

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ревматология, травматология
и ортопедия №2, 2016

№

32

Оценка эффективности
нимесулида
при анкилозирующем
спондилите
после неэффективного
применения двух других
противовоспалительных
препаратов

6

Роль
альфакальцидола
в терапии остеопороза

18

Современный подход
к лечению пациентов
с подагрой

24



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство здравоохранения России
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
кафедра травматологии, ортопедии и ВПХ РНИМУ им. Н.И. Пирогова
кафедра травматологии и ортопедии Института повышения квалификации ФМБА России
Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова
Ассоциация травматологов-ортопедов России
Ассоциация травматологов-ортопедов г. Москвы
медицинский факультет Университета г. Аахен, Германия
Европейское общество травматологии и неотложной хирургии (ESTES)
Европейское общество стопы и голеностопного сустава (EFAS)

ТЕМЫ

Эволюция современного остеосинтеза при изолированной и множественной травме
Лечение заболеваний, травм стопы и их последствий (III конгресс по хирургии стопы и голеностопного сустава)
Лечение повреждений и заболеваний верхних конечностей
Осложнения и последствия травм опорно-двигательного аппарата
Непрерывное обучение в травматологии, ортопедии: от студента к специалисту
Обучающий курс «Тактика лечения больных с тяжелой сочетанной травмой»

ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ЛЕЧЕНИЯ В РОССИЙСКОЙ ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ

Международная конференция

ТРАВМА **2016** TRAUMA

International Conference

МОСКВА, 3-4.11.2016

КРОКУС ЭКСПО

WWW.2016.TRAUMA.PRO

СЕКРЕТАРИАТ

117049, Москва, Ленинский пр-т, д. 8, корп. 7, ГКБ № 1
профессор Скороглазов Александр Васильевич
доцент Коробушкин Глеб Владимирович
Тел. +7 (495) 952-54-61
доцент Копенкин Сергей Семенович
Тел. +7 (499) 135-91-64
Электронная почта: traumaRSMU@gmail.com



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР

ООО «Ивентариум»
Тел. +7 (926) 965-25-05
Электронная почта: mail@eventarium.pro



ОРГАНИЗАТОРЫ



II МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС И ВЫСТАВКА

- ФИЗИОТЕРАПИЯ
- ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА
- РЕАБИЛИТАЦИЯ
- СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА

24-25 ОКТЯБРЯ 2016, МОСКВА,
HOLIDAY INN SOKOLNIKI (РУСАКОВСКАЯ, 24)

РЕГИСТРАЦИЯ И ПОДРОБНАЯ ПРОГРАММА
www.rehabcongress.ru



135 лет со дня рождения В.Ф. Зеленина

XI Национальный конгресс терапевтов

23–25 ноября 2016 года

Москва  КРОКУС ЭКСПО

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте www.congress2016.rnmot.ru

Оргкомитет:

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

Конгресс-оператор:



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

Эффективная
фармакотерапия. 32/2016
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.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 В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

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. СЕНИЧКИН

Руководитель направления

«Ревматология, травматология и ортопедия»

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

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер С. НОВИКОВ

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 8000 экз.

Выходит 4 раза в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию журнала

на сайте www.umedp.ru

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.umedp.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Клинические исследования

Э.В. ХОНДКАРЯН, И.З. ГАЙДУКОВА, А.В. АПАРКИНА, А.П. РЕБРОВ

Возможность применения нимесулида (Найза)
у пациентов с анкилозирующим спондилитом
после неэффективной терапии двумя другими
противовоспалительными препаратами

6

Клиническая эффективность

И.Б. БЕЛЯЕВА

Боль в нижней части спины

12

О.М. ЛЕСНЯК

Роль альфакальцидола в предупреждении остеопоротических переломов

18

Лекции для врачей

М.С. ЕЛИСЕЕВ

Как контролировать подагру

24

А.Н. КАЗЮЛИН

Воздействие современных хондропротекторов
на различные звенья патогенеза остеоартроза

32

Медицинский форум

Таргетная терапия в ревматологической и дерматологической практике

40

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

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

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

Scientific Editor for

Rheumatology, Traumatology & Orthopaedics

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

Editorial Council

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

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

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

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

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

V.I. VASILYEV, N.V. YARYGIN,

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

Ye.G. ZOTKIN

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

A. KOCHETKOVA

a.kochetkova@medforum-agency.ru

Contents

Clinical Studies

- E.V. KHONDKARYAN, I.Z. GAYDUKOVA, A.V. APARKINA, A.P. REBROV
Opportunity of Using Nimesulide (Nise) in Patients with Ankylosing Spondylitis
after Inefficient Therapy with Two Other Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs 6

Clinical Efficacy

- I.B. BELYAYEVA
Low Back Pain 12
- O.M. LESNYAK
Alfacalcidol Role in the Prevention of Osteoporotic Fractures 18

Clinical Lectures

- M.S. YELISEYEV
How to Control Gout 24
- A.N. KAZYULIN
Impact of the Modern Cartilage Protectors on Various Pathogenetic Arms
of Osteoarthritis 32

Medical Forum

- Targeted Therapy in Rheumatology and Dermatology Practice 40



XV РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС "ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ"

с международным участием

25–27 октября 2016 года, Москва,

гостиничный комплекс "КОСМОС"
проспект Мира, 150

www.congress2016.pedklin.ru

ОРГАНИЗАТОРЫ:

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА**

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ
им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА**

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ХИРУРГИИ ДЕТСКОГО
ВОЗРАСТА**

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ

АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ

ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ

НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ ХИРУРГОВ

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

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

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

им. академика Ю.Е. Вельтищева

Оргкомитет конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии"

Тел.: +7 (499) 487-05-69, моб. +7 (926) 525-16-82

Факс: +7 (495) 484-58-02

E-mail: congress@pedklin.ru



Возможность применения нимесулида (Найза) у пациентов с анкилозирующим спондилитом после неэффективной терапии двумя другими противовоспалительными препаратами

Э.В. Хондкрян, И.З. Гайдукова, А.В. Апаркина, А.П. Ребров

Адрес для переписки: Инна Зурабиевна Гайдукова, ubp1976@list.ru

Препаратами первой линии при анкилозирующем спондилите считаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При неэффективности двух НПВП, принимаемых последовательно в течение одного месяца, показаны ингибиторы фактора некроза опухоли альфа. Однако такая терапия требует существенных затрат. В статье представлены результаты исследования эффективности нимесулида (препарата Найз) в форме таблеток у пациентов с анкилозирующим спондилитом после неэффективной предшествующей противовоспалительной терапии.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, нестероидные противовоспалительные препараты, Найз

Введение

Длительно персистирующий воспалительный процесс при анкилозирующем спондилите (АС) приводит к деструкции и прогрессированию структурных изменений опорно-двигательного аппарата. Проллиферативные изменения становятся причиной ограничения подвижности позво-

ночника и суставов и ухудшения качества жизни пациентов [1, 2]. Для торможения ремоделирования опорно-двигательного аппарата недостаточно купировать воспаление [3], необходимо воздействовать и на чрезмерную костную пролиферацию [4]. Указанными эффектами обладают нестероидные противовоспа-

лительные препараты (НПВП) [5–8]. Международное общество по оценке спондилоартритов (Assessment of Spondyloarthritis International Society – ASAS) и Европейская лига по борьбе с ревматизмом (European League Against Rheumatism – EULAR) при АС в качестве препаратов первой линии рекомендуют НПВП, при сохраняющихся воспалении и высокой активности заболевания – их длительное применение [9]. В то же время указано, что в случае продолжительного использования НПВП возможно развитие нежелательных явлений (ульцерогенный, нефро- и гепатотоксические, сердечно-сосудистые эффекты) [5, 9]. Неэффективность двух НПВП, принимаемых последовательно в течение одного месяца, служит основанием для назначения ингибиторов фактора некроза опухоли альфа [9]. Эти препараты способны останавливать рентгенологическое прогрессирование АС (раз-



витие синдесмофитов и анкилоза) только при длительной терапии [10], которая требует определенных ресурсов.

Однако вопрос, является ли отсутствие эффекта от приема двух НПВП в течение одного месяца весомым аргументом для отказа от подбора эффективного НПВП, остается открытым. Существуют работы, в которых была продемонстрирована эффективность нимесулида и этиорикоксиба у пациентов с АС, не достигших ремиссии заболевания при приеме полных суточных доз двух других последовательно назначавшихся НПВП [11].

Целью настоящего исследования стало изучение эффективности нимесулида (препарата Найз, Dr. Reddy's) в форме таблеток у пациентов с АС после неэффективной предшествующей терапии двумя другими противовоспалительными препаратами.

Материал и методы

В исследовании приняло участие 40 пациентов старше 18 лет, отечавших модифицированным Нью-Йоркским критериям анкилозирующего спондилита (1984) и подписавших информированное согласие на участие.

Критерием включения в исследование стало наличие боли в нижней части спины, оцениваемой по визуальной аналоговой шкале в 4 балла и более.

Все участники на протяжении трех месяцев до включения в исследование должны были принимать два разрешенных при АС противовоспалительных препарата в максимально переносимых терапевтических дозах. Отсутствие эффекта от проводимого лечения – обязательное условие.

Доза глюкокортикостероидов (эквивалентная преднизолону) не должна была превышать 10 мг в сутки и должна была оставаться стабильной в течение двух или более недель до первого визита (первый день). При применении пациентами метотрексата

(не более 25 мг в неделю), сульфасалазина (не более 3 г в сутки), антигипертензивных препаратов их доза должна была быть стабильной в течение четырех и более недель до первого визита, анальгетиков – в течение недели.

К р и т е р и и и с к л ю ч е н и я из исследования:

- ✓ боль в нижней части спины травматического характера или острая боль в нижней части спины (продолжительностью менее трех месяцев);
- ✓ любые хронические заболевания в стадии обострения;
- ✓ внутривенное, внутримышечное, интра- или периартикулярное введение глюкокортикостероидов за четыре и менее недели до скрининга;
- ✓ наличие противопоказаний к применению нимесулида;
- ✓ любая активная вирусная, бактериальная или грибковая инфекция на момент обследования, вирусный гепатит В или С, ВИЧ-инфекция;
- ✓ первичный или вторичный иммунодефицит;
- ✓ прием антикоагулянтов, двух дезагрегантов;
- ✓ острые психические заболевания, которые могли бы повлиять на способность пациента понимать требования исследования;
- ✓ фибромиалгия, алкогольная зависимость или употребление наркотических веществ в течение 12 месяцев, предшествовавших исследованию;
- ✓ вакцинация живыми вакцинами менее чем за 12 недель до первого визита;
- ✓ гиперчувствительность к любому компоненту исследуемого препарата;
- ✓ уровень гемоглобина < 85 г/л;
- ✓ нейтрофилов < 2000/мкл, тромбоцитов < 125 000/мкл, глюкозы в крови натощак ≥ 7 ммоль/л, креатинина сыворотки крови > 140 мкмоль/л (для женщин) или 160 мкмоль/л (для мужчин);
- ✓ повышение активности аспартаминотрансферазы, или аланинаминотрансферазы, или щелочной фосфатазы, или гамма-глутамилтранспептидазы более чем

в три раза относительно верхней границы нормы;

- ✓ бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких или гиперреактивность бронхов, поллиноз;
- ✓ другая тяжелая неконтролируемая патология желудочно-кишечного тракта, печеночной, мочевыделительной, дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной или эндокринной систем, онкогематологические заболевания.

Все пациенты получали нимесулид (препарат Найз, Dr. Reddy's) в суточной дозе 200 мг в течение четырех недель. Продолжительность наблюдения составила четыре недели.

Эффективность терапии нимесулидом определяли по динамике общей оценки боли, ночной боли по данным числовых рейтинговых шкал (ЧРШ), функционального статуса после первой и четвертой недели наблюдения, подвижности позвоночника (тест Шобера и латеральная подвижность позвоночника в поясничном отделе) после первой и четвертой недели, показателей клинико-лабораторной активности заболевания после первой и четвертой недели.

Для определения активности АС рассчитывали BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) [13], ASDAS (ASAS-endorsed Disease Activity Score) [14, 15], оценивали уровень С-реактивного белка (СРБ) с помощью высокочувствительного метода с применением реактивов компании Diasis (аппарат Hitachi), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) в общем анализе крови.

Для оценки функционального статуса определяли BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) [16].

Статистический анализ выполнен с применением пакетов прикладных программ Statistica SPSS 17 и Statistica 8.0 (StatSoft).

Характер распределения данных оценивали графическим методом с использованием критериев Колмогорова – Смирнова



и Шапиро – Уилка. Нормальным считалось распределение при $p > 0,05$.

Описание признаков, имеющих нормальное распределение, представлено в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. Для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде $Me [Q_{25}; Q_{75}]$, где Me – медиана, Q_{25} и Q_{75} – первый и третий квартили.

Для сравнения результатов двух групп с нормальным распределением количественного признака определяли t -критерий Стьюдента для независимых групп (с учетом вида дисперсии признака, определенного методом Левена), парный t -тест для зависимых групп.

При характере распределения данных, отличном от нормального, применяли непараметрические методы: критерий Манна – Уитни, критерий Вальда – Вольфовица, критерий χ^2 , критерий Уилкоксона, критерий знаков.

Различия считались достоверными при $p < 0,05$ [17].

Результаты

Средний возраст пациентов составлял $36,69 \pm 11,8$ года. Из них 57,5% – мужчины.

Длительность заболевания – 5,0 [3,0; 14,0] года, приема НПВП – 1,0 [1,0; 2,0] года, глюкокортикостероидов – 0,0 [0,0; 1,0] года, болезнь-модифицирующих препаратов (метотрексата/сульфасалазина) – 0,0 [0,0; 1,0] года.

У всех участников отмечена высокая активность заболевания (BASDAI ≥ 4), уровень СРБ – 10,85 [5,85; 21,7] мг/л, СОЭ – 12,0 [6,0; 23,5] мм/ч.

На фоне терапии нимесулидом достигнуто значимое снижение ночной и общей боли (см. рисунок).

Средние показатели клинико-лабораторной активности заболевания (СОЭ, СРБ, индекс ASDAS) уменьшились уже после первой недели приема нимесулида, улучшились также показатели функционального статуса пациентов (индекс BASFI) (см. таблицу).

Снижение показателей активности заболевания и улучшение фун-

ционального статуса продолжались и после четырех недель приема препарата.

Достоверное уменьшение выраженности болевого синдрома и улучшение подвижности позвоночника зафиксированы после четырех недель терапии (см. таблицу).

Обсуждение

Ранее НПВП считались симптоматическими средствами при АС, основной целью назначения которых было уменьшение болевого синдрома. Длительность использования таких препаратов надо было сокращать до минимума для предотвращения развития нежелательных явлений [9].

Сегодня НПВП относят к патогенетическим средствам. Как следствие, стали меняться и подходы к их применению [5–9, 18]. Так, получено достаточное количество данных, подтверждающих, что регулярный и длительный прием препаратов указанной группы достоверно эффективнее предотвращает прогрессирование

Таблица. Изменение оцениваемых показателей у пациентов, получавших нимесулид

Показатель	Исходно	Через неделю	Через четыре недели	p исходно/через неделю	p исходно/через четыре недели	p через неделю/через четыре недели
Боль в нижней части спины*	6,0 [5,0; 7,0]	6,0 [5,0; 8,0]	3,0 [2,0; 6,0]	0,28	0,00000	0,00000
Ночная боль в нижней части спины*	5,0 [4,0; 8,0]	5,0 [4,0; 7,0]	1,0 [0,0; 4,0]	0,10	0,00000	0,00000
BASDAI*	$5,6 \pm 1,96$	$5,91 \pm 2,12$	$3,15 \pm 2,6$	0,105	0,00000	0,00000
ASDAS*	3,21 [2,87; 3,67]	2,95 [2,63; 3,78]	1,8 [1,53; 2,67]	0,009	0,0000	0,0000
BASFI*	4,0 [2,2; 6,7]	3,9 [3,0; 7,0]	2,3 [0,77; 6,5]	0,044	0,0004	0,00000
Латеральная подвижность позвоночника в поясничном отделе, см	–	$11,08 \pm 6,56$	$13,3 \pm 6,84$	–	–	0,008
Тест Шобера, см	–	2,0 [0,0; 2,0]	2,0 [0,0; 3,0]	–	–	0,007
СРБ, мг/л	10,85 [5,85; 21,7]	6,5 [4,0; 14,35]	6,25 [2,2; 9,35]	0,0002	0,00000	0,0009
СОЭ, мм/ч	12,0 [6,0; 23,5]	7,0 [4,0; 13,0]	5,5 [4,0; 11,0]	0,001	0,00004	0,194

* $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ баллов ЧРШ (0–10).

Найз®



Нестероидный противовоспалительный препарат нового поколения
(селективный ингибитор ЦОГ-2)

150.000.000

упаковок препарата



Доверие, основанное на опыте

★ <http://Int.imshealth.com>

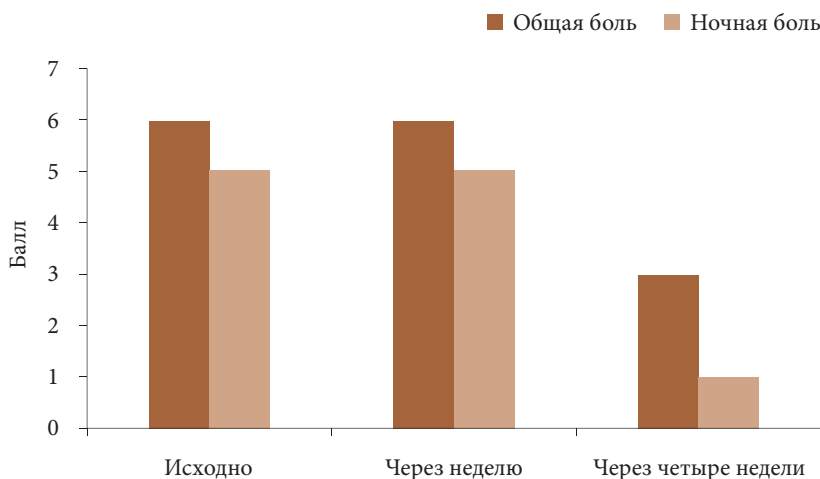


Рисунок. Динамика общей и ночной боли в нижней части спины по ЧРШ у больных АС на фоне терапии нимесулидом

структурных изменений опорно-двигательного аппарата, чем прием по требованию. В то же время результаты ряда исследований свидетельствуют, что нерегулярный/прерывистый прием НПВП связан с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти пациентов с АС, регулярный прием – снижает риск развития сердечно-сосудистых событий [19].

К сожалению, приходится констатировать, что до сих пор нет четких схем использования НПВП. Отсутствуют и точные данные о том, когда именно должен наступить эффект от применения того или иного НПВП, какой показатель активности должен быть ориентиром для врача при принятии решения об изменении терапии. В клинической практике для этого, как правило, используют индекс BASDAI [13], который является субъективным показателем. При применении лабораторных маркеров, таких как СОЭ/СРБ, возникает вопрос о референсных значениях, которые необходимо считать значимыми для подтверждения эффективности лечения. Кроме того, клинико-лабораторная эффективность

не всегда соответствует степени улучшения структурно-морфологических параметров. В частности, описан случай разрешения остеоита у пациента с АС через две недели терапии НПВП [6]. Наше наблюдение за больным АС, принимавшим НПВП в непрерывном режиме, также подтвердило значительное снижение выраженности сакроилеита (по данным магнитно-резонансной томографии) через 12 недель терапии, однако купирование остеоита было достигнуто лишь через 24 недели [11].

Поскольку рекомендации по подбору НПВП разрабатываются на основании мнения экспертов, эмпирически, в разных странах они различны [19]. Так, согласно рекомендациям ASAS после неэффективного применения двух последовательно назначенных НПВП в течение двух недель необходимо переходить на ингибиторы фактора некроза опухоли. В некоторых странах неэффективным признается применение в отсутствие эффекта от приема НПВП в течение трех месяцев [20]. Мы решили, что двух недель приема только двух НПВП

недостаточно для констатации их эффективности или неэффективности у больных АС, поэтому провели исследование, показавшее эффективность и безопасность нимесулида в форме суспензии для лечения пациентов с АС, не достигших ремиссии или низкой активности заболевания на фоне двух других НПВП в полных дозах [11].

Вопрос безопасности оказался не менее актуальным: ранее мы публиковали данные клинической практики о высокой степени безопасности длительного применения нимесулида в отношении почек и печени [21]. Полученные результаты позволили сделать вывод: не следует отказываться от дальнейшего подбора НПВП при отсутствии эффекта от приема двух НПВП в течение двух недель, учитывая способность препаратов тормозить ремоделирование костной ткани [22, 23]. Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что нимесулид (препарат Найз) в форме таблеток у пациентов с АС после неудачной предшествующей терапии двумя другими противовоспалительными препаратами способствует достоверному улучшению клинико-лабораторных показателей активности заболевания и функционального статуса, купированию болевого синдрома и улучшению подвижности позвоночника.

Исходя из полученных данных, считаем целесообразным продолжить изучение соотношения «риск/польза» у пациентов при приеме нимесулида в форме таблеток.

