

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

1
2011

*ревматология, травматология
и ортопедия*

Тема номера

Нужна ли агрессивная терапия
раннего артрита?

Нестероидные противовоспалительные
препараты: акцент на безопасность

Остеоартроз: новые клинические
исследования

Современная концепция терапии больных
системной красной волчанкой

Виды медикаментозного лечения
анкилозирующего спондилита

Профилактика стрессового расстройства
у пациентов с травмой опорно-
двигательного аппарата

Энбрел

растворимый рецептор к ФНО

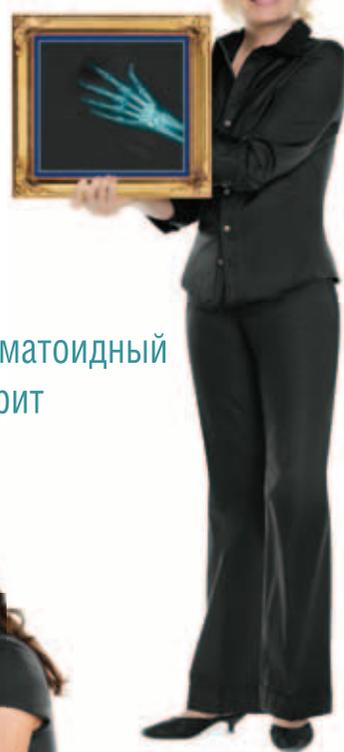
безопасно остановит заболевание
на годы, а не на недели



Анкилозирующий
спондилит



Ювенильный
идиопатический
полиартрит



Ревматоидный
артрит



Псориатический
артрит

- Сохраняет эффективность без увеличения дозы препарата^{3,4}
- Стабильно эффективен и безопасен при повторных курсах терапии^{2,5}
- Низкий риск развития туберкулеза⁶



Реклама

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Энбрел (лиофилизат), утверждена РЗН 23.07.2009 г., рег. уд. ЛСР-006031/09 от 23.07.2009 г. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Энбрел (готовый раствор), утверждена РЗН 19.08.2009 г., рег. уд. ЛСР-006652/09 от 19.08.2009 г. 3. Wyeth DOF/CRS 71744/22.29.31.33.36 4. Weinblatt ME, Genovese MC, Bathon JM, et al. Poster presented at the American College of Rheumatology (ACR), October 24-29, 2008; San Francisco, CA 5. Brandt J. et al. Rheumatology 2005; 44:342-348 6. F.Tubach et al. Arthritis&Rheumatism Vol.60, No.7, July 2009, p 1884-1894 7. Wyeth DOF IMS MIDAS Global Database, 1Q2009

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Раствор для подкожного введения в виде однократного шприца с готовым раствором. 1 мл раствора содержит 50 мг этанерцепта. Данная лекарственная форма предназначена для пациентов с массой тела более 62,5 кг. Этанерцепт является конкурентным ингибитором связывания ФНО с его рецепторами на поверхности клетки, и, таким образом, ингибирует биологическую активность ФНО.

Показания к применению

Ревматоидный артрит средней и высокой степени тяжести, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, ювенильный идиопатический полиартрит у детей с 4-х лет, псориаз у взрослых и детей с 8 лет.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к этанерцепту или любому другому компоненту лекарственной формы; сепсис или риск возникновения сепсиса; активная инфекция, включая хронические или локализованные инфекции (в т.ч. туберкулез); беременность и период лактации.

Меры предосторожности

Больные должны обследоваться на наличие инфекций до назначения Энбрела, в ходе лечения и после окончания курса терапии Энбрелом. Прием Энбрела следует прервать, если у пациента развивается тяжелая инфекция. До назначения Энбрела все больные должны

быть обследованы на наличие активного или латентного туберкулеза. В случае диагностики активного туберкулеза Энбрел назначаться не должен. Диагноз неактивного туберкулеза предполагает назначение стандартной противотуберкулезной терапии перед началом лечения Энбрелом.

Способ применения и дозы

Энбрел вводится подкожно. У пациентов с массой тела менее 62,5 кг следует использовать лиофилизат для приготовления раствора. Рекомендуемая доза у взрослых пациентов составляет 50 мг 1 раз в неделю.

Побочное действие

Очень часто (>1/10): инфекции (включая инфекции верхних дыхательных путей, циститы, инфекции кожи), местные реакции после инъекций (включая кровотечение, образование подкожной гематомы, эритему, зуд, боль, припухлость).

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.



Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США):
Россия, 109147, Москва, Таганская ул., 17-23.
Тел.: (495) 258-5535. Факс: (495) 258-5543.



ENB-10-09

Генеральный директор
Издательского дома «Медфорум»
А. СИНИЧКИН
(e-mail: sinmed@mail.ru)

Руководитель проекта Г. МАНУКЯН
(pharmprojekt@yandex.ru)

Менеджер А. БАЗЫЛЮК
(medrek@webmed.ru)

Редакция журнала:
выпускающий редактор
О. ПАРПАРА

медицинский редактор Л. ГОЛОВИНА

пишущий редактор С. ЕВСТАФЬЕВА

ответственный секретарь И. РЕПИНА

корректор Е. САМОЙЛОВА

дизайнер А. СУШКОВА

фотосъемка Д. ЖДАНОВИЧ

подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА

(podpiska@webmed.ru)

Экспертный совет:

Д.Е. КАРАТЕЕВ (Москва),

научный редактор выпуска

Л.И. АЛЕКСЕЕВА (Москва), В.В. БАДОКИН
(Москва), Р.М. БАЛАБАНОВА (Москва),

В.И. ВАСИЛЬЕВ (Москва), Л.Н. ДЕНИСОВ
(Москва), О.Б. ЕРШОВА (Ярославль),

Н.А. ЕСЬКИН (Москва), А.В. ЕЛОНАКОВ
(Москва), Н.В. ЗАГОРОДНИЙ (Москва),

Е.Г. ЗОТКИН (Санкт-Петербург),

О.М. ЛЕСНЯК (Екатеринбург), В.И. МАЗУРОВ
(Санкт-Петербург), Л.В. МЕНЬШИКОВА

(Москва), В.Н. МЕРКУЛОВ (Москва),

Е.Л. НАСОНОВ (Москва), Ю.А. ОЛЮНИН
(Москва), И.Г. САЛИХОВ (Казань),

С.К. СОЛОВЬЕВ (Москва), Н.В. ТОРОПЦОВА
(Москва), Н.В. ЧИЧАСОВА (Москва),

Н.А. ШОСТАК (Москва), Ш.Ф. ЭРДЕС

(Москва), Н.В. ЯРЫГИН (Москва)

Издательский дом

группы компаний «Медфорум»:

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3,
тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Издание зарегистрировано Федеральной службой
по надзору за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций и охране

культурного наследия

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Отпечатано в ООО «Немецкая фабрика печати»

Тираж: 8,5 тыс. экз.

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.

Содержание

Люди. События. Даты

Дмитрий КАРАТЕЕВ: «Задача современной терапии ревматоидного артрита – достижение стойкой клинической ремиссии у большинства пациентов» 2

Российская ревматологическая ассоциация «Надежда»: V Всероссийская конференция для пациентов 6

Лента новостей 10

Тема номера: ранний ревматоидный артрит

Д.Е. КАРАТЕЕВ, Е.Л. ЛУЧИХИНА. Современные принципы лечения ревматоидного артрита: акцент на раннюю агрессивную терапию 12

Е.Л. ЛУЧИХИНА. Возможно ли предотвратить прогрессирование ревматоидного артрита у впервые заболевших? 18

Ю.А. ОЛЮНИН. Традиционная базисная терапия ревматоидного артрита 22

Безопасность НПВП

А.Е. КАРАТЕЕВ. Целекоксиб, эторикокиб, мелоксикам и нимесулид: достоинства и недостатки 28

Я.И. АШИХМИН, О.М. ДРАПКИНА. Лечение болевого синдрома с позиции эффективности и безопасности 38

О.М. ДРАПКИНА, Я.И. АШИХМИН. Стратегия снижения риска повреждения печени у пациентов, получающих нестероидные противовоспалительные средства 44

Остеоартроз

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Е.П. ШАРАПОВА, Е.М. ЗАЙЦЕВА, Н.Г. КАШЕВАРОВА, Е.С. ЦВЕТКОВА, И.В. МЕНЬШИКОВА, Е.И. ШМИДТ, Л.Н. ДЕНИСОВ. Результаты многоцентрового годичного исследования препарата Дьюралан 50

Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, В.В. ЗАР. Эффективность и безопасность лечения остеоартроза коленного сустава Нолтрексом – полимером с перекрестными связями 58

Анкилозирующий спондилит

В.В. БАДОКИН. Взаимосвязь и взаимообусловленность болевого синдрома и мышечного гипертонуса при анкилозирующем спондилите 66

Системная красная волчанка

Н.Г. КЛЮКВИНА. Современная патогенетическая терапия системной красной волчанки 74

Тревожные расстройства в травматологии

Н.В. ЯРЫГИН, Е.И. КАРАМЫШЕВА, А.И. ЛУКУТИНА. Использование препарата Тенотен в комплексном лечении пациентов с множественной и сочетанной травмой опорно-двигательного аппарата 80

Список литературы 86



Дмитрий КАРАТЕЕВ: «Задача современной терапии ревматоидного артрита – достижение стойкой клинической ремиссии у большинства пациентов»



Ревматоидный артрит – своего рода визитная карточка ревматологии. Вызываемые этим заболеванием поражения суставов характеризуются хроническим прогрессирующим течением.

Согласно последним эпидемиологическим данным, в России ревматоидным артритом страдают порядка 800–900 тыс. человек, или 0,6% населения. О наиболее актуальных проблемах ревматологии и инновационных методах диагностики и лечения ревматоидного артрита рассказал в беседе с нашим корреспондентом зам. директора НИИ ревматологии РАМН, д. м. н., проф. Дмитрий Евгеньевич КАРАТЕЕВ.

– Какие актуальные вопросы ревматологии входят в сферу исследовательской деятельности НИИР РАМН?

– Мы работаем по многим направлениям. Так, например, проводятся глубокие исследования в области ранней диагностики ревматических заболеваний, системных болезней соединительной ткани, внесуставных проявлений ревматоидного артрита, остеопороза, реабилитации больных ревматологическими заболеваниями. Наш институт активно изучает новый класс противоревматических генно-инженерных биологических препаратов (ГИПБ). Кроме того, мы принимаем участие в нескольких десятках международных исследований новых противоревматических препаратов, включая ГИПБ. Врачам и ученым необходимы статистические данные по применению новейших лекарственных средств, по учету больных, динамике развития болезни, поэтому мы работаем над составлением общероссийского регистра. В этом документе в структурированном виде будет собрана вся информация о ходе лечения больных ревматоидным артритом, поскольку именно это заболевание представляет собой модель, с помощью которой изучаются механизмы развития всех других воспалительных ревматических заболеваний.

– Удалось ли ученым приблизиться к разгадке причин воз-



никновения и механизма развития ревматоидного артрита?

– За последние 10–15 лет ревматология достигла существенных успехов в диагностике и лечении ревматоидного артрита. Однако приходится констатировать: современная наука пока так и не смогла окончательно определиться с этиологией и патогенезом этого сложного и мультифакторного заболевания.

На сегодняшний день предложено несколько гипотез, касающихся этиологии ревматоидного артрита. Одна из них говорит о генетической предрасположенности человека к этому аутоиммунному заболеванию. Существуют общие для ревматоидного артрита изменения в комплексе гистосовместимости человека, которые являются сочетанием аллелей HLA-DR4, кодирующие молекулы, участвующие в иммунном ответе, – так называемый общий (shared) эпитоп. Это вовсе не означает, что люди, не имеющие общего эпитопа, защищены от возникновения ревматоидного артрита. Но у пациентов, имеющих его, заболевание, как правило, протекает в более тяжелой форме.

Еще одна гипотеза обосновывает роль курения в развитии ревматоидного артрита. Курение может спровоцировать изменения в генных структурах белка, когда в его составе происходит замена одной аминокислоты на другую. В результате такой белок воспринимается как чужеродный, и на него может развиваться иммунная реакция. По данным ряда эпидемиологических исследований, частота развития ревматоидного артрита у курящих женщин выше, чем у некурящих.

Согласно другой гипотезе, воспалительные заболевания полости рта, в частности пародонтит, имеют ряд общих с ревматоидным артритом механизмов развития. На последнем осеннем американском конгрессе ревматологов в Атланте (2010) первая же лекция,

открывавшая деловую часть конгресса, была посвящена этиологии ревматоидного артрита, где, в частности, была высказана идея о взаимосвязи возникновения ревматоидного артрита с заболеваниями полости рта.

– Которая из этих гипотез Вам кажется наиболее вероятной?

– На мой взгляд, ключевую роль играет некое инфекционное воздействие, которое может менять антигенную структуру белков, что может запускать иммунновоспалительные реакции. Но это, повторю, лишь гипотеза.

В отличие от этиологии патогенез ревматоидного артрита изучен достаточно подробно. Предполагается, что под действием неизвестного пока этиологического фактора в какой-то момент происходит активация иммунных клеток, которые в норме входят в состав оболочки суставов, и они начинают выделять медиаторы иммунной системы – провоспалительные цитокины. Последние начинают стимулировать другие иммунные клетки, а также клетки оболочки сосудов, оболочки сустава, соединительной ткани, которые, в свою очередь, активно размножаются и высвобождают медиаторы воспаления (простагландины и др.). Происходит активное разрастание воспаленной соединительной ткани (этот процесс нередко называют псевдоопухолевым ростом), воспаленная оболочка сустава принимает давление на окружающие ткани, выделяет протеолитические ферменты, разрушая суставной хрящ и костную ткань, что приводит к деформации сустава. Процесс считается самоподдерживающим – раз начавшись, он не затухает самостоятельно. Считается, что эти иммунологические нарушения возникают задолго до развития клинически выраженного воспаления. Существуют исследовательские работы, которые показывают, что в крови некоторых больных задол-

го до развития артрита можно обнаружить иммунологические маркеры. Однако, поскольку у значительного количества больных данные процессы происходят первоначально только на уровне сустава и не могут быть выявлены с помощью анализов крови, скрининг заболевания в настоящее время не проводится.

– Тем не менее в последние годы разработаны новые методы диагностики и лечения этой патологии.

– Безусловно, можно говорить о существенном прорыве в диагностике и лечении артрита. Это произошло преимущественно благодаря успехам молекулярной биологии и иммунологии. Был разработан новый лабораторный тест – анализ крови на антицитруллиновые антитела, который апробирован во многих странах, в том числе и в России, и доказал свою высокую эффективность. Дело в том, что зачастую ревматоидный артрит очень трудно диагностировать: классическая форма артрита, когда одновременно поражаются многие суставы кистей и стоп, сопровождающаяся симметричной припухлостью, утренней скованностью, встречается у 30–40% больных, у остальных же заболевание начинается в виде недифференцированного артрита. В связи с этим определить, какое это конкретно заболевание, бывает очень сложно, особенно у молодых пациентов. Классический тест на ревматоидный фактор выявляет заболевание в первый год его развития у 40–50% больных, у остальных пациентов анализ крови может быть стойко отрицательным. Анализ же крови на антицитруллиновые антитела как раз и помогает в тех случаях, когда результат исследования на ревматоидный фактор отрицателен или сомнителен. В 2010 г. были сформулированы новые международные критерии диагностики ревматоидного артрита, куда был вклю-



Ранний ревматоидный артрит

чен и тест на антицитруллиновые антитела. Сейчас, помимо рентгенологического исследования, применяется ультразвуковая диагностика суставов, которая выявляет очаги воспаления в околосуставных тканях, наличие жидкости в суставе. Магнитно-резонансная томография суставов способна обнаружить характерные изменения (включая эрозии суставных поверхностей, внутрикостные изменения) значительно раньше, чем обычное рентгеновское исследование. Комплекс иммунологических и молекулярно-генетических методик, ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография позволяют не только раньше ставить диагноз, но и выбирать лечение в зависимости от объективных показателей. А это уже индивидуализированный подход к лечению. Благодаря еще одному достижению последних лет – генно-инженерным биологическим препаратам – стало возможным добиться клиниче-

ской ремиссии (то есть полного отсутствия признаков активного заболевания).

– Как действуют эти препараты?

– Заболевание напрямую связано с иммунными нарушениями, с избыточной работой иммунной системы. В организме происходит сбой, и иммунные клетки начинают бороться против тканей суставов. Для того чтобы подавить излишнюю работу иммунитета, и применяются ГИПБ – генно-инженерным способом синтезируемые молекулы, которые точно блокируют молекулы, отвечающие за ключевые механизмы воспаления. Этот метод способен останавливать болезнь у тех, кому обычное лечение не помогает. У препаратов есть и побочный эффект – они снижают сопротивляемость организма к инфекциям, поэтому искусство врача состоит в том, чтобы выбрать тот генно-инженерный биологический препарат, который наилучшим обра-

зом подходит больному. Препарат вводят пациенту в специальном кабинете под наблюдением опытных врачей и медсестер.

По инициативе Ассоциации ревматологов России и нашего института при ревматологических отделениях крупных российских клиник и центров были открыты около 90 кабинетов генно-инженерной биологической терапии. В 2010 г. эти кабинеты были узаконены приказом Минздрава РФ «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с ревматическими болезнями».

При раннем начале лечения генно-инженерными биологическими препаратами мы добиваемся достижения клинической ремиссии у 40–50% больных. В настоящее время ревматологическими ассоциациями врачей Европы и США инициирована программа Treat to target (T2T) – «Лечение до достижения цели». Эта международная программа описывает пра-

Справка

Отдел ранних артритов НИИ ревматологии РАМН

Отдел ранних артритов функционирует как центр, специализирующийся на ранней диагностике и лечении больных с воспалительными ревматическими заболеваниями, в первую очередь ревматоидным артритом.

