москвы.

Персонализированная помощь детям с хроническими, орфанными и другими редкими заболеваниями:

- ревматологические заболевания
- нарушение фосфорно-кальциевого обмена у детей
- метаболические заболевания у детей
- орфанные и другие редкие заболевания в педиатрии
- задержка физического развития у детей
- заболевания легких у детей и подростков
- клиническое значение пропедевтических основ детской кардиологии в работе педиатра
- медико-социальная экспертиза при хронических заболеваниях у детей
- трудный диагноз в педиатрии
- перинатальная специализированная помощь
- репродуктивное здоровье детей и подростков
- патология желудочно-кишечного тракта у детей
- паллиативная медицинская помощь детям и подросткам

Место проведения: здание правительства Москвы, Новый Арбат, д. 36

Подробности на сайте: www.pediatr-mos.ru

Технический организатор

Организационно-технические вопросы,
участие в выставочной экспозиции

KST ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, 57
телефон/факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro

Научный комитет

По вопросам участия в научной программе
Петрайкина Елена Ефимовна
Москва, 4-й Добрынинский переулок, дом 1/9
административный корпус, 3-й кабинет
телефон: +7 (903) 170-23-69
электронная почта: lepet_morozko@mail.ru

ВЕРНЕТ ГАРМОНИЮ ДВИЖЕНИЙ ХОНДРОРЕПАРАНТ®

ГИАЛРИПАЙЕР®



УНИКАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ НА ОСНОВЕ
ТВЕРДОФАЗНО СТАБИЛИЗИРОВАННОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ,
ПРОТЕИНОГЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ И АНТИОКСИДАНТНОГО КОМПЛЕКСА



Реклама

**ОБЕСПЕЧИВАЕТ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЙ
И РЕПАРАТИВНЫЙ ЭФФЕКТЫ
ПРИ ВНУТРИ- И ВНЕСУСТАВНОМ ВВЕДЕНИИ**

**ХОНДРОРЕПАРАНТ® ГИАЛРИПАЙЕР®-02
ЗАПУСКАЕТ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ,
АКТИВИРУЯ ОБРАЗОВАНИЕ КАРКАСНЫХ БЕЛКОВ**

**ХОНДРОРЕПАРАНТ® ГИАЛРИПАЙЕР®-10
ОБЛАДАЕТ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ
И БЛОКИРУЕТ ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТОК**



Регистрационное удостоверение Росздравнадзора № ФСР 2010/06572 от 14.12.2012.

chondroreparant.ru
хондрорепарат.рф

MARTINEX
MEDICAL TECHNOLOGIES

Продукция представлена во всех регионах РФ
Найти ближайшее представительство и узнать подробную информацию
вы сможете на сайте www.martinex.ru
Москва: +7 (499) 280 00 15, alo@martinex.ru



Аденурик®

Фебуксостат

Новый оригинальный препарат для снижения уровня мочевой кислоты¹



< 360
мкмоль/л

Целевой уровень следует поддерживать на протяжении всей жизни²

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

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденурик® ЛП-003746-200716 от 20.07.2016.
2. Richette, P., et al. Arth Rheum Dis 2016;0:1-14 [Epub ahead of print]
3. Becker MA, et al. J Rheumatol 2009; 36:1273-82.
4. Schumacher HR, et al. Rheumatology 2009;48:188-194.

Не рекомендуется

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

Сокращенная информация по применению препарата Аденурик®. Фармакодинамика: в результате селективного ингибирования фебуксостатом ксантиноксидазы (окисленной и восстановленной форм) происходит снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. **Показания к применению:** хроническая гиперурикемия при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч. в анамнезе); лечение и профилактика гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитостатической терапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (только для дозировки 120 мг). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина <30 мл/мин) (эффективность и безопасность изучены недостаточно); печеночная недостаточность; аллергические реакции в анамнезе; **ишемическая болезнь сердца; застойная сердечная недостаточность;** заболевания щитовидной железы; одновременное применение с меркаптопурином/азатиоприном (возможно повышение концентрации данных веществ в плазме крови и усиление их токсичности); состояния после трансплантации органов (опыт применения фебуксостата ограничен); синдром Леша-Нихана (опыт применения фебуксостата ограничен). **Побочное действие: наиболее часто встречающиеся побочные эффекты у пациентов с подагрой** - головная боль; приступы подагры; диарея, тошнота; нарушение функции печени; кожная сыпь; отеки. *Начало применения препарата Аденурик® может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из тканевых депо и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Применение препарата Аденурик® следует начинать только после купирования острого приступа подагры. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Аденурик® ЛП-003746-200716, RU_ADE-01-2017 от 20.07.2016. Одобрено 04.2017.

реклама