Вывод

Нимесулид (препарат Найз) может быть эффективен у пациентов с АС после неэффективной терапии двумя другими противовоспалительными препаратами. ☺

Литература

1. Schett G. Bone formation versus bone resorption in ankylosing spondylitis // Adv. Exp. Med. Biol. 2009. Vol. 649. P. 114–121.
2. Lories R. The balance of tissue repair and remodeling in chronic arthritis // Nat. Rev. Rheumatol. 2011. Vol. 7. № 12. P. 700–707.
3. Lories R.J., Derese I., Luyten F.P. Inhibition of osteoclasts does not prevent joint ankylosis in a mouse model of spon-



- dyloarthritis // *Rheumatology (Oxford)*. 2008. Vol. 47. № 5. P. 605–608.
4. Sieper J. Can structural damage be prevented in ankylosing spondylitis? // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2009. Vol. 21. № 4. P. 335–339.
 5. Карамеев А.Е. Нестероидные противовоспалительные препараты в современной клинической практике: «за» больше, чем «против» // *Современная ревматология*. 2008. № 1. С. 70–77.
 6. Poddubnyy D., van der Heijde D. Therapeutic controversies in spondyloarthritis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2012. Vol. 38. № 3. P. 601–611.
 7. Wanders A., Heijde Dv., Landewé R. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial // *Arthritis Rheum.* 2005. Vol. 52. № 6. P. 1756–1765.
 8. Poddubnyy D., Rudwaleit M., Haibel H. et al. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 71. № 10. P. 1616–1622.
 9. Braun J., van den Berg R., Baraliakos X. et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70. № 6. P. 896–904.
 10. Baraliakos X., Haibel H., Listing J. et al. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 73. № 4. P. 710–715.
 11. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Апаркина А.В. Эффективность и безопасность применения нимесулида (Немулекс®) у пациентов с активным анкилозирующим спондилитом, не достигших ремиссии или низкой активности заболевания при лечении другими НПВП // *Русский медицинский журнал*. 2015. Т. 23. № 7. С. 378–381.
 12. Van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria // *Arthritis Rheum.* 1984. Vol. 27. № 4. P. 361–368.
 13. Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L.G. et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index // *J. Rheumatol.* 1994. Vol. 21. № 12. P. 2286–2291.
 14. Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X. et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. Vol. 68. Suppl. 2. P. 1–44.
 15. Lukas C., Landewé R., Sieper J. et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. Vol. 68. № 1. P. 18–24.
 16. Calin A., Garrett S., Whitelock H. et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index // *J. Rheumatol.* 1994. Vol. 21. № 12. P. 2281–2285.
 17. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: Медиа Сфера, 2002.
 18. Poddubnyy D., Haibel H., Listing J. et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis // *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64. № 5. P. 1388–1398.
 19. Bakland G., Gran J.T., Nossent J.C. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70. № 11. P. 1921–1925.
 20. Van den Berg R. Spondyloarthritis – Recognition, Imaging, Treatment. Gilderprint, 2014.
 21. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Полянская О.Л., Спицина М.Ю. Длительное применение нимесулида в реальной клинической практике: вопросы безопасности // *Русский медицинский журнал*. 2013. Т. 21. № 9. С. 433–437.
 22. Poddubnyy D., Rudwaleit M., Haibel H. et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70. № 8. P. 1369–1374.
 23. Goh L., Suresh P., Gafoor A. et al. Disease activity in longstanding ankylosing spondylitis: a correlation of clinical and magnetic resonance imaging findings // *Clin. Rheumatol.* 2008. Vol. 27. № 4. P. 449–455.

Opportunity of Using Nimesulide (Nise) in Patients with Ankylosing Spondylitis after Inefficient Therapy with Two Other Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs

E.V. Khondkaryan, I.Z. Gaydukova, A.V. Aparkina, A.P. Rebrov

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Contact person: Inna Zurabiyevna Gaydukova, ubp1976@list.ru

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are considered as the first line drugs in therapy of ankylosing spondylitis. In case of inefficiency of two NSAIDs sequentially used within one month, it is prescribed to apply inhibitors of Tumor Necrosis Factor-alpha. However, such therapy requires substantial expenses. Here we present results from study assessing efficacy of nimesulide (Nise) tablets in patients with ankylosing spondylitis after previous inefficient anti-inflammatory therapy.

Key words: ankylosing spondylitis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Nise



Боль в нижней части спины

И.Б. Беляева

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

Боль в нижней части спины обусловлена рядом заболеваний. Следовательно, медикаментозное лечение болевого синдрома должно включать терапию основного заболевания и патогенетическую терапию, актуальными средствами которой чаще всего являются нестероидные противовоспалительные препараты. Механизм их действия заключается в ингибировании циклооксигеназы. Эторикоксиб (Аркоксиа) является селективным ингибитором циклооксигеназы 2 и превосходит по данному параметру другие НПВП. Обезболивающий и противовоспалительный эффекты эторикоксиба после однократного приема сохраняются в течение суток. Эффективность и безопасность эторикоксиба доказана многочисленными исследованиями.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, циклооксигеназа 2, эторикоксиб, Аркоксиа

Боль в нижней части спины (БНС) – синдром, при котором боль локализуется между XII парой ребер и ягодичными складками [1–3]. Распространенность данного синдрома составляет 40–80%, ежегодный прирост – 5%. При этом у 80% пациентов БНС проходит в результате лечения в достаточно короткий срок – от нескольких недель до месяца, у 20% – приобретает хронический характер [4–7]. В настоящее время выделяют первичный и вторичный синдромы БНС. Первичный синдром БНС чаще всего развивается в возрасте 20–50 лет, хотя наиболее выраженные его проявления наблюдаются в возрасте 50–64 года. Данный синдром чаще встречается у женщин (19–67% случаев), что связано с дисгормональными нарушениями. Нередко БНС воз-

никает в период беременности и постменопаузы [8].

Самая распространенная причина первичного синдрома БНС – остеохондроз (спондилез) позвоночника как результат возрастных дегенеративно-дистрофических процессов в межпозвоночных дисках, мышечно-связочном аппарате позвоночника. Спондилоартроз является частой причиной БНС у пожилых людей. Его развитие связано с дегенеративным процессом, локализующимся в межпозвоночных суставах.

Грыжи диска (чаще всего L5–S1) обычно сопровождаются типичной клинической картиной БНС. Грыжа диска с компрессией нерешка S1 вызывает боль в пояснице с иррадиацией по задней поверхности бедра, передней поверхности голени и заднебоковой поверхности стопы.

Одним из осложнений остеохондроза позвоночника и грыж межпозвоночных дисков является радикулопатия, возникновение которой обусловлено микротравматизацией нервного корешка окружающими тканями. Как следствие, развиваются воспаление, ишемия, отек.

Нередко БНС возникает при миофасциальном синдроме с вовлечением мышц тазового пояса и нижних конечностей. Основными причинами его развития являются длительная антифизиологическая поза, перегрузка нетренированных мышц, болезни висцеральных органов (желудочно-кишечного тракта и малого таза), аномалии развития скелета, критериями диагностики – болезненные спазмированные мышцы, мышечные уплотнения, активные триггерные точки с формированием зон отраженных болей. Существенным для постановки диагноза является воспроизведение боли при надавливании на триггерную точку.

Боли в спине, появляющиеся после длительной ходьбы, указывают на возможность развития стеноза позвоночного канала. При обследовании сразу после физической нагрузки отмечается слабость в нижних конечностях, снижение рефлексов и нарушение чувствительности.

Еще одна причина первичного синдрома БНС – юношеская остеохондропатия, или болезнь Шейермана – Мау, врожденный дефект развития опорных площадок (замыкательных пласти-



нок) позвонков. Дебют данной патологии совпадает с периодом интенсивного роста (14–17 лет). К рентгенологическим признакам заболевания относится «двойной» контур опорных площадок, многочисленные грыжи Шморля, клиновидная деформация тел позвонков и ранние дегенеративные изменения.

Боли, продолжающиеся более двух месяцев, являются индикаторами вторичного синдрома БНС. Причины вторичного синдрома БНС также различны: врожденные аномалии (спондилолистез – смещение вперед вышележащего позвонка из-за дефекта межсуставной части), травмы, воспалительные заболевания позвоночника, опухоли и инфекционные поражения позвоночника, нарушения метаболизма, заболевания органов мочеполовой системы, проекционные боли при заболевании внутренних органов (таблица) [9]. Вторичный синдром БНС чаще развивается у больных моложе 20 лет и старше 50 лет [10]. Кроме того, причиной болей в спине могут стать остеопороз

и его осложнения (переломы позвоночника), серонегативные спондилоартропатии – реактивные артриты, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, воспалительные заболевания кишечника, ассоциированные со спондилитом.

Следовательно, при лечении БНС необходимо учитывать вид заболевания и особенности его течения. При острых БНС сначала устраняется основная причина боли. Пациенту показан постельный режим (покой) в течение двух-трех дней, холод на зону поражения в первые один-два дня, затем легкое тепло, ношение фиксирующего корсета (в дальнейшем его используют по необходимости).

Медикаментозное лечение БНС базируется на терапии основного заболевания с присоединением патогенетической терапии, основными средствами которой чаще всего являются *нестероидные противовоспалительные препараты* (НПВП) [11].

НПВП эффективны для купирования как острой, так и хронической БНС. Механизм их действия заключается в ингибировании

циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевого фермента в каскаде метаболизма арахидоновой кислоты, являющейся предшественником простагландинов, простаглицлинов и тромбоксана [12].

В настоящее время выделены два изофермента ЦОГ. ЦОГ-1 является структурным ферментом, присутствующим в большинстве тканей. Он участвует в регуляции большого количества физиологических процессов. ЦОГ-2 присутствует лишь в отдельных тканях. Ее экспрессия увеличивается на фоне воспаления, приводя к повышению уровня провоспалительных субстанций (простагландинов групп F и I). Ингибирование ЦОГ-2 рассматривается как один из важнейших механизмов противовоспалительной и анальгетической активности, а ингибирование ЦОГ-1 – как механизм развития большинства побочных эффектов.

Существует несколько классов НПВП. Одни из первых – не селективные ингибиторы ЦОГ. К ним относится диклофенак, который долгое время считался

Таблица. Основные причины вторичного синдрома БНС [9]

Причины вторичного синдрома БНС	Нозологии
Врожденные аномалии	Спондилолистез
Травма	Переломы позвонков, протрузия межпозвонковых дисков, повреждение межпозвонковых дисков
Серонегативные спондилоартропатии	Анкилозирующий спондилоартрит, реактивные артриты, псориатический спондилоартрит, артриты при воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона, болезнь Уиппла, неспецифический язвенный колит)
Опухоли позвоночника	Злокачественные опухоли (первичные и метастатические), кисты, хондромы
Инфекции позвоночника	Туберкулез, остеомиелит, эпидуральный абсцесс
Нарушения метаболизма	Болезнь Педжета
Боль «слабой осанки»	–
Метаболические заболевания	Остеопороз, остеомаляция
Психические заболевания	Депрессия
Заболевания органов мочеполовой системы	Альгодисменорея, мочекаменная болезнь, простатит, рак простаты, опущение матки, миомы, эндометрит, аднексит, рак матки, эндометриоз, гипернефрома
Проекционная боль при заболеваниях внутренних органов	Язва или опухоль задней стенки желудка, воспаление, киста или опухоль поджелудочной железы, расслаивающаяся аневризма брюшного отдела аорты, опухоли, дивертикулиты, воспаление толстой кишки



золотым стандартом, поскольку обладал высокой эффективностью и достаточной безопасностью.

В последнее время появились селективные ингибиторы ЦОГ-2. НПВП, обладающие более высокой селективностью в отношении ЦОГ-2, были разработаны еще в середине 1980-х гг., до открытия изоформ ЦОГ (мелоксикама).

Эторикоксиб (Аркоксиа) является селективным ингибитором ЦОГ-2 и превосходит по данному параметру другие НПВП [13, 14]. Соотношение ингибирующей концентрации ЦОГ-1/ЦОГ-2 у препарата в условиях *in vitro* составляет 344, что существенно выше, чем у всех высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2.

Кроме того, эторикоксиб имеет благоприятную фармакодинамику. Вследствие высокой биодоступности (до 100%) его пиковая концентрация в крови достигается уже через 1–3 часа после перорального приема. По скорости действия эторикоксиб не уступает НПВП, которые используются для быстрого обезболивания. При этом период полувыведения препарата составляет 22 часа. Таким образом, обезболивающий и противовоспалительный эффект эторикоксиба после однократного приема сохраняется в течение суток.

На сегодняшний день проведены многочисленные международные

рандомизированные плацебо-контролируемые исследования по изучению влияния эторикоксиба на купирование БНС. Так, С. Birbar и соавт. сравнивали действие эторикоксиба в дозах 60 и 90 мг/сут с плацебо у пациентов, страдавших БНС [15]. Число участников – 319. К четвертой неделе лечения различие в снижении боли для обеих дозировок эторикоксиба (по сравнению с плацебо) составило 12,9 и 10,3 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) ($p < 0,001$), к 12-й неделе – 10,5 и 7,5 мм соответственно ($p = 0,001$). При этом также отмечались достоверное улучшение функции позвоночника и снижение потребности в дополнительном анальгетике (парацетамоле). Аналогичным по дизайну, количеству больных ($n = 325$) и длительности наблюдения было исследование R. Pallay и соавт. [16]. Эторикоксиб в дозе 60 и 90 мг/сут продемонстрировал достоверное преимущество по сравнению с плацебо. Различие в анальгетическом эффекте было максимальным к четвертой неделе наблюдения – 15 и 13 мм соответственно ($p = 0,001$).

Изучению эффективности эторикоксиба в дозе 60 мг/сут и диклофенака в дозе 150 мг/сут при БНС посвящено масштабное исследование С. Zerbin и соавт. В работе участвовало 446 пациентов с хронической дорсопатией.

К концу четвертой недели наблюдения уменьшение выраженности боли на фоне приема эторикоксиба было весьма значительным и составило в среднем 32,9 мм по ВАШ. Данный показатель в группах эторикоксиба и диклофенака достоверно не различался – разница 2,5 мм по ВАШ. Помимо обезболивающего действия оба препарата одинаково и значимо улучшали функцию позвоночника и общее самочувствие.

В многочисленных исследованиях также доказаны безопасность и хорошая переносимость эторикоксиба со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Метаанализ результатов серии длительных исследований (5441 больной), в ходе которых сравнивалась безопасность эторикоксиба у больных с ревматическими заболеваниями, продемонстрировал существенно меньшую частоту развития опасных осложнений со стороны ЖКТ на фоне приема препарата [16, 17]. Так, общая частота желудочно-кишечных кровотечений, перфораций и клинически выраженных язв при приеме эторикоксиба в дозе 60–120 мг составила 1,24%, в то время как при использовании диклофенака – 2,48% ($p < 0,001$). При этом эторикоксиб оказался безопаснее, чем диклофенак, в отношении развития осложнений со стороны ЖКТ, печени, кожных и респираторных реакций, что определяет целесообразность его применения при наличии соответствующих факторов риска.

Известно, что прием эторикоксиба способен вызывать классическое повышение артериального давления. При этом для эторикоксиба не доказано существенного повышения риска развития сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда или ишемический инсульт, а также связанной с ними смерти. Такие данные были получены в ходе международного рандомизированного многоцентрового исследования MEDAL, оценивавшего частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов, получавших эторикоксиб в дозах 60

NB

Аркоксиа: показания к применению

Симптоматическая терапия следующих заболеваний и состояний:

- ✓ остеоартроза;
- ✓ ревматоидного артрита;
- ✓ анкилозирующего спондилита;
- ✓ боли и воспалительной симптоматики, связанной с острым подагрическим артритом.

Терапия умеренной и выраженной острой боли после стоматологических операций



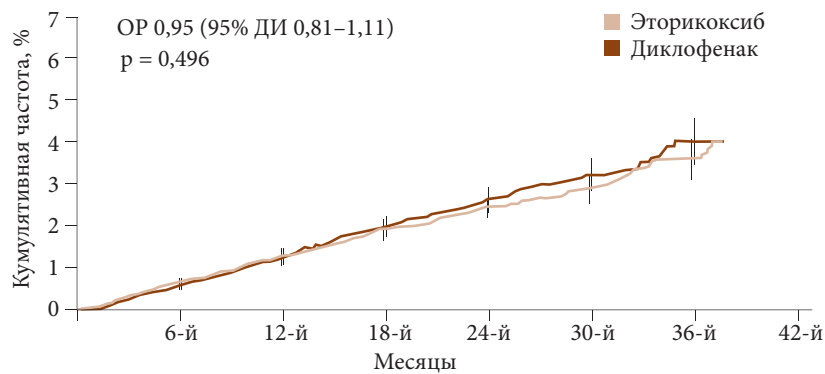
и 90 мг и диклофенак в дозе 150 мг в течение 42 месяцев [18, 19] (рисунки).

Следовательно, эторикокиб является эффективным и относительно безопасным анальгетиком, который может применяться как для купирования острой боли, так и для проведения длительной симптоматической терапии у пациентов с хроническими заболеваниями позвоночника (остеоартрозом, анкилозирующим спондилитом).

В комплексной терапии БНС в отсутствие эффекта от максимальных доз НПВП, а также при наличии побочных эффектов на фоне их применения показано назначение *трамадола*, являющегося опиоидным анальгетиком. Разовая доза (капли или капсулы) должна составлять 50 мг. Однако доза трамадола может быть увеличена до 200 мг (в зависимости от клинического случая).

В связи с тем что в генезе БНС большую роль играет мышечный спазм, патогенетически обоснованным является включение в терапию *миорелаксантов*. Применение миорелаксантов позволяет снизить потребность в НПВП. Среди миорелаксантов центрального действия хорошо зарекомендовал себя толперизон (Мидокалм), максимальная доза которого при БНС может составлять 450 мг в сутки в два приема; эффективно использование тизанидина (Сирдалуд) по 4–8 мг два раза в сутки в течение 10–14 дней. У пациентов с БНС, связанной с развитием остеопороза и его осложнениями, эффективно применение *кальцитонина лосося* (Миакальцика), обладающего наряду с антирезорбтивным выраженным анальгетическим эффектом.

При стойком болевом синдроме в отсутствие эффекта от НПВП и миорелаксантов возможно назначение комбинированных препаратов – *Амбене* (дексаметазон, фенилбутазон, витамин В₁₂). Амбене предназначен для внутримышечного введения, поэтому выпускается в шприцах. Режим



Примечание. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

Рисунок. Кумулятивная частота подтвержденных тромботических сердечно-сосудистых осложнений, зарегистрированных у пациентов, получавших эторикокиб или диклофенак

применения – одна инъекция в сутки или через день (не более трех введений в неделю).

В случае неэффективности терапии (после исключения инфекции, опухоли, эрозии кости, остеопороза и некоторых других заболеваний) рекомендуется эпидуральное введение глюкокортикоидов и/или анестетиков (10–20 мл 0,5%-ного раствора новокаина и 1,0 мл бетаметазона или триамцинолона).

Для повышения эффективности купирования боли рекомендуется использовать *транквилизаторы* с выраженным мышечнорелаксирующим эффектом: диазепам в дозе 10–30 мг/сут в течение 14 дней с постепенным снижением дозы.

При рецидивирующей или хронической БНС показано назначение *антидепрессантов*: amitриптилина, миансерина, флуоксетина – не менее 6 недель.

Важной составляющей лечения БНС является *локальная терапия*: использование мазевых, кремовых и гелевых форм НПВП, хорошо проникающих в подкожную жировую клетчатку, мышцы, связки и обладающих анальгетическим, противовоспалительным, противоотечным эффектами. В остром периоде БНС при спондилоартрозе показаны, в частности, Финалгон, обладающий раздражающим и сосудорасширяющим эффек-

том, Финалгель, для длительного применения – Фастум гель, Диклофенак гель и др.

При снижении острой боли в программу лечения включают *сосудистые препараты*: винпоцетин, пентоксифиллин, циннаризин, производные никотиновой кислоты. Улучшению венозного оттока способствуют аминофиллин, троксерутин, Детралекс.

После купирования острой боли назначают *реабилитационные мероприятия*: мануальную терапию, точечный массаж, иглорефлексотерапию, физиотерапию, грязелечение, сухое и подводное вытяжение, лечебную физическую культуру. Противопоказаниями для проведения мануальной терапии и вытяжения являются выраженные спондилез и остеопороз, нестабильность позвоночно-двигательного сегмента со спондилолистезом.

Эторикокиб оказался безопаснее диклофенака в отношении развития осложнений со стороны ЖКТ, печени, кожных и респираторных реакций, что определяет целесообразность его применения при наличии соответствующих факторов риска



Если медикаментозная терапия БНС оказалась неэффективной, решается вопрос о хирургическом лечении. Наиболее частые показания для операции – грыжи диска и стеноз позвоночного канала. В заключение необходимо отме-

тить, что БНС – это синдром различных заболеваний. При БНС необходимо стремиться к постановке точного нозологического диагноза, что позволит провести грамотное патогенетическое лечение. При существующем арсе-

нале медикаментозных средств врач может и должен выбирать для пациента препараты, которые сочетают адекватный механизм действия, быстроту наступления эффекта, безопасность и хорошую переносимость. ☺

Литература

1. Бельский А.Г., Насонов Е.Л. Дорсалгии при воспалительных заболеваниях позвоночника // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11. № 7. С. 379–381.
2. Бельский А.Г. Дорсалгии при дегенеративных заболеваниях позвоночника // Русский медицинский журнал. 2002. Т. 10. № 22. С. 1003–1005.
3. Вознесенская Т.Г. Люмбагоишиалгия // Consilium Medicum. 2001. Т. 3. № 5. С. 205–208.
4. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога // Consilium Medicum. 2000. Т. 2. № 12. С. 509–513.
5. Шостак Н.А. Современные подходы к терапии боли в нижней части спины // Consilium Medicum. 2003. Т. 5. № 8. С. 457–461.
6. Шостак Н.А., Аксенова А.В., Правдюк Н.Г. и др. Боли в спине при остеохондрозе позвоночника – перспективы лечения // Новые перспективы лечения остеоартроза. М., 2002. С. 14–16.
7. Andersson G.B. Epidemiology of low back pain // Acta Orthop. Scand. Suppl. 1998. Vol. 281. P. 28–31.
8. Happey F., Wiseman A., Naylor A. Biochemical aspects of intervertebral discs in aging and disease // Jayson M., ed. Lumbar Spine and Back Pain. New York: Grune Strantton, 1976.
9. Kuritzky L. Low back pain // Compr. Ther. 1997. Vol. 23. № 5. P. 332–336.
10. Болезни нервной системы. Руководство для врачей / под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М.: Медицина, 2001.
11. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: Алмаз, 2006.
12. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов циклооксигеназы-2 в начале XXI века // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11. № 7. С. 375–377.
13. Patrignani P., Capone M.L., Tacconelli S. Clinical pharmacology of etoricoxib: a novel selective COX2 inhibitor // Expert Opin. Pharmacother. 2003. Vol. 4. № 2. P. 265–284.
14. Schwartz J., Dallob A.L., Larson P.J. et al. Comparative inhibitory activity of etoricoxib, celecoxib, and diclofenac on COX-2 versus COX-1 in healthy subjects // J. Clin. Pharmacol. 2008. Vol. 48. № 6. P. 745–754.
15. Birbara C.A., Puopolo A.D., Munoz D.R. et al. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclooxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability – a randomized, placebo-controlled, 3-month trial // J. Pain. 2003. Vol. 4. № 6. P. 307–315.
16. Pallay R.M., Seger W., Adler J.L. et al. Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3 month, randomized, controlled trial // Scand. J. Rheumatol. 2004. Vol. 33. № 4. P. 257–266.
17. Ramey D.R., Watson D.J., Yu C. et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis // Curr. Med. Res. Opin. 2005. Vol. 21. № 5. P. 715–722.
18. Curtis S.P., Ko A.T., Bolognese J.A. et al. Pooled analysis of thrombotic cardiovascular events in clinical trials of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib // Curr. Med. Res. Opin. 2006. Vol. 22. № 12. P. 2365–2374.
19. Cannon C.P., Curtis S.P., FitzGerald G.A. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison // Lancet. 2006. Vol. 368. № 9549. P. 1771–1781.