Главными направлениями деятельности отдела являются:

- разработка методов ранней диагностики ревматических заболеваний;
- изучение закономерностей развития, методов прогнозирования течения и исходов ревматических заболеваний;
- совершенствование системы современного антиревматического лечения;
- разработка новых методов патогенетической терапии ревматических заболеваний.

Научная работа по главным направлениям деятельности отдела ведется в рамках программы «РАДИКАЛ», которая была разработана сотрудниками отдела и утверждена Российской академией медицинских наук.

Основная часть клинической работы сотрудников отдела связана с диагностикой впервые возникших болезней суставов, включая наиболее сложные случаи, а также с лечением воспалительных ревматических заболеваний, в первую очередь ревматоидного артрита.

В состав Отдела ранних артритов входят две лаборатории:

- лаборатория прогнозирования исходов и течения ревматических заболеваний;
- лаборатория клинической фармакологии.

Руководитель Отдела ранних артритов, заведующий лабораторией прогнозирования исходов и течения ревматических заболеваний, доктор медицинских наук Дмитрий Евгеньевич КАРАТЕЕВ.



вила ведения больных. Во-первых, активное лечение должно начинаться сразу после постановки диагноза. Во-вторых, пациент должен осматриваться после первичного назначения каждые 1–3 месяца, в зависимости от тяжести его состояния. В-третьих, эффективность лечения препаратом должна оцениваться в течение трех месяцев с момента его назначения, поскольку препараты действуют по-разному, некоторые достигают положительного эффекта спустя два месяца и более. Затем врач должен принять решение – продолжать лечение в том же варианте, отменить лечение или, наоборот, увеличить дозу препарата, перейти на комбинацию лекарственных средств. И эта процедура повторяется минимум каждые три месяца до тех пор, пока врач не добивается положительного результата. А положительным результат признается в двух случаях: при клинической ремиссии, то есть полном отсутствии воспалительного процесса, либо при стойкой низкой активности болезни, что допускается при длительном заболевании, когда процесс деформации суставов запущен. Россия активно участвует в программе T2T. Создан российский комитет, программа была рассмотрена на заседании экспертного совета по ревматологии при Министерстве здравоохранения и социального развития РФ, который возглавляет академик Евгений Львович Насонов. Был проведен опрос, результаты которого мы надеемся в скором времени опубликовать.

– Столь значимые успехи в диагностике и терапии ревматоидного артрита требуют их повсеместного внедрения в клиническую практику, принятия новых стандартов лечения.

– В 2010 г. мы провели большую работу по разработке новых стандартов лечения ревматоидного артрита, которые создавались с учетом дальнейшего развития

программы госгарантий оказания бесплатной медицинской помощи россиянам. Новые стандарты лечения созданы и, насколько мне известно, согласованы с большинством департаментов Министерства здравоохранения и социального развития РФ, но пока не приняты, так что в текущем году пациенты будут получать лечение по системе ОМС, как и ранее. Для инвалидов действует программа дополнительного лекарственного обеспечения льготных больных (ДЛО) Минздравсоцразвития РФ. К сожалению, пациент, чтобы получить лечение по данной специальной программе, должен стать инвалидом. А инвалид с ревматоидным артритом – это человек с разрушенными суставами, когда лекарственная терапия уже не так эффективна, необходимо хирургическое лечение. Кроме того, существует государственная система оказания высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП), которая позволяет получить лечение новейшими лекарственными препаратами в лучших клиниках Российской Федерации. Безусловно, с принятием новых стандартов медицинской помощи мы сможем реально перейти к персонализированной терапии больных артритом. Таким образом, в России у пациентов есть возможность лечиться самыми эффективными и современными лекарствами бесплатно, другой вопрос, что эта возможность пока ограничена.

– А сколько на сегодняшний день больных с ревматоидным артритом проживает в нашей стране, и какая их доля получает столь им необходимую терапию?

– К сожалению, глобальной статистики по стране мы не имеем, работа над созданием национального регистра еще не закончена. Согласно официальным цифрам, в России проживает примерно 300 тыс. больных ревматоидным артритом. По данным эпидемиологических исследований, их поряд-

ка 800–900 тыс., или около 0,6% от численности населения. В лечебных учреждениях крупных городов примерно 5% от общего числа больных получают бесплатную дорогостоящую и эффективную помощь с применением генно-инженерной биологической терапии. В НИИ ревматологии этот показатель выше и составляет порядка 10–15% пациентов, поскольку мы являемся федеральной клиникой, осуществляем лечение в рамках ВМП, и к нам приезжают больные со всех российских регионов.

Новые государственные стандарты лечения ревматоидного артрита и других ревматических заболеваний необходимы в первую очередь нашим больным и организаторам здравоохранения. А для практикующих врачей существуют клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов, которые разрабатывает Ассоциация ревматологов России. Первые клинические рекомендации по ревматоидному артриту были изданы в 2006 г., вторые вышли в свет в прошлом году, сейчас идет работа над обновленным вариантом рекомендаций.

В заключение нашей беседы, подчеркну: очень важно, чтобы пациенты попадали к ревматологам на ранних стадиях заболевания. Несвоевременная диагностика зависит от множества объективных и субъективных причин – запоздалое обращение к врачам, их недостаточная настороженность в отношении специфической симптоматики, присущей ревматическим болезням, и др. В НИИ ревматологии ведется большая образовательная деятельность, основная цель которой – информировать практикующих врачей о самых современных методах диагностики и лечения ревматологических заболеваний. Лишь сочетание этих методик позволяет успешно влиять на воспалительный процесс и добиваться в лечении болезни стойкой клинической ремиссии. ☺

Беседовала С. Евстафьева

Ревматология



Новые методы терапии – ключ к успеху в лечении ревматологических заболеваний



Распространенность ревматологических заболеваний в России, как и во всем мире, неуклонно растет. Они занимают третье место по уровню инвалидности после заболеваний системы кровообращения и злокачественных опухолей. Какими эффективными методами лечения ревматологических заболеваний располагает современная медицина? Как с их помощью удастся уменьшить тяжесть патологического процесса и улучшить качество жизни пациентов? Эти и другие вопросы были в центре обсуждения участников V Всероссийской конференции для пациентов, состоявшейся в рамках Всемирного дня инвалида в конференц-зале НИИ ревматологии РАМН.

теризовал ревматологию как важнейшую медицинскую специальность, внесшую большой вклад не только в разработку эффективных методов диагностики и лечения пациентов с тяжелыми ревматологическими болезнями, но и всей медицины в целом. «Ревматология подарила миру такие препараты, как глюкокортикостероиды. Напомню: до них большие надежды были связаны с аспирином. Настоящий прорыв в терапии ревматологических заболеваний произошел с созданием генно-инженерных биологических препаратов», – отметил он. Далее Е.Л. Насонов более детально остановился на генно-инженерных биологических препаратах (ГИБП), которые, подчеркнул он, не имеют ничего общего с биологически активными до-

Академик Е.Л. НАСОНОВ (директор НИИ ревматологии РАМН, президент

Ассоциации ревматологов России, академик РАМН, д. м. н., профессор) в своем выступлении охарак-



V Всероссийская конференция для пациентов



Участников конференции приветствовала президент Российской ревматологической ассоциации «Надежда» Надежда Анатольевна БУЛГАКОВА



С докладом на тему «Генно-инженерные биологические препараты – новая эра противоревматической терапии» выступил акад. Евгений Львович НАСОНОВ

бавками. С появлением ГИБП возникла реальная возможность помочь больным, особенно страдающим ревматоидным артритом. Эти препараты позволяют достигать длительной ремиссии. Совершенно очевидно, что лечение тяжелых ревматологических больных должно стать государственной заботой, и помочь в достижении этой цели, по мнению академика, может деятельность пациентских и общественных организаций.

В мероприятии, проходившем в рамках Всемирного дня инвалида, принял участие Мариос КОУЛОУМАС (Marios Kouloumas), председатель постоянного комитета пациентов с ревматическими заболеваниями при Европейской антиревматической лиге (PARE EULAR). На сегодняшний день в состав EULAR входят 44 научных общества, 37 общественных организаций (в том числе и Российская ревматологическая ассоциация «Надежда») и 7 организаций, работающих в системе здравоохранения Европы. Объединяя одновременно ученых, врачей, пациентов, она весьма эффективно способствует развитию научно-исследовательской работы с целью

изучения механизмов возникновения ревматологических заболеваний и их лечения, а также ведет обширную пропагандистскую деятельность. По данным EULAR, более 120 млн жителей Европы страдают ревматологическими заболеваниями, а это – свыше ста болезней, отличительной чертой которых являются различные воспаления и боли в суставах, ухудшение качества жизни.

Детальному рассмотрению современных принципов лечения ревматоидного артрита посвятил свое выступление проф. Д.Е. КАРАТЕЕВ (зам. директора НИИ ревматологии РАМН по научной рабо-

те, д. м. н.). На сегодняшний день ревматоидным артритом страдает порядка 1% населения страны. Ревматоидный артрит – тяжелое аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов. «В основе ревматоидного артрита лежит не пониженный иммунитет, а избыточная иммунная реакция, поэтому основные лечебные мероприятия состоят в нормализации работы иммунной системы путем избирательного подавления ненормально активных клеток», – подчеркнул проф. Д.Е. Каратеев. В последние 10 лет в клиниче-

Справка

Организатором мероприятия выступили НИИ ревматологии РАМН и межрегиональная общероссийская общественная организация инвалидов Российская ревматологическая ассоциация «Надежда». МООР Российская ревматологическая ассоциация «Надежда» создана в начале 2006 г. и объединяет порядка 30 региональных отделений. Согласно уставу, членом ассоциации может стать любой человек, страдающий ревматологическим заболеванием, без возрастных ограничений.



Российская ревматологическая ассоциация «Надежда»



Опытom совместной работы врачей и пациентов поделился председатель PARE EULAR Мариос КОУЛОУМАС



О современных принципах терапии ревматоидного артрита рассказал проф. Дмитрий Евгеньевич КАРАТЕЕВ

ской практике применяется принцип раннего активного лечения заболевания. «Выяснилось, что “терапевтическое окно” – это короткий промежуток времени в пределах первого года от начала заболевания, появления первых симптомов. Если в этот период начать эффективную терапию, есть большая вероятность довести пациента до состояния длительной ремиссии», – пояснил он. Методы лечения делятся на основные (лекарственная терапия) и дополнительные (физиотерапевтические процедуры, диета, лечебная физкультура и др.).

Безусловно, только лекарственная терапия способна серьезно повлиять на процесс развития заболевания – затормозить и, возможно, остановить его. В основе лечения ревматоидного артрита лежит применение базисных противовоспалительных препаратов. К ним относят большое число разнообразных по химической структуре и фармакологическим свойствам лекарственных средств, таких как метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин и др. Их объединяет способность в большей или меньшей степени за счет различных механизмов подавлять воспаление. Они не облада-

ют обезболивающим эффектом, лечебное действие при их применении развивается медленно, но зато является стойким. Препараты довольно хорошо переносятся, но требуют контроля в отношении картины крови, функции печени. Быстрый противовоспалительный эффект могут дать глюкокортикоидные гормональные препараты (преднизолон, метилпреднизолон). Обычно их назначают в низких дозах при высокой активности болезни, и при таких дозировках они очень хорошо переносятся. Нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, нимесулид, целекоксиб и др.) быстро снимают болевой симптом, но на заболевание не оказывают глубокого воздействия.

Профессор Д.Е. Каратеев предостерег пациентов от «самостоятельного» приема препаратов, поскольку неверная схема терапии может вызвать развитие язвы желудка, желудочно-кишечные кровотечения, астматические приступы и другие нежелательные явления. Самым современным методом лечения ревматоидного артрита является применение генно-инженерных биологических препаратов. В настоя-

щее время в России зарегистрировано 7 ГИБП. Три из них (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт), например, относятся к группе так называемых ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α – вещество, ответственное за развитие воспаления в суставе и разрушение костной ткани). Однако и у этих препаратов есть свои побочные эффекты – они снижают сопротивляемость организма к инфекциям, поэтому всем больным перед назначением терапии ГИБП проводится скрининг. Биологические генно-инженерные препараты, как правило, добавляются к базисным средствам при их недостаточной эффективности.

В заключение проф. Д.Е. Каратеев отметил: порой больные из-за страха побочных эффектов неохотно соглашаются на лекарственную терапию. Однако реальная вероятность развития нежелательных явлений при корректно подобранной терапии относительно невелика, к тому же риск развития осложнений самого заболевания гораздо серьезнее риска возникновения побочных эффектов. ☺

Подготовила С. Евстафьева



II МОСКОВСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ТРАВМАТОЛОГОВ И ОРТОПЕДОВ

II Московский международный конгресс травматологов и ортопедов соберет ключевых российских и зарубежных специалистов отрасли

24 и 25 марта 2011 года при поддержке Европейской ассоциации травм и экстренной хирургии и Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова в Москве состоится II **Международный конгресс травматологов и ортопедов «Повреждения при дорожно-транспортных происшествиях и их последствия: нерешенные вопросы, ошибки и осложнения»**. Конгресс вошел в перечень утвержденных Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации мероприятий на 2011 год как **Всероссийская научно-практическая конференция «Травматология и ортопедия XXI века»**.

Место проведения: Российская академия государственной службы при Президенте РФ (г. Москва, пр. Вернадского, д. 84).

Цель мероприятия – обменяться накопившимся опытом по оказанию первой помощи пострадавшим в ДТП и дальнейшему лечению травм различной степени тяжести.

В Конгрессе примут участие известные специалисты из России и зарубежья. **Более 1500** практикующих врачей со всего мира! Эксперты обсудят экстренные меры при открытых повреждениях, тактику стабилизации переломов, организационные вопросы оказания помощи больным с тяжелой травмой, способы и сроки закрытия ран, реконструктивные операции и другие актуальные вопросы отрасли.

На всех заседаниях будет проводиться профессиональная **видеосъемка** 3 камерами. Видеоматериалы будут обработаны и выпущены специальным DVD-диском, который будет распространяться среди участников мероприятия.

На протяжении всего мероприятия будет работать **выставка «Современные технологии в травматологии, ортопедии, неотложной хирургии и интенсивной терапии»**, где участники смогут познакомиться с новыми достижениями и передовыми технологиями отрасли.

Участникам Конгресса также будет представлена возможность посетить выставку-ярмарку специализированной литературы, в том числе редкой, по ортопедии, травматологии, анестезиологии, хирургии и общей медицине (на русском и английском языках). Кроме того, у зарегистрированных гостей будет возможность получить бесплатный 30-дневный доступ к уникальной базе клинических знаний MDConsult.

Регистрация участников продолжается!

Подробности на www.traumatic.ru либо по телефону дирекции Конгресса +7 (495) 258-20-45.

Искренне надеемся на то, что Ваше участие станет важным вкладом в осмысление и поиск путей решения задач, стоящих перед современной медициной.



Визит к стоматологу может излечить от ревматоидного артрита

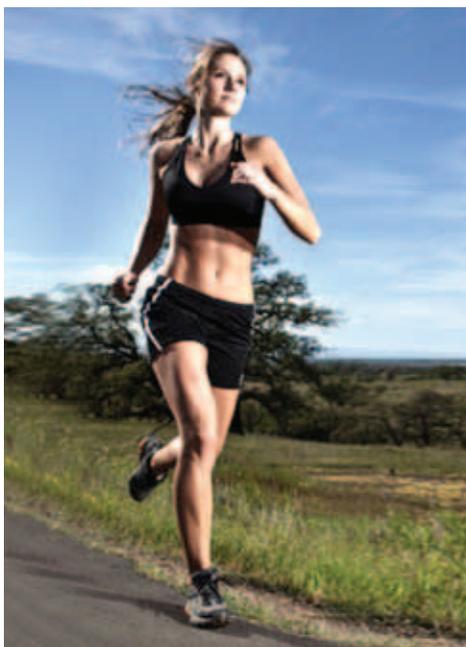
Врачи нашли еще одну причину посетить стоматолога: у людей, которые страдают от болезней десен, развиваются тяжелые формы ревматоидного артрита.

При устранении инфекции и воспаления в деснах у больных наблюдается и улучшение признаков заболевания суставов, отмечают клиницисты Case Western Reserve University (США). Физиотерапевты обследовали 40 пациентов с периодонтитом, от умеренной до тяжелой формы, и с тяжелой формой ревматоидного артрита. Медики зафиксировали явное сходство в прогрессировании обоих забо-

леваний с течением времени: главным объединяющим признаком является разрушение мягких и твердых тканей в результате воспаления, вызванного токсическим действием бактериальных инфекций. Один из токсинов получил название фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), повышенный уровень которого в плазме крови показывает наличие воспалительных процессов в организме. ФНО-альфа может

инициировать развитие новых инфекций или обострить уже имеющееся воспаление, говорят ученые. После того, как участники исследования получили комплексное лечение десен, признаки воспаления в суставах значительно уменьшились, и состояние больных улучшилось. Специалисты убеждают людей поддерживать хорошую гигиену полости рта, поскольку зубные болезни также связаны с диабетом, сердечными расстройствами и преждевременными родами. Исследователи выразили надежду, что биологические агенты, успешно использующиеся при лечении артрита, также будут полезны и для лечения периодонтита.

Источник: Ami-tass.ru



Легкие физические упражнения защищают от остеоартрита

Простая физическая активность позволяет отсрочить развитие остеоартрита или даже предотвратить болезнь.