Low Back Pain

I.V. Belyayeva

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

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

Varied diseases are manifested by low back pain. Management of low back pain implies treatment of background disease and pathogenetic therapy with non-steroidal anti-inflammatory cyclooxygenase inhibitors. Etoricoxib (Arcoxia) is a highly selective cyclooxygenase 2 inhibitor with 24h duration of analgesic and anti-inflammatory activity. Efficacy and safety of etoricoxib were proved in numerous studies.

Key words: low back pain, cyclooxygenase 2, etoricoxib, Arcoxia

7-й Международный междисциплинарный конгресс
7th International Interdisciplinary Congress



MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

M O S C O W

17-19 NOVEMBER
НОЯБРЯ **2016 г.**

M O S C O W

Конгресс-парк гостиницы «Рэдиссон Ройал, Москва»
Кутузовский проспект, д. 2/1, стр. 1 (ст. м. «Киевская»)

managepain.ru

Оргкомитет: +7 (499) 264-22-88; info@intermeda.ru



Северо-Западный
государственный
медицинский
университет
им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург

Роль альфакальцидола в предупреждении остеопоротических переломов

О.М. Лесняк

Адрес для переписки: Ольга Михайловна Лесняк, olga.m.lesnyak@yandex.ru

С возрастом не только ухудшается состояние костной ткани, но и увеличивается риск падений. Для профилактики и лечения остеопороза необходимо применять синтетические аналоги витамина D₃ – кальцитриол и альфакальцидол. Использование данных препаратов позволяет миновать ключевой этап активации витамина D₃ – 1-альфа-гидроксилирование в почках. Это особенно важно при лечении больных старше 45 лет и тех, у кого имеются хронические заболевания почек. Эффективность и безопасность указанных препаратов в моно- и комбинированной терапии подтверждены результатами многочисленных исследований.

Ключевые слова: остеопороз, перелом, альфакальцидол, минеральная плотность кости, гиперкальциемия

Остеопороз – распространенное хроническое заболевание, характеризующееся снижением массы кости и ухудшением ее качества, что приводит к повышенной хрупкости костей и переломам при небольших травмах. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в России,

остеопороз и ассоциированные с ним переломы представляют серьезную проблему для здравоохранения страны. Так, самый тяжелый остеопоротический перелом – перелом проксимального отдела бедренной кости в течение года развивается у двух россиян из 1000 в возрасте 50 лет и старше. Согласно прогнозу, к 2035 г.

его частота может возрасти на 136% у мужчин и на 143% у женщин [1].

Поскольку с возрастом ухудшается состояние костной ткани и соответственно увеличивается риск падений [2], подход к лечению остеопороза должен быть комплексным и включать помимо медикаментозного лечения, направленного на повышение минеральной плотности (МПК) и качества кости, разнообразные способы предупреждения падений. Имеющиеся в арсенале клинициста современные средства лечения остеопороза, такие как антирезорбенты и анаболики, не влияют на риск падений. Именно поэтому неотъемлемой частью профилактики и лечения остеопороза должно стать применение витамина D₃, который будет сопровождать любой препарат патогенетического действия [3].

Витамин D₃ (колекальциферол) синтезируется в коже под действием UVB-лучей либо поступает с пищей. Время его циркуляции в крови ограничено: он достаточ-



но быстро поступает в жировую ткань или печень, где может продолжительное время находиться в неактивной форме. Для превращения в активную субстанцию колекальциферол должен пройти два этапа гидроксилирования – 25-гидроксилирование в печени, 1-альфа-гидроксилирование ферментом CYP27B1 в почках. Конечным продуктом метаболизма является активная форма витамина D – 1-альфа,25-дигидроксивитамин D₃ (1,25(OH)₂D₃) – стероидный гормон, играющий ключевую роль в кальциевом гомеостазе. Он стимулирует абсорбцию кальция стенками кишечника и костную резорбцию, после чего кальций выходит в кровеносное русло в ответ на гипокальциемию.

Активные метаболиты

Повышенный интерес к метаболизму витамина D₃ и понимание его роли в состоянии костной ткани и других систем способствовали появлению за последние десятилетия значительного количества пролекарств, являющихся синтетическими аналогами витамина D₃ и требующих одного этапа гидроксилирования, чтобы стать биологически активными. Обычно в клинической практике применяются кальцитриол и альфакальцидол. Использование этих препаратов позволяет миновать второй этап активации витамина D₃ – 1-альфа-гидроксилирование в почках, что особенно важно при лечении больных старше 45 лет и тех, кто страдает хроническими заболеваниями почек, у кого до внедрения в практику этих препаратов развивалась почечная остеодистрофия, вызванная нарушением метаболизма витамина D₃. Оба препарата повышают абсорбцию кальция и фосфора в кишечнике и реабсорбцию кальция в почках, улучшая тем самым МПК. Это предопределило использование активных метаболитов для лечения заболеваний костной ткани, не связанных с нарушением функции почек, в частности

первичного и вторичного остеопороза.

Сравнительный анализ кальцитриола и альфакальцидола

Суммарная оценка эффективности активных метаболитов витамина D представлена в систематических обзорах Кохрановской библиотеки и в нескольких мета-анализах. Если в первых исследованиях сравнивали действие активных метаболитов с действием плацебо или кальция, то в последнее время эффективность активных метаболитов и нативного витамина D. Прием активных метаболитов витамина D снижал риск позвоночных переломов в два раза, а применение в течение трех лет снижало риск периферических переломов, кроме перелома проксимального отдела бедра [4]. В связи с этим часто при проведении метаанализов исследования обоих метаболитов объединяют.

Кальцитриол – синтетический препарат, по сути идентичный самому активному метаболиту витамина D – 1,25-дигидрохолекальциферолу. В 2010 г. опубликован систематический обзор 23 исследований использования кальцитриола для лечения остеопороза и предупреждения переломов [5]. Как показали результаты исследований, препарат эффективно снижает уровень паратгормона (ПТГ), маркеров костной резорбции (NTX) и повышает концентрацию маркеров костеобразования (остеокальцина). Для достижения этих эффектов достаточно четырех недель приема кальцитриола. Авторы обзора отмечают недостаточное количество исследований, посвященных влиянию приема препарата на увеличение костной массы и снижение риска переломов. Большинство работ проведено с участием незначительного числа пациентов и продолжалось от одного года до трех лет. Тем не менее в 11 исследованиях из 19 было продемонстрировано повышение МПК на 1–3% в год, а в пяти публикациях

из десяти удалось показать влияние кальцитриола на снижение риска переломов. Интересно, что комбинированный прием алендроната и кальцитриола и заместительная гормональная терапия с кальцитриолом были эффективнее монотерапии любым из этих препаратов.

Широкому применению кальцитриола в клинической практике мешает высокий риск развития гиперкальциемии (до 40%). Препарат связывается с рецепторами 1,25(OH)₂D₃ в кишечнике сразу после приема, происходит быстрая абсорбция кальция, а следовательно, повышается риск острой гиперкальциемии. Последняя обычно наблюдается, если кальцитриол принимается два раза в сутки. В то же время при интермиттирующем режиме (три дня подряд в неделю или один раз в неделю) гиперкальциемия отмечается реже [5].

Альфакальцидол – синтетический аналог кальцитриола, отличающийся от последнего только отсутствием гидроксильной группы в положении 25. Фармакологическое действие альфакальцидола обусловлено его трансформацией в кальцитриол. В отличие от кальцитриола альфакальцидол в кишечнике находится в неактивной форме и становится активным только после биотрансформации в печени или непосредственно в костях. Это приводит к более низким концентрациям 1,25(OH)₂D₃, чем при приеме кальцидола. Поскольку альфакальцидол дольше задерживается в костях, он ассоциируется с меньшим риском гиперкальциемии, следовательно, препарат безопаснее кальцитриола. Этим и определяется более широкое его использование в клинической практике. Альфакальцидол дозозависимо подавляет костную резорбцию (независимо от подавления секреции ПТГ), стимулирует костеобразование, повышает МПК, механическую прочность кости с особенно выраженным эффектом на кортикальную кость. Наиболее широко в терапии ис-



пользуется лекарственный препарат Альфа Д₃-Тева®, международный и российский опыт применения которого позволяет рекомендовать его для профилактики и лечения различных форм остеопороза, а также для профилактики падений и переломов [7–12, 14, 15, 21]. Для лечения остеопороза препарат назначается по 0,5–1 мкг/сут, продолжительность приема определяется индивидуально, но не менее трех месяцев [7–12, 14, 15, 20, 21].

Монотерапия альфакальцидолом

В настоящее время опубликованы результаты исследований монотерапии альфакальцидолом и его комбинации с другими препаратами, свидетельствующие об эффективности препарата при различных клинических сценариях. Были продемонстрированы преимущества альфакальцидола по сравнению с нативным витамином D в отношении повышения МПК у женщин с постменопаузальным остеопорозом. В исследовании участвовали 148 женщин в постменопаузе продолжительностью не менее пяти лет с переломом хотя бы одного позвонка или Т-критерием < -2,5 стандартного отклонения. При этом причины вторичного остеопороза были исключены. Пациентки не должны были ранее принимать препараты для лечения данного заболевания. Обязательным условием включения в исследование был нормаль-

ный уровень витамина D в сыворотке крови пациенток. Основная группа получала 1 мкг альфакальцидола, контрольная – 880 МЕ нативного витамина D в сочетании с 1000 мг кальция. Исследование продолжалось 18 месяцев. Но уже через 12 месяцев в основной группе наблюдался лучший прирост МПК в позвоночнике (2,33% против 0,70%, $p=0,018$). К 18-му месяцу увеличение МПК в группе, применявшей альфакальцидол, продолжились (до 2,87%), тогда как в группе, применявшей нативный витамин D, дальнейшего увеличения показателя не наблюдалось ($p=0,005$). Несмотря на то что переломы не были первичной конечной точкой данного исследования, результаты показали снижение риска новых переломов у пациенток основной группы (7,1% против 11,9%). Количество побочных эффектов в группах было одинаковым. Средняя концентрация кальция через 18 месяцев увеличилась у пациенток основной группы, однако держалась в пределах нормы и статистически значимо не отличалась от таковой у пациенток контрольной группы [6].

J.D. Ringe и соавт. (2013) в течение двух лет проводили проспективное наблюдательное исследование монотерапии альфакальцидолом в лечении остеопороза у мужчин [7]. К сожалению, это не было рандомизированным исследованием. Более того, исследуемые группы больных существенно отличались клинически. Группу альфакальцидола (1 мкг/сут + 500 мг кальция) составили пациенты, перенесшие переломы позвонков, а группу нативного витамина D (1000 МЕ вместе с 1000 мг кальция) – пациенты без переломов позвонков. Всего в исследовании приняли участие 214 пациентов. Лучшая динамика МПК в области позвоночника и бедра выявлена у тех, кто принимал альфакальцидол. В этой же группе за период наблюдения отмечалось меньше позвоночных и периферических переломов и существенно меньше падений (18 против 38, $p=0,041$). Преимущество альфакальцидола

было связано с большим снижением риска внепозвоночных переломов у больных с клиренсом креатинина < 60 мл/мин ($p=0,0019$). Разницы в числе побочных эффектов между группами альфакальцидола и нативного витамина D у мужчин не отмечено.

Применение альфакальцидола в комбинированной терапии

В клинической практике активные метаболиты витамина D назначаются при заболеваниях, в комплексной терапии которых используются глюкокортикостероиды (ГКС) (диффузных заболеваниях соединительной ткани, бронхиальной астме, воспалительных заболеваниях кишечника), а также в случае трансплантации органов. Проблемам комбинированной терапии посвящено достаточно много клинических испытаний. В метаанализе 54 клинических исследований (в 21 изучалось влияние активных метаболитов витамина D на МПК позвоночника, в 12 – на уменьшение риска переломов) показано положительное влияние активных метаболитов витамина D на увеличение МПК позвоночника при длительном приеме ГКС по сравнению с плацебо, нативным витамином D и/или кальцием [8]. В то же время по эффективности активные метаболиты витамина D уступали бисфосфонатам, в частности алендронату (ES -1,71; -0,36) [9]. Аналогичные данные получены при изучении влияния активных метаболитов витамина D на риск позвоночных переломов при ГКС-остеопорозе: показано снижение их риска в 1,8 раза по сравнению с приемом плацебо, нативного витамина D и/или кальция, однако по отношению к бисфосфонатам эффективность активных метаболитов витамина D была ниже [9].

У пациентов, которые в течение трех лет принимали ГКС в дозе 8 мг/сут и более и в последующие три года альфакальцидол, по сравнению с пациентами, принимавшими нативный витамин D (обе группы дополнитель-

В клинической практике активные метаболиты витамина D назначаются при заболеваниях, в комплексной терапии которых используются глюкокортикостероиды (диффузных заболеваниях соединительной ткани, бронхиальной астме, воспалительных заболеваниях кишечника), а также в случае трансплантации органов



но принимали 500 мг кальция), значительно повышалась МПК в позвоночнике и шейке бедра. За три года приема альфакальцидола снизилось количество переломов, в том числе позвоночных. По частоте возникновения побочных эффектов, включая гиперкальциемию, группы не различались [10]. Поскольку активные метаболиты витамина D продемонстрировали клиническую эффективность, не превышавшую таковую бисфосфонатов, особый интерес представляет анализ применения комбинированной терапии альфакальцидола и алендроната. В ходе исследования ААС (Alfacalcidol Alendronate combined – комбинированная терапия алендронатом и альфакальцидолом) [11] оценивали эффективность и безопасность комбинированной терапии у больных с постменопаузальным и мужским остеопорозом. Участники были разделены на три группы по 30 пациентов. Первая группа получала 70 мг алендроната один раз в неделю и 1 мкг альфакальцидола + 500 мг кальция ежедневно, вторая – 70 мг алендроната + 1000 МЕ нативного витамина D один раз в неделю и 1000 мг кальция один раз в день, третья – только 1 мкг альфакальцидола + 500 мг кальция один раз в день. Во всех группах отмечался прирост МПК в позвоночнике и бедре. В группе, принимавшей алендронат и альфакальцидол, результат оказался существенно лучше, чем в группе комбинированного приема алендроната и нативного витамина D. Статистически значимые различия были зарегистрированы уже через 12 месяцев. Аналогичный результат имел место и по частоте падений и переломов (позвоночных и внепозвоночных), но статистически значимых различий не было, что можно объяснить немногочисленными группами. В 2011 г. группа немецких исследователей во главе с D. Felsenberg [12] опубликовала результаты изучения аддитивного влияния альфакальцидола на МПК и прочность кости при лечении аленд-

ронатом пациенток с постменопаузальным остеопорозом. Авторы использовали количественную компьютерную томографию, чтобы оценить состояние и прочность кортикальной и трабекулярной кости. В рандомизированном исследовании участвовали 279 женщин с постменопаузальным остеопорозом или остеопенией в возрасте ≥ 65 лет (средний возраст $73,6 \pm 4,7$ года) с нарушениями в тестах на равновесие. Дополнительным критерием включения в исследование стало минимум одно падение за последние пять лет. Все больные получали 70 мг алендроната еженедельно и 500 мг кальция ежедневно. Кроме того, основная группа дополнительно принимала ежедневно 1 мкг альфакальцидола, контрольная – плацебо. Динамику оценивали каждые три месяца на протяжении трех лет с использованием DXA (Dual-energy X-ray Absorbtometry – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия) и аппарата pQCT (ХСТ2000 Stratex). Кроме того, изучали биохимические показатели костного обмена и обмена витамина D.

DXA показала в обеих группах увеличение МПК в позвоночнике, но в группе комбинированной терапии алендроната и альфакальцидола МПК с 12-го месяца лечения была выше. Существенной динамики МПК в области бедра по результатам DXA не отмечено ни в одной группе. Периферическая компьютерная томография продемонстрировала рост объемной МПК в предплечье за три года лечения. Однако изменения произошли только в кортикальной, но не в трабекулярной кости. Напротив, в большеберцовой кости зарегистрирован прирост МПК и трабекулярной, и кортикальной.

В группе комбинированной терапии наблюдалась положительная динамика показателей кальциевого гомеостаза: за 12 месяцев снизился уровень ПТГ, после чего данные стабилизировались

и оставались неизменными. Также за 24 месяца повысился уровень кальция в плазме крови (показатель при этом оставался в пределах нормы). В группе плацебо к 36-му месяцу отмечались рост ПТГ и снижение кальция. Уровень кальция у незначительного числа пациентов в период наблюдения приближался к верхней границе нормы. К концу третьего года лечения у одной пациентки из основной группы развилась гиперкальциемия (2,77 нмоль/л), у шести уровень кальция был ниже нормы. Авторы сделали вывод, что гиперкальциемия при лечении альфакальцидолом не представляет клинической проблемы, если препарат добавляется к бисфосфонатам.

Другой не менее интересный аспект использования активных метаболитов витамина D – их роль в терапии остеопороза после завершения длительного приема бисфосфонатов – во время так называемых лекарственных каникул. В последние годы появились рекомендации о возможности прекращения приема бисфосфонатов у части пациентов после трех – пяти лет применения [13].

J.D. Ringe и E. Schacht [14] сравнили эффективность нативного витамина D и альфакальцидола в терапии после длительного лечения бисфосфонатами. Первая группа (пациентки с постменопаузальным остеопорозом) ежедневно получала 800 МЕ нативного витамина D и 1200 мг кальция, вторая – 1 мкг альфакальцидола и 500 мг кальция. Авторы констатировали существенный прирост МПК позвоночника при лечении альфакальцидолом. Данный эффект отсутствовал при приеме нативного витамина D ($p < 0,02$). В области бедра у пациенток группы альфакальцидола отмечен незначительный прирост МПК, тогда как у принимавших нативный витамин D этот показатель снизился. Следовательно, альфакальцидол не только стабилизировал МПК по оконча-



Активные метаболиты витамина D, прежде всего альфакальцидол, должны занять свою нишу в лечении различных форм остеопороза у пожилых людей, а также в комбинированной терапии с бисфосфонатами либо в терапии, продолженной после длительного приема бисфосфонатов, во время лекарственных каникул

нии приема бисфосфонатов, но и способствовал ее увеличению. Важно также, что исследователи зарегистрировали существенно меньше падений у больных, принимавших альфакальцидол. Побочные эффекты отмечались с одинаковой частотой в обеих группах. Гиперкальциемия наблюдалась у трех пациенток из группы альфакальцидола (ни у одной пациентки из группы нативного витамина D), гиперкальциурия – у четырех пациенток против одной из контрольной группы.

Ряд исследований и метаанализов был посвящен оценке влияния активных метаболитов витамина D на снижение риска падений. Метаанализ 2008 г., посвященный сравнению эффективности активных метаболитов и нативного витамина D в отношении снижения риска падений, показал достоверное преимущество использования активных метаболитов (альфакальцидола и кальцитриола) [15]. Этот факт объясняется геномными и негеномными механизмами, в частности их влиянием на регуляцию метаболизма кальция в мышцах, дифференцировку поперечно-полосатых мышц, индукцию синтеза фактора роста нервных клеток.

При этом прослеживалась четкая связь с уровнем креатинина у пациентов: при клиренсе креатинина менее 65 мл/мин уменьшалось число пациентов, подверженных падениям (снижение относительного риска составило 74%, $p = 0,019$), и падений (снижение относительного риска 71%, $p = 0,028$). У больных с клиренсом креатинина более 65 мл/мин такой зависимости не наблюдалось [16].

В недавней публикации S. Ito и соавт. (2014) [21], основанной на ретроспективном анализе пациентов с остеопорозом, было продемонстрировано положительное влияние альфакальцидола на увеличение мышечной массы у пациентов со сниженной мышечной массой. В группе, не получавшей подобного лечения, такой эффект отсутствовал.

Как следует из приведенных результатов рандомизированных исследований, безопасность длительного приема альфакальцидола в различных группах пациентов была сопоставима с таковой нативного витамина D, включая частоту гиперкальциемии.

Безопасность длительного применения альфакальцидола

Одно из многочисленных аналитических исследований безопасности длительного применения альфакальцидола было проведено в Японии. В нем участвовало 13 550 больных остеопорозом, принимавших альфакальцидол в дозе 0,5–1,0 мкг/сут в течение шести лет и более. Суммарная частота развития побочных эффектов составила 1,1%, гиперкальциемии – 0,22%. Повышение общего азота крови наблюдалось у 0,15% больных. Случаев формирования мочекаменной болезни не отмечено [17]. Кохрановский обзор [18], включавший 45 рандомизированных исследований,

показал, что относительный риск гиперкальциемии у пациентов, принимавших витамин D или его аналоги (в сочетании с кальцием или без него), – 2,35%. При приеме кальцитриола риск гиперкальциемии был самым высоким (4,41%).

Заключение

Активные метаболиты витамина D продемонстрировали клиническую эффективность у пациентов с первичным и вторичным остеопорозом (в первую очередь глюкокортикоидным) в отношении прироста МПК и снижения риска переломов и падений. Это связано с разнонаправленным действием препаратов данной группы на костную и мышечную ткань. Эти препараты обладают также аддитивным эффектом при лечении бисфосфонатами. На фоне хорошего профиля безопасности альфакальцидол по сравнению с кальцитриолом обладает дополнительным преимуществом – при его применении реже развивается гиперкальциемия.

Альфакальцидол и кальцитриол в качестве препаратов монотерапии внесены в Европейские клинические рекомендации по лечению ГКС-остеопороза с уровнем доказательности А в отношении МПК позвоночника и бедра [19]. Оба препарата официально рекомендованы в Японии для лечения любой формы остеопороза с уровнем доказательности В в отношении как МПК, так и позвоночных и внепозвоночных переломов [20]. Активные метаболиты витамина D, прежде всего альфакальцидол, должны занять свою нишу в лечении различных форм остеопороза, а также в комбинированной терапии с бисфосфонатами либо в терапии, продолженной после длительного приема бисфосфонатов, во время лекарственных каникул. ☺

Литература

1. Lesnyak O., Ershova O., Belova K. et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model // Arch. Osteoporos. 2012. Vol. 7. № 1–2. P. 67–73.
2. Karlsson M.K., Magnusson H., von Schewelow T., Rosengren B.E. Prevention of falls in the elderly – a review // Osteoporos. Int. 2013. Vol. 24. № 6. P. 747–762.



3. Tang B.M., Eslick G.D., Nowson C. et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis // Lancet. 2007. Vol. 370. № 9588. P. 657–666.
4. Avenell A., Gillespie W.J., Gillespie L.D., O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. Vol. 2. CD000227.
5. Peppone L.J., Hebl S., Purnell J.Q. et al. The efficacy of calcitriol therapy in the management of bone loss and fractures: a qualitative review // Osteoporos. Int. 2010. Vol. 21. № 7. P. 1133–1149.
6. Nuti R., Bianchi G., Brandi M.L. et al. Superiority of alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis // Rheumatol. Int. 2006. Vol. 26. № 5. P. 445–453.
7. Ringe J.D., Farahmand P., Schacht E. Alfacalcidol in men with osteoporosis: a prospective, observational, 2-year trial on 214 patients // Rheumatol. Int. 2013. Vol. 33. № 3. P. 637–643.
8. De Nijs R.N., Jacobs J.W., Algra A. et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies // Osteoporos. Int. 2004. Vol. 15. № 8. P. 589–602.
9. De Nijs R.N., Jacobs J.W., Lems W.F. et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 355. № 7. P. 675–684.
10. Ringe J.D., Dorst A., Faber H. et al. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // Rheumatol. Int. 2004. Vol. 24. № 2. P. 63–70.
11. Ringe J.D., Farahmand P., Schacht E., Rozehnal A. Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial) // Rheumatol. Int. 2007. Vol. 27. № 5. C. 425–434.
12. Felsenberg D., Bock O., Börst H. et al. Additive impact of alfacalcidol on bone mineral density and bone strength in alendronate treated postmenopausal women with reduced bone mass // J. Musculoskelet. Neuronal. Interact. 2011. Vol. 11. № 1. C. 34–45.
13. Black D.M., Bauer D.C., Schwartz A.V. et al. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis – for whom and for how long? // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 22. P. 2051–2053.
14. Ringe J.D., Schacht E. Natürliches Vitamin D oder Alfacalcidol als Folgebehandlung langjähriger Bisphosphonat-Therapie bei postmenopausaler Osteoporose // Osteology. 2012. Vol. 21. P. 83–87.
15. Richey F., Dukas L., Schacht E. Differential effects of D-hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis // Calcif. Tissue Int. 2008. Vol. 82. № 2. P. 102–107.
16. Dukas L., Schacht E., Mazor Z., Stähelin H.B. Treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of < 65 ml/min // Osteoporos. Int. 2005. Vol. 16. № 2. P. 198–203.
17. Orimo H. Clinical Application of 1α(OH) D3 in Japan // Akt. Rheumatol. 1994. Suppl. 19. P. 27–30.
18. Avenell A., Gillespie W.J., Gillespie L.D., O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis // Cochrane Database Syst. Rev. 2009. Vol. 2. CD000227.
19. Lekamwasam S., Adachi J.D., Agnusdei D. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis // Osteoporos. Int. 2012. Vol. 23. № 9. P. 2257–2276.
20. Orimo H., Nakamura T., Hosoi T. et al. Japanese 2011 guidelines for prevention and treatment of osteoporosis – executive summary // Arch. Osteoporos. 2012. Vol. 7. № 1–2. P. 3–20.
21. Ito S., Harada A., Kasai T. et al. Use of alfacalcidol in osteoporotic patients with low muscle mass might increase muscle mass: an investigation using a patient database // Geriatr. Gerontol. Int. 2014. Vol. 14. № 1. P. 122–128.

Alfacalcidol Role in the Prevention of Osteoporotic Fractures

O.M. Lesnyak

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

Contact person: Olga Mikhaylovna Lesnyak, olga.m.lesnyak@yandex.ru

Ageing is associated with worsening of bone health and increased risk of falls. Synthetic vitamin D analogs (calcitriol and alfacalcidol) are recommended for the prevention and treatment of osteoporosis. Use of vitamin D analogs leaves out key step of vitamin D₃ activation – renal 1-alpha-hydroxylation. This fact is of particular importance in patients aged 45 years or those with chronic kidney disease. Numerous clinical studies have demonstrated efficacy and safety of vitamin D analogs used alone or in combination with other drugs.

Key words: osteoporosis, fracture, alfacalcidol, bone mineral density, hypercalcemia



Как контролировать подагру

М.С. Елисеев

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

На сегодняшний день подагра считается наиболее частой причиной развития артрита. Несмотря на большое количество международных и национальных рекомендаций по ее лечению, внедрение в практику новых противоподагрических препаратов, количество больных хронической тофусной подагрой не снижается.

В статье рассмотрены немедикаментозные и медикаментозные методы терапии пациентов с подагрой.

Ключевые слова: подагра, мочевая кислота, лечение

На сегодняшний день из всех воспалительных заболеваний суставов подагра считается наиболее частой причиной артрита у мужчин и все более частой причиной артрита у женщин. Ее распространенность превышает распространенность ревматоидного артрита. Примерно у 0,9–2,5% взрослых европейцев, у одного из 16 взрослых тайцев и около 4% американцев диагностирована подагра. При этом в старших возрастных группах число больных существенно увеличивается. Так, в США подагрой страдают до 7% мужчин старше 65 лет и 3% женщин старше 85 лет [1–5].

В отличие от других хронических воспалительных заболеваний суставов факторы риска и патогенез подагры хорошо изучены.

Известно, что подагра – заболевание, которое обусловлено формированием кристаллов моноурата натрия и может развиваться при сывороточном уровне мочевой кис-

лоты (МК) выше точки насыщения (приблизительно 404 мкмоль/л) [6]. Риск развития подагры и у мужчин, и у женщин ассоциируется прежде всего с наследственными факторами, а также факторами внешней среды. К последним относятся особенности питания, злоупотребление алкоголем, прием некоторых лекарственных препаратов, наличие определенных заболеваний, обменных нарушений и состояний, в том числе метаболический синдром и его компоненты (ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия и гипергликемия), хроническая болезнь почек, ранняя менопауза и др. [7–9].

На начальной стадии заболевание протекает клинически интактно и сопряжено с бессимптомной гиперурикемией. В этот период происходит формирование кристаллов моноурата натрия внутри суставов и в периартикулярных тканях [10, 11]. Как правило, подагра дебютирует остро – в виде

моно-, реже олигоартрита. Ее проявления быстро нарастают и в течение нескольких дней (чаще до двух недель) регрессируют до полного исчезновения. Однако индуцированное кристаллами хроническое субклиническое воспаление и механическое воздействие конгломератов кристаллов мочевой кислоты (тофусов) на суставной хрящ, кость, окружающие ткани могут привести к необратимому повреждению суставов, околоуставных структур, поражению различных органов (так называемой хронической тофусной подагре), что наблюдается при недостаточном контроле над заболеванием [12–14].

Диагноз «подагра» ставится либо при выявлении типичной клинической картины заболевания (в данном случае он может быть подтвержден результатами ультразвукового исследования суставов), либо при выявлении кристаллов моноурата натрия методом поляризационной микроскопии, признанного золотым стандартом диагностики [15, 16].

Казалось бы, лечение подагры, как и ее диагностика, особенно на ранней стадии, не должно представлять сложности и эффективная стратегия лечения, направленная на купирование артрита (в случае его развития) и снижение сывороточного уровня МК для предотвращения образования и рассасывания кристаллов моноурата, может быть освоена не только специалистом-ревматологом, но и вра-



чом общей практики. Тем не менее лишь меньшая часть больных получает эффективную помощь. У большинства пациентов повторяются приступы артрита, формируются тофусы. Несмотря на большое количество международных и национальных рекомендаций по лечению подагры, внедрение в практику новых противоподагрических препаратов, количество больных хронической тофусной подагрой не снижается [5, 14, 17, 18]. Среди причин называют неоптимальную помощь пациенту. Как следствие, неблагоприятные исходы заболевания, предопределяющие негативное восприятие подагры как пациентами, так и их кураторами [19].

Приходится констатировать, что врачи часто сосредотачиваются на лечении острых приступов артрита. Они не рассматривают подагру как хроническое прогрессирующее заболевание, поэтому либо не назначают уратснижающие препараты, либо выписывают их в ненадлежащей дозе.

Преодолеть сложившуюся ситуацию и предотвратить развитие тяжелых форм заболевания возможно путем соответствующего обучения врачей и пациентов.

При назначении лечения следует обращать внимание на модифи-

цируемые факторы риска гиперурикемии. Речь, в частности, идет об ожирении, повышенном артериальном давлении, потреблении алкоголя, некоторых продуктов питания. Вероятность развития подагры также повышают мочегонные препараты, салицилаты, никотиновая кислота, циклоспорин А и другие препараты. Поэтому их следует назначать только при наличии абсолютных показаний.

Независимо от стадии заболевания – от асимптоматической гиперурикемии до хронической тофусной подагры – всем пациентам должны быть даны рекомендации по соблюдению низкопуриновой диеты и образу жизни.

В отношении нефармакологических методов лечения и профилактики подагры Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism – EULAR) в 2006 г. рекомендовала предоставлять пациентам информацию относительно заболевания и его лечения, оценивать сопутствующие заболевания, снижать вес и потребление калорий, ограничить потребление алкоголя. Согласно внесенным в 2014 г. дополнениям не рекомендуются напитки с высоким содержанием фруктозы (например, кукурузный

сироп), алкогольное и безалкогольное пиво (из-за высокой концентрации пуринов) и крепкие спиртные напитки, при этом одна-две порции сухого вина в этом отношении интактны [20, 21]. В отличие от мяса (особенно красного, диких животных и субпродуктов), морепродуктов (моллюски, рыба) риск подагры не увеличивают богатые пуринами бобовые, грибы, спаржа, овсяные хлопья [22]. Потребление кофе обратно коррелирует с сывороточным уровнем МК и обуславливает снижение риска развития подагры независимо от содержания в нем кофеина [23–25]. Данные об относительном риске влияния на развитие подагры различных факторов представлены в таблице [26, 27]. Установлено, что обезжиренное, в том числе сухое, молоко снижает частоту приступов артрита [28]. Недостоверное снижение сывороточного уровня МК отмечается при приеме двух доз экстракта зеленого чая [29].

Нередко пациенты с подагрой используют пищевые добавки и витаминные комплексы как с целью терапии артрита, так и для снижения уровня МК в сыворотке крови. В исследовании E. Chan и соавт. таких оказалось 66 (23,9%) из 276 [30]. Применение альтернативных

Таблица. Факторы, способствующие развитию подагры

Фактор риска	Примечание	Относительный риск (95%-ный доверительный интервал)
Прием диуретиков*	–	3,37 (2,75–4,12)
Потребление алкоголя, в том числе:	≥ 50 г день vs нет	2,53 (1,73–3,70)
■ пива	≥ 2 порций в день vs нет	2,51 (1,77–3,55)
■ крепких напитков	≥ 2 порций в день vs нет	1,60 (1,19–2,16)
■ вина	≥ 2 порций в день vs нет	1,05 (0,64–1,72)
Артериальная гипертензия	–	2,31 (1,96–2,72)
Индекс массы тела	≥ 30 кг/м ² (возраст – старше 21 года)	2,14 (1,37–3,32)
Потребление подслащенных напитков	≥ 2 порций в день vs нет	1,85 (1,08–3,16)
Потребление фруктозы	Верхний vs нижний квартиль	1,81 (1,31–2,50)
Потребление морепродуктов	Верхний vs нижний квартиль	1,51 (1,71–1,95)
Потребление мяса	Верхний vs нижний квартиль	1,41 (1,07–1,86)
Потребление молочных продуктов	Верхний vs нижний квартиль	0,56 (0,42–0,74)
Потребление витамина С	≥ 1,5 мг vs < 250 мг в день	0,55 (0,38–0,80)
Потребление кофе	≥ 6 чашек в день vs нет	0,41 (0,19–0,88)

* Коррекция по возрасту.



и комPLEMENTАРНЫХ методов в пять раз увеличивало стоимость лечения, однако через год наблюдения сравнение результатов в группах стандартной терапии и стандартной терапии в сочетании с альтернативной продемонстрировало отсутствие различий в показателях, отражающих качество жизни, частоте приступов артрита, уровне МК в сыворотке крови.

Однако только немедикаментозных методов терапии таким пациентам недостаточно. Так, обследование 160 мужчин с подагрой, проведенное в среднем через семь лет после первого обращения к врачу, показало, что ни один из 19 пациентов, не принимавших уратснижающие препараты, но соблюдавших рекомендации по модификации образа жизни и диету (низкое содержание пуринов), не достиг целевого уровня МК в крови [14].

Следует отметить, что данные об эффективности альтернативных методов лечения острых артритов при подагре, за исключением применения криотерапии (низкий уровень доказательности), отсутствуют [31].

Медикаментозное лечение направлено на решение трех основных задач: купирование приступа артрита, снижение сывороточного уровня МК до целевого и профилактика приступов артрита в первые месяцы приема уратснижающих препаратов.

Лечение острого приступа артрита при подагре желателно начинать в первые 24 часа, что позволяет быстро купировать симптомы [32]. Для этого используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), колхицин, глюкокортикостероиды (ГКС) и ингибиторы интерлейкина 1 [31, 32].

НПВП считаются препаратами первой линии. Они должны применяться в максимальной суточной дозе и отменяются через один-два дня после уменьшения симптомов артрита. Желательно назначать препараты, обладающие доказанной эффективностью в отношении острой боли. По эффективности инъекционные формы не превосходят пероральные [31, 32].

Большинство сравнительных исследований показали сопоставимую эффективность ряда НПВП. В то же время результаты крупного рандомизированного исследования [33] продемонстрировали, что нимесулид в дозе 200 мг/сут в отличие от диклофенака натрия в дозе 150 мг/сут быстрее купирует симптомы артрита при подагре и может быть эффективен даже у пациентов с негативным опытом приема других НПВП, олиго- и полиартритом, длительностью артрита более трех месяцев [34].

Наиболее часто используют нимесулид и пациенты с подагрой, самостоятельно, без предписаний врача, применяющие НПВП для купирования приступов артрита [35].

По мнению экспертов, эффективность нимесулида при острой боли, когда воспаление является преобладающим компонентом, может быть объяснена быстрым началом анальгетического действия – через 15 минут после приема. Последнее обусловлено максимально быстрым высвобождением препарата благодаря гранулированной форме выпуска. Кроме того, нимесулид обладает хорошим профилем безопасности. Сказанное предполагает возможность широкого применения препарата для лечения острой боли [36].

Альтернативой НПВП может стать колхицин. В Европе (за исключением Франции) он уступает НПВП по частоте применения и популярности. Колхицин в первый день принимается в стартовой дозе 1 (1,2) мг, через час – еще 0,5 (0,6) мг, далее – 1 (1,2) мг в сутки в один или два приема [31, 32]. Лечение колхицином следует начинать как можно раньше, так как в отличие от НПВП он не обладает прямым анальгетическим действием и его эффекта через 72–96 часов после появления симптомов часто оказывается недостаточно. Кроме того, прием даже низких доз колхицина нередко сопровождается тошнотой, диареей, рвотой [31, 32]. Препарат не обладает гастротоксичностью, безопасен для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

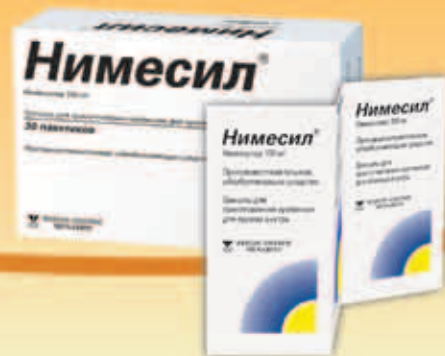
Однако на фоне приема колхицина может развиваться миопатия (чаще при использовании высоких доз, при совместном применении со статинами, фибратами, верапамилом, дилтиаземом, циклоспорином, макролидами и др.). Среди тяжелых нежелательных эффектов терапии также указывают нейтропению, цитопению (тромбо-, лейко-, панцитопению, апластическую анемию) и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [37–40].

У пожилых пациентов с патологией печени, почечной недостаточностью препарат должен применяться с осторожностью, а при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин его использование противопоказано [41].

Если НПВП и колхицин противопоказаны, используют ГКС [41]. При остром приступе артрита ГКС применяются в дозе 30–35 мг в течение трех – пяти дней, далее отменяются либо принимаются несколько дней (до 10–14 дней) в низкой дозе для уменьшения риска рецидива. Эффективность ГКС не выше эффективности НПВП, при этом частота побочных реакций сопоставима (35 мг/сут преднизолона против 1000 мг/сут напроксена) [42]. При моноартрите предпочтительнее внутрисуставные инъекции ГКС из-за более низкого профиля безопасности препаратов [31]. В то же время, по данным ряда исследований, риск развития нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых заболеваний даже при коротком курсе ГКС или внутрисуставном введении недооценен [43, 44].

При невозможности применения ГКС целесообразно назначение ингибиторов интерлейкина 1-бета. В некоторых странах Европы, в том числе Российской Федерации, зарегистрирован препарат канакинумаб. Он показан пациентам с тяжелым хроническим подагрическим артритом, резистентным к другой противовоспалительной терапии, или с сопутствующими заболеваниями, лимитирующими прием НПВП, ГКС и колхицина, в отсутствие текущей инфекции [45, 46].

нимесулид Нимесил®



- Гранулированная форма – более быстрый результат¹
- 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, Balzeri E, Bastanon A, Migliavacca C. Clin Ther 1986; 11(8): 177-82
 2. Rainford K.D., Inflammolarmacology 14 (2006): 120-137
 3. Bianchi M., Brogini M. Drugs 2003; 63 Suppl. 1: 37-46
 4. Baracchini, A. et al. J. Pharm. Pharmacol., 50, 1417-1423, 1998 (in vitro)
 5. Pellerin JP et al., Drugs: 1993; 46 Suppl. 1: 34-9 (in vitro)
 6. Castelagut J., Pharmacoeconomics and Drug Safety, 2012 DOI: 10.1002/pds.3385
 * по сравнению с таблетированной формой

Сокращенная информация по применению препарата Нимесил®. Показания к применению: острая боль (боль в спине, позвоноц; 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. **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты - диарея, тошнота, рвота, повышение активности «печеночных» ферментов. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гиперэргические реакции в анамнезе, связанные с применением ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, в том числе, нимесулида; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); гипертонические 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 вертебрального шунтирования; лейкоцитарный синдром при простуде и острых респираторно-вирусных инфекциях; падение на острую циркулярную патологию; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; выраженное поражение желудочно-кишечного тракта; преобразование или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе; цереброваскулярные кровотечения в анамнезе или другие заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; почечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (кларенс креатинина < 30 мл/мин); подтвержденная гиперкалиемия; печеночная недостаточность; или любое активное заболевание печени; детский возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания; алкоголизм; наркотическая зависимость; наследственная непереносимость фруктозы; дефицит сахаразы-изомальтазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **С осторожностью:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, компенсированная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания; декленидимин/гидрохлорид, заболевание периферических артерий, геморрагический диатез, курение, кларенс креатинина 30-40 мл/мин, язвенное поражение ЖКТ в анамнезе, инфекция, вызванная Helicobacter pylori в анамнезе; пожилой возраст; длительное предшествующее применение НПВП; тяжелые соматические заболевания. Одновременное применение со следующими препаратами: антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. **Способ применения и дозы:** Нимесил® принимают внутрь по 1 пакетику (100 мг нимесулида) два раза в день. Препарат рекомендуется принимать после еды. Максимальная продолжительность курса лечения – 15 дней. Отпускается по рецепту.

Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Нимесил® - П N011439/01 - 07.05.15

ООО «Берлин-Хемия/Менарини-123317, г. Москва, Промышленная набережная, дом 10, БЦ «Бизнес на Набережной», блок Б.

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

Информация для специалистов здравоохранения.

Код: RU_NIM-4-2015. Создано 09.10.2015

Реклама

**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



Эффект канакинумаба превышает таковой ГКС и колхицина, при этом сохраняется на протяжении двух-трех месяцев. Указанный период является оптимальным для назначения уратснижающих препаратов, так как каждый из них, независимо от механизма действия, в первые месяцы применения увеличивает риск новых приступов артрита [47].