Клиницисты установили, что бег более одного часа в день три раза в неделю связан с более высокими темпами дегенерации хрящевой ткани и потенциально повышает риск развития остеоартрита. Но выполнение легких физических упражнений, избегающих частого изгиба коленных суставов, может защитить от болезни, говорят американские врачи. Во время исследования медики Калифорнийского университета наблюдали за состоянием женщин и мужчин в возрасте от 45 до 55 лет, которые либо вели сидячий образ жизни, либо занимались спортом с нагрузкой от умеренной до интенсивной. Орто-

педы отметили, что легкие физические упражнения поддерживали здоровье коленного хряща, в отличие от силовых и напряженных тренировок, которые, наоборот, приводили к скоплению жидкости и разрушению коллагена в суставах коленей. Люди могут снизить риск развития остеоартрита путем поддержания нормального веса и избегая рискованных мероприятий и физических нагрузок. Для безопасной защиты от заболеваний суставов взамен бега и тенниса лучше выбрать ходьбу, плавание или использование эллиптического тренажера.

Источник: Ami-tass.ru

Прием оральных контрацептивов увеличивает риск развития системной красной волчанки

Исследование канадских ученых показало, что прием оральных контрацептивов увеличивает риск развития системной красной волчанки у женщин.

В своей работе ученые из Университета Макгилла (McGill University) в Монреале (Канада) использовали данные от более чем 1,7 млн женщин в возрасте от 18 до 45 лет. Все женщины принимали комбинированные оральные контрацептивы (КОК), содержащие синтетические аналоги женских половых

гормонов – эстрогена и прогестерона. По подсчетам ученых, у женщин, принимавших КОК на момент начала исследования, системная красная волчанка (СКВ) развивалась более чем в полтора раза чаще. Использование женщинами контрацептивов первого и второго поколений увеличивает риск развития СКВ

в 1,65 раза. А у женщин, использовавших комбинированные препараты, содержащие 50 микрограммов этинилэстрадиола, СКВ была диагностирована почти в три раза чаще. Прием контрацептивов третьего поколения, которые содержат существенно меньшие дозы гормонов, не был связан со статистически значимым повышением риска заболевания, отмечают ученые. Полученные результаты исследователи объясняют влиянием препаратов эстрогена на иммунитет – этот гормон играет важную роль в созревании и активации В-лимфоцитов.

Источник: Medportal.ru



Лишний вес мешает лечению ревматоидного артрита

У людей с лишним весом эффективность современных препаратов для лечения ревматоидного артрита может быть ниже, чем у худощавых.

К таким выводам привело исследование с участием 89 больных, получавших инфликсимаб. В группе 15 пациентов с ожирением у половины из них лечение было признано эффективным к 16-й неделе: количество баллов по специальным шкалам для оценки боли и отека суставов, а также уровня связанных с воспалением белков в крови у них значительно уменьшилось. Среди 66 больных с нормальным или несколько повышенным весом эффективным лечение было признано у 75%, а из 8 лиц с пониженным весом инфликсимаб оказался эффективным у семерых. Связь между эффективностью лечения и весом больных сохранялась даже с учетом показателей по шкалам перед началом лечения. Результаты исследования, опубликован-

ные в журнале *Arthritis & Rheumatism*, позволяют предположить, что у больных с ожирением менее эффективен не только инфликсимаб, но и другие ингибиторы фактора некроза опухолей (ФНО). Почему эффективность ингибиторов ФНО у полных людей ниже, в точности неизвестно. Однако, по предположению одного из исследователей, д-ра Paul P. Tak из Амстердамского университета, в этом могут играть роль воспалительные белки адипоцитокينات, вырабатываемые жировой тканью, то есть причина неэффективности лечения кроется не в самом препарате. Для подтверждения полученных данных необходимы дополнительные, более крупные, исследования.

Источник: *Abbottgrowth.ru*



Курение повышает риск развития ревматоидного артрита

Курение повышает риск развития даже такой, казалось бы, не связанной с дыханием болезни, как ревматоидный артрит.

Такой вывод, сделанный шведскими медиками на основе обследования около 2 тыс. человек (из них примерно 1200 страдали от артрита), представлен на страницах специализированного издания *Annals of the Rheumatic Diseases*. По оценкам врачей, среди всех больных ревматоидным артритом примерно каждый пятый случай спровоцирован именно этой пагубной привычкой. Если же рассмотреть группу людей с генетической предрасположенностью к артриту, в семьях которых и раньше отмечались случаи данного заболевания, – доля обусловленных курением случаев повышается до 55%. Как говорят ученые, артрит в меньшей степени, чем рак легких (где примерно 90% всех случаев вызваны именно табачным дымом), связан с сигаретами, но для людей, родители которых уже имели проблемы с суставами, отказ от курения будет особенно актуальным.

Источник: *Gzt.ru*

Хламидии могут быть причиной недифференцированных спондилоартритов

Результаты нового исследования позволили предположить, что хламидийная инфекция, которая часто скрыта, может быть причиной недифференцированных спондилоартритов у ряда пациентов.

По словам доктора Джон Д. Картер (John D. Carter) (University of South Florida College of Medicine, Tampa), клиницисты должны рассматривать хламидии как триггер развития инфекционного заболевания. Поскольку *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae* часто вызывают реактивный артрит, подтип спондилоартритов, ученые оценили распространенность синовиальных *C. trachomatis* и *C. pneumoniae* у 26 пациентов с хроническим недифференцируемым спондилоартритом и у 167 больных из контрольной группы с остеоартритом. В своей публикации в журнале *Arthritis & Rheumatism* авторы сообщают: частота положительного анализа на *Chlamydia* в синовиальной ткани была значительно выше у пациентов с недифференцируемым спондилоартритом, чем у пациентов из контрольной

группы (62% против 12%). Шестнадцать из 26 пациентов с недифференцируемым спондилоартритом были позитивны в отношении ДНК *C. trachomatis* или *C. pneumoniae* (10 – *C. trachomatis*, 4 – *C. pneumoniae* и 2 для обоих). При этом только 20 пациентов из 167, составивших контрольную группу, были положительны по *C. trachomatis* или *C. pneumoniae* (19 – *C. trachomatis*, 0 – *C. pneumoniae* и 1 для обоих). «Наше исследование позволило предположить, что хламидийная инфекция – спусковой механизм заболевания у большого количества пациентов (~60 %) с недифференцируемым спондилоартритом», – заключил доктор Картер. Специфических различий в клинических характеристиках у *Chlamydia*-положительных и *Chlamydia*-отрицательных больных не наблюдалось.

Источник: *Solvay-pharma.ru*



Современные принципы лечения ревматоидного артрита: акцент на раннюю агрессивную терапию

Д. м. н., проф. Д.Е. КАРАТЕЕВ, к. м. н. Е.Л. ЛУЧИХИНА

Обсуждаются современные рекомендации по лечению ревматоидного артрита, принципы лечения до достижения цели (treat to target), дается обоснование ранней агрессивной терапии. Представлены данные, говорящие об особой роли генно-инженерных биологических препаратов для достижения ремиссии, на примере этанерцепта и других препаратов из группы ингибиторов ФНО-альфа.

В конце XX – первом десятилетии XXI в. достигнуты значительные успехи в терапии ревматоидного артрита (РА). Тем не менее это тяжелое воспалительное ревматическое заболевание остается одной из важнейших проблем научной и практической ревматологии. Распространенность РА достигает 0,5–2% от общей численности населения. Это аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, появляющееся в первую очередь хроническим эрозивным артритом (синовитом), для которого характерно прогрессирующее течение с полиартикулярным поражением и вовлечением внутренних органов. У больных РА наблю-

даются ранняя инвалидизация и уменьшение продолжительности жизни по сравнению с общей популяцией на 3–7 лет [1–3]. Распространенность и тяжесть этой патологии, сложность патогенетических механизмов, гетерогенность клинических форм и течения заболевания делают его терапию серьезной задачей [4]. Кроме того, длительные когортные исследования и клинические наблюдения, анализ многолетней динамики активности и прогрессирования болезни, оценка исходов РА приводят к следующим основным выводам в отношении возможности контроля над болезнью [4–12]:

■ РА – гетерогенное заболевание по клинико-иммунологическим

характеристикам, воспалительной активности и скорости прогрессирования деструктивных изменений;

- основными факторами, определяющими исход РА, являются выраженность и персистенция воспалительной активности;
- существует ранняя стадия болезни, когда лечение максимально эффективно;
- рано назначенная патогенетическая терапия позволяет в той или иной степени контролировать активность РА, включая возможность развития стойко низкой активности болезни и клинической ремиссии;
- различные методы патогенетической терапии могут обладать неодинаковым потенциалом в отношении торможения структурных нарушений.

Важнейшим компонентом прогресса в лечении РА стало внедрение терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Если в конце XX в. целями лечения считались контроль над симптоматикой, снижение активности болезни, возможно – торможение прогрессирования деструкции суставов, то терапия ГИБП заставила их пересмотреть, поставив новую задачу до-



стижения клинической ремиссии у большинства пациентов [13, 14].

Основными принципами успешного лечения РА на основании данных крупного метаанализа [15] признаются:

- немедленное начало активной терапии после установления диагноза;
- активное ведение больного, тщательный контроль его состояния;
- подбор терапии при недостаточной эффективности.

Эти принципы основаны на достаточно большой доказательной базе. В то же время авторы метаанализа заключают, что наилучшая конкретная стратегическая схема лечения (последовательность назначения препаратов) не разработана.

В развернутом виде основные современные правила ведения пациентов с РА были представлены в 2010 г. в совместной международной программе Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) и Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatologists – ACR) Treat to target (T2T) – «Лечение до достижения цели» [16, 17]. В программе T2T не указываются конкретные методы лечения, но обозначены общие принципы и рекомендации по оптимальному ведению больных. Достигнутый консенсус основывается на данных, полученных при системном анализе литературы, описывающей стратегические терапевтические подходы, обеспечивающие наилучшие результаты. Последние положения были приняты в марте 2009 г., в их разработке участвовали 60 экспертов из 25 стран Европы, Северной и Латинской Америки, Японии и Австралии, а также представители пациентов. В рекомендациях не упоминается никаких конкретных препаратов либо классов препаратов; первостепенное значение здесь придается терапевтическим стратегиям, нацеленным на улучшение помощи пациентам с РА.

Общие принципы T2T сформулированы следующим образом.

А. Лечение ревматоидного артрита следует проводить на основании совместного решения пациента и врача-ревматолога.

В. Основная цель при лечении больного ревматоидным артритом – обеспечить максимально продолжительное сохранение высокого качества жизни, связанного с состоянием здоровья, путем контроля над симптоматикой, предотвращения структурного поражения суставов, нормализации функции и социальных возможностей пациента.

С. Подавление воспаления – важнейший способ достижения этой цели.

Д. Лечение до достижения цели с помощью оценки активности заболевания и соответствующего подбора терапии способствует оптимизации исходов при РА.

На основании общих принципов международной комитетом разработаны 10 рекомендаций T2T по лечению ревматоидного артрита до достижения цели, базирующихся на научных доказательствах и мнении экспертов.

1. Первичная цель лечения ревматоидного артрита – достижение состояния клинической ремиссии.

2. Клиническая ремиссия определяется как отсутствие признаков значимой воспалительной активности.

3. Хотя основной целью остается достижение ремиссии, на основании имеющихся научных данных допустимо считать приемлемой альтернативной целью лечения достижение низкой активности заболевания, особенно при стабильном состоянии и длительно протекающем заболевании.

4. До тех пор, пока не будет достигнута цель лечения, пересмотр лекарственной терапии необходимо осуществлять не реже 1 раза в 3 месяца.

5. Необходимо регулярно оценивать и документировать данные об активности заболевания:

у пациентов с умеренной/высокой степенью активности ежемесячно, у пациентов со стойко низкой активностью или в со-

В конце XX в. целями лечения ревматоидного артрита считались контроль над симптоматикой, снижение активности болезни, возможно – торможение прогрессирования деструкции суставов. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами заставила пересмотреть традиционные подходы, поставив новую задачу достижения клинической ремиссии у большинства пациентов.

стоянии ремиссии – реже (1 раз в 3–6 месяцев).

6. В ежедневной клинической практике для принятия решений о лечении необходимо использовать валидированные комплексные показатели активности заболевания, включающие оценку состояния суставов.

7. Помимо использования комплексных показателей активности заболевания, при принятии клинических решений необходимо учитывать структурные изменения и нарушения функции.

8. Желаемая цель лечения должна поддерживаться в течение всего течения заболевания.

9. На выбор (комплексного) показателя активности заболевания и целевых параметров могут повлиять сопутствующие заболевания, индивидуальные особенности пациента и риски, связанные с приемом лекарственных препаратов.

10. Пациент должен быть в достаточной степени информирован о цели лечения и запланированной стратегии для достижения этой цели под наблюдением ревматолога.



Таблица 1. Зарегистрированные в России для лечения РА биологические генно-инженерные препараты (ГИБП)

Мишень	Препараты
ФНО-альфа	Инфликсимаб (Ремикейд) Адалимумаб (Хумира) Этанерцепт (Энбрел) Цертолизумаба пэгол (Симзия)
В-лимфоциты (CD20)	Ритуксимаб (Мабтера)
Костимуляция (CD80, CD86, CD28)	Абатацепт (Оренсия)
ИЛ-6 (рецептор)	Тоцилизумаб (Актемра)

Для российской ревматологической практики особенно важны следующие принципы инициативы T2T [17]:

- нацеленность на сохранение качества жизни и социальной активности (в противовес зачастую имеющей место практике быстрого определения инвалидности);
- необходимость тщательного контроля над процессом лечения с использованием со-

- подтверждена необходимость как можно более активного подавления воспалительного процесса с целью достижения ремиссии, что стало возможным с внедрением генно-инженерных биологических препаратов;

- поддержание достигнутого улучшения при помощи целенаправленной терапии на протяжении всего заболевания (фактически – всей жизни больного), что диктует необходимость улучшения медикаментозного снабжения.

В отношении конкретных препаратов и схем лечения рекомендации основываются на данных крупных метаанализов. Касательно традиционных (синтетических) базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), таких как метотрексат, лефлуноמיד и др., которые до сих пор являются основой патогенетической терапии РА, обоснованы следующие выводы [18]:

- метотрексат среди всех синтетических БПВП наиболее эффективен в отношении активности РА и структурных повреждений;
- лефлуноמיד близок к метотрексату по эффективности;
- сульфасалазин и соли золота (инъекционные) эффективны в отношении симптоматики и структурных повреждений;
- циклоспорин, гидроксихлорохин, миноциклин, такролимус

эффективны в отношении суставного синдрома;

- ауранофин и Д-пеницилламин не имеют строго доказанного превосходства над плацебо;
- циклофосфамид и азатиоприн повышают риск опухолей и инфекций.

Таким образом, систематический анализ подтвердил, что метотрексат заслуженно занимает позицию «золотого стандарта» патогенетической терапии РА и должен назначаться (при отсутствии противопоказаний) в качестве препарата первой линии БПВП.

Важным компонентом лечения РА остаются глюкокортикоиды. Известны следующие основные факты, касающиеся применения глюкокортикоидов при РА [19]:

- глюкокортикоиды эффективны в качестве бридж-терапии (то есть при относительно кратковременном назначении в низких и средних дозах на период до наступления терапевтического эффекта от действия БПВП либо при смене базисных препаратов);
- при раннем РА низкие дозы глюкокортикоидов ($\leq 7,5$ мг/сут в пересчете на преднизолон) могут уменьшать рентгенологическое прогрессирование;
- при развернутом и позднем РА дозы глюкокортикоидов ≤ 15 мг/сут способствуют снижению активности болезни;
- доза глюкокортикоидов может медленно снижаться по достижении успеха.

В настоящее время наиболее динамично развивающаяся группа антиревматических средств – ГИБП – представлена в России семью препаратами, имеющими различные механизмы действия и направленными против различных молекул-мишеней (табл. 1).

Наиболее длительно и широко применяющимися в ревматологии препаратами среди ГИБП являются ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), к которым относятся моноклональные антитела инфлик-

Ингибиторы ФНО-альфа традиционно считаются препаратами первого ряда биологической терапии, поскольку именно они (точнее, этанерцепт и инфликсимаб) были первыми в мире представителями ГИБП, и на сегодняшний день в отношении них имеется наибольшая доказательная база при ревматоидном артрите.

временных интегральных показателей активности болезни и, соответственно, повышение роли специалиста-ревматолога в системе оказания медицинской помощи;



симаб и адалимумаб, а также гибридная белковая молекула, содержащая растворимый рецептор ФНО-альфа – этанерцепт, и препарат, содержащий ПЭГилированный Fab-фрагмент антитела к ФНО-альфа цертолизумаба пэгол. Ингибиторы ФНО-альфа традиционно считаются препаратами первого ряда биологической терапии, поскольку именно они (точнее, этанерцепт и инфликсимаб) были первыми в мире представителями ГИБП, и на сегодняшний день в отношении них имеется наибольшая доказательная база при РА.

Согласно данным одного из последних систематизированных анализов [20], наиболее доказательными являются следующие данные по применению ГИБП при РА:

- эффективны при первичном назначении у больных, не получавших ранее метотрексат: инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, абатацепт;
- эффективны у больных с недостаточной эффективностью метотрексата: инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, ритуксимаб, тоцилизумаб, абатацепт;
- при недостаточном ответе на ингибиторы ФНО эффективен переход на ритуксимаб, тоцилизумаб, абатацепт;
- переключение на другой анти-ФНО при недостаточном эффекте первого препарата из этой группы возможно, но менее подтверждено фактами;
- ингибиторы ФНО повышают вероятность инфекций.