Терапия уратснижающими препаратами необходима практически всем больным подагрой: при рецидивах артрита, наличии тофусов, уратной артропатии и/или камней в почках. Пациентам моложе 40 лет при очень высоком уровне МК в сыворотке крови (более 480 мкмоль/л) и/или с коморбидностью (почечной недостаточностью, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью) таковая должна назначаться сразу же после постановки диагноза.

Препарат первой линии – аллопуринол. Препарат применяют для лечения подагры уже 50 лет, поэтому он достаточно хорошо изучен. Терапия аллопуринолом начинается с дозы 50–100 мг/сут, каждые две – четыре недели доза повышается на 50–100 мг до достижения целевого уровня МК (< 360 мкмоль/л). Данный режим приема уменьшает риск обострений артрита и, что еще более важно, риск кожных аллергических реакций, которые чаще развиваются при больших стартовых дозах (300 мг/сут) [48].

Эффект аллопуринола дозозависимый, поэтому низкие дозы (≤ 300 мг/сут) позволяют достичь целевого уровня МК только в трети – половине случаев. В большинстве случаев оправданно использование высоких доз (до 900 мг/сут), в том числе и эконо-

мически [14, 49], хотя такая терапия сопряжена с высоким риском развития нежелательных явлений, особенно тяжелых кожных реакций.

С осторожностью препарат следует применять при наличии хронической болезни почек. Необходимо отметить, что в нескольких исследованиях титрование дозы аллопуринола существенно выше рекомендованной исходя из скорости фильтрации позволяло, во-первых, достичь целевого уровня МК в крови, чего не наблюдалось при применении лимитированной дозы, а во-вторых, не приводило к увеличению частоты тяжелых побочных реакций [50, 51]. Эффективность аллопуринола в отношении замедления прогрессирования хронической болезни почек пока не доказана и представляется минимальной [51, 52]. Возможность применения высоких доз аллопуринола у таких пациентов в настоящее время широко обсуждается [53], и некоторые рекомендации по лечению подагры ее допускают [21].

Последние данные подтверждают, что длительный прием аллопуринола при подагре благоприятно влияет на отдаленный прогноз, вероятно за счет снижения сердечно-сосудистого риска: кумулятивная частота случаев смерти у пациентов, принимавших аллопуринол, оказалась меньше на 19% [54].

При хронической болезни почек следует отдать предпочтение другому ингибитору ксантиноксидазы – фебуксостату. Препарат используется в большинстве стран с 2009 г. Он более эффективен и безопасен при умеренном снижении скорости клубочковой фильтрации [55, 56]. Фебуксостат назначается в дозе от 40 до 120 мг/сут, медленное титрование дозы, как при назначении

аллопуринола, не требуется. Это, с одной стороны, позволяет быстро достичь желаемого эффекта – снижения сывороточного уровня МК и растворения ее депозитов (тофусов), с другой – велика вероятность обострений артрита в первые месяцы терапии.

Стандартные дозы фебуксостата эффективнее аллопуринола в отношении снижения уровня урикемии (целевой уровень достигается чаще), в том числе у пациентов с хронической болезнью почек [55–57]. Профиль сердечно-сосудистой безопасности препарата пока не изучен.

Третья линия терапии – внутривенные инфузии пеглотиказы, препарата уриказы – фермента, метаболизирующего МК до безопасного аллантаина. Препарат, применяемый при резистентности к любым другим методам лечения, вводится каждые две недели. Стоимость одной инъекции превышает 5000 долларов США, что ограничивает возможность его широкого применения [58].

В случае недостаточной эффективности ингибиторов ксантиноксидазы возможно назначение урикозуриков (бензбромарона, пробенецида, лезинурада), в том числе в комбинации с ингибиторами ксантиноксидазы. При асимптоматической гиперурикемии назначение уратснижающих препаратов неоправданно. Следует ограничиться терапией, направленной на коррекцию факторов риска.

Так как в начале приема любых уратснижающих препаратов риск артрита увеличивается [59], в первые шесть месяцев лечения должна быть рассмотрена возможность назначения профилактической противовоспалительной терапии колхицином или НПВП, назначаемых в низких дозах с учетом рисков неблагоприятных событий [60]. ☉

Литература

1. Kuo C.F., Grainge M.J., Mallen C. et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study // *Ann. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 74. № 4. P. 661–667.
2. Mikuls T.R., Saag K.G. New insights into gout epidemiology // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2006. Vol. 18. № 2. P. 199–203.
3. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008 // *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63. № 10. P. 3136–3141.



4. Kuo C.F., Grainge M.J., Zhang W., Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015. Vol. 11. № 11. P. 649–662.
5. Kuo C.F., Grainge M.J., See L.C. et al. Epidemiology and management of gout in Taiwan: a nationwide population study // *Arthritis Res. Ther.* 2015. Vol. 17. № 1. ID 13.
6. Hershfield M.S. Reassessing serum urate targets in the management of refractory gout: can you go too low? // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2009. Vol. 21. № 2. P. 138–142.
7. Choi H.K., Ford E.S. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia // *Am. J. Med.* 2007. Vol. 120. № 5. P. 442–447.
8. Roddy E., Zhang W., Doherty M. The changing epidemiology of gout // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2007. Vol. 3. № 8. P. 443–449.
9. Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А., Денисов И.С., Барскова В.Г. Факторы риска подагры: половые различия // *Научно-практическая ревматология.* 2011. № 6. С. 28–31.
10. Puig J.G., de Miguel E., Castillo M.C. et al. Asymptomatic hyperuricemia: impact of ultrasonography // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008. Vol. 27. № 6. P. 592–595.
11. Pineda C., Amezcua-Guerra L.M., Solano C. et al. Joint and tendon subclinical involvement suggestive of gouty arthritis in asymptomatic hyperuricemia: an ultrasound controlled study // *Arthritis Res. Ther.* 2011. Vol. 13. № 1. ID R4.
12. Terkeltaub R. Gout. Novel therapies for treatment of gout and hyperuricemia // *Arthritis Res. Ther.* 2009. Vol. 11. № 4. ID 236.
13. Richette P., Bardin T. Gout // *Lancet.* 2010. Vol. 375. № 9711. P. 318–328.
14. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Денисов И.С. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего проспективного наблюдения) // *Терапевтический архив.* 2015. Т. 87. № 5. С. 10–15.
15. Neogi T., Jansen T., Dalbeth N. et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // *Ann. Rheum. Dis.* 2015. Vol. 74. № 10. P. 1789–1798.
16. Елисеев М.С. Алгоритм диагностики и лечения подагры // *Русский медицинский журнал.* 2015. Т. 23. № 7. С. 410–414.
17. Juraschek S.P., Kovell L.C., Miller E.R., Gelber A.C. Gout, urate-lowering therapy, and uric acid levels among adults in the United States // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2015. Vol. 67. № 4. P. 588–592.
18. Mikuls T.R., Farrar J.T., Bilker W.B. et al. Suboptimal physician adherence to quality indicators for the management of gout and asymptomatic hyperuricaemia: results from the UK General Practice Research Database (GPRD) // *Rheumatology (Oxford).* 2005. Vol. 44. № 8. P. 1038–1042.
19. Doherty M., Jansen T.L., Nuki G. et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 71. № 11. P. 1765–1770.
20. Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W. et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. № 11. P. 1093–1103.
21. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P. et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2012. Vol. 64. № 10. P. 1431–1446.
22. Choi H.K. Diet, alcohol, and gout: how do we advise patients given recent developments? // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2005. Vol. 7. № 3. P. 220–226.
23. Choi H.K., Willett W., Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study // *Arthritis Rheum.* 2007. Vol. 56. № 6. P. 2049–2055.
24. Choi H.K., Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses' Health Study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2010. Vol. 92. № 4. P. 922–927.
25. Choi H.K., Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey // *Arthritis Rheum.* 2007. Vol. 57. № 5. P. 816–821.
26. Roddy E., Doherty M. Epidemiology of gout // *Arthritis Res. Ther.* 2010. Vol. 12. № 6. ID 223.
27. Елисеев М.С., Барскова В.Г. Диета при подагре // *Доктор.Ру.* 2011. № 1 (60). С. 55–58.
28. Dalbeth N., Ames R., Gamble G.D. et al. Effects of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract on frequency of gout flares: a proof-of-concept randomised controlled trial // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 71. № 6. P. 929–934.
29. Jatuworapruk K., Srirachatanakool S., Ounjaijean S. et al. Effects of green tea extract on serum uric acid and urate clearance in healthy individuals // *J. Clin. Rheumatol.* 2014. Vol. 20. № 6. P. 310–313.
30. Chan E., House M.E., Petrie K.J. et al. Complementary and alternative medicine use in patients with gout: a longitudinal observational study // *J. Clin. Rheumatol.* 2014. Vol. 20. № 1. P. 16–20.
31. Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT) // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. Vol. 65. № 10. P. 1312–1324.
32. Khanna D., Khanna P.P., Fitzgerald J.D. et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2012. Vol. 64. № 10. P. 1447–1461.
33. Кудяева Ф.М., Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов различных форм нимесулида и диклофенака натрия при подагрическом артрите // *Терапевтический архив.* 2007. Т. 79. № 5. С. 35–40.
34. Барскова В.Г., Якунина И.А. Противовоспалительная терапия острого и хронического подагрического артрита // *Consilium Medicum.* 2005. Т. 7. № 2. С. 103–106.
35. Барскова В.Г., Гильмутдинова Е.В. Применение нимесулида при подагрическом артрите: эффективность, безопасность и приверженность больных лечению // *Справочник поликлинического врача.* 2007. № 7. С. 40–45.
36. Kress H.G., Baltov A., Basiński A. et al. Acute pain: a multifaceted challenge – the role of nimesulide // *Curr. Med. Res. Opin.* 2016. Vol. 32. № 1. P. 23–36.
37. Kuritzky L., Panchal R. Gout: nonsteroidal anti-inflammatory drugs and colchicine to prevent painful flares during early urate-lowering therapy // *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* 2010. Vol. 24. № 4. P. 397–401.



38. Singh J., Yang S., Foster J. The risk of aplastic anemia and pancytopenia with colchicine: a retrospective study of integrated health system database // *Arthritis Rheumatol.* 2014. Vol. 66. № 11. Suppl. ID S20.
39. Stanley M.W., Taurog J.D., Snover D.C. Fatal colchicine toxicity: report of a case // *Clin. Exp. Rheumatol.* 1984. Vol. 2. № 2. P. 167–171.
40. Terkeltaub R.A., Furst D.E., Digiacinto J.L. et al. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors // *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63. № 8. P. 2226–2237.
41. Burns C.M., Wortmann R.L. Latest evidence on gout management: what the clinician needs to know // *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2012. Vol. 3. № 6. P. 271–286.
42. Janssens H.J., Janssen M., van de Lisdonk E.H. et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomized equivalence trial // *Lancet.* 2008. Vol. 371. № 9627. P. 1854–1860.
43. Федорова А.А., Барскова В.Г., Якунина И.А., Насонова В.А. Кратковременное применение глюкокортикоидов у больных затяжным и хроническим подагрическим артритом. Часть III – частота развития нежелательных реакций // *Научно-практическая ревматология.* 2009. № 2. С. 38–42.
44. Zhelyabina O.V., Vladimirov S.A., Eliseev M.S. Effects of IL-1b inhibitor (Canakinumab) versus Betamethazone on glucose metabolism in patients with gout (pilot study) // *Int. J. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 17. Suppl. 2. ID 22.
45. Schlesinger N., Alten R.E., Bardin T. et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 71. № 11. P. 1839–1848.
46. So A., De Meulemeester M., Pikhak A. et al. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: Results of a multicenter, phase II, dose-ranging study // *Arthritis Rheum.* 2010. Vol. 62. № 10. P. 3064–3076.
47. Елисеев М.С., Желябина О.В., Мукагова М.В., Насонов Е.Л. Клинический опыт применения блокатора интерлейкина-1β у больных хронической тофусной подагрой: купирование артрита и профилактика обострений при назначении аллопуринола // *Современная ревматология.* 2015. Т. 9. № 2. С. 16–22.
48. Stamp L.K., Taylor W.J., Jones P.B. 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.
49. Jutkowitz E., Choi H.K., Pizzi L.T., Kuntz K.M. Cost-effectiveness of allopurinol and febuxostat for the management of gout // *Ann. Intern. Med.* 2014. Vol. 161. № 9. P. 617–626.
50. Vazquez-Mellado J., Morales E.M., Pacheco-Tena C., Burgos-Vargas R. Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout // *Ann. Rheum. Dis.* 2001. Vol. 60. № 10. P. 981–983.
51. Stamp L.K., O'Donnell J.L., Zhang M. et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment // *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63. № 2. P. 412–421.
52. Bose B., Badve S., Hiremath S., Boudville N. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014. Vol. 29. № 2. P. 406–413.
53. Stamp L.K., Chapman P.T., Palmer S.C. Allopurinol and kidney function: An update // *Joint Bone Spine.* 2016. Vol. 83. № 1. P. 19–24.
54. Dubreuil M., Zhu Y., Zhang Y. et al. Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population // *Ann. Rheum. Dis.* 2015. Vol. 74. № 7. P. 1368–1372.
55. 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.
56. 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. ID R63.
57. 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.
58. Drugs for gout // *Med. Lett. Drugs Ther.* 2014. Vol. 56. № 1438. P. 22–24.
59. Sarawate C.A., Patel P.A., Schumacher H.R. et al. Serum urate levels and gout flares: Analysis from managed care data // *J. Clin. Rheumatol.* 2006. Vol. 12. № 2. P. 61–65.
60. Владимиров С.А., Елисеев М.С. Лечение хронической подагры: выбор противовоспалительной терапии // *Практическая медицина.* 2015. № 3-2 (88). С. 114–118.

How to Control Gout

M.S. Yeliseyev

Laboratory of Microcrystalline Arthritis of the Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova

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

At present, gout is considered as the most common cause of arthritis. Despite large amount of international and domestic therapeutic recommendations and novel anti-gout drugs being introduced into clinical practice it does not decrease number of patients with chronic tophaceous gout. Here, non-medicated and medicated therapeutic approaches for patients with gout are presented.

Key words: gout, uric acid, treatment

РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



РОССИЙСКАЯ
НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
RUSSIAN HEALTH CARE WEEK

5–9 декабря 2016



ЗА ЗДОРОВУЮ
ЖИЗНЬ

ЗА ЗДОРОВУЮ ЖИЗНЬ

VII Международный форум по профилактике неинфекционных заболеваний и формированию здорового образа жизни



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

26-я международная выставка «Здравоохранение, медицинская техника и лекарственные препараты»



ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

10-я международная выставка «Средства реабилитации и профилактики, эстетическая медицина, оздоровительные технологии и товары для здорового образа жизни»



 **ЭКСПОЦЕНТР**
МОСКВА

Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- АО «Экспоцентр»

При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Правительства Москвы
- Российской академии наук
- Торгово-промышленной палаты РФ
- Всемирной организации здравоохранения

www.rnz-expo.ru

www.zdravo-expo.ru

www.health-expo.ru





Воздействие современных хондропротекторов на различные звенья патогенеза остеоартроза

А.Н. Казюлин

Адрес для переписки: Александр Нисонович Казюлин, alexander.kazyulin@yandex.ru

В статье рассматриваются факторы развития, эпидемиология, патогенетические механизмы развития, клиническая картина остеоартроза. Приведена классификация препаратов, используемых в его лечении. Изложены механизмы воздействия современных хондропротекторов на различные звенья патогенеза остеоартроза.

Ключевые слова: остеоартроз, патогенез, хондропротекторы, Флексиново

Введение

Остеоартроз (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом [1–5]. Ввиду частого воспаления сустава в англоязычной литературе используется термин «остеоартрит» [4].

Развитие, выраженность, степень и скорость прогрессирования ОА определяются большим количеством факторов [4, 6–8]. Среди них пожилой возраст, пол, этническая принадлежность, наследственные нарушения коллагена II типа, мутации гена коллагена II типа, другая наследственная патология костей и суставов, наследственная предрасположенность, дефекты развития и приобретенные дефекты костей и суставов, эндемические заболевания, метаболические заболевания, эндокринопатии, болезнь отложения кальция, нефропатия, хроническая микро-травматизация суставов, слабость

четырёхглавой мышцы бедра, гормональная заместительная терапия, дефицит витаминов С и D, избыточная масса тела, занятие спортом, курение.

На долю ОА приходится 60–70% всех заболеваний суставов, артрозом болеют 10–20% населения [5, 9]. Согласно данным Центра контроля и профилактики заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention), распространенность артрита и хронических заболеваний суставов следующая: 18–44 года – 19%, 45–64 года – 42%, старше 65 лет – 59%. Так, после 50 лет артроз встречается у 27,1% населения, а после 70 лет – у 90%. В последние годы отмечается выраженное «омоложение» ОА [6, 10]. Например, в г. Герне (Германия) опрос, проведенный среди 3660 жителей старше 40 лет, показал, что более половины респондентов (57%) страдают от острых болей в суставах. 68% испытывали боли в течение последнего месяца, 71% – в течение последне-

го года. Суставные боли отмечались у 52,3% 40–49-летних и даже у 4% 20-летних [11].

ОА является одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности, уступая в этом только ишемической болезни сердца. При оценке выживаемости 1525 пациентов относительный риск (ОР) при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) пятилетней смерти у больных ОА, имевших интенсивность боли > 40 мм, по сравнению с больными, имевшими интенсивность боли < 40 мм, был 4,2 (1,6–12), при отсутствии различий в возрасте и поле [12]. По социальной и экономической значимости Всемирная организация здравоохранения определила проблему ОА как одну из основных в ходе Декады костей и суставов 2000–2010 гг. [13, 14].

Высокая распространенность ОА характерна и для России. Заболеваемость составляет 580 случаев на 100 тыс. населения [15].

Патогенез

При ОА отмечается уменьшение размера молекул протеогликанов, что позволяет им свободно выходить из матрикса хряща. Измененные протеогликаны способны абсорбировать воду, но не удерживать. Избыточная вода абсорбируется коллагеном [1, 6, 10, 16, 17]. Это приводит к разволокнению и расщеплению матрикса, изменению в нем про-



цессов диффузии метаболитов, дегидратации, дезорганизации и разрыву коллагеновых волокон. При повреждении хондроцитов вырабатываются несвойственные нормальной хрящевой ткани короткий коллаген, не образующий фибрилл, и низкомолекулярные мелкие протеогликаны, неспособные формировать агрегаты с гиалуроновой кислотой [1, 6, 10, 16–18]. Эти механизмы в свою очередь снижают амортизационные свойства хряща [10].

В более глубоких слоях хряща (в зоне наибольшей нагрузки) одновременно с некрозом хондроцитов происходят реактивные изменения: гиперплазия и пролиферация хондроцитов с повышением их синтетической функции – синтеза протеогликанов [1, 6, 16–18].

В развернутой стадии ОА гистологически выявляются вертикальные трещины хряща, вплоть до субхондральной кости, существенное уменьшение содержания протеогликанов и хондроцитов в поверхностных и глубоких слоях [1, 6, 16–18]. В зонах с наибольшей нагрузкой образуются участки размягчения, затем растрескивания и фрагментации хряща, иногда обызвествления. Прогрессирующее растрескивание хряща приводит к эрозированию с обнажением подлежащей кости, при этом хрящевой детрит выпадает в полость сустава [1, 6, 18–20]. Возрастает механическая перегрузка на суставные концы костей, и, как следствие, нарушается микроциркуляция [6, 16, 21]. Это способствует развитию субхондрального остеоэрозии, образованию краевых костно-хрящевых разрастаний – остеофитов [18, 19]. Из-за неравномерной динамической функциональной перегрузки образуются трабекулярные микропереломы, участки ишемии, некроза с образованием кист [1, 6, 16, 18].

Хрящевой и костный детрит в полости сустава подвергается фагоцитозу лейкоцитами с высвобождением медиаторов воспаления, лизосомальных ферментов, что

приводит к развитию синовита и иммунологических реакций на продукты распада [1, 6, 16, 18].

Экссудативно-пролиферативный характер воспаления обуславливает фиброзно-склеротические изменения мягких тканей сустава. Отмечается ворсинчатая пролиферация синовиальной оболочки [6, 16, 21]. Диффузное разрастание фиброзной ткани в субсиновиальном слое и капсуле сустава сопровождается ее утолщением и последующим склерозом. Вследствие болевого синдрома и ограничения активного и пассивного объема движений происходит атрофия околоуставных мышц [6, 19, 20]. Синовит при ОА усиливает процесс деструкции за счет активации медиаторов воспаления: интерлейкинов (ИЛ), фактора некроза опухоли, колониестимулирующих факторов, субстанции P, простагландинов, активаторов плазминогена и плазмина, металлопротеиназ, катепсинов, супероксидных радикалов и др. Однако главная роль отводится активации литических ферментов на фоне активации фагоцитарных, воспалительных, иммунных и ферментноклеточных реакций, которые усиливают катаболические процессы в структурах сустава [2–4, 6].

Обострение ОА характеризуется усилением вторичного синовита сустава: увеличивается боль, припухлость из-за скопления в полости сустава воспалительной жидкости, снижается его подвижность [2–4]. Кроме того, освобождающиеся протеогликаны, продукты распада хондроцитов и коллагена являются антигенами и могут спровоцировать образование аутоантител с формированием локального воспалительного процесса [6, 10, 19–21].

Клинические проявления

Боль, деформация и тугоподвижность сустава – основные клинические проявления ОА. Первый признак заболевания – незначительная боль в суставах, испытывающих наибольшую нагрузку [1, 6, 15, 16–19]. Болям свойственен

механический ритм. Их выраженность коррелирует с длительностью пребывания на ногах, физической нагрузкой. Причина – снижение амортизационных свойств хряща и костных подхрящевых структур. При этом костные балки прогибаются в сторону спонгиозной кости [1, 6, 18–20].