Под эгидой Европейской Антиревматической Лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) в 2010 г. созданы новые клинические рекомендации по лечению РА [21]. Они так же, как программа T2T, содержат основные принципы и собственно рекомендации. Основные принципы сформулированы следующим образом:

- ревматологи – специалисты, которые первично занимаются больными РА;

- лечение больных РА должно быть направлено на наилучшие результаты и базироваться на совместном решении врача и пациента;

- РА – дорогое заболевание в отношении медицинских расходов и затрат, связанных со снижением производительности, оба обстоятельства должны рассматриваться лечащим ревматологом.

Рекомендации EULAR по лечению РА в краткой форме представлены ниже.

1. Как только больному устанавливается диагноз РА, ему сразу должно быть назначено лечение синтетическим БПВП.

2. Цель лечения – как можно более быстрое достижение ремиссии или низкой активности болезни у каждого пациента, если эта цель не достигается, необходим подбор терапии путем частого и непосредственного мониторинга (каждые 1–3 мес.).

3. Метотрексат должен быть частью первой стратегической схемы лечения у больных активным РА.

4. В случае противопоказаний к назначению метотрексата (или его непереносимости), следующие БПВП должны обсуждаться в качестве (первой) стратегии лечения: сульфасалазин, лефлуномид и соли золота (инъекции).

5. Для больных, ранее не получавших БПВП, рекомендуется монотерапия, а не комбинированная терапия синтетическими БПВП.

6. Глюкокортикоиды могут быть полезны в качестве первоначального метода терапии (кратковременного) в комбинации с синтетическим БПВП.

7. Если после первоначального назначения БПВП цель терапии не достигнута, при наличии факторов неблагоприятного прогноза (положительные тесты на ревматоидный фактор и антицитруллиновые антитела, раннее появление эрозий, быстрое прогрессирование, высокая активность болезни), должно быть обсуждено добавление ГИБП.

При отсутствии факторов неблагоприятного прогноза должно быть обсуждено переключение на другой синтетический БПВП.

При первичном назначении у больных, не получавших ранее метотрексат, эффективны такие препараты, как инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, абатацепт.

8. Больным, недостаточно отвечающим на метотрексат и/или другие синтетические БПВП, должны быть назначены ГИБП. Текущая практика состоит в назначении ингибитора ФНО-альфа, который должен комбинироваться с метотрексатом.

9. При неудаче (неэффективности или непереносимости) терапии первым ингибитором ФНО пациенту должен быть назначен либо второй ингибитор ФНО, либо препараты других классов – абатацепт, ритуксимаб или тоцилизумаб.

10. При рефрактерном тяжелом РА либо при наличии противопоказаний к ГИБП или указанным ранее синтетическим БПВП

Больным с недостаточной эффективностью метотрексата рекомендованы инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, ритуксимаб, тоцилизумаб, абатацепт.

может обсуждаться назначение следующих препаратов в монотерапии или комбинации с вышеуказанными средствами: азатиоприн, циклоспорин А, циклофосфамид.

11. Стратегии интенсивного лечения должны применяться у каждого пациента, в первую оче-



редь у больных с неблагоприятными прогностическими факторами.

12. Если больной находится в стойкой ремиссии, доза ГК должна быть снижена, возможно обсуждение снижения дозы ГИБП,

Согласно Европейскому консенсусу по биологическим препаратам, этанерцепт может применяться в качестве биологического препарата первого ряда, в том числе при раннем ревматоидном артрите.

особенно если эта терапия комбинируется с синтетическим БПВП.

13. В случае длительной устойчивой ремиссии может быть обсуждено осторожное титрование дозы БПВП, как общее решение врача и пациента.

14. У пациентов, имеющих факторы неблагоприятного прогноза и ранее не получавших БПВП, может быть обсуждено назначение метотрексата в комбинации с ГИБП (в качестве первой схемы лечения).

15. При подборе терапии, кроме активности болезни, должны учитываться такие факторы, как прогрессирование рентгенологических изменений, сопутствующие заболевания и соображения безопасности лечения.

Таким образом, можно видеть, что в клинических рекомендациях по лечению РА делается акцент на максимально раннее начало терапии сильнодействующими медикаментозными средствами, такими как метотрексат и ГИБП. При этом для пациентов, имеющих серьезный прогноз, признается возможным использование комбинации метотрексата и ГИБП в качестве первой схемы патогенетической терапии.

Сейчас особое внимание уделяется возможности достижения клинической ремиссии при РА как основной цели терапии, по крайней мере, при раннем РА [13, 16]. Возможности, открывающиеся в этом плане при раннем назначении комбинации метотрексата и ГИБП, могут быть ярко продемонстрированы на примере препарата этанерцепт (ЭТН). ЭТН – один из наиболее распространенных ГИБП в мире [22]. Согласно Европейскому консенсусу по биологическим препаратам [23], ЭТН может применяться в качестве биологического препарата первого ряда, в том числе при раннем РА. В отношении ЭТН проведены большие международные клинические исследования [24], включавшие сотни больных, в которых специально изучалось развитие клинической ремиссии на фоне биологической терапии РА.

Возможность индукции клинической ремиссии изучалась в многоцентровом международном исследовании COMET (COmbination of Methotrexate and ETanercept) [25, 26], которое было проведено на большой группе больных ранним РА. В это рандомизированное исследование было включено 542 больных ранним (до 2 лет) активным РА,

50 мг/нед; 2-я группа – 268 больных получали метотрексат (до 20 мг/нед) и плацебо. Продолжительность первого этапа лечения составила 52 недели. Основной конечной точкой исследования было достижение клинической ремиссии по критериям EULAR (то есть индекс активности DAS28 $\leq 2,6$ балла). До начала исследования 21% больных получали БПВП (но не метотрексат и не ГИБП), 49% – глюкокортикоиды и 74% – нестероидные противовоспалительные препараты.

К 52-й неделе лечения стойко низкая активность РА была достигнута у 41% больных на метотрексате и у 64% – на комбинации ЭТН и метотрексата, клиническая ремиссия (DAS28 $\leq 2,6$ балла) развилась у 28 и 50% пациентов соответственно. Нормализация функционального состояния (значение функционального индекса HAQ $< 0,5$ балла – так называемая функциональная ремиссия) наблюдалась у 39% больных на метотрексате и у 55% – на комбинированной терапии. Отсутствие рентгенологического прогрессирования (так называемая рентгенологическая ремиссия) в течение 52 недель наблюдения было отмечено у 80% пациентов, получавших ЭТН и метотрексат, и только у 59% боль-

Исследование COMET чрезвычайно важно тем, что оно демонстрирует большие возможности терапии ГИБП (в частности, этанерцептом) на ранней стадии болезни и превосходство комбинированной схемы лечения этанерцептом и метотрексатом над монотерапией метотрексатом как на первом, так и на втором году наблюдения.

ранее не получавших метотрексат. Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа – 274 больных получали комбинацию метотрексат (в дозе до 20 мг/нед) и ЭТН

ных, получавших метотрексат и плацебо. Все различия были статистически достоверны. У значительной группы больных ранним РА оказалось возможным достижение «полной ремиссии» (сочетание клинической ремис-

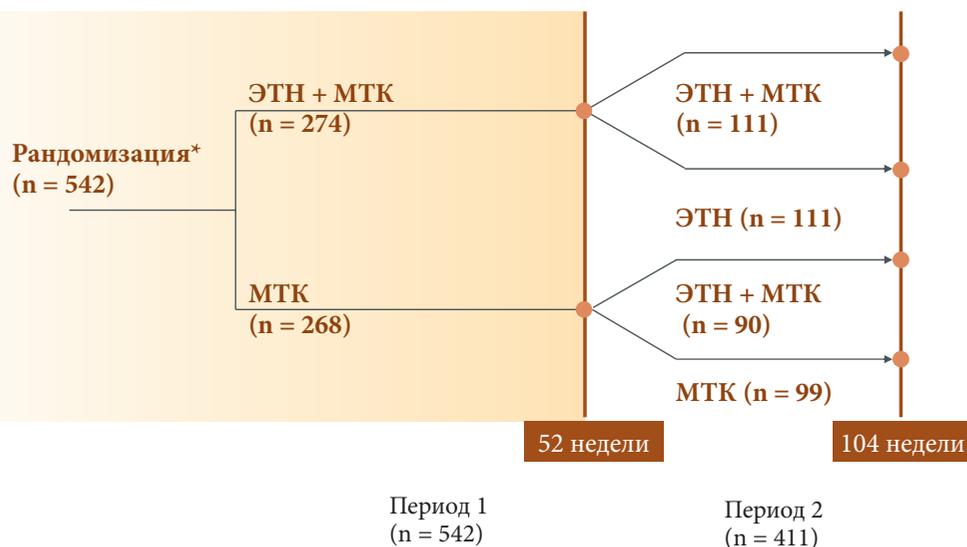


Рис. 1. Схема исследования COMET

* Рандомизация проведена только один раз и не раскрывалась как в 1-й, так и во 2-й год.

сии, нормализации функции и отсутствия прогрессирувания). Полная ремиссия наблюдалась к концу 1-го года исследования у 35% больных на комбинированной терапии ЭТН и метотрексатом (против 20% на плацебо и метотрексате). Частота серьезных нежелательных явлений (НЯ), частота отмен препаратов из-за НЯ и неэффективности, а также общая частота отмен препаратов были выше у пациентов, получавших метотрексат и плацебо, чем у больных, получавших активную терапию ЭТН. Не наблюдалось ни одного случая туберкулеза. Это подчеркивает ранее продемонстрированную у многих исследованиях высокую безопасность и хорошую переносимость ЭТН.

Таким образом, при назначении ранней агрессивной терапии комбинацией ЭТН и метотрексата (МТ) клиническая ремиссия была достигнута у 50% больных, функциональная ремиссия у 55% и рентгенологическая ремиссия у 80% больных, включая состояние полной ремиссии у 35% пациентов. Дополнительно проведенный анализ данных исследования COMET показал, что лечение комбинацией ЭТН + МТ достоверно уменьшало нетрудоспособность у работающих боль-

ных РА. Даже при пессимистической оценке больные, получающие ЭТН, теряют на 22 рабочих дня в год меньше, чем больные, получающие только МТ [26].

На втором этапе исследования COMET (второй год от начала терапии) пациенты были разбиты на 4 подгруппы (рис. 1): 1-я подгруппа – продолжившие терапию комбинацией ЭТН и метотрексата; 2-я подгруппа – перешедшие на монотерапию ЭТН; 3-я подгруппа – получавшие ранее метотрексат и плацебо и перешедшие на комбинацию ЭТН и метотрексата; 4-я подгруппа – продолжившие монотерапию метотрексатом. В 1-й подгруппе (продолживших лечение комбинацией ЭТН и метотрексата) к концу двухлетнего наблюдения частота клинической ремиссии составила 57%, среди продолживших лечение монотерапией метотрексатом (4-я подгруппа) – 35%. Среди больных, отменивших метотрексат и перешедших на монотерапию ЭТН (2-я подгруппа), частота клинической ремиссии осталась прежней (как на 1-м году лечения) – 50%. У больных 3-й подгруппы, перешедших с монотерапии метотрексатом на комбинацию метотрексата и ЭТН, наблюдался значительный рост доли пациентов, достигших клини-

ческой ремиссии – с 28% на 1-м году до 58% на 2-м году лечения.

Таким образом, исследование COMET чрезвычайно важно тем, что оно демонстрирует большие возможности терапии ГИБП (в частности, ЭТН) на ранней стадии болезни и превосходство комбинированной схемы лечения ЭТН и метотрексатом над монотерапией метотрексатом как на 1-м, так и на 2-м году наблюдения. Исследование COMET поддерживает концепцию ранней агрессивной терапии как

Исследование COMET поддерживает концепцию ранней агрессивной терапии как важнейшего метода достижения клинической ремиссии у больных ревматоидным артритом.

важнейшего метода достижения клинической ремиссии у больных РА. Необходимы большие регистровые и регулярные фармакоэкономические исследования для обоснования введения этой концепции в широкую клиническую практику. ☺

←Литература
С. 86



НИИ
ревматологии
РАМН,
Москва

Возможно ли предотвратить прогрессирование ревматоидного артрита у впервые заболевших?

К. м. н. Е.Л. ЛУЧИХИНА

В статье представлена современная концепция раннего недифференцированного артрита. Дана характеристика клинической картины и прогноза при этом состоянии, изложены международные рекомендации по ведению пациентов. Приведены данные российских и международных исследований, посвященных предотвращению развития ревматоидного артрита у пациентов с недифференцированным артритом. Показано, что эффективными в этом отношении препаратами могут считаться метотрексат и абатацепт.

В последние годы стало общепринятым трактовать ранний артрит как собирательное понятие, объединяющее целый ряд состояний, подозрительных на развитие хронического воспалительного заболевания суставов. К патологиям этой группы в первую очередь относят ранний ревматоидный артрит (РА) – заболевание, встречающееся с наиболее высокой частотой и имеющее большое медицинское и социально-экономическое значение в связи с тяжестью и сложным иммунопатогенезом [1–3]. При этом впервые возникшая у многих пациентов симптоматика не соответствует диагностическим критериям РА, предложенным в 1987 г. Американской коллегией ревматологов (ACR) [4] или в 2010 г. Американской коллегией ревматологов совместно с Европейской лигой по борьбе с ревматизмом (ACR/EULAR) [5], как, впрочем, и критериям других забо-

леваний (аниклозирующий спондилит, псориатический артрит и др.). В данной связи состояние, характеризующееся воспалительным поражением (артритом) одного или более суставов, которое на момент обследования не может быть отнесено к определенной нозологической форме, обычно обозначается как так называемый недифференцированный артрит (НДА).

По оценке различных авторов [6–11], НДА встречается в среднем у каждого третьего пациента с впервые возникшим артритом. Различия между когортами больных объясняются отсутствием стандартизованного подхода к критериям отбора пациентов, длительностью заболевания к моменту первичного обследования и другими факторами. С теоретической точки зрения, обосновано утверждение Annette H.M. van der Helm-van Mil и соавт. [12], что в ревматологической практике

большинство первичных пациентов (при достаточно раннем обследовании) могут быть отнесены к группе с НДА.

НДА может иметь множество клинических вариантов, среди которых в качестве основных описаны следующие [13]:

- олигоартрит крупных суставов;
- асимметричный артрит суставов кисти;
- серонегативный по ревматоидному фактору (РФ) олигоартрит суставов кистей;
- нестойкий полиартрит.

Предложено несколько теоретических схем развития РА через фазу НДА [11, 14, 15], согласно которым иммунопатологические процессы при раннем артрите проходят несколько этапов развития в соответствии со стадиями формирования клинической картины болезни. При этом на каждом этапе генетические факторы должны сочетаться с воздействием гипотетических факторов внешней среды. Эти схемы объясняют возможность как типичного, так и атипичного (в виде НДА) дебюта болезни, а также формирование клинической гетерогенности патологии.

Поскольку клиническую картину хронического артрита нельзя охарактеризовать как сформировавшуюся, что, очевидно, является отражением неполного включения характерных для развернутой стадии РА иммунопатологических механизмов, ряд авторов отмечали склонность НДА к развитию спон-



таных ремиссий [6, 11]. Однако в целом это не означает, что у большинства больных НДА прогноз благоприятен. Другие авторы [7–10] особо подчеркивают: НДА является достаточно серьезным состоянием, которое в течение 1 года выливается в достоверный РА в среднем у одной трети больных.

Российские исследователи, основываясь на данных наблюдения за большой когортой больных [9] в рамках программы «Ранний артрит: диагностика, исход, критерии, активное лечение» (РАДИКАЛ), продемонстрировали: из 366 больных с воспалительным поражением суставов и давностью болезни до 1 года только у 57,9% мог быть сразу установлен диагноз РА, 36,3% были классифицированы как имеющие НДА, и только 5,7% при первичном обследовании были поставлены другие диагнозы. Через 12 месяцев диагноз РА был установлен у 33,1% больных с НДА, что подтверждает данные зарубежных исследователей, засвидетельствовавших серьезность прогноза при НДА.

Больные с НДА требуют активно наблюдения. Зачастую для уточнения нозологической формы необходимо многомесячное наблюдение и многократные повторные обследования в динамике, поскольку верификация диагноза по современным представлениям является основой для грамотного обоснования патогенетической терапии.

Важнейшим моментом при НДА является определение антицитруллиновых антител, в частности антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) преимущественно у больных, серонегативных по РФ. На ранней стадии заболевания данный тест чувствительнее и специфичнее РФ и может использоваться для прогнозирования развития персистирующего артрита у больных НДА [16–19]. Наличие антицитруллиновых антител, особенно при их высоком уровне в сыворотке крови, считается одним из важнейших факторов, определяющих тяжесть и неблагоприятный прогноз у больных НДА.

В то же время ни один отдельный взятый показатель не дает воз-

можность точно предсказать развитие РА у больных НДА [8, 9, 15]. Предложены специальные критерии (prediction rule – «решающее правило»), позволяющие предсказать развитие при НДА «настоящего» РА путем подсчета суммы баллов [12]. Эта методика успешно апробирована за рубежом [20] и в нашей стране [21], опыт ее применения использован при создании последней версии классификационных критериев РА [5].

Наблюдения за пациентами с НДА привели специальный комитет Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR) к необходимости постулировать: в случае выявления у пациента признаков (факторов риска) формирования персистирующего воспалительного заболевания суставов с тенденцией к деструктивному поражению, даже если больной не соответствует классификационным критериям РА, ревматолог должен рассмотреть вопрос о назначении базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) [22]. Таким образом, больных НДА с признаками хронизации и структурных нарушений фактически предлагается вести как больных с ранним РА.

Это положение обосновано клиническими наблюдениями и теоретическими соображениями, позволяющими считать возможным развитие лекарственно индуцированной ремиссии у больных НДА, что будет равнозначно отсрочке или даже предотвращению развития типичного РА.