Кратковременная стартовая боль возникает при переходе из состояния покоя к движению. Стартовые боли обусловлены трением суставных поверхностей, на которых оседает детрит – фрагменты хрящевой и костной деструкции. При первых движениях детрит выталкивается в завороты суставной сумки и боли значительно уменьшаются или прекращаются [1, 6, 18–20]. Боль часто сочетается с утренней скованностью, может отмечаться крепитация [15].

При прогрессировании патологического процесса боль появляется не только при физической нагрузке. Возможны непрерывные тупые ночные боли, связанные с венозным стазом в субхондральной спонгиозной части кости и повышением внутрикостного давления [18]. Иногда развивается метеочувствительность.

Для синовита помимо боли в суставе как при движении, так и в покое характерны утренняя скованность, припухлость сустава, локальное повышение кожной температуры [18]. Синовит часто сопровождается тендобурситом, проявляющимся ограниченной припухлостью, болезненностью при пальпации [1, 6, 18–20]. В случае рефлекторного спазма мышц в пораженном суставе может быть ограничено движение, вплоть до образования сухожильно-мышечных контрактур [15, 22].

При выраженном ОА может произойти блокада сустава (застывший сустав) – резко выраженный и быстро развивающийся болевой синдром вследствие появления суставной мышцы (костного или хрящевого фрагмента с ущемлением суставными поверхностями или внедрением в мягкие околоуставные ткани). Боль лишает пациента возможности сделать ма-



лейшее движение в суставе [2, 10, 15]. В коленном суставе причиной блокады может быть дегенерированный мениск [19]. Причиной возникновения крепитации при активных и пассивных движениях является неконгруэнтность суставных поверхностей, а для коленного сустава – дегенерированные мениски [6, 16, 18, 19].

Медикаментозное лечение остеоартроза

Основные задачи лечения ОА – купирование или существенное снижение интенсивности симптомов ОА, прежде всего боли и ригидности, улучшение функциональной способности поврежденных суставов, замедление структурных изменений в гиалиновом хряще и субхондральной кости, предотвращение изменений в интактных суставах, улучшение качества жизни пациентов [7, 9, 15].

Современные препараты для лечения ОА подразделяют [9, 15, 23]:

1) на симптом-модифицирующие препараты быстрого действия (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), Ацетаминофен, опиоидные анальгетики, глюкокортикостероиды, миорелаксанты и др.), влияющие на клинические симптомы заболевания (боль, воспаление и др.);

2) структурно-модифицирующие препараты замедленного действия. Их эффект проявляется более медленно, однако сохраняется после окончания применения. Данные фармакологические агенты обладают хондромодифицирующим действием.

Считается, что медикаментозное лечение ОА надо начинать с симптом-модифицирующих средств – Ацетаминофена, НПВП, предпочтительнее из группы селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2). Далее назначаются структурно-модифицирующие препараты, и только при необходимости – неселективные НПВП [9, 13].

Однако в клинической практике неселективные НПВП используются очень широко – и врачей, и пациентов привлекает быстрый

анальгетический эффект [9, 11]. Необходимо помнить, что неселективные НПВП оказывают негативное влияние на метаболизм суставного хряща [6, 9, 13, 14, 17]. При длительном приеме они могут усугубить течение ОА, воздействуя на ИЛ-1 [17]. Последний стимулирует синтез коллагеназы, стромелизина, активатора плазминогена и блокирует синтез ингибиторов указанных ферментов [14]. Кроме того, применение неселективных НПВП приводит к выраженному снижению содержания гиалуроната в хряще [24].

Ибупрофен, салицилаты, индометацин при применении в течение четырех – шести месяцев ускоряют деструкцию хряща, угнетая синтез простагландинов, пролиферацию хондроцитов и ферменты, необходимые для синтеза гликозаминогликанов [25]. Длительное применение диклофенака и тиапрофеновой кислоты приводит к гибели остеоцитов в субхондральной кости [26].

Продолжительный прием неселективных НПВП связан с риском развития лекарственной гастропатии: глубоких эрозий и язв пилорического и антрального отделов желудка, желудочно-кишечных кровотечений, гепатитов, особенно у лиц с фоновой гастроэнтерологической патологией. Могут развиваться нефропатии, ухудшиться течение артериальной гипертензии и усугубиться сердечно-сосудистая недостаточность, особенно у больных пожилого возраста [18, 19, 20, 27].

Кроме того, отмечается нежелательное взаимодействие НПВП с рядом препаратов (антикоагулянтами, противоэпилептическими, антигипертензивными средствами, дигоксином, диуретиками) [14].

Глюкокортикостероиды обладают ulcerогенным действием, могут способствовать развитию стероидного диабета, синдрома Иценко – Кушинга, остеопороза; миорелаксанты – брадикардии, артериальной гипотонии, фасцикуляции, злокачественной гипертермии, повышению внутриглазного давления [15].

Следовательно, НПВП и часто вводимые в сустав глюкокортикостероиды следует использовать короткими курсами и в низких дозах. Необходимо отметить, что такой подход не всегда приводит к удовлетворительному обезболиванию [6, 13, 15].

Селективные НПВП более безопасны и не обладают отрицательным воздействием на хрящ. Однако эти препараты показаны только при синовите и не решают проблему обезболивания при других причинах развития болевого синдрома [9, 13, 14]. Побочные реакции в случае применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 наблюдаются реже, но принципиально остаются такими же, как и у неселективных НПВП. Установлено, что селективные ингибиторы ЦОГ-2, такие как рофекоксиб и целекоксиб, могут увеличивать риск сердечно-сосудистых событий.

В целом НПВП, глюкокортикостероиды и миорелаксанты не оказывают структурно-модифицирующего эффекта [1, 6, 16, 19, 28]. Препараты, потенциально способные модифицировать обменные процессы в хряще, являются препаратами выбора – прежде всего вследствие их высокой безопасности. С одной стороны, их действие на боль и функцию суставов сопоставимо с действием НПВП, с другой – они способны влиять на течение заболевания и его исход, замедляя прогрессирование патологических процессов [1, 6, 9, 10, 13, 16].

Среди медленнодействующих препаратов наибольшая доказательная база собрана в отношении хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (уровень доказательности 1А). Эти препараты безопасны и характеризуются минимальным количеством побочных эффектов. По данным метаанализа, включавшего все опубликованные исследования по этой проблеме, выраженность терапевтического эффекта для ХС и глюкозамина сульфата составила 0,78 и 0,44 соответственно [23].

Хондроитина сульфат – один из базовых компонентов соедине-



тельной ткани, входит в состав кости, хряща, сухожилий, связок, обеспечивает механическую функцию сустава, в частности резистентность к компрессии [14, 15]. Поскольку ОА ассоциируется с локальным дефицитом ХС, его применение при ОА патогенетически обоснованно. ХС, абсорбируется он неповрежденным или в виде компонентов, обеспечивает дополнительный субстрат для формирования здоровой суставной матрицы, так как является компонентом протеогликанов. Он способен подавлять синтез агрессивных матричных металлопротеиназ и активировать синтез их ингибиторов. В результате восстанавливается равновесие между анаболическими и катаболическими процессами в матрице хряща. ХС оказывает противовоспалительное действие, стимулирует синтез коллагена и гиалуроновой кислоты, нормализует метаболизм субхондральной кости, способствует мобилизации фибрина, липидов и депозитов холестерина в синовиальной и субхондральной кровеносных сосудах, а также уменьшению апоптоза хондроцитов [13, 15]. ХС также воздействует на NF-κB, снижает экспрессию ИЛ-1 хондроцитами и синовиоцитами, уровень С-реактивного белка, ИЛ-6, подавляет экспрессию ЦОГ-2 [15]. Кроме того, он увеличивает содержание РНК в хондроцитах, отменяет ИЛ-1-зависимое ингибирование синтеза гиалуроновой кислоты, стимулирует синтез протеогликанов, ингибирует активность лейкоцитарной эластазы и агрекиназы, которые участвуют в дегенерации суставного хряща, ИЛ-1-стимулированный синтез простагландинов фибробластами [9, 14, 29]. ХС подавляет NO-индуцированный апоптоз хондроцитов, улучшает микроциркуляцию субхондральной кости за счет ингибирования синтеза липидов, связывания Е-селектина, мобилизации фибрина, липидов и холестерина [13, 14]. Препарат способствует сохранению воды в толще хряща.

Благодаря противовоспалительному и анальгетическому действию ХС снижается потребность в НПВП [1, 6, 14, 17, 18, 20, 21]. Симптом-модифицирующий эффект ХС подтверждают результаты метаанализа семи рандомизированных контролируемых исследований, включавших 703 больных с ОА крупных суставов. От трех до 12 месяцев 372 больных принимали ХС, 331 – плацебо. Доза препарата – от 800 до 2000 мг/сут. Эффективность ХС по таким показателям, как выраженность боли по ВАШ, индекс Лекена и глобальная оценка результатов лечения больными, оказалась достоверно выше, чем у плацебо [30]. В рандомизированном двойном слепом многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании, включившем 120 больных гонартрозом, оценивали эффективность и переносимость двух курсов (по три месяца в течение года) ХС в дозе 800 мг перорально. К концу наблюдения индекс Лекена снизился в группе ХС на 36%, в группе плацебо на 23%. При этом в первой группе не наблюдалось сужения суставной щели [31]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании STOPP (n=622) пациенты в течение двух лет принимали ХС или плацебо. В основной группе зарегистрировано менее выраженное сужение суставной щели по сравнению с контрольной (-0,07 и 0,31 мм соответственно, $p < 0,0005$); число больных с рентгенологическим прогрессированием в основной группе было ниже (28 против 41%, $p < 0,0005$). Интенсивность боли в суставах лучше контролировалась на фоне приема ХС ($p < 0,001$) [32]. Еще в одном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включившем 692 больных гонартрозом, применение ХС в дозе 100–1200 мг в течение 24 недель способствовало существенному снижению болевого синдрома по шкале ВАШ и индексу Лекена [33]. Анализ баз MEDLINE, Кокрановского реестра и EMBASE (три рандомизированных плацебо-контролируемых исследования,

588 больных с ОА коленных суставов), опубликованный в 2012 г., подтвердил, что ХС в дозе 1 г/сут в течение трех – шести месяцев статистически значимо уменьшает интенсивность боли и улучшает функциональное состояние суставов с большой суставной щелью, выявленной при рентгенологическом исследовании [34]. Аналогичный анализ, опубликованный в 2015 г., продемонстрировал симптом- и структурно-модифицирующий эффект ХС в трех из четырех исследований [28].

В российском многоцентровом (11 центров) открытом рандомизированном исследовании больные с ОА коленных и тазобедренных суставов получали либо НПВП, либо НПВП и ХС – первые три недели в дозе 1,5 г и далее по 1,0 г/сут в течение шести месяцев. Период наблюдения – 540 дней. На фоне лечения ХС отмечено достоверное уменьшение боли у 90% больных гонартрозом и 90,2% больных коксартрозом (при гонартрозе с $61,2 \pm 2,0$ до $26,0 \pm 2,0$ мм, при коксартрозе с $60,0 \pm 3,0$ до $27,0 \pm 2,0$ мм), исчезновение боли в покое у 57% больных с гонартрозом и 46% больных с коксартрозом. Через три месяца индекс Лекена у первых уменьшился в 1,5 раза, у вторых – в 1,6 раза, через шесть месяцев – в 2 и 2,5 раза соответственно. Потребность в НПВП через три месяца снизилась в 2,8 раза. Эффект терапии при приеме ХС сохранялся в среднем 4,6 месяца при ОА коленных суставов и 4,1 месяца при ОА тазобедренных суставов [17].

Глюкозамин стимулирует биосинтез гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты, необходимых для формирования протеогликанов, находящихся в структурной матрице сустава. В качестве лекарственных средств используются глюкозамина сульфат и глюкозамина гидрохлорид [7, 9, 15]. Глюкозамин повышает синтез коллагена, уменьшает активность лейкоцитарной эластазы, коллагеназы, фосфолипазы и агрекиназы, подавляет ИЛ-1-стимулированный синтез простагландинов фибробластами [9, 29, 35]. Он способствует сни-

Ревматология



жению экспрессии простагландина E2, препятствует связыванию NF- κ B с ДНК в хондроцитах и синовиоцитах, чем и обусловлено его противовоспалительное действие [7]. Кроме того, глюкозамин увеличивает выработку лимфокинов, кейлонов и других факторов, усиливающих процессы регенерации, оказывает антиэкссудативное действие (уменьшение экспрессии гистамина, стабилизация мембран, антипротеазное действие) и анальгетическое, нивелирует хондродеструктивный эффект глюкокортикоидов [1, 6, 15, 17, 20, 21]. Согласно Кокрановскому реестру (20 исследований, включавших 2570 больных ОА) эффективность глюкозамина была достоверно выше плацебо в отношении уменьшения интенсивности боли в суставах, улучшения их функционального состояния. Процент больных, ответивших на лечение, был выше среди принимавших глюкозамин [36].

Результаты проспективного рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, в котором участвовали 160 пациентов с ОА позвоночника, показали, что в группе, получавшей глюкозамин, снизилась интенсивность боли и улучшилось функциональное состояние позвоночника, при этом положительный эффект сохранялся и через четыре недели после отмены препарата [37].

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании с участием 212 больных отмечено, что через три года терапии ширина суставной щели увеличилась на 0,12 мм у принимавших глюкозамина сульфата и уменьшилась на 0,24 мм у принимавших плацебо, что сочеталось со значительным снижением болевого синдрома [38]. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 202 пациента с ОА коленных суставов, через три года наблюдения в группе плацебо суставная щель уменьшилась на 0,19 мм, в группе глюкозамина сульфата – увеличилась на 0,04 мм [39]. Полученные данные свидетельствуют не только о симптом-моди-

фицирующей, но и о структурно-модифицирующей эффективности данного биологически активного вещества.

Глюкуроновая кислота (ГК) играет важную роль в трофике хряща и регуляции среды в полости сустава. ГК (натриевая соль ГК – гиалуронат натрия) улучшает свойства синовиальной жидкости, обеспечивает амортизацию и улучшает скольжение суставных поверхностей, является субстратом для синтеза протеогликанов, оказывает анальгетическое и противовоспалительное действие за счет снижения раздражения болевых рецепторов, способствует удалению органических веществ, образующихся при разрушении хряща, облегчает проникновение веществ, необходимых для построения его матрикса. ГК, вводимая извне, стимулирует синтез внутрисуставной гиалуроновой кислоты [1, 6, 19]. Доказан синергический анаболический эффект ГК и плазмы с высоким содержанием тромбоцитов в отношении регенерации хряща у больных ОА [40]. Препараты принимают перорально или вводят в пораженный сустав. Недавно опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, включившего 40 пациентов с ОА, получавших в течение трех месяцев ГК (перорально) или плацебо. В группе ГК было отмечено статистически значимое снижение интенсивности боли и улучшение функции суставов. В сыворотке крови и синовиальной жидкости – значительное уменьшение уровня провоспалительных цитокинов, лептина и брадикинина. Наметилась тенденция к снижению содержания ГК в синовиальной жидкости [41].

В другом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 60 пациентов с ОА коленных суставов были рандомизированы на получавших ГК перорально в дозе 200 мг/сут или плацебо. Длительность терапии – 12 месяцев. Прием ГК способствовал выраженной редукции симптомов по сравнению с приемом плацебо [42].

Данные пяти исследований, проведенных с позиций доказательной медицины, позволили сделать вывод: ГК является альтернативой НПВП [27].

Коллаген применяется для лечения ОА в течение длительного времени. В исследовании, выполненном в Гарвардском университете в 1993 г., прием неденатурированного коллагена II типа увеличивал подвижность суставов, уменьшал выраженность болевого синдрома [43].

Потенциальный механизм действия неденатурированного коллагена II типа, вероятно, обусловлен «переобучением» Т-клеток. Поступающий в желудочно-кишечный тракт неповрежденный коллаген II типа приводит к повторному антигенному взаимодействию с древовидными клетками и регуляторными Т-клетками в лимфе ткани кишечника. Регуляторные Т-клетки секретируют ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста, которые ингибируют иммунный ответ на антиген (коллаген II типа) [44, 45].

Показано, что применение гидролизата коллагена II типа в течение 24 недель у пациентов с первичным ОА способствует улучшению функционирования коленного сустава по шкале ВАШ и индексу WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index – индекс выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и МакМастера). У пациентов с ОА коленного сустава, которые принимали гидролизат коллагена (10 г/сут) в сочетании с кальцием (300 мг/сут) и витамином С (60 мг/сут) в течение 14 недель, результаты изометрического и изокинетического тестов свидетельствовали о повышении функциональной подвижности сустава [46].

Экстракт корня имбиря. Содержание эфирного масла в сухом корне составляет 1,5–3%. Имбирь также содержит витамины (С, В₁, В₂), минералы (натрий, калий, цинк) и незаменимые аминокислоты. Его применяют в ряде стран как противовоспалительное и анальгетическое средство, в том числе и при ОА [47, 48].



Интересны результаты шестинедельного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого мультицентрового исследования. Участников – 261 пациент с гонартрозом – разделили на две группы: первая получала экстракт корня имбиря в дозе 255 мг два раза в сутки, вторая – плацебо. Эффективность лечения в первой группе составила 63% (против 50% в группе плацебо). У пациентов, принимавших экстракт корня имбиря, отмечалось достоверное снижение выраженности боли при ходьбе и стоя, значительное улучшение общего состояния и уменьшение потребности в приеме дополнительных препаратов [47].

В шестимесячном двойном слепом перекрестном плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 29 больных гонартрозом, у принимавших по 250 мг экстракта корня имбиря четыре раза в день к окончанию исследования наблюдалось достоверно более выраженное снижение болевого синдрома при движении и лучшее преодоление препятствий (по сравнению с получавшими плацебо) [49].

В 2013 г. были опубликованы результаты рандомизированного открытого исследования с участием 60 пациентов с гонартрозом. Первая группа получала 50 мг диклофенака и плацебо, вторая – 750 мг имбиря и плацебо, третья – диклофенак и имбирь. Статистически значимое улучшение по шкале ВАШ и индексу WOMAC отмечено во всех группах, наиболее выраженное – в третьей [50].

В российском рандомизированном контролируемом исследовании, результаты которого были опубликованы в 2012 г., 43 пациента с гон- и коксартрозом принимали экстракт корня имбиря в дозе 340 мг или диклофенак в дозе 100 мг. Длительность лечения – четыре недели. При существенном уменьшении в обеих группах суставных болей в покое и при движении в группе, получавшей экстракт, отмечена незначительная абдоминальная боль при отсут-

ствии диспепсии и значительном повышении уровня простагландинов E1, E2 и F2-альфа в слизистой оболочке желудка, которое коррелировало с увеличением содержания гастрин-17 в сыворотке крови. В группе, получавшей диклофенак, зафиксированы болевой абдоминальный и диспепсический синдромы на фоне существенного уменьшения содержания простагландинов в слизистой оболочке желудка, а также дегенеративные изменения его слизистой оболочки. Был сделан вывод: при высокой эффективности имбирь обладает гастропротективными свойствами по сравнению с диклофенаком [51].

Поскольку результаты рандомизированных клинических исследований, посвященных эффективности имбиря при ОА, противоречивы, необходимо проведение исследований с хорошим дизайном.

Витамин С представляет собой аскорбиновую кислоту и ее соли (натриевые, калиевые и кальциевые). Аскорбиновая кислота является кофактором пролил- и лизилгидроксилазы – энзимов, необходимых для синтеза коллагена. Однако она может влиять на синтез коллагена и других белков и неэнзимным путем – способствуя образованию конечных продуктов гликолиза. Метаболиты аскорбиновой кислоты увеличивают содержание этих продуктов в суставном хряще (в условиях *in vitro*), и, как следствие, повышается прочность волокон коллагена. В двухнедельном мультицентровом двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом перекрестном исследовании, включавшем пациентов с ОА коленного и тазобедренного суставов, установлено, что прием 1 г аскорбата кальция два раза в день в отношении снижения выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ эффективнее, чем прием плацебо [52].

Проспективное когортное исследование с участием 1023 лиц старше 40 лет, начатое в 1988 г., показало, что прием витамина С снижает риск развития ОА на 11% (ОР 0,89,

95% ДИ 0,85–0,93), однако не получено доказательств в отношении уменьшения прогрессирования ОА [53].

Результаты десятилетнего кросс-секционного исследования доказали, что прием больших доз витамина С с пищей способствует профилактике костных повреждений (ОР 0,50, 95% ДИ 0,29–0,87, $p=0,01$) и уменьшению суставной поверхности большеберцовой кости ($\beta=-35,5$, 95% ДИ -68,8–-2,3, $p=0,04$). Участники – 293 здоровых добровольца, средний возраст – 58 лет. Следовательно, витамин С может использоваться для профилактики ОА [54].

Можно предположить, что применение сразу нескольких симптом-модифицирующих и структурно-модифицирующих препаратов будет иметь более выраженный эффект благодаря комплексному воздействию на разные звенья патогенеза. Этот принцип лечения уже давно применяется в клинической практике [6, 7, 9, 55]. Сегодня в арсенале врачей появился новый комбинированный препарат Флексиново, компания «Адамед Консьюмер Хелскеа» (Польша). В его состав входят гидролизированный коллаген II типа – 300 мг, хондроитина сульфат – 240 мг, глюкозамина сульфат из ракообразных (D-glucosamine sulfate 2KCl) – 105 мг, L-аскорбиновая кислота (витамин С) – 40 мг, гиалуроновая кислота (Нутрихил) – 20 мг, экстракт корня имбиря – 10 мг. Следует отметить, что в известные формулы комбинированных хондропротекторов коллаген II типа ранее не вводился.

Противопоказаниями являются повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата, беременность и период лактации. В отношении побочного действия и лекарственных взаимодействий данные отсутствуют. Перспективность препарата очевидна, однако вывод о его эффективности можно сделать только после получения результатов рандомизированных контролируемых исследований с хорошим дизайном. ☺



Литература

1. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Хитров Н.А. Остеоартроз и остеоартрит – от новых взглядов на патогенез к новому названию // Медицинский Совет. 2013. № 4. С. 74–78.
3. Хитров Н.А. Остеоартроз и остеоартрит – от новых взглядов в патогенезе к новому названию // Трудный пациент. 2014. № 3. С. 30–34.
4. Хитров Н.А. Многоликость и коморбидность остеоартроза: пути лечения // Медицинский Совет. 2014. № 10. С. 98–101.
5. Светлова М.С. Подходы к лечению остеоартроза коленных суставов на ранних стадиях заболевания // Медицинский Совет. 2012. № 2. С. 61–67.
6. Митрофанов В.А., Жадёнов И.И., Пучиньян Д.М. Остеоартроз: факторы риска, патогенез и современная терапия // Саратовский научно-медицинский журнал. 2008. № 2. С. 23–31.
7. Бадюкин В.В. Препарат АРТРА – модель комбинированной симптом-модифицирующей терапии остеоартроза и межпозвонкового остеохондроза // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 2. С. 91–96.
8. Sellam J., Herrero-Beaumont G., Berenbaum F. Osteoarthrosis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. EULAR. Compendium on Rheumatic Diseases // BMJ. 2009. P. 444–464.
9. Чичасова Н.В. Лечение боли у больных остеоартрозом различной локализации // Лечащий врач. 2014. № 7. С. 44–50.
10. Цурко В.В., Шавловская О.А. Комплексный подход в терапии остеоартроза: в фокусе Цель Т // Русский медицинский журнал. 2014. № 27. С. 1989–1993.
11. Энгельберт К. Безопасная альтернатива НПВС // Биологическая медицина. 2006. № 2. С. 62.
12. Pincus T., Sokka T. Abstract presented during the American College of Rheumatology. Scientific Sessions. San Diego, California, 2005.
13. Чичасова Н.В. Хондроитин сульфат (Структум): возможности в лечении остеоартроза и влияние на сопутствующие заболевания // Трудный пациент. 2011. № 10. С. 43–50.
14. Чичасова Н.В. Хондроитин сульфат (Структум) в лечении остеоартроза: патогенетическое действие и клиническая эффективность // Русский медицинский журнал. 2009. № 3. С. 170–176.
15. Косарев В.В., Бабанов С.А. Эффективность современных хондропротекторов при остеоартрозе // Медицинский Совет. 2014. № 5. С. 92–99.
16. Цветкова Е.С. Остеоартроз // Ревматические болезни: руководство по внутренним болезням / под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 1997. С. 385–396.
17. Насонов Е.Л. Современные направления терапии остеоартроза // Consilium Medicum. 2001. № 9. С. 408–415.
18. Цурко В.В., Хитров Н.А. Остеоартроз: патогенез, клиника, лечение // Лечащий врач. 2000. № 9.
19. Лучихина Л.В. Артроз – ранняя диагностика и патогенетическая терапия. М.: Медицинская энциклопедия, 2001.
20. Ребров А.П. Новые возможности лечения остеоартроза: Симптоматические препараты медленного действия. Информационное письмо. Саратов, 2005.
21. Лиля А.М., Мазуров В.И., Шидловская О.В., Шостак М.С. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза позвоночника (результаты клинического исследования) // Русский медицинский журнал. 2005. № 24. С. 1618–1622.
22. Насонова В.А. Остеоартроз – проблема полиморбидности // Consilium Medicum. 2009. № 1. С. 5–8.
23. 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.
24. Rizkalla G., Reiner A., Bogoch T., Poole A.R. Studies of the articular cartilage proteoglycan aggrecan in health and osteoarthritis. Evidence for molecular heterogeneity and extensive molecular changes in disease // J. Clin. Invest. 1992. Vol. 90. № 6. P. 2268–2277.
25. Ostensen M. Cartilage changes in arthrosis – do non-steroidal antiphlogistics have positive or negative effects? // Tidsskr. Nor. Laegeforen. 1991. Vol. 111. № 7. P. 838–840.
26. De Vries B.J., van den Berg W.B. Impact of NSAIDs on murine antigen induced arthritis. II. A light microscopic investigation of antiinflammatory and bone protective effects // J. Rheumatol. 1990. Vol. 17. № 3. P. 295–303.
27. Bannuru R.R., Vaysbrot E.E., Sullivan M.C., McAlindon T.E. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis // Semin. Arthritis Rheum. 2014. Vol. 43. № 5. P. 593–599.
28. Gallagher B., Tjomakaris F.P., Harwood M.I. et al. Chondroprotection and the prevention of osteoarthritis progression of the knee: a systematic review of treatment agents // Am. J. Sports Med. 2015. Vol. 43. № 3. P. 734–744.
29. Yaron I., Shirasi R., Judovich R., Yaron M. Chondroitin sulfate inhibits prostaglandin E2 production in synovial cell cultures and reverses IL-1 inhibition of cartilage synthesis // Ann. Rheum. Dis. 2000. Vol. 59. Suppl. 1. P. 265.
30. Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J.S. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis // J. Rheumatol. 2000. Vol. 27. № 1. P. 205–211.
31. Uebelhart D., Malaise V., Marcolongo R. et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo // Osteoarthritis Cartilage. 2004. Vol. 12. № 4. P. 269–276.
32. Kahan A., Uebelhart D., De Vathaire F. et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Arthritis Rheum. 2009. Vol. 60. № 2. P. 524–533.
33. Fardellone P., Zaim M., Saurel A.S., Maheu E. Comparative efficacy and safety study of two chondroitin sulfate prepara-



- tions from different origin (avian and bovine) in symptomatic osteoarthritis of the knee // *Open Rheumatol. J.* 2013. Vol. 7. P. 1–12.
34. *Schneider H., Maheu E., Cucherat M.* Symptom-modifying effect of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials performed with structum(®) // *Open Rheumatol. J.* 2012. Vol. 6. P. 183–189.
 35. *Herrero-Beaumont G., Rovati L.C., Castaneda S. et al.* The reverse glucosamine sulfate pathway: application in knee osteoarthritis // *Expert Opin. Pharmacother.* 2007. Vol. 8. № 2. P. 215–225.
 36. *Towheed T.E., Maxwell L., Anastassiades T.P. et al.* Glucosamine therapy for treating osteoarthritis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 18. № 2. CD002946.
 37. *Rovati L.C.* Clinical development of glucosamine sulfate in osteoarthritis of the spine // *Rev. Esp. Rheum.* 1993. Vol. 20. Suppl. 1. P. 321.
 38. *Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C. et al.* Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial // *Lancet.* 2001. Vol. 357. № 9252. P. 251–256.
 39. *Pavelka K., Gatterova J., Olejarova M. et al.* Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study // *Arch. Intern. Med.* 2002. Vol. 162. № 18. P. 2113–2123.
 40. *Chen W.H., Lo W.C., Hsu W.C. et al.* Synergistic anabolic actions of hyaluronic acid and platelet-rich plasma on cartilage regeneration in osteoarthritis therapy // *Biomaterials.* 2014. Vol. 35. № 36. P. 9599–9607.
 41. *Nelson F.R., Zvirbulis R.A., Zonca B. et al.* The effects of an oral preparation containing hyaluronic acid (Oralvisc®) on obese knee osteoarthritis patients determined by pain, function, bradykinin, leptin, inflammatory cytokines, and heavy water analyses // *Rheumatol. Int.* 2015. Vol. 35. № 1. P. 43–52.
 42. *Tashiro T., Seino S., Sato T. et al.* Oral administration of polymer hyaluronic acid alleviates symptoms of knee osteoarthritis: a double-blind, placebo-controlled study over a 12-month period // *Scientific World J.* 2012. Vol. 2012. Article ID 167928.
 43. *Trentham D.E., Dynesius-Trentham R.A., Orav E.J. et al.* Effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis // *Science.* 1993. Vol. 261. № 5129. P. 1727–1730.
 44. *Николаева Т.И., Шеховцов П.В.* Гидролизаты коллагена в профилактике и лечении заболеваний суставов // *Фундаментальные исследования.* 2014. № 12. С. 524–528.
 45. *Lopez H.L.* Osteoarthritis supplement nutritional interventions to prevent and treat osteoarthritis. Part II: Focus on micronutrients and supportive nutraceuticals // *Amer. Acad. Physic. Med. Rehab.* 2012. Vol. 4. P. S155–S168.
 46. *Henrotin Y., Lambert C., Couchourel D. et al.* Nutraceuticals: do they represent a new era in the management of osteoarthritis? – a narrative review from the lessons taken with five products // *Osteoarthritis Cartilage.* 2011. Vol. 19. № 1. P. 1–21.
 47. *Altman R.D., Marcussen K.C.* Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis // *Arthritis Rheum.* 2001. Vol. 44. № 11. P. 2531–2338.
 48. *Shen C.L., Hong K.J., Kim S.W.* Comparative effects of ginger root (*Zingiber officinale* Rosc.) on the production of inflammatory mediators in normal and osteoarthrotic sow chondrocytes // *J. Med. Food.* 2005. Vol. 8. № 2. P. 149–153.
 49. *Wigler I., Grotto I., Caspi D., Yaron M.* The effects of Zintona EC (a ginger extract) on symptomatic gonarthrosis // *Osteoarthritis Cartilage.* 2003. Vol. 11. № 11. P. 783–789.
 50. *Paramdeep G.* Efficacy and tolerability of ginger (*Zingiber officinale*) in patients of osteoarthritis of knee // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 2013. Vol. 57. № 2. P. 177–183.
 51. *Drozdov V.N., Kim V.A., Tkachenko E.V., Varvarina G.G.* Influence of a specific ginger combination on gastropathy conditions in patients with osteoarthritis of the knee or hip // *J. Altern. Complement. Med.* 2012. Vol. 18. № 6. P. 583–588.
 52. *Jensen N.H.* Reduced pain from osteoarthritis in hip joint or knee joint during treatment with calcium ascorbate. A randomized, placebo-controlled cross-over trial in general practice // *Ugeskr. Laeger.* 2003. Vol. 165. № 25. P. 2563–2566.
 53. *Peregov J., Wilder F.V.* The effects of vitamin C supplementation on incident and progressive knee osteoarthritis: a longitudinal study // *Public Health Nutr.* 2011. Vol. 14. № 4. P. 709–715.
 54. *Wang Y., Hodge A.M., Wluka A.E. et al.* Effect of antioxidants on knee cartilage and bone in healthy, middle-aged subjects: a cross-sectional study // *Arthritis Res. Ther.* 2007. Vol. 9. № 4. P. 66.
 55. *Алексеева Л.И., Шаранова Е.П.* Комбинированные симптоматические препараты замедленного действия в терапии остеоартроза // *Русский медицинский журнал.* 2009. № 3. С. 160–164.

Impact of the Modern Cartilage Protectors on Various Pathogenetic Arms of Osteoarthritis

A.N. Kazyulin

A.I. Evdokimov Moscow State Institute of Medicine and Dentistry

Contact person: Aleksandr Nisonovich Kazyulin, alexander.kazyulin@yandex.ru

Factors of development, epidemiology, pathogenesis and clinical picture of osteoarthritis are discussed in the paper. A classification of the drugs used to treat the disease is presented. Mechanisms underlying action of the modern cartilage protectors on various pathogenetic arms of osteoarthritis are outlined.

Key words: osteoarthritis, pathogenesis, cartilage protectors, Flexinovo

Ревматология



Таргетная терапия в ревматологической и дерматологической практике



В Сочи 9–10 апреля 2016 г. прошел II национальный саммит по ревматологии и дерматологии «Вопросы терапии в ревматологии и смежных специальностях: что, где, когда?». Насыщенная научная программа и выступления ведущих отечественных и зарубежных экспертов привлекли к участию в мероприятии большое количество специалистов. Особый интерес вызвала лекция профессора Нетања DAMJANOV (Институт ревматологии, Белградский университет, Белград, Сербия) «Возможные причины неэффективности терапии ревматических заболеваний. Рекомендации по коррекции терапии». В ходе панельной дискуссии, проведенной заместителем директора Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, д.м.н., профессором Дмитрием Евгеньевичем КАРАТЕЕВЫМ, присутствовавшие на лекции смогли обозначить свою позицию в отношении причин неэффективности лечения, выбора таргетной терапии и наиболее оптимальных подходов к ведению больных после достижения ремиссии.

Целью панельной дискуссии стал анализ клинического опыта участников в отношении причин неэффективности терапии воспалительных ревматических и дерматологических заболеваний и способов ее коррекции, а также обсуждение возможностей поддержания ремиссии после отмены генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Совпадает ли позиция участников с позицией, высказанной профессором N. Damjanov?

Профессор Д.Е. Каратеев предложил аудитории ответить на несколько вопросов с помощью интерактивного голосования.

Ответ на первый вопрос – «Что более важно – уровень концентрации препарата в сыворотке крови или наличие нейтрализующих антител?» – более 80% участников дискуссии совпал с мнением профессора N. Damjanov: для клинициста важнее уровень концентрации препарата в крови (которая зависит от целого ряда факторов), чем наличие нейтрализующих антител.

Однако, как заметил профессор кафедры ревматологии Российской медицинской академии последипломного образования, д.м.н. Евгений Валерьевич ЖИЛЯЕВ, этот вопрос требует дальнейшего

изучения. Точку зрения дерматологов высказала доцент кафедры дерматовенерологии, руководитель Центра антицитокиновой терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, к.м.н. Марианна Михайловна ХОБЕЙШ. По ее словам, к определению концентрации и наличию антител следует прибегать при появлении клинических признаков вторичной неэффективности терапии.

В свою очередь ведущий научный сотрудник лаборатории прогнозирования исходов и течения ревматических заболеваний Научно-



II национальный саммит по ревматологии и дерматологии

исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой), д.м.н. Татьяна Викторовна КОРОТАЕВА констатировала, что есть целый ряд исследований, результаты которых демонстрируют прямую корреляцию между концентрацией препарата и ответом на терапию при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит и даже псориазический артрит. Поэтому определение уровня концентрации препарата в сыворотке крови имеет значение не только для определения причины потери эффекта, но и для принятия решения о смене режима терапии.

Завершая обсуждение, профессор Д.Е. Каратеев отметил, что среди ревматологов всего мира нет единого мнения по данному вопросу. Одна группа, явно меньшая, считает, что необходимо мониторировать уровень препарата и уровень антител в крови. Другая, большая, считает, что измерение антител и концентрации ГИБП всем пациентам – необязательное и, возможно, даже избыточное мероприятие. Придерживаясь стратегии «лечение до достижения цели» (treat to target) и регулярно мониторируя состояние пациента, можно своевременно зафиксировать снижение/потерю эффекта и при необходимости заменить один препарат на другой. В продолжение темы профессор Д.Е. Каратеев предложил участникам дискуссии ответить на вопрос: каким пациентам следует определять концентрацию препаратов и наличие антител? Было предложено три варианта ответа: «всем», «никому», «пациентам с потерей ответа на генно-инженерный биологический препарат». Согласно результатам голосования, 74% участников выбрали третий вариант и только 2% высказались за необходимость измерять концентрацию препаратов и наличие антител у всех пациентов.

По мнению профессора Д.Е. Каратеева, если у больного рев-

матоидным артритом на фоне применения ГИБП наблюдается снижение терапевтического эффекта, следует один биологический препарат заменить на другой. Можно, например, пациента перевести с одного ингибитора фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) на другой препарат этого же класса, однако в большинстве случаев эффективнее использовать препарат с иным механизмом действия.

Свое видение ситуации представила М.М. Хобейш. Она пояснила, что не всегда снижение клинического эффекта биологической терапии связано с иммуногенностью. «В нашем центре есть больные, у которых на каком-то этапе наблюдается снижение клинического эффекта, например, на терапии инфликсимабом. Иногда мы модифицируем режим назначения этого препарата и повышаем дозу метотрексата. Зачастую через три-четыре месяца такой терапии у пациентов с псориазическим артритом удается вернуться к нормальному режиму. Значит, причина не в антителах. «Кроме того, доказано, что повышение дозы метотрексата снижает синтез антител к препарату¹, – уточнила выступающая. – Причиной тому могут быть фокальная инфекция, психоэмоциональный фактор. Быстро уходить от препарата, применение которого было успешным, не стоит». Переходить к другому препарату стоит тогда, когда модификация лечения не способствовала достижению клинического эффекта.

«Какой препарат из ингибиторов ФНО-альфа вы чаще всего назначаете в клинической практике: адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб, цертолизумаба пэгол или этанерцепт?» – таким был третий вопрос, адресованный участникам панельной дискуссии.

Результаты голосования продемонстрировали, что пальма первенства принадлежит адалимумабу – 56,5% ответивших. В два раза реже в клинической прак-

тике используется инфликсимаб, за него проголосовали 28,3%, еще реже – этанерцепт – 13% голосов.

«Адалимумаб заслуженно занимает первое место в клинической практике. С одной стороны, препарат имеет очень широкий спектр показаний к применению, с другой – обладает высокой эффективностью», – отметил Д.Е. Каратеев.

Затем участников дискуссии попросили ответить на следующий вопрос: «Исходя из вашей клинической практики для какого препарата среди вышеперечисленных характерно наиболее длительное сохранение клинического ответа?» По результатам голосования, адалимумаб, которому было отдано 39,5% голосов, вновь занял лидирующую позицию, на втором месте оказался этанерцепт – 30,2%, на третьем – инфликсимаб – 14% голосов. Последние два места заняли голимумаб (9%) и цертолизумаба пэгол (7%).

По мнению профессора кафедры кожных болезней им. В.А. Рахманова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Николая Георгиевича КОЧЕРГИНА, ответ на ряд вопросов может вызвать затруднения, поскольку вопросы в большей степени ориентированы на ревматологов. По его словам, способность инфликсимаба сохранять клинический ответ в течение длительного времени после первого введения была подтверждена его собственной клинической практикой, в частности у пациентов с тяжелой формой псориаза. В то же время количество пациентов, получавших ГИБП, в рамках личного опыта было относительно невелико, что не дает возможности для полноценного анализа и сравнения препаратов.

«Бесспорно, в практике большинства участников дискуссии имели место случаи, когда применение ингибитора ФНО-альфа способствовало длительной ремиссии. Разработка терапевтических подходов к ведению достигших устойчивой ремиссии пациентов –

ревматология

¹ Burmester G.R., Kivitz A.J., Kupper H. et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial // Ann. Rheum. Dis. 2015. Vol. 74. № 6. P. 1037–1044.



II национальный саммит по ревматологии и дерматологии

один из наиболее актуальных вопросов современной ревматологии», – отметил профессор Д.Е. Каратеев. Результаты исследований свидетельствуют о существенных преимуществах стратегии «лечение до достижения цели» по сравнению с обычной практикой в отношении частоты достижения и длительности клинической ремиссии. Роль планомерного контроля над активностью заболевания подтверждена данными программы РАДИКАЛ (Ранний Артрит: Диагностика, Исход, Критерии, Активное лечение)². Для поддержания длительной ремиссии и достижения полного контроля заболевания существует следующая парадигма оптимизации лечения ревматоидного артрита: использование метотрексата и назначение при необходимости ГИБП. Только тогда, когда цель терапии будет достигнута, можно рассматривать возможность отмены биологической терапии. Накопленный к настоящему времени обширный клинический материал свидетельствует о высокой эффективности ингибиторов ФНО-альфа (инфликсимаба, адалимумаба, этанерцепта) в отношении

достижения клинической ремиссии ревматоидного артрита при их адекватном и своевременном назначении³. Данные исследований демонстрируют, например, что комбинация метотрексата с адалимумабом способствует поддержанию ремиссии в течение 10 лет у пациентов с ранним и длительно текущим ревматоидным артритом^{4,5}.

Можно ли рассчитывать на сохранение ремиссии после отмены ГИБП? Результаты ряда исследований применения ГИБП при раннем ревматоидном артрите (BeSt⁶, IDEA⁷, OPTIMA⁸, HIT HARD⁹, PRIZE¹⁰, EMPIRE¹¹) показали, что отмена ГИБП без утраты ремиссии возможна у значительной части больных. В то же время при развернутой стадии ревматоидного артрита (исследования ADMIRE¹², DOSERA¹³, ORION¹⁴) через шесть месяцев у большинства пациентов наблюдалась утрата ремиссии.

Альтернативой отмены ГИБП является постепенное снижение дозы биологических препаратов. Продемонстрировано, что снижение дозы этанерцепта вдвое после достижения низкой активности заболева-

ния на комбинации «этанерцепт + метотрексат» позволяло практически полностью сохранять эффект терапии^{15,16}.

Возможность снижения кумулятивной дозы ингибиторов ФНО-альфа (этанерцепта, адалимумаба) путем увеличения времени между введением препаратов изучалась в исследовании STRASS у больных ревматоидным артритом, достигших устойчивой ремиссии. Увеличение интервалов терапии этанерцептом проводилось по следующей схеме: один раз в 10 дней, затем один раз в две недели, один раз в три недели с последующей отменой; при лечении адалимумабом – один раз в три недели, один раз в четыре недели, один раз в шесть недель с последующей отменой.

В группах сравнения препараты назначались по стандартной схеме: еженедельно или один раз в две недели соответственно. В течение 18 месяцев утрата ремиссии наблюдалась у 47% пациентов группы сравнения и 77% пациентов группы сниженной дозы препарата¹⁷.

Проанализировав результаты ряда исследований, профессор Д.И. Каратеев обратился к участни-

² Ермакова Ю.А., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В. Динамика активности болезни, функционального статуса и рентгенологических изменений при раннем ревматоидном артрите: результаты 5-летнего наблюдения в рамках российской программы РАДИКАЛ // Научно-практическая ревматология. 2015. № 1. С. 17–23.

³ Fisher A., Bassett K., Wright J.M. et al. Comparative persistence of the TNF antagonists in rheumatoid arthritis – a population-based cohort study // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 8. ID e105193.

⁴ Keystone E., van der Heijde D., Weinblatt M.E. et al. Initial combination therapy with adalimumab plus methotrexate leads to better long-term outcomes in patients with advanced rheumatoid arthritis: analysis of the final 10-year results of an open-label extension of a phase 3 trial // ACR, 2011. Poster 2228.