Поиск оптимальной схемы лечения пациентов с НДА ведется в течение нескольких последних лет. Как правило, лечение впервые возникшего артрита начинают с назначения симптоматической терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). В России осуществлено многоцентровое открытое исследование в условиях поликлинической практики [23] с участием более чем 200 пациентов с впервые возникшим артритом. В рамках данной работы проводилась четырехнедельная терапия средними и высокими дозами НПВП (диклофенак и нимесу-

лид) с целью исследовать возможности контроля над симптоматикой и индукции ремиссии. Несмотря на вполне удовлетворительный симптоматический эффект, полное купирование симптоматики наблюдалось лишь в единичных случаях и скорее может быть объяснено хорошо известным фактом развития спонтанной ремиссии у больных НДА. Таким образом, наше исследование доказало, что НПВП не обладают индуцирующим ремиссию эффектом при НДА (так же как при РА).

Применение высоких доз глюкокортикоидов (ГК) при раннем РА всегда вызывало значительный интерес, поскольку хорошо известен мощный противовоспалительный эффект и возможность определенного базисного действия ГК. Международное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование SAVE (Stop Arthritis Very Early), в котором также принимали участие российские ревматологи (НИИР РАМН), было посвящено предотвращению развития РА у больных НДА с длительностью симптоматики до 12 недель с помощью болюсного введения высокой дозы пролонгированного глюкокортикоидного препарата (метилпреднизолон-депо 120 мг). В исследование было включено 383 больных из 40 исследовательских центров [24]. В отношении достижения клинической ремиссии, развития РА (по критериям ACR (1987)), потребности в назначении БПВП группы, получавшие активный препарат и плацебо, достоверно не различались. Исследование SAVE показало, что монотерапия ГК при однократном введении высокой дозы не дает возможности контролировать развитие симптоматики хронического артрита при НДА.

В настоящее время все национальные и международные организации ревматологов в качестве «золотого стандарта» лечения РА признают метотрексат (MTX) [25]. Однако в случае неуточненного диагноза (НДА) врачи нередко избегают назначать этот серьезный иммуносупрессивный препарат из-за опасения, что это будет сложно



Данные исследования PROMPT

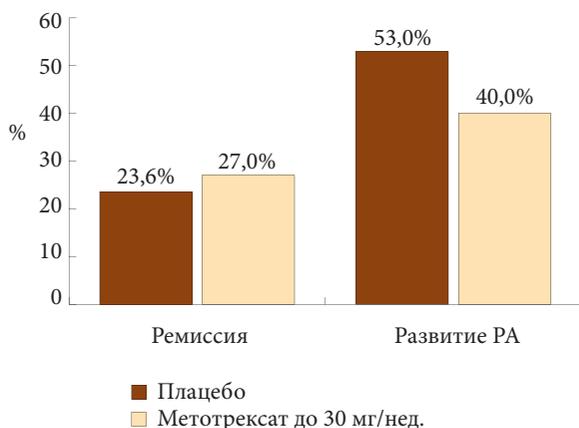


Рис. 1. Ранняя терапия метотрексатом снижает частоту развития ревматоидного артрита* у больных недифференцированным артритом / вероятным ревматоидным артритом

* По критериям ACR (1987)

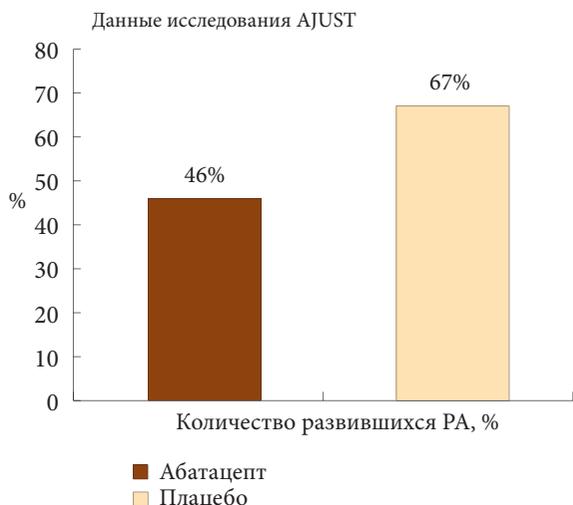


Рис. 2. Ранняя терапия абатацептом снижает частоту развития ревматоидного артрита* у больных недифференцированным артритом

* По критериям ACR (1987)

обосновать. В то же время, как уже говорилось выше, существуют рекомендации EULAR [22], согласно которым возможно назначение БПВП пациентам, симптоматика которых еще не соответствует классификационным критериям РА. Кроме того, согласно современной отечественной классификации

РА (2007), больные НДА с наличием факторов риска развития РА могут рассматриваться как пациенты с «вероятным РА» [26].

Серьезным аргументом в пользу назначения МТ на самых ранних стадиях развития заболевания стало исследование PROMPT (The PRObable rheumatoid arthritis: Methotrexate versus Placebo Treatment) [27]. В этом рандомизированном исследовании 110 больным с «вероятным» РА с длительностью болезни с момента появления симптоматики не более 2 лет назначались: МТХ (в начальной дозе 15 мг в неделю с постепенным повышением до 30 мг в неделю) (n = 55) или плацебо (n = 55). Длительность лечения составляла 12 месяцев, после чего МТХ (либо плацебо) отменялись, и пациенты наблюдались до 30 месяцев.

В исследовании PROMPT было показано (рис. 1), что среди получавших МТХ развили РА 22 из 55 больных (40%), в то время как среди получавших плацебо – 29 из 55 (53%). При этом в группе МТХ появление типичной для РА симптоматики происходило позже (p = 0,04), и у меньшего количества пациентов было отмечено рентгенологическое ухудшение (p = 0,046). Таким образом, раннее назначение метотрексата в дозе 15–30 мг в неделю может замедлять развитие РА, включая рентгенологическое прогрессирование.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) весьма привлекательны в отношении индукции ремиссии и abortивного течения РА на ранней стадии, поскольку вызывают быстрое и стойкое клиническое улучшение. В маленькой группе пациентов (n = 17) была проведена попытка применения инфликсимаба при НДА [28]. Результаты показали отчетливое кратковременное улучшение, однако наблюдение в течение 52 недель не продемонстрировало достоверного снижения числа больных, развивших РА, по сравнению с плацебо.

Препарат абатацепт (АВА) обладает уникальным механизмом действия, являясь ингибитором костимуляции Т-лимфоцитов, то есть потенциально может обрывать начальный этап развития иммуно-

спалительного процесса. В связи с этим очевиден большой интерес к АВА, который продемонстрировал высокую эффективность при РА у пациентов с ранним артритом. Интересные результаты были продемонстрированы при использовании АВА у больных НДА в рандомизированном исследовании ADJUST [29], куда было включено 56 больных с синовитом ≥ 2 сустава, длительностью менее 18 месяцев и положительным тестом на АЦЦП (то есть с высоким риском развития РА). Больным проводился шестимесячный курс АВА или плацебо, после чего пациенты наблюдались до двух лет. К 12 месяцам наблюдения частота развития симптоматики РА (по критериям ACR (1987)) была более чем на 20% ниже (46,2%), чем у получавших плацебо (66,7%) (рис. 2), а рентгенологическое прогрессирование было существенно менее выраженным. Назначение АВА ассоциировалось с развитием клинической ремиссии: через 6 мес. 71,4% больных, получавших АВА, против 35% на плацебо достигли состояния клинической ремиссии. Через 12 месяцев (после отмены АВА) в ремиссии оставались 47,4% пациентов, получавших активный препарат, против 38,5% на плацебо. Что касается клинической картины, через 6 месяцев 62,5% больных, получавших АВА, не имели припухших и болезненных суставов против 14,3% на плацебо; через 12 месяцев (после отмены АВА) соотношение изменилось до 30% без припухших и болезненных суставов на АВА против 14,3% на плацебо.

Рано начатая адекватная терапия метотрексатом и абатацептом продемонстрировала, что лечение может способствовать замедлению развития симптоматики хронического артрита, предотвращая у ряда пациентов прогрессирование из недифференцированного артрита в достоверный ревматоидный артрит. Эти результаты являются весьма многообещающими, поскольку потенциально открывают дорогу для развития нового направления – медикаментозной профилактики хронических воспалительных ревматических заболеваний. ☺

Алексан® (Цитарабин)
Доксорубин-Эбеве
Кальциумфолинат-Эбеве
Карбоплатин-Эбеве
Метотрексат-Эбеве
Оксалиплатин-Эбеве
Паклитаксел-Эбеве
Тамоксифен-Эбеве
Цисплатин-Эбеве
Эпирубин-Эбеве
Этопозид-Эбеве
5-Фторурацил-Эбеве

- Европейское производство
- Удобные и экономичные флаконы
- Широкий ассортимент готовых к применению цитостатиков для химиотерапии

 The comprehensive approach

123317 Москва
Пресненская набережная,
д. 8, строение 1
комплекс «Город столиц»
8-9 этаж, ЗАО «Сандоз»
тел.: (495) 660-75-09



НИИ
ревматологии
РАМН, Москва

Традиционная базисная терапия ревматоидного артрита

Д. м. н. Ю.А. ОЛЮНИН

Целью противоревматической терапии, согласно совместной международной программе EULAR и ACR Target to target, является достижение ремиссии или низкой активности ревматоидного артрита (РА). Эта цель вполне достижима на ранней стадии РА, когда еще не сформировались необратимые изменения суставов и восприимчивость больного к базисным противовоспалительным препаратам (БПВП) наиболее высока. На сегодняшний день традиционная базисная терапия остается методом выбора для этой категории больных. Несмотря на большие успехи, которые были достигнуты в области разработки и практического внедрения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), эксперты ACR и EULAR предлагают начинать лечение РА с традиционных БПВП. В настоящее время в качестве первого БПВП обычно назначается метотрексат (МТ). Однако не исключено, что для широкой клинической практики лефлуномид (ЛФ) может оказаться даже более перспективным препаратом, чем МТ. Последний рекомендуется назначать в небольшой дозировке и в последующем повышать ее до необходимого уровня с учетом эффективности и переносимости. На практике на такое титрование дозы уходит довольно продолжительное время, а зачастую оно вообще не проводится, и возможности препарата реализуются не полностью. ЛФ назначается по стандартной схеме, что для широкой практики гораздо удобнее.

тие ревматологии в последние два десятилетия, явилась концепция необходимости раннего активного лечения РА. Ее авторы подчеркивали, что данное заболевание не может рассматриваться как относительно доброкачественное, поскольку оно приводит к очень неблагоприятным последствиям для больного [1]. Хроническое аутоиммунное воспаление сопровождается формированием необратимых изменений, которые обуславливают тяжелые функциональные нарушения и стойкую инвалидизацию пациентов.

Кроме того, в исследованиях, проведенных с участием больших контингентов больных, показано: РА обуславливает не только дискомфорт и значительную функциональную недостаточность, но и существенное сокращение продолжительности жизни пациентов за счет возникновения сердечно-сосудистых нарушений, связанных с атеросклерозом [2]. Столь агрессивный характер заболевания вполне может оправдать определенный риск, который связан с применением потенциально токсичных противоревматических препаратов. Идея раннего активного лечения была с пониманием встречена врачевным сообществом и за сравнительно короткий срок успела принести вполне ощутимые плоды.

В последние годы XX века было зафиксировано существенное снижение тяжести РА, что может

С начала XXI века методы лечения ревматоидного артрита существенно модифицировались. Эти изменения были подготовлены, с одной стороны, результатами масштабных

клинических исследований, а с другой – крупными достижениями в области разработки и производства противоревматических препаратов. Одним из ключевых факторов, определивших разви-



быть связано в первую очередь с широким внедрением в клиническую практику метотрексата. Theodore Pincus и соавт., которые сравнивали больных РА, находившихся под наблюдением ревматологов в 1985 и 2000 гг., отмечают резкое увеличение числа пациентов, получавших базисные противовоспалительные препараты, и прежде всего МТ [3]. Такое изменение характера терапии сопровождалось значительным уменьшением основных показателей активности болезни и существенным замедлением деструкции суставов.

В 1990-х гг. арсенал противовоспалительных препаратов значительно увеличился. В распоряжении ревматологов появился новый синтетический БПВП лефлуномид (Арава) и был создан еще один класс болезнь-модифицирующих средств – генно-инженерные биологические препараты. Однако не будет большим преувеличением сказать, что МТ и глюкокортикоиды также были открыты именно в этот период. Хотя они были разработаны еще в 1940-х гг., лишь в конце XX века были проведены исследования, убедительно доказавшие, что эти лекарства обладают болезнь-модифицирующими свойствами. Такие работы стали возможны благодаря использованию в ревматологии принципов доказательной медицины.

Совершенствование методики клинических испытаний позволило резко сократить промежуток времени от экспериментальных исследований нового препарата до его внедрения в клиническую практику. При этом количественные методы оценки воспалительной активности, разработанные для научных исследований, хорошо себя зарекомендовали в клинических испытаниях как надежное средство контроля эффективности проводимой терапии. Позднее количественная оценка активности все шире стала использоваться для ведения больных в условиях рутинной клинической практики.

Внедрение в клиническую практику эффективных противовоспалительных препаратов и появление надежных методов определения воспалительной активности позволило сформулировать современные принципы лечения РА. Согласно этим принципам, целью противоревматической терапии является ремиссия или низкая активность заболевания. Эта цель представляется достижимой на ранней стадии РА, когда еще не сформировались необратимые изменения суставов и восприимчивость больного к БПВП наиболее высока. Не исключено, что лечение, которое назначается на самом раннем этапе, способно серьезно изменить отдаленный прогноз заболевания. В этой связи вопросы ранней диагностики и раннего лечения РА привлекают к себе особое внимание. Учитывая значимость этой проблемы, ревматологи Европы и США объединили свои усилия для создания новой системы диагностики РА. В результате этой работы были подготовлены современные диагностические критерии, которые позволяют установить диагноз уже в самом начале развития болезни [4]. Это дает возможность врачу обосновать назначение БПВП и своевременно начинать лечение при наличии признаков активного артрита.

На сегодняшний день традиционная базисная терапия остается методом выбора для этой категории больных. Несмотря на большие успехи, которые были достигнуты в области разработки и практического внедрения ГИБП, эксперты Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR) единодушно предлагают начинать лечение РА с традиционных БПВП [5, 6]. Однако они не смогли прийти к единому мнению по вопросу о выборе конкретного препарата. Известно, что любой БПВП дает оптимальный эффект у тех больных, которым такая терапия еще не проводилась. При этом даже небольшое промедление с назначением лече-

ния может отрицательно повлиять на его результат [7]. Вот почему выбор первого БПВП может во многом определять эффект противоревматической терапии.

Специалисты EULAR предлагают в качестве первого БПВП использовать метотрексат, а если

В 1990-х гг. в распоряжении ревматологов появился новый синтетический базисный противовоспалительный препарат лефлуномид (Арава) и был создан еще один класс болезнь-модифицирующих средств – генно-инженерные биологические препараты.

его применение по каким-либо причинам нежелательно, назначать либо лефлуномид (ЛФ), либо сульфасалазин, либо препараты золота [6]. Авторы данной рекомендации отмечают, что она основана исключительно на данных рандомизированных клинических испытаний, не все члены экспертной группы были согласны с таким решением, поскольку оно не согласуется с тем опытом, который был накоплен в практической медицине. На практике соли золота уже не используются в качестве препаратов первого ряда из-за их высокой токсичности, а сульфасалазин не относится к числу наиболее эффективных средств [8]. Решение EULAR прочно закрепляет лидирующее положение МТ и затрудняет изучение альтернативных вариантов традиционной базисной терапии при раннем РА.

В отличие от своих европейских коллег эксперты ACR не полагаются исключительно на результаты клинических испытаний. При разработке рекомендаций они учли тот опыт применения БПВП, который был накоплен в реальной практике. Ввиду этого



они не включили золото в число препаратов, которые могут быть использованы при раннем РА, и рекомендовали назначать сульфасалазин лишь при отсутствии неблагоприятных прогностических факторов, таких как функциональная недостаточность, внесуставные проявления РА, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, эрозии костей на рентгенограммах.

В рекомендациях ACR метотрексат не выделяется как основной препарат для лечения раннего РА. Вместо этого предлагается использовать на выбор МТ или ЛФ при любой длительности и любой активности болезни независимо от наличия неблагоприятных прогностических факторов. Такая формулировка показывает, что, по мнению экспертов, ЛФ может реально конкурировать с МТ в рутинной клинической практике. Кроме того, эта рекомендация позволяет врачам накапливать свой собственный опыт использования ЛФ у наиболее перспективного контингента больных РА – недавно заболевших пациентов, которые ранее

ке и в последующем повышать ее до необходимого уровня с учетом эффективности и переносимости [9]. На практике на такое титрование дозы уходит довольно продолжительное время, а зачастую оно вообще не проводится, и возможности препарата реализуются не полностью. Лефлуномид назначается по стандартной схеме, что для широкой практики гораздо удобнее. Стандартная схема использования ЛФ предусматривает применение высоких доз (100 мг/сут) в первые три дня, после чего назначается постоянная поддерживающая доза (20 мг/сут) в течение всего периода лечения. Это позволяет в течение нескольких дней создавать терапевтическую концентрацию препарата в крови и получать эффект гораздо быстрее, чем при назначении МТ [10]. Несмотря на такое быстрое улучшение, снижение активности может продолжаться довольно длительное время.

В клинических испытаниях наиболее выраженная динамика была зафиксирована в течение первых 3 месяцев, и по этим результатам был сделан вывод, что эффект может быть получен через 1–3 месяца от начала лечения [11]. Однако по современным представлениям лечение должно обеспечивать не просто улучшение, а низкую активность болезни или ремиссию. Определение временного промежутка, необходимого для получения максимального эффекта ЛФ, который назначается по стандартной схеме, стало одной из задач, решавшихся при анализе материала, полученного при использовании препарата в российских медицинских учреждениях [12].

В ходе первого этапа работы в исследование было включено 200 больных РА, наблюдавшихся в 4 медицинских центрах г. Москвы. 196 из них получали ЛФ не менее 4 недель, 192 – 8, 188 – 12 и 175 – не менее 16 недель. В последующем наблюдении исследовании наблюдались 214 больных РА. 208 из них принимали препарат не менее 4, 202 – 8, 195 –

12, 188 – 16, 182 – 20 и 174 – не менее 24 недель.

Таким образом, в общей сложности проведено лечение 414 больных, которые получали лефлуномид в среднем $18,4 \pm 5,7$ недель. Среди них было 380 женщин и 34 мужчины в возрасте от 16 до 75 лет (в среднем $50,5 \pm 12,6$ лет). Давность заболевания варьировала от 1 месяца до 45 лет (в среднем $7,4 \pm 7,3$ лет). 330 больных были серопозитивны по ревматоидному фактору. Все больные принимали нестероидные противовоспалительные препараты, 121 получал глюкокортикоиды в дозе от $2,5$ до 20 мг/сут (в среднем $2,9 \pm 4,7$ мг/сут). Всего за время наблюдения у 52 из 414 больных лечение было прервано из-за побочных реакций и у 18 – из-за недостаточной эффективности.

Уже через месяц от начала терапии отмечалась достоверная положительная динамика клинических признаков и суммарных показателей активности РА, которая существенно увеличивалась на протяжении 6 месяцев лечения. Достоверное уменьшение индекса активности РА DAS28 по сравнению с предыдущим исследованием отмечалось после 4-й, 8-й, 12-й, 16-й и 24-й недели. Снижение DAS28 в период с 16-й по 20-ю неделю не было статистически достоверным. Аналогичная динамика была зафиксирована и для числа болезненных и припухших суставов. В то же время динамика других показателей активности артрита не была так четко связана с изменениями суммарного индекса. Так, достоверное улучшение, по общей оценке состояния здоровья больным, было зафиксировано после 4-й, 8-й, 12-й, 16-й и 20-й недели. СОЭ достоверно уменьшалась лишь после 4-й недели. Позднее улучшение этого показателя, достигнутое в первый месяц лечения, сохранялось, но дальнейшего существенного снижения не отмечалось. Утренняя скованность достоверно уменьшалась после 4-й и 8-й недели лечения. Существенное уменьшение выраженности ар-

В рекомендациях Американской коллегии ревматологов (ACR) предлагается использовать на выбор метотрексат или лефлуномид при любой длительности и любой активности болезни независимо от наличия неблагоприятных прогностических факторов.

не получали БПВП. И не исключено, что для широкой клинической практики ЛФ может оказаться даже более перспективным препаратом, чем МТ.

Метотрексат рекомендуется назначать в небольшой дозиров-



тралгий происходило ежемесячно на протяжении всего периода наблюдения [12].

Похожие результаты получили и наши зарубежные коллеги, которые оценивали результаты применения стандартной схемы лечения ЛФ у 402 больных РА [13]. Средний возраст пациентов в этой группе составил около 55 лет, средняя длительность заболевания приближалась к 10 годам. До включения в исследование пациенты получали в среднем около 3 БПВП. Больные были рандомизированы на две группы. В обеих группах лечение начинали с насыщающих доз по 100 мг/сут в первые три дня, после чего 202 пациента получали ЛФ по 10 мг/сут и 200 – по 20 мг/сут. В обеих группах число больных с 20-процентным улучшением по критериям ACR достигало максимума после 3 месяцев лечения, но число пациентов с 50- и 70-процентным улучшением продолжало увеличиваться в течение всех 6 месяцев наблюдения. Таким образом, для того чтобы достоверно оценить эффективность ЛФ, который назначается по стандартной схеме, требуется не менее 4–6 месяцев.

Опыт использования ЛФ в условиях реальной клинической практики показывает, что у некоторых категорий больных назначение высоких доз препарата в первые три дня лечения может способствовать увеличению частоты нежелательных явлений. Chokkalingam Siva и соавт. анализировали результаты применения ЛФ у 3325 больных РА, которые наблюдались в медицинских учреждениях, обслуживающих ветеранов армии США [14]. В этой когорте преобладали мужчины (92%) пожилого возраста (47% были старше 65 лет). У 61% этих больных лечение проводилось по стандартной схеме с применением насыщающих доз по 100 мг/сут в течение трех дней. В 4% случаев насыщающая доза применялась в течение двух дней, в 3% использовались другие схемы насыщения, и в 31% насыщающие дозы не применялись. На

этом материале применение стандартной насыщающей дозировки по 100 мг/сут в течение трех дней приводило к увеличению вероятности отмены препарата.

Karin Martin и соавт. назначали ЛФ 116 больным РА, наблюдавшимся в ревматологическом центре Бордо. Авторы отмечают: больные в их группе были гораздо тяжелее, чем те, что включались в рандомизированные клинические испытания ЛФ. До назначения ЛФ они получали гораздо большее количество БПВП, у них значительно чаще выявлялась коморбидная патология. Во всех случаях авторы жестко придерживались стандартной схемы лечения ЛФ, разработанной в ходе клинических испытаний. В результате в течение первого года лечения препарат был отменен в 70% случаев [15].

Индивидуальный подбор терапии с учетом особенностей течения заболевания в каждом конкретном случае позволяет с успехом проводить лечение даже у тяжелых пациентов. L. Pisoni и соавт. представили данные по использованию ЛФ у 140 больных РА, наблюдавшихся в миланском ревматологическом центре [16]. Эта группа не имела существенных отличий от пациентов Karin Martin и соавт. В нее вошли пациенты, длительно страдавшие РА и получавшие ранее с неудовлетворительным результатом другие БПВП. Однако, в отличие от французских авторов, L. Pisoni и соавт. применяли более гибкий подход к назначению ЛФ и ведению пациентов с нежелательными явлениями. Насыщающая доза использовалась лишь у 25 из 140 больных (17,9%). Если ЛФ применялся для комбинированной базисной терапии, в течение первого месяца больные получали его по 10 мг/сут, а затем – по 20 мг/сут. Если возникали нетяжелые побочные реакции, доза снижалась, и многие пациенты чувствовали себя вполне удовлетворительно, получая ЛФ по 20 мг 3 или 4 раза в неделю. Данная группа наблюдалась в течение

30 месяцев, и за это время лечение было прекращено лишь у 26% больных.

Принимая во внимание эти результаты, некоторые специалисты предлагают полностью отка-

Стандартная схема использования лефлуномида предусматривает применение высоких доз (100 мг/сут) в первые три дня, после чего назначается постоянная поддерживающая доза (20 мг/сут) в течение всего периода лечения. Это позволяет в течение нескольких дней создавать терапевтическую концентрацию препарата в крови и получать эффект гораздо быстрее, чем при назначении метотрексата.

заться от использования насыщающих доз. Однако их назначение далеко не всегда приводит к существенному ухудшению результатов лечения. Судя по данным, полученным при использовании ЛФ в российских учреждениях, переносимость стандартной схемы назначения ЛФ была вполне удовлетворительной [12]. Частота и спектр побочных реакций примерно соответствовали тем показателям, которые были зафиксированы при проведении клинических испытаний ЛФ [17, 18, 19]. По данным российских медицинских учреждений, в общей сложности за время лечения ЛФ нежелательные явления были зафиксированы у 152 из 414 больных (37%). Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с приемом препарата, были изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея, боли в животе, повышение активности трансаминаз) и кожные изменения (кожный зуд, сыпь, выпадение волос). Значительно реже отмечались



респираторные инфекции, повышение артериального давления, головные боли. Другие нежелательные явления встречались в единичных случаях.

ЛФ был отменен из-за побочных реакций у 52 больных (12,6%). Наиболее частой причиной отмены были кожные изменения (у 19 больных). В 11 случаях препарат был отменен из-за диспепсических явлений (диарея, тошнота, боли в животе). У 6 больных лечение было прекращено из-за повышения активности трансаминаз. Другие побочные реакции приводили к необходимости отмены препарата лишь в единичных случаях. У 100 пациентов отме-

D.H.N. White и соавт. (Оклендский университет, Новая Зеландия) анализировали результаты использования ЛФ в условиях реальной клинической практики у 244 больных РА [20]. Средний возраст больных составил около 57 лет, средняя длительность болезни – около 12 лет. 73% больных получали стандартную насыщающую дозу 100 мг/сут в первые три дня и у 11% использовались другие насыщающие дозировки. При этом 64% больных продолжали лечение после 12 и 49,4% – после 24 месяцев наблюдения. Препарат был отменен из-за побочных реакций у 54 больных (22%). По мнению авторов, использование насыщающих доз не оказало существенного влияния на частоту нежелательных явлений. В этой работе стандартная схема лечения применялась в 73% случаев, и еще 17% получали модифицированные насыщающие дозы. По-видимому, врачи отказывались от назначения насыщающих доз наиболее угрожаемым пациентам, а остальные переносили их вполне удовлетворительно.

Применение насыщающих доз может представлять особый интерес при раннем РА, когда требуется как можно быстрее подавить активность заболевания. H. Kellner и соавт. обобщили результаты применения ЛФ в 174 центрах Германии [21]. В это открытое проспективное исследование было включено 308 больных с давностью РА не более года. Стандартная схема с насыщающими дозами препарата в течение первых трех дней применялась в 57,2% случаев. Больные наблюдались в среднем в течение $25,5 \pm 6,0$ недель. Достоверное улучшение по шкале DAS28 отмечалось у 84,6% больных и примерно с одинаковой частотой регистрировалось у лиц, получавших и не получавших ранее БПВП. Но хороший эффект чаще наблюдался у тех пациентов, которым ранее БПВП не назначалось. Через 24 недели от начала терапии число больных с высокой активностью по DAS28 уменьшилось с 71% до

13,8%, и у 25% больных была получена клиническая ремиссия. Нежелательные явления наблюдались у 36 (10,8%) пациентов. Наиболее часто встречались диарея, тошнота, гипертензия и головные боли. За время наблюдения ЛФ был отменен у 11,1% больных, в том числе у 6,3% из-за побочных реакций.

Хорошая переносимость стандартной схемы с применением высоких доз в начале лечения отмечалась и в ходе анализа предварительных результатов назначения ЛФ больным с ранним РА, полученных в 20 медицинских центрах России [22]. К 6-му месяцу нежелательные явления зафиксированы у 1 больного (лейкопения). При этом 20-процентное улучшение по критериям ACR отмечалось у 31 из 51 (61%) больных. У 9 больных (18%) был получен 50-процентный эффект по ACR.

Накопленный к настоящему времени опыт практического применения лефлуномида показывает, что его терапевтический потенциал может быть наиболее полно реализован при использовании дифференцированного подхода к выбору схемы лечения. Назначение насыщающих доз в начале курса может быть наиболее актуально на ранней стадии ревматоидного артрита, поскольку быстрое подавление активности у таких пациентов может благотворно повлиять на течение болезни в целом. Данные отечественных и зарубежных исследований демонстрируют: больные с ранним РА обычно вполне удовлетворительно переносят высокие дозы ЛФ и хорошо отвечают на лечение. В то же время при значительной давности заболевания вероятность побочных реакций может быть гораздо выше, особенно у лиц пожилого возраста при наличии серьезной сопутствующей патологии. В подобных случаях назначение ЛФ по 20 мг/сут без применения насыщающих доз дает возможность существенно уменьшить риск нежелательных явлений. ☺

Назначение насыщающих доз лефлуномида в начале курса может быть наиболее актуально на ранней стадии ревматоидного артрита, поскольку быстрое подавление активности у таких пациентов может благотворно повлиять на течение болезни в целом. При значительной давности заболевания, особенно у лиц пожилого возраста, при наличии серьезной сопутствующей патологии рекомендуется назначение лефлуномида по 20 мг/сут.

ны препарата не потребовалось, и лечение было продолжено, но у 13 из них доза ЛФ была снижена до 10 мг/сут [12]. В работе Gyula Roóг и соавт., применявших стандартные насыщающие дозы у всех пациентов, нежелательные явления были зафиксированы у 45% больных, получавших ЛФ в дозе 10 мг/сут, и у 50%, принимавших его по 20 мг/сут [13]. При использовании поддерживающей дозы 10 мг/сут лечение прекращено из-за побочных реакций в 15%, а при назначении ЛФ по 20 мг/сут – в 12% случаев.

sanofi aventis

Главное — здоровье



Свобода движения
в Ваших руках

 **Арава**[®]
лефлуномид

Препарат первого выбора
базисной терапии
ревматоидного артрита*

Представительство АО «Санофи-авентис груп (Франция)»:
Россия, 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2;
тел.: (495) 721-14-00; факс: (495) 721-14-11

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

*Kenneth G. Saag et al American College of Rheumatology 2008
Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease
Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis.
Arthritis Care & Research, 2008; 59:6, p. 762–784.



НИИ
ревматологии
РАМН, Москва

Целекоксиб, эторикоксиб, мелоксикам и нимесулид: достоинства и недостатки

Д. м. н. А.Е. КАРАТЕЕВ

На российском фармацевтическом рынке представлено 15 нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых для лечения ревматических заболеваний.

В эквивалентных дозах и при достаточном времени наблюдения все они демонстрируют аналогичную эффективность. Фактором, ограничивающим их применение, является частота класс-специфических осложнений. В обзоре сравниваются четыре селективных ЦОГ-2 ингибитора – мелоксикам, нимесулид, целекоксиб и эторикоксиб – по частоте развития таких побочных явлений, как осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Автор анализирует данные наиболее репрезентативных зарубежных многоцентровых рандомизированных клинических исследований, а также популяционных и ретроспективных наблюдательных исследований. Анализ показал: наиболее безопасным препаратом в своем классе является целекоксиб.

Лечение ревматических заболеваний (РЗ) основывается на патогенетическом подходе [1]. Однако патогенетическая терапия не всегда приводит к полному, а главное быстрому облегчению страданий всех больных. Кроме того, добиться терапевтического успеха можно, только когда активное лечение назначается в период дебюта болезни. К сожалению, в реальной клинической практике большинство пациентов с хроническими РЗ бо-

леют в течение длительного времени, зачастую инвалидизованы, у многих из них имеется стойкая деформация суставов и выраженные функциональные нарушения. В этих случаях ревматолог вынужден прибегать к симптоматической терапии – использовать лекарства, хотя и не влияющие на развитие болезни, но способные устранять ее наиболее неприятные клинические проявления.

С этой целью в ревматологической практике наиболее широко

используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), позволяющие эффективно купировать боль – самое тяжелое проявление патологии опорно-двигательной системы [2, 3].

Значение НПВП для современной ревматологии убедительно показывает исследование германских ученых, результаты которого были опубликованы в октябре 2010 г. Susanne Ziegler и соавт. провели анализ динамики тяжести и исходов ревматоидного артрита (РА) за 10 лет (1997–2007), используя национальную базу данных, содержащую информацию о 38 723 больных с этим заболеванием. Внедрение новых методов лечения, прежде всего генно-инженерных биологических препаратов, и комбинированное использование базисных противовоспалительных препаратов позволило достичь впечатляющих успехов. Так, число больных с высоким уровнем активности РА по шкале Disease Activity Score (DAS28 > 5,1) снизилось с 35,9% в 1997 г. до 10% в 2007; гораздо больше стало лиц с низкой активностью процесса (DAS28 < 3,2) – 22,5 и 49,1%, а также закономерно больше лиц с ремиссией (DAS28 < 2,6) – 13,7 и 27,3% соответственно. В то же время уровень боли, оцениваемой по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), фактически не изменился. Так, если в 1997 г. средняя оценка боли составляла 4,7 балла, то в 2007 – 4,5 балла; выра-



женная боль (7–10 баллов) отмечалась у 27,6 и 23,2% пациентов соответственно. Совершенно очевидно, что не изменилась и потребность в симптоматических средствах – если в 1997 г. НПВП получали 47,3% больных, то в 2007 г. лишь чуть меньше – 44,7%, однако при этом возросло число потребителей анальгетиков иных классов – с 7,5 до 11,4% [4].

Спектр НПВП, представленных на российском рынке, весьма широк. Насчитывается 15 различных наименований: ацеклофенак, диклофенак, ибупрофен, кеторолак, лорноксикам, мелоксикам, метамизол, напроксен, нимесулид, пироксикам, теноксикам, фенилбутазон, флубипрофен, целекоксиб и эторикоксиб. В данной связи вполне закономерен вопрос о рациональном выборе препарата для конкретной клинической ситуации. Причем этот выбор, несомненно, должен основываться на объективном сравнении достоинств и недостатков различных представителей этой лекарственной группы.

Отметим: заключение о преимуществах того или иного препарата не следует обосновывать мнением экспертов или локальным клиническим опытом. Оно должно базироваться на четко доказанных положениях по сравнительной эффективности и безопасности, и основным источником достоверной информации здесь, безусловно, являются хорошо организованные многоцентровые рандомизированные клинические исследования (РКИ). Кроме того, важнейшие данные по безопасности лекарства в реальной клинической практике дают исследования эпидемиологов. Популяционные исследования имеют особую ценность, поскольку РКИ в силу своей «искусственности» (в частности, исключения больных с серьезными факторами риска) не всегда позволяют оценить вероятность развития ряда опасных, но относительно редких осложнений [3].