⁵ Keystone E.C., Breedveld F.C., van der Heijde D. et al. Long-term impact of delaying combination therapy with adalimumab plus methotrexate by 2 years in patients with early rheumatoid arthritis: final 10-year results of the premier trial // EULAR, 2013. Abstr. THU0190.

⁶ Van den Broek M., Klarenbeek N.B., Dirven L. et al. Discontinuation of infliximab and potential predictors of persistent low disease activity in patients with early rheumatoid arthritis and disease activity score-steered therapy: subanalysis of the BeSt study // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. № 8. P. 1389–1394.

⁷ Nam J.L., Villeneuve E., Hensor E.M. et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study) // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 1. P. 75–85.

⁸ Smolen J.S., Emery P., Fleischmann R. et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial // Lancet. 2014. Vol. 383. № 9914. P. 321–332.

⁹ Detert J., Bastian H., Listing J. et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study // Ann. Rheum. Dis. 2013. Vol. 72. № 6. P. 844–850.

¹⁰ Zhang W., Bansback N., Sun H. et al. Estimating the monetary value of the annual productivity gained in patients with early rheumatoid arthritis receiving etanercept plus methotrexate: interim results from the PRIZE study // RMD Open. 2015. Vol. 1. № 1. ID e000042.

¹¹ Nam J.L., Villeneuve E., Hensor E.M. et al. A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: the EMPIRE trial // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 6. P. 1027–1036.

¹² Chatzidionysiou K., Turesson C., Telemann A. et al. A multicenter, randomized, controlled, open-label pilot study of the feasibility of discontinuation of adalimumab in rheumatoid arthritis patients in stable clinical remission // ACR, 2012. Abstr. 776. P. S333.

¹³ Van Vollenhoven R.F., Østergaard M., Leirisalo-Repo M. et al. In rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity on methotrexate plus etanercept, continuation of etanercept 50 mg weekly or 25 mg weekly are both clinically superior to discontinuation: results from a randomized, 3-armed, double-blind clinical trial // ACR, 2012.

¹⁴ Takeuchi T., Matsubara T., Ohta S. et al. Abatacept biologic-free remission study in established rheumatoid arthritis patients. ORION study // EULAR, 2013. Abstr. SAT0100.

¹⁵ Smolen J.S., Nash P., Durez P. et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial // Lancet. 2013. Vol. 381. № 9870. P. 918–929.

¹⁶ Smolen J.S., Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges // Nat. Rev. Rheumatol. 2015. Vol. 11. № 5. P. 276–289.



II национальный саммит по ревматологии и дерматологии

кам дискуссии с просьбой обозначить свою позицию по поводу способов оптимизации лечения после достижения ремиссии: продолжение терапии биологическим препаратом в прежней дозе на неопределенный срок; одномоментная отмена препарата; продолжение терапии в сниженной дозе; сначала снижение дозы, потом отмена препарата.

Голоса распределились следующим образом: 38,3% респондентов отдали предпочтение третьему варианту (продолжение терапии в сниженной дозе), 34% – четвертому (сначала снижение дозы, а потом отмена препарата); 23,4% – первому варианту (продолжение терапии биологическими препаратами в прежней дозе на неопределенный срок); 4,3% – второму варианту (одномоментная отмена препарата).

По словам профессора Д.Е. Каратеева, он сам выбрал бы четвертый вариант ответа. «У нас в клинике уже есть опыт применения подобной тактики у больных ревматоидным артритом. Тактика эта правильная, но такие пациенты нуждаются в более тщательном контроле», – уточнил выступающий.

М.М. Хобейш в свою очередь отметила, что дерматологи придерживаются европейского руководства по ведению больных со среднетяжелым и тяжелым псориазом. Существуют четкие показания к уходу от применения ГИБП. Снизить дозу с постепенной отменой ГИБП можно, если у пациента с типичным кожным поражением, среднетяжелым или тяжелым псориазом наблюдается стойкая клиническая ремиссия более трех месяцев.

Если же больной с коморбидностью, ассоциированной со среднетяжелым или тяжелым кожным процессом и псориатическим артритом, то, по мнению экспертов, не следует менять режим введения ГИБП, тем более их отменять.

Профессор N. Damjanov также констатировал, что, по его опыту, у большинства пациентов, получавших

дозу ингибитора ФНО-альфа, сниженную на 50%, рентгенологически подтверждено прогрессирование заболевания.

Тем не менее, как справедливо заметил профессор Д.Е. Каратеев, более 70% врачей, участвовавших в интерактивном голосовании, высказались за то, чтобы продолжать терапию ГИБП в сниженной дозе или снизить дозу препарата с последующей его отменой. Далее Д.Е. Каратеев попросил аудиторию ответить, какова оптимальная продолжительность ремиссии, после которой возможно снижение дозы или отмена биологической терапии: шесть месяцев, один год, два года. Или лучше не отменять и не снижать дозу препарата?

Мнения участников разделились: 23,6% решили, что оптимальная продолжительность ремиссии, после которой возможны снижение дозы ГИБП и отмена терапии, должна составлять шесть месяцев, 32,7% – один год, 18% – два года, 25,5% проголосовали за то, что лучше не отменять биологическую терапию.

По мнению ведущего научного сотрудника лаборатории прогнозирования течения и исходов ревматических заболеваний НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, к.м.н. Елены Львовны ЛУЧИХИНОЙ, начать постепенно снижать дозу ГИБП лучше после стойкой ремиссии, длившейся как минимум шесть месяцев. До полной отмены терапии должно пройти два-три года. Таких пациентов пока мало, но обострение заболевания у них не наблюдается.

Свою точку зрения по данному вопросу высказал и N. Damjanov. Профессор отметил, что в большинстве исследований были включены пациенты с заболеванием на ранней стадии, которым терапия назначалась своевременно. В реальной практике лечение, как правило, назначается пациентам с запущенным заболеванием. После достижения длительной ремиссии (не менее шести месяцев) сначала необходимо снизить дозу глюкокортикостеро-

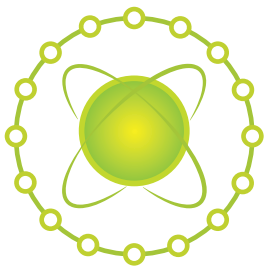
идов с последующей их отменой, затем приступать к уменьшению дозы ГИБП, сохраняя дозу метотрексата или другого базисного противоревматического препарата. Однако в рутинной клинической практике часто все происходит наоборот – пациенты прекращают прием метотрексата и просят оставить терапию ГИБП.

Последний вопрос профессора Д.Е. Каратеева был адресован непосредственно врачам-ревматологам. Он касался определения показателя ремиссии у больных ревматоидным артритом, который следует рассматривать как основание для отмены ГИБП. Было предложено выбрать один из пяти вариантов ответа: клиническая ремиссия по DAS 28 (Disease Activity Score, оценка 28 суставов); клиническая ремиссия по CDAI (Clinical Disease Activity Index) или SDAI (Simplified Disease Activity Index); отсутствие активного синовита по результатам ультразвукового исследования плюс клиническая ремиссия; клиническая ремиссия плюс отсутствие рентгенологического прогрессирования; клиническая ремиссия плюс отсутствие активного синовита по результатам ультразвукового исследования плюс отсутствие рентгенологического прогрессирования. Ответ подавляющего большинства врачей-ревматологов (80,5%), выбравших последний вариант ответа, совпал с позицией N. Damjanov.

Подводя итоги дискуссии, профессор Д.Е. Каратеев подчеркнул, что лечение до достижения цели, предполагающее оценку активности заболевания, подбор терапии и коррекцию доз биологических препаратов при достижении стойкой ремиссии, способствует предотвращению обострений. Мнение подавляющего большинства участников панельной дискуссии совпало с мнением ведущего зарубежного эксперта профессора N. Damjanov о причинах неэффективности терапии ревматических заболеваний, выборе ГИБП и оптимальном ведении больного после достижения ремиссии. ☺

Ревматология

¹⁷ Fautrel B., Pham T., Alfaite T. et al. Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study) // Ann. Rheum. Dis. 2016. Vol. 75. № 1. P. 59–67.



ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В ПСИХИАТРИИ И НЕВРОЛОГИИ

20–21 октября 2016

Место проведения: Научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3)

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- ✓ Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ✓ Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева
- ✓ Российское общество психиатров
- ✓ Всероссийское общество неврологов
- ✓ Санкт-Петербургское Бехтеревское психиатрическое общество
- ✓ Санкт-Петербургская ассоциация неврологов
- ✓ Санкт-Петербургское отделение Российского общества биохимиков и молекулярных биологов РАН
- ✓ ООО «Человек и его здоровье»
- ✓ **Организационный партнер**
Общество с ограниченной ответственностью
«Интернешнл Конгресс Сервис» (ООО «Ай Си Эс»)

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

I. Окислительный стресс – общее понятие об активных формах кислорода и компонентах антиоксидантной системы

II. Роль окислительного стресса в клинической практике

1) Окислительный стресс в патогенезе психических расстройств:

- роль окислительного стресса в формировании депрессии;
- окислительный стресс и деменция;
- влияние психофармакотерапии на показатели окислительного стресса

при эндогенных психозах

2) Окислительный стресс при патологических состояниях нервной системы:

- нейродегенеративные заболевания;
- эпилепсия и другие пароксизмальные расстройства;
- сосудистые заболевания головного мозга

3) Антиоксиданты в неврологической и психиатрической практике

ФОРМЫ УЧАСТИЯ В КОНФЕРЕНЦИИ:

**Участие в конференции
в качестве слушателя бесплатное.**

По окончании будет выдан сертификат.

Срок подачи заявок на доклады
и публикацию тезисов – **15 сентября 2016 г.**

Материалы направлять по электронной почте:

welcome@congress-ph.ru

с пометкой «Тезисы окислительный стресс – 16».

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИИ СОСТОИТСЯ ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВКА.

ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ!

ТЕХНИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР КОНГРЕССА



INTERNATIONAL
CONGRESS
SERVICE

INTERNATIONAL CONGRESS SERVICE



(812) 380-3155, 380-3156



www.medicine-congress.ru



ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ



(812) 380-3153, 380-3154



welcome@congress-ph.ru



www.congress-ph.ru

Главное медицинское управление Управления делами Президента РФ
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ
ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ
Российское общество скорой медицинской помощи

СКОРАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ И НЕОТЛОЖНАЯ МЕДИЦИНА в современном многопрофильном стационаре

29 ноября 2016
Москва, Новый Арбат, 36

МЕДЗНАНИЯ⁺

+7 (495) 699 14 65, 699 81 84
www.medQ.ru info@medQ.ru





ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российское общество рентгенологов и радиологов

ПРИ УЧАСТИИ

ESR
ESTI
CIRS

Ассоциации медицинских физиков России
Российского общества ядерной медицины
Национального общества нейрорадиологов
Общества интервенционных онкорadiологов
Общества торакальных радиологов
Общества специалистов по сердечно-сосудистой радиологии
Российской ассоциации маммологов
Санкт-Петербургского радиологического общества
Общественной организации «Человек и его здоровье»

ВАЖНЫЕ ДАТЫ

ДО 1 СЕНТЯБРЯ

Прием тезисов и заявок на доклады

ДО 15 СЕНТЯБРЯ

Оплата льготной аккредитации
Бронирование и оплата проживания в отеле

ДО 25 ОКТЯБРЯ

Стандартная предварительная аккредитация



**В РАМКАХ КОНГРЕССА
СОСТОИТСЯ ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВКА.
ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ**

ОСНОВНАЯ ТЕМА

История рентгенологии в РФ

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

- ✓ Медицинская визуализация:
 - маммология, женское здоровье
 - неврология и нейрохирургия
 - фтизиатрия и пульмонология
 - сердечно-сосудистые заболевания
 - неотложная диагностика
 - онкология
 - педиатрия
 - системные заболевания
- ✓ Ядерная медицина
- ✓ Медицинская физика
- ✓ Лучевая терапия
- ✓ Ультразвуковая диагностика
- ✓ Интервенционная радиология
- ✓ Радиобиология, радиохимия
- ✓ Информационные технологии, телемедицина
- ✓ Радиационная гигиена и лучевая безопасность
- ✓ Сессии для рентгенлаборантов

В ПРОГРАММЕ КОНГРЕССА:

- ✓ Заседание профильной комиссии по лучевой диагностике Министерства здравоохранения Российской Федерации
- ✓ Заседания рабочих групп: Клинические рекомендации в лучевой диагностике
- ✓ Школы и мастер-классы от компаний
- ✓ Выставка с участием ведущих производителей и поставщиков оборудования, контрастных средств

ТЕХНИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР КОНГРЕССА



INTERNATIONAL CONGRESS SERVICE



(812) 380-3155, 380-3156



www.ics.spb.ru



ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ



(812) 380-3153, 380-3154



welcome@congress-ph.ru



www.congress-ph.ru



29–30 ноября 2016 года состоится XV ассамблея «Здоровье Москвы».
Местом проведения форума станет Международный выставочный центр «Крокус Экспо», Москва

Организаторы

Правительство Москвы
Департамент здравоохранения города Москвы
НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента
здравоохранения города Москвы

Целевая аудитория

Главные врачи, организаторы здравоохранения, директора НИИ, заведующие отделениями, научные сотрудники, врачи и специалисты следующих направлений: терапия, кардиология, эндокринология, гастроэнтерология, неврология, ревматология, пульмонология, нефрология, инфекционные болезни, педиатрия, неонатология, хирургия, акушерство и гинекология, урология, травматология и ортопедия, нейрохирургия, анестезиология и реаниматология, оториноларингология, офтальмология, стоматология, онкология, дерматовенерология, психиатрия и психотерапия, фтизиатрия и аллергология, гематология и трансфузиология, наркология, фармакология, репродуктология, гериатрия, комбустиология, рентгенология и радиология, реабилитология, лабораторные исследования, колопроктология и др.

Основные направления научной программы

- Модернизация сферы здравоохранения и фармацевтической отрасли в России
- Совершенствование системы обязательного медицинского страхования и ее законодательные изменения в 2016 году
- Специализированная медицинская помощь
- Интеграция программ модернизации и оптимизации структуры современных ЛПУ
- Современные модели непрерывного медицинского образования в России
- Юридические и правовые аспекты деятельности врача и медицинского персонала
- Научно-практическая деятельность специалистов
- Профилактика, диагностика, лечение и реабилитация различных заболеваний и пр.

Выставка

В рамках ассамблеи будет организована выставка современных достижений в области разработки и производства лекарственных средств, медицинских технологий и оборудования, расходных материалов, имеющих опыт успешного использования и применения на практике в лечебно-профилактических учреждениях города Москвы. В рамках ассамблеи будет представлена новейшая медицинская литература и информация.

Доклады и тезисы

Специалисты, чья научно-практическая деятельность соответствует тематике ассамблеи, могут опубликовать тезисы своих работ в сборнике материалов. Поданные работы могут быть заявлены к устному докладу. Тезисы принимаются **до 15 сентября 2016 г.**

Секретариат ассамблеи:

тел.: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70,
e-mail: info@moscowhealth.ru
Подробнее о мероприятии: www.moscowhealth.ru



Конгресс-оператор:
ООО «КСТ Интерфорум»

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



~ Только **НОВИНКИ** ~

~ Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств ~

~ Ежедневное обновление ~

~ Без регистрации ~

~ **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки ~

~ Подарки и **СКИДКИ** покупателям ~

~ Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск ~

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.

Зайдите к нам!

алендроновая кислота Фороза®

✓ Фороза® снижает риск переломов всех основных локализаций при остеопорозе*, 1



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ФОРОЗА*

Рег. удостоверение: ЛСР-007906/08. ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Фороза®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: алендроновая кислота. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: лечение остеопороза у женщин в постменопаузе, в том числе для снижения риска компрессионных переломов позвоночника и переломов шейки бедра; лечение остеопороза у мужчин с целью предупреждения переломов; лечение остеопороза, вызванного длительным применением глюкокортикостероидных препаратов. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует принимать утром натощак, за 30 минут до первого приема пищи, напитка или другого лекарственного препарата, заливая полным стаканом обычной воды. Нельзя разжевывать. Не следует принимать горизонтальное положение 30 минут после приема препарата. Рекомендуемая доза — 1 таблетка (70 мг) один раз в неделю. Оптимальная длительность применения препарата не установлена. Необходимость продолжения терапии бифосфонатами должна оцениваться на регулярной основе, особенно после 5 или более лет применения. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность к алендронату или другим компонентам препарата; стриктуры пищевода, ахалазия кардии и другие состояния, приводящие к дисфагии и замедлению продвижения пищи по пищеводу; дефицит витамина D; неспособность пациента стоять или сидеть на протяжении 30 минут; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 35 мл/мин); тяжелые нарушения минерального обмена (гипокальциемия); беременность, период грудного вскармливания; детский возраст (эффективность и безопасность не установлены). ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: головокружение, головная боль; вертиго; боль в животе, диспепсические расстройства (запор или диарея, метеоризм), дисфагия, изжога; алоpecia, зуд кожных покровов; боль в мышцах, костях, суставах; выраженные боли в мышцах, костях и суставах, припухлость суставов; астеня, периферические отеки. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: до начала терапии необходима коррекция гипокальциемии и дефицита витамина D. Также следует обеспечивать организм достаточным количеством кальция и витамина D в течение всего времени терапии препаратом. Важно подробно разъяснить пациенту правила приема препарата и удостовериться, что он их понял. Недопустимо принимать 2 таблетки в один день. При приеме препаратов алендроновой кислоты следует соблюдать осторожность при выполнении работ, связанных с необходимостью повышенной концентрации внимания.

* Адаптировано для Фороза®. Международное непатентованное название: алендроновая кислота (алендронат, группа азотсодержащих бифосфонатов). ЛСР-007906/08.

¹ Адаптировано по данным: Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу / под ред. О. М. Лесняк, Л. И. Беневоленской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

Клинические рекомендации по диагностике и лечению остеопороза / Общественная Российская организация «Ассоциация ревматологов России», Москва, 2014. <http://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>. 2.1. Определение: остеопороз (ОП) — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костной ткани и нарушением ее качества (микроархитектоники), приводящее к хрупкости костей, которая проявляется переломами при незначительной травме. Наиболее часто остеопороз проявляется компрессионными переломами позвонков, переломами дистального отдела предплечья, проксимального отдела бедренной кости и проксимального отдела плечевой кости. 8.2. Лекарственная терапия пациентов с ОП. Азотсодержащие бифосфонаты. У женщин в постменопаузе азотсодержащие бифосфонаты снижают риск переломов позвонков. У женщин в постменопаузе алендронат снижает риск переломов бедра и переломов предплечья. Алендронат у мужчин снижает риск переломов позвонков. Алендронат является препаратом первого выбора при ОП у женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше, принимающих пероральные глюкокортикоиды ГК.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

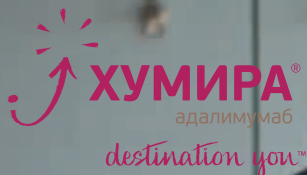
Реклама.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

RU1607503408

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

 **SANDOZ**
a Novartis company



Жизнь должна продолжаться,
не РА

Создает
ВОЗМОЖНОСТИ

Улучшает
качество
ЖИЗНИ

Избавляет
от страданий

ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ
ЖНВЛП и ДЛО с 2015 года

abbvie

ООО «ЭббВи», 141400, Московская обл., г. Химки, ул. Ленинградская, влад. 39, стр. 5, «Химки Бизнес-Парк»
Тел.: +7 495 258 42 77, факс: +7 495 258 42 87

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ХУМИРА®

(информация только для медицинских и фармацевтических работников). Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: ООО «ЭббВи», Россия. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Номер регистрационного удостоверения: ЛС-002422. Международное непатентованное наименование: адалимумаб. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. В 0.8 мл раствора содержится активное вещество: адалимумаб 40 мг.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Хумира® (адалимумаб) представляет собой рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. Адалимумаб селективно связывается с фактором некроза опухоли альфа (ФНО-α) и нейтрализует его биологические функции.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Рематоидный артрит
- Анкилозирующий спондилит
- Аксиальный спондилоартрит без рентгенологически подтвержденного анкилозирующего спондилита,
- Бляшечный псориаз
- Псориатический артрит
- Ювенильный идиопатический артрит (с 2-х лет)
- Болезнь Крона у взрослых и детей с 6 лет

- Язвенный колит
- Активный гнойный гидраденит средней или тяжелой степени тяжести у взрослых пациентов при отсутствии адекватного ответа на стандартную системную терапию
- Активный энтерит-ассоциированный артрит у пациентов в возрасте от 6 лет и старше при отсутствии адекватного ответа на терапию стандартными препаратами или их непереносимости.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Гиперчувствительность к адалимумабу или любым его вспомогательным компонентам; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (кроме пациентов от 2 лет с ювенильным идиопатическим артритом, пациентов от 6 лет с болезнью Крона (среднетяжелой и тяжелой степени) и пациентов от 6 лет с активным энтерит-ассоциированным артритом); инфекционные заболевания, в том числе туберкулез; совместный прием с другими генно-инженерными биологическими противоревматическими препаратами (например, анакира и абатацепт), в том числе антагонистами ФНО.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Рецидивирующие инфекции в анамнезе; носительство вируса гепатита В; злокачественные новообразования, в том числе в анамнезе; сердечная недостаточность; демиелинизирующие заболевания нервной системы, в том числе в анамнезе; пациенты старше 65 лет.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Наиболее часто — реакции в месте введения препарата, инфекции, новообразования, лейкемия, повышение концентрации липидов, головная боль, тошнота, рвота, боль в животе, сыпь. Полный список побочных эффектов в инструкции по применению препарата.

ФОРМА ВЫПУСКА. Раствор для подкожного введения 40 мг/0.8 мл. Препарат в однодозовом шприце. Препарат во флаконе.

Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «ЭббВи» по адресу: 125047, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, БЦ «Белые Сады», здание «А». Тел.: +7 495 258-42-77, факс: +7 495 258-42-87.