В настоящей работе мы предлагаем анализ достоинств и недо-

статков четырех препаратов, которые российским научным сообществом принято относить к селективным ЦОГ-2 ингибиторам (с-НПВП): мелоксикама, нимесулида, целекоксиба и эторикоксиба.

Крупных и хорошо организованных исследований, в которых проводилось прямое («head to head») сравнение эффективности интересующих нас препаратов, немного. Так, имеются два РКИ, в которых сравнивалось лечебное действие целекоксиба 200 мг/сутки, эторикоксиба 30 мг/сутки и плацебо у 1200 больных остеоартрозом (ОА). По всем параметрам оценки – выраженности боли, оценке самочувствия и др. – достоверной разницы между двумя коксибами выявлено не было.

Одним из наиболее показательных критериев эффективности лекарства является число больных, которые прерывают лечение из-за его неэффективности. Оценке этого показателя был посвящен специальный анализ, проведенный R. Andrew Moore и соавт. В частности, число отмен при таком заболевании, как остеоартроз, было оценено для целекоксиба в дозе 200/400 мг, эторикоксиба 30/60 мг, ибупрофена 2400 мг, напроксена 1000 мг и плацебо. Напроксен демонстрировал наибольшую эффективность – терапию этим препаратом прервали лишь 4% больных, целекоксиб фактически не отличался от эторикоксиба – 8% против 8–6%, лишь ибупрофен оказался явно хуже – 13% отмен. Однако все НПВП превосходили плацебо, на фоне приема которого прервали лечение 19% больных [6].

Имеется метаанализ, проведенный китайскими учеными и представляющий сравнение эффективности и безопасности 7 различных НПВП по данным 19 РКИ продолжительностью от 2 до 8 недель, выполненных в Китае (суммарно 4657 больных ОА и РА). Согласно полученным результатам, нимесулид демонстрировал несколько лучшее лечебное действие, чем мелоксикам, – он был оценен как «эффективный» у

79,8% больных (75,7–84,0%). Мелоксикам давал значимое улучшение у 68,4% (59,2–79,6%) больных. Для примера, среди пациентов, получавших диклофенак, терапия оказалась эффективной у 77,1% (69,2–85,0%) [7].

Следует считать аксиомой: в эквивалентных дозах и при достаточном времени наблюдения (хотя бы несколько дней) все НПВП – как селективные, так и неселективные – демонстрируют одинаковую эффективность. Конечно, в ряде работ между препаратами могли фиксироваться определенные различия. Так, в знаменитом исследовании CLASS (Celecoxib long-term arthritis safety study), в ходе которого ~8000 больных РА и ОА в течение 6 месяцев принимали целекоксиб 800 мг, диклофенак 150 мг или ибупрофен 2400 мг, было показано достоверное (хотя и небольшое) преимущество с-НПВП. На фоне приема целекоксиба терапия была прервана из-за неэффективности у 12,8%, а на фоне препаратов сравнения – у 14,8% больных ($p < 0,05$) [8]. В то же время в не менее крупном, но кратковременном исследовании MELISSA (Meloxicam large-scale international study safety assessment) (4 недели, $n = 9323$), в котором сравнивались мелоксикам в дозе 7,5 мг и диклофенак 100 мг/сутки, первый препарат оказался менее действенным – терапия была прервана из-за неудовлетворенности больных у 1,7 и 1,0% участников соответственно [9].

Тем не менее эти примеры не изменяют общую тенденцию. И хотя прямых сравнений мелоксикама, нимесулида и коксибов не проводилось (за исключением ряда небольших локальных работ), у нас нет оснований считать, что эти лекарства существенно различаются по своему лечебному действию.

Основным различием между этими препаратами является, безусловно, частота классифицированных осложнений, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, поскольку именно риск развития



этих побочных эффектов является основным фактором, ограничивающим применение НПВП. По этой причине частота осложнений – важнейший критерий, отражающий достоинство тех или иных представителей селективных ЦОГ-2 ингибиторов, ведь, собственно говоря, вся эта лекарственная группа создавалась как более безопасная альтернатива традиционным НПВП.

ЖКТ-безопасность целекоксиба, по данным РКИ

Целекоксиб – единственный препарат из группы НПВП, прошедший многоплановую проверку по всем возможным параметрам безопасности. Исследователи из различных стран придирчиво и скрупулезно оценивают влияние целекоксиба на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), сердечно-сосудистую систему, почки, печень, кожу, органы дыхания и др., поэтому так называемая доказательная база для определения степени риска при использовании целекоксиба является наиболее репрезентативной.

Достоверное снижение риска развития опасных осложнений со стороны ЖКТ подтверждено данными масштабных РКИ – CLASS и SUCCESS-1 [8, 10]. Об этом свидетельствуют результаты метаанализа R. Andrew Moore, основанного на данных 31 РКИ целекоксиба против неселективных НПВП (н-НПВП), проведенных к 2005 г. и включивших 39 605 больных РА и ОА. В этих работах было зафиксировано суммарно 184 эпизода клинически выраженных язв и кровотечений. Было показано, что опасные осложнения со стороны ЖКТ на фоне приема целекоксиба возникали более чем в 2 раза реже, чем в контроле, – 0,4 и 0,9% соответственно [11].

В 1999 г. были опубликованы данные двух масштабных РКИ, в которых оценивалось появление язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК) на фоне приема целекоксиба 400 мг/сутки, напроксена 1000 мг/сутки и ди-

клофенака 150 мг/сутки, по данным эндоскопического исследования, которое проводилось всем включенным в исследование пациентам с РА (n = 659 и n = 400). За период наблюдения, составивший 3 и 6 месяцев, язвы были выявлены у 4 и 25% (p = 0,001) и 4 и 15% (p = 0,001) соответственно [12, 13].

Следует отметить, что в последние годы подход к оценке патологии ЖКТ, возникающей на фоне приема НПВП, коренным образом изменился. Если раньше областью основного внимания было развитие так называемой НПВП-гастропатии, характеризующейся повреждением верхних отделов ЖКТ, то сейчас исследователи в качестве параметра безопасности рассматривают состояние всей пищеварительной трубки. Этот подход вполне логичен, ведь НПВП могут вызывать осложнения не только со стороны желудка и начальных отделов двенадцатиперстной кишки, но также тонкой и толстой кишки. Причем нередко данная патология проявляется малозаметной кровопотерей, источником которой могут быть трудно диагностируемые изменения слизистой тощей кишки, приводящие к развитию клинически выраженной железодефицитной анемии (ЖДА).

Примером современного комплексного подхода к оценке осложнений со стороны ЖКТ, вызываемых НПВП, является работа Gurkirpal Singh и соавт. Она представляет собой метаанализ 52 РКИ (n = 51 048), в которых целекоксиб сравнивался с плацебо и н-НПВП – преимущественно с диклофенаком, ибупрофеном и напроксеном. Согласно полученным результатам, частота осложнений со стороны ЖКТ, включающая ЖКТ-кровотечения и перфорации верхних и нижних отделов ЖКТ, язвы желудка и ДПК, а также ЖДА, на фоне приема целекоксиба составила 1,8%. Это было несколько (недостаточно) выше, чем на плацебо – 1,2%, но намного ниже, чем при использовании «традиционных» препаратов – 5,3% (p < 0,0001) [14].

В 2010 г. были опубликованы результаты РКИ CONDOR (Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis) – исследования, которое, несомненно, является одним из наиболее ярких и ожидаемых научных событий последних лет. Эта масштабная работа объективно доказала преимущество целекоксиба над н-НПВП и позволила дать четкий ответ на вопрос, давно волновавший практикующих врачей и организаторов медицины: что безопаснее в плане развития осложнений со стороны ЖКТ – с-НПВП или «традиционные» препараты в комбинации с ингибиторами протонной помпы (ИПП). Причем ответ на этот вопрос был получен именно с точки зрения современного комплексного подхода к оценке состояния пищеварительного тракта.

В ходе этого исследования 4481 больной с РА или ОА, имеющие факторы риска НПВП-гастропатии (язвенный анамнез или возраст старше 60 лет), но при этом не инфицированные H. pylori, в течение 6 месяцев принимали целекоксиб 400 мг/сутки или диклофенак 150 мг/сутки + омепразол 20 мг. Согласно полученным данным, комбинация «традиционного» НПВП и ИПП отчетливо уступала по своей безопасности с-НПВП. Так, число серьезных осложнений со стороны ЖКТ при использовании комбинации оказалось достоверно выше: язвы желудка/ДПК возникли у 20 и 5 больных, железодефицитная анемия – у 77 и 15, а отмена лечения из-за осложнений со стороны ЖКТ потребовалась 8 и 6% больных соответственно (p < 0,001) [15].

Серьезным, хотя и не столь важным в сравнении с CONDOR доказательством относительной безопасности целекоксиба в отношении патологии тонкой кишки стало исследование Jay L. Goldstein и соавт. Эта работа основана на применении методики капсульной эндоскопии. В ходе исследования 356 добровольцев, прошедших капсульную эндоскопию и у которых не было выявлено какой-либо патологии тонкой



кишки, в течение двух недель получали целекоксиб 400 мг, напроксен 1000 мг + омепразол 20 мг или плацебо. Согласно полученным результатам, изменения со стороны верхних отделов ЖКТ отмечались с одинаковой частотой. Однако в отношении патологии тонкой кишки ситуация была другой. На фоне приема целекоксиба число больных с выявленным повреждением слизистой тонкой кишки было достоверно меньше в сравнении с больными, получавшими напроксен, – 16 и 55% ($p < 0,001$), хотя и больше в сравнении с плацебо (7%) [16].

ЖКТ-безопасность эторикоксиба, по данным РКИ

Эторикоксиб, так же как и целекоксиб, был создан для решения проблемы негативного влияния НПВП на ЖКТ. На сегодняшний день эторикоксиб – самый селективный ЦОГ-2 ингибитор. Безопасность в отношении ЖКТ (вернее, достоверно меньшая опасность развития осложнений в сравнении с н-НПВП) – его основное достоинство, подтвержденное серией масштабных, организованных с соблюдением всех требований доказательной медицины исследований. Однако здесь имеются некоторые спорные вопросы, на которых необходимо остановить наше внимание.

Метаанализ данных РКИ, законченных к 2003 г. (всего 5441 больной), в ходе которых сравнивалась безопасность эторикоксиба и ряда н-НПВП у больных РЗ, продемонстрировал существенно меньшую частоту опасных осложнений со стороны ЖКТ при использовании этого препарата. Общая частота ЖКТ-кровотечений, перфораций и клинически выраженных язв на фоне приема эторикоксиба 60–120 мг составила 1,24%, в то время как при использовании препаратов сравнения (диклофенак, напроксен, ибупрофен) – 2,48% ($p < 0,001$) [17].

Четким подтверждением лучшей безопасности эторикоксиба в отношении развития НПВП-

гастропатии стали 2 крупных двенадцатинедельных РКИ ($n = 742$ и $n = 680$), в которых оценивалась частота развития эндоскопических язв у пациентов РА и ОА, принимавших эторикоксиб в дозе 120 мг, ибупрофен 2400 мг, напроксен 1000 мг или плацебо. Суммарная частота язв желудка и ДПК на фоне приема эторикоксиба составила 8,1 и 7,4%, что оказалось более чем в 2 раза меньше по сравнению с н-НПВП – 17 и 25,3% ($p < 0,001$), хотя и выше в сравнении с плацебо (1,9 и 1,4%). Следует отметить, что прием эторикоксиба не увеличивал выделение крови с калом, в то время как на фоне ибупрофена кровопотеря возрастала более чем в 3 раза (3,26, $p < 0,001$) [18].

Самой главной проверкой достоинств эторикоксиба стала исследовательская программа MEDAL (Multinational etoricoxib and diclofenac arthritis long-term programme). Это наиболее крупное и длительное исследование НПВП в мировой практике – в него был включен 34 701 пациент с ОА и РА, которые в среднем в течение 1,5 лет непрерывно принимали эторикоксиб в дозе 60 или 90 мг, или диклофенак 150 мг/сутки. Дизайн MEDAL моделировал реальную клиническую практику и допускал использование гастропротекторов у больных с серьезными факторами риска НПВП-гастропатии, а также аспирина в низкой дозе при наличии сердечно-сосудистых факторов риска [19].

Полученные результаты подтвердили лучшую переносимость эторикоксиба. Общая частота осложнений со стороны ЖКТ при использовании этого препарата оказалась существенно ниже в сравнении с диклофенаком – 1,0 и 1,4% соответственно ($p < 0,001$). Число отмен терапии из-за осложнений со стороны ЖКТ также было значительно ниже при использовании эторикоксиба и достигало (в зависимости от дозы и диагноза) 8,6%, в то время как в контрольной группе составляло до 11,2% ($p < 0,001$) [20].

В то же время число эпизодов ЖКТ-кровотечений и перфо-

раций на фоне приема эторикоксиба и диклофенака было практически одинаковым – 0,3 и 0,32 на 100 пациентов/лет. Этот факт вызывает некоторое недоумение, ведь именно снижение риска опасных осложнений со стороны ЖКТ считается основным достоинством эторикоксиба по сравнению с «традиционными» НПВП. Конечно, имеется вполне рациональное объяснение данного результата: существенная доля больных получала низкие дозы аспирина (а он, как известно, значительно повышает опасность развития осложнений со стороны ЖКТ при использовании с-НПВП). К тому же не менее значимая доля больных получала ИПП, которые «за-

В сравнении с «традиционными» НПВП, для целекоксиба доказан достоверно более низкий риск развития осложнений со стороны ЖКТ, причем как верхних отделов, так и нижних.

щищали» пациентов с факторами риска НПВП-гастропатии и принимавших диклофенак [20].

Сложнее объяснить другой факт – оказалось, что частота осложнений со стороны нижних отделов ЖКТ также фактически не различалась при приеме эторикоксиба и диклофенака. Их общее количество составило 0,32 и 0,38 на 100 пациентов/лет, причем наиболее часто из этих осложнений были отмечены кишечные кровотечения – 0,19 и 0,23 эпизода соответственно. И здесь уже невозможно говорить о роли ИПП, ведь гастропротекторы защищают только верхние отделы ЖКТ [21].

ЖКТ-безопасность мелоксикама и нимесулида, по данным РКИ

В нашей стране мелоксикам и нимесулид принято причислять к селективным НПВП. Хотя с этим согласны далеко не все эксперты,



однако едва ли имеет смысл вступать в терминологическую дискуссию, тем более что для клинической практики важно не наименование препарата в соответствии с той или иной классификацией, а реальный уровень его безопасности.

ЖКТ-безопасность мелоксикама прошла серьезную проверку. Не вызывает сомнения, что этот препарат лучше переносится, чем н-НПВП, однако это верно только в случае, если его использовать в дозе 7,5 мг/сутки. Такое заключение можно сделать на основании данных двух масштабных четырехнедельных РКИ (суммарно почти 18 тыс. больных) – MELISSA и SELECT (Safety and efficacy large-scale evaluation of COX-inhibiting therapies trial in osteoarthritis) [9,

и связанные с ней эпизоды отмены терапии достоверно чаще отмечалась у больных, получавших препарат сравнения, – 10,3 и 3,8% против 15,4 и 5,3% соответственно ($p < 0,001$).

Однако длительные исследования, в которых изучалась безопасность более высоких доз мелоксикама – 15 мг и 22,5 мг/сутки, – не позволили выявить существенных различий в частоте опасных осложнений со стороны ЖКТ между этим препаратом и диклофенаком [23, 24]. Это четко показывают результаты метаанализа 28 РКИ ($n = 24\ 196$), в которых мелоксикам сравнивался с н-НПВП: частота ЖКТ-кровотечений при использовании дозы 7,5 мг/сутки составила 0,03%, а 15 мг – уже 0,2%, в то время как на фоне приема диклофенака в дозе 100–150 мг/сутки – 0,15% [25].

Сравнительная безопасность нимесулида не проходила проверки в РКИ, сопоставимых по своим размерам с исследованиями целекоксиба, эторикоксиба и мелоксикама. В то же время в Европе и России было проведено немало работ по оценке лечебного действия и переносимости нимесулида при самых различных заболеваниях. Среди них есть и длительные, 6–12-месячные исследования нимесулида у больных ОА. Их результаты демонстрируют, что суммарное число осложнений со стороны ЖКТ при использовании нимесулида достоверно ниже, чем на фоне приема н-НПВП. Однако речь идет лишь о диспепсии или неосложненных язвах. Поскольку число пациентов в этих исследованиях было относительно невелико (от нескольких десятков до 300), четких данных о снижении риска опасных осложнений со стороны ЖКТ, таких как кровотечения, в этих работах получить не удалось [26–32].

Мы не располагаем информацией о крупных и хорошо организованных испытаниях мелоксикама и нимесулида, основанных на проведении плановой эндоскопии верхних отделов ЖКТ всем включенным в них больным (так назы-

ваемые эндоскопические исследования). Для этих препаратов также нет четких данных о риске развития осложнений со стороны нижних отделов ЖКТ.

Кардиоваскулярные осложнения при использовании целекоксиба, эторикоксиба, мелоксикама и нимесулида, по данным РКИ

После печально знаменитого «кризиса коксибов» риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при использовании целекоксиба и эторикоксиба оказался областью пристального внимания исследователей и организаторов медицины.

По данным метаанализа РКИ ($n = 33\ 763$), в которых целекоксиб в дозе от 200 до 800 мг/сутки применялся для лечения боли, связанной с ревматологической патологией, риск кардиоваскулярных катастроф при использовании этого представителя коксибов не превышал аналогичный для н-НПВП. Суммарно сердечно-сосудистые осложнения возникли на фоне приема целекоксиба и н-НПВП у 0,96 и 1,12% больных, из них острая коронарная смерть – у 0,21 и 0,41%, инфаркт миокарда – у 0,57 и 0,34%, а ишемический инсульт – у 0,18 и 0,34% [33].

Большое значение для оценки кардиоваскулярной безопасности НПВП имеет риск дестабилизации артериальной гипертензии. С одной стороны, артериальное давление легко поддается инструментальному контролю и поэтому может считаться весьма удобным показателем негативного влияния НПВП на сердечно-сосудистую систему. С другой стороны, артериальная гипертензия – один из наиболее важных факторов риска кардиоваскулярных катастроф.

В данной связи большой интерес представляет работа William B. White и соавт., которые оценивали влияние целекоксиба в дозе 400 мг/сутки и плацебо на уровень артериального давления (по данным суточного мониторинга ар-

В реальной клинической практике целекоксиб демонстрирует более низкий риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, чем мелоксикам и нимесулид.

22]. Так, в исследовании MELISSA ($n = 9323$) прием мелоксикама в дозе 7,5 мг достоверно реже по сравнению с диклофенаком 100 мг вызывал нежелательные эффекты со стороны ЖКТ – 13,3 и 18,7%, в том числе потребовавшие прекращения терапии – 3,0 и 6,1% ($p < 0,001$). При этом серьезные осложнения со стороны ЖКТ на фоне приема мелоксикама отмечались недостоверно реже – 5 и 7 случаев соответственно. РКИ SELECT ($n = 8656$) имело аналогичный дизайн, однако в качестве сравнения использовался пироксикам в дозе 20 мг. Это исследование показало достоверное преимущество мелоксикама в отношении риска развития серьезных осложнений со стороны ЖКТ, возникших у 7 и 16 больных соответственно ($p < 0,05$). Так же, как и в MELISSA, диспеп-



териального давления). Исследуемую группу составили 178 больных, получавших эффективную антигипертензивную терапию (лизиноприл 10–40 мг/сутки). Через 4 недели наблюдения не было отмечено достоверной отрицательной динамики артериального давления как в основной, так и в контрольных группах – изменение систолического артериального давления (САД) в среднем составило $2,6 \pm 0,9$ и $1,0 \pm 1,0$, а диастолического (ДАД) – $1,5 \pm 0,6$ и $0,3 \pm 0,6$ мм рт. ст. соответственно. При этом соотношение больных, у которых при контрольном суточном мониторинговании артериального давления отмечалось его повышение в среднем более 5 мм рт. ст., оказалось одинаковым [34].

Важные результаты были получены в РКИ CRESCENT (Celecoxib rofecoxib efficacy and safety in comorbidities evaluation trial), в котором оценивалось влияние целекоксиба на артериальное давление у больных с высоким сердечно-сосудистым риском. В работу были включены 411 пациентов с остеоартрозом и сахарным диабетом второго типа, имевших контролируемую артериальную гипертензию. Согласно плану исследования, они в течение 6 недель принимали целекоксиб в дозе 200 мг, рофекоксиб 25 мг или napроксен 1000 мг/сутки. Дестабилизация артериальной гипертензии (среднее повышение САД выше 135 мм рт. ст.) на фоне приема целекоксиба была отмечена у 16% больных, в то время как на фоне приема napроксена – у 19%, а рофекоксиба – у 30%. Таким образом, целекоксиб влиял на артериальное давление даже в меньшей степени, чем общепризнанный стандарт сердечно-сосудистой безопасности – napроксен [35].

Эторикоксиб также активно изучался в плане риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Анализ предрегистрационных исследований (фаза Ib/III), в которых проводилось сравнение эффективности и безопасности эторикоксиба с плацебо и н-НПВП у пациентов, страдающих остео-

артрозом, ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом и болью в нижней части спины, не показал существенно-го риска. Среди ~6500 больных, включенных в эти исследования, сердечно-сосудистые катастрофы были отмечены у 64 человек. Оказалось, что существенной разницы между эторикоксибом и плацебо в отношении риска развития этой патологии не было (относительный риск (ОР) 1,11; 0,32–3,81). В сравнении с ибупрофеном и диклофенаком, прием эторикоксиба ассоциировался с меньшей частотой сердечно-сосудистых осложнений (ОР 0,83; 0,26–2,64), хотя и уступал napроксену (ОР 1,70; 0,91–3,18) [36].

Главной проверкой сердечно-сосудистой переносимости эторикоксиба стало упомянутое выше исследование MEDAL. Следует отметить, что исследуемая группа была серьезно отягощена сердечно-сосудистыми факторами риска. При среднем возрасте 63,2 года около 41% в каждой группе составляли лица старше 65 лет, по 38% имели 2 и более стандартных фактора риска сердечно-сосудистых осложнений. В обеих группах примерно 47% больных страдали диагностированной артериальной гипертензией. Тем не менее частота сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема эторикоксиба и диклофенака была одинаковой – всего 320 и 323 эпизодов (1,24 и 1,3 случаев на 100 пациентов/лет). Одинаковым оказалось и число летальных исходов, связанных с сердечно-сосудистыми осложнениями, – по 43 (0,26%) [37].

Однако эторикоксиб при этом отчетливо негативно влиял на артериальное давление. Так, для эторикоксиба и диклофенака среднее повышение систолического/диастолического давления составило $3,4\text{--}3,6 / 1,0\text{--}1,5$ и $0,9\text{--}1,9 / 0,0\text{--}0,5$ мм рт. ст. соответственно. Терапия была прервана из-за развития или дестабилизации артериальной гипертензии у 2,2–2,5% больных, получавших эторикоксиб, и у 0,7–1,6%, получавших диклофенак [37].

Сердечно-сосудистая безопасность мелоксикама изучена недостаточно. Практически все исследования этого препарата проводились в 1990-х гг., когда активного внимания проблеме сердечно-сосудистых осложнений НПВП еще не уделялось. С другой стороны, наиболее крупные РКИ – MELISSA и SELECT – слишком кратковременны, чтобы выявить существенную разницу по частоте подобных осложнений между мелоксикамом и препаратами сравнения.

Данные плацебо-контролируемых РКИ показывают отсутствие разницы между мелоксикамом и плацебо в отношении влияния на развитие тромбэмболических осложнений, однако эти работы кратковременны и невелики [38].

Согласно данным метаанализа 28 РКИ (10 709 пациентов, принимавших мелоксикам в дозе 7,5 мг, 4644 – мелоксикам в дозе 15 мг и 5957 – диклофенак 100–150 мг), частота сердечно-сосудистых осложнений при использовании мелоксикама 7,5 мг составляла 0,09%, 15 мг – 0,19%, а для диклофенака – 0,22% [25].

Четкие данные о сердечно-сосудистой безопасности нимесулида, основанные на результатах контролируемых клинических исследований, отсутствуют.

Сравнение безопасности различных с-НПВП, по данным РКИ

Как было отмечено выше, клинические исследования, в которых проводилось прямое сопоставление эффективности и безопасности с-НПВП, весьма немногочисленны. Одной из таких работ является сравнение эторикоксиба в дозе 30 мг/сутки и целекоксиба 200 мг/сутки в ходе двух хорошо организованных многоцентровых шестимесячных РКИ. Препараты назначались больным ОА, при этом 477 пациентов получали эторикоксиб, 488 – целекоксиб, а 244 – плацебо. Число осложнений достоверно не различалось – суммарно терапия из-за побочных эффектов была прервана у 3,9, 4,1 и

Ревматология



7,4% больных соответственно, при этом проблемы со стороны ЖКТ потребовали прекращения лечения у 1,3, 0,82 и 2,0% больных. Серьезных осложнений со стороны ЖКТ было лишь два – по одному на фоне приема эторикоксиба и целекоксиба (клинически выраженные язвы). Число кардиоваскулярных осложнений не различалось – за все время было отмечено лишь 3 таких эпизода (2 на целекоксибе и 1 на эторикоксибе). При этом развитие или дестабилизация артериальной гипертензии потребовала прервать лечение у 4% больных, получавших эторикоксиб, у 2,5% пациентов, получавших целекоксиб, и у 0,8% больных на плацебо [5].

Нам не удалось найти информацию о хорошо организованных исследованиях, посвященных сравнению безопасности нимесулида, целекоксиба и эторикоксиба. Сопоставить частоту осложнений, возникающих на фоне мелоксикама и нимесулида, можно по данным приведенного выше метаанализа 19 РКИ, выполненных в Китае ($n = 4657$). Согласно его результатам, мелоксикам оказался безопаснее: суммарное число осложнений при его использовании составило 10,2% (4,2–16,2%), тогда как на нимесулиде в 2 раза больше – 20,2% (16,0–24,3%). Для сравнения, использование диклофенака сопровождалось осложнениями у 19,3% (11,9–26,7%) больных. К сожалению, оценить уровень значимости этого интереснейшего исследования затруднительно из-за сложности доступа к первоисточникам (статья на китайском языке) [7].

Сравнение безопасности различных с-НПВП, по данным популяционных и ретроспективных наблюдательных исследований

Крупные эпидемиологические и ретроспективные наблюдательные исследования – важнейший источник объективной информации об уровне безопасности препаратов в реальной клинической

практике. Работы этого рода позволяют сопоставить риск развития ЖКТ- и сердечно-сосудистых осложнений при использовании различных с-НПВП, компенсируя тем самым недостаточное количество сравнительных РКИ.

Так, сравнительный риск ЖКТ-кровотечений при использовании целекоксиба, мелоксикама и нимесулида можно оценить по результатам исследования Joan-Ramon Laporte и соавт. (случай – контроль). Для своих расчетов авторы использовали информацию о 2813 эпизодах этого тяжелого осложнения, 7193 пациента составили соответствующий контроль. Относительный риск кровотечения был наименьшим для целекоксиба – 0,3, существенно выше для мелоксикама – 5,7 и нимесулида – 3,2. Для примера, диклофенак ассоциировался с аналогичным риском – ОР 3,7 [39].

Весьма показательны результаты метаанализа, в котором изучался сравнительный риск ЖКТ-кровотечений для наиболее популярных в Европе НПВП в соответствии с данными всех крупных популяционных работ, опубликованных с 2000 по 2008 г. Elvira L. Massó González и соавт. продемонстрировали: мелоксикам отчетливо уступает целекоксибу: риск кровотечения для него составил 4,2 (несколько выше, чем для диклофенака – 4,0), а для целекоксиба – 1,4. Любопытно отметить, что в этом исследовании один из представителей н-НПВП – ацеклофенак – показал низкий уровень риска ЖКТ-кровотечений, аналогичный целекоксибу, – 1,42 [40].

Ретроспективный анализ сравнительной безопасности мелоксикама и целекоксиба был проведен британскими учеными. Они изучили частоту клинически значимых осложнений со стороны ЖКТ на фоне мелоксикама (19 111 больных (1996–1997)) и целекоксиба (17 567 больных (2000)) в реальной клинической практике. Согласно полученным данным, какое-либо осложнение со стороны ЖКТ было отмечено у 7,2% больных, получавших ме-

локсикам, и у 6,0% больных, принимавших целекоксиб. Кровотечения и перфорации язв на фоне приема мелоксикама в сравнении с целекоксибом возникли в 2 раза чаще – у 0,4 и 0,2% больных соответственно. Приняв за 1,0 риск развития ЖКТ-кровотечения на фоне приема н-НПВП, после пересчета данных с учетом наличия факторов риска (с-НПВП чаще назначались у больных с высоким риском) снижение аналогичного риска при использовании мелоксикама составило 14%, а для целекоксиба – 62% [41].

К сожалению, эторикоксиб очень редко фигурирует в популяционных работах, вероятно, потому что этот препарат используется сравнительно недавно. Тем не менее можно привести ретроспективное исследование тайландских ученых, в котором сравнивается безопасность этого препарата и целекоксиба. Авторы наблюдали когорту из 1030 больных, которые за период с 2004 по 2007 г. регулярно получали НПВП – 31,6% н-НПВП (к которым, кстати, были отнесены нимесулид и мелоксикам), 35,2% – целекоксиб, а 33,2% – эторикоксиб. Взяв риск осложнений со стороны ЖКТ при использовании н-НПВП за 1,0, они рассчитали, что риск развития данной патологии для целекоксиба составляет 0,36, а для эторикоксиба – 0,52 [42].

Серия эпидемиологических исследований, выполненных в последние годы в разных частях света, позволяет оценить сравнительный уровень риска кардиоваскулярных осложнений при использовании различных с-НПВП. Правда, большая часть информации по этому вопросу получена для целекоксиба и мелоксикама, а эторикоксиб и нимесулид фигурируют лишь в единичных работах.

Последним крупным популяционным исследованием сравнительной сердечно-сосудистой безопасности НПВП стала работа датских ученых, опубликованная в 2010 г. Emil Loldrup Fosbøl и соавт. проанализировали частоту кардиоваскулярных катастроф у 1 028 427



Таблица 1. Риск осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы при использовании селективных и неселективных НПВП, по данным клинических исследований

Препарат	Параметры оценки безопасности			
	Целекоксиб	Эторикоксиб	Мелоксикам	Нимесулид
Общая частота осложнений со стороны ЖКТ (включая диспепсию)	Достоверно ниже в сравнении с н-НПВП	Достоверно ниже в сравнении с н-НПВП	Достоверно ниже в сравнении с н-НПВП	Достоверно ниже в сравнении с н-НПВП
Серьезные осложнения со стороны верхних отделов ЖКТ	Достоверно ниже в сравнении с н-НПВП	Достоверно ниже в сравнении с н-НПВП	Ниже по сравнению с н-НПВП в дозе 7,5 мг; в более высоких дозах не отличается от н-НПВП	Неизвестно
Эндоскопические язвы	Достоверно ниже в сравнении с н-НПВП	Достоверно ниже в сравнении с н-НПВП	Неизвестно*	Неизвестно*
Серьезные осложнения со стороны нижних отделов ЖКТ	Достоверно ниже в сравнении с н-НПВП	Не отличается от н-НПВП (диклофенак)	Неизвестно	Неизвестно
Кардиоваскулярные осложнения	Не отличается от н-НПВП	Не отличается от н-НПВП**	Не отличается от н-НПВП	Не отличается от н-НПВП

* Имеются отдельные открытые кратковременные или ретроспективные исследования, показывающие меньший риск развития эндоскопических язв при использовании нимесулида и мелоксикама в сравнении с н-НПВП, однако уровень исполнения этих исследований не слишком высокий.

** Оказывает четко негативное влияние на дестабилизацию артериальной гипертензии.

условно здоровых жителей Дании, которые за 5 лет до исследования не госпитализировались по поводу какого-либо заболевания. Почти половине из них за период с 1997 по 2005 г. хотя бы один раз назначались НПВП: 301 001 человек получал ибупрофен, 172 362 – диклофенак, 40 904 – напроксен, 16 079 – рофекоксиб и 15 599 – целекоксиб. Из 545 945 пациентов от патологии сердечно-сосудистой системы скончались 2204 человека. Сопоставив частоту кардиоваскулярных осложнений между людьми, получавшими и не получавшими НПВП, авторы определили относительный риск развития данной патологии для различных препаратов этой лекарственной группы. Так, риск гибели от кардиоваскулярных причин не был повышен для напроксена, ибупрофена и целекоксиба – ОР 0,84 (0,50–1,42), ОР 1,08 (0,90–1,29) и ОР 0,92 (0,56–1,51) соответственно, но был значительно выше для рофекоксиба – ОР 1,66 (1,06–2,59) и особенно диклофенака – ОР 1,91 (1,62–2,42). Весьма интересными оказались результаты анализа

риска развития отдельных осложнений – кардио- и цереброваскулярных. Риск коронарной смерти и нефатального инфаркта миокарда был повышен для ибупрофена, диклофенака и обоих коксибов – 1,52, 1,82, 1,72, 1,93 соответственно. Лишь напроксен не ассоциировался с повышением этого риска – 0,98. Зато прием напроксена отчетливо повышал риск развития фатального и нефатального инсульта – 1,91, даже больше, чем диклофенак – 1,71; ибупрофен, рофекоксиб и целекоксиб выглядели существенно более безопасными – ОР составил 1,29, 1,14 и 1,2 соответственно. Как видно, по всем параметрам целекоксиб оказался более безопасным в отношении сердечно-сосудистой системы, чем диклофенак [43].

Уровень кардиоваскулярного риска при использовании различных с-НПВП можно сопоставить, ориентируясь на данные эпидемиологических исследований, проведенных в США (Gurkirpal Singh и соавт.: 15 343 больных с инфарктом миокарда, 61 372 – контроль) и Финляндии (Arja Helin-

Salmivaara и соавт.: 33 309 больных с инфарктом миокарда, 138 949 – контроль). В обеих работах мелоксикам демонстрировал несколько более высокий риск развития инфаркта миокарда (1,32, 1,25) в сравнении с целекоксибом (1,09, 1,06) и диклофенаком (1,05, 1,35) [44, 45].

Аналогичные результаты показала работа Patricia McGettigan и David Henry, которые провели метаанализ данных 17 исследований «случай – контроль»: 86 193 больных с ИМ и 527 236 – контроль; 6 когортных исследований: 75 520 на с-НПВП, 375 619 на н-НПВП и 594 720 лиц в качестве контроля. Относительный риск инфаркта миокарда для целекоксиба составил 1,06, для мелоксикама – 1,25 [46].

Оценка кардиоваскулярного риска, связанного с приемом нимесулида, по всей видимости, может быть ограничена лишь работой Arja Helin-Salmivaara и соавт. Нимесулид демонстрировал частоту инфаркта миокарда, близкую другим НПВП (ОР 1,69); при приеме целекоксиба этот показатель был ниже (ОР 1,09) [45].



Таблица 2. Риск осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы при использовании селективных и неселективных НПВП, по данным популяционных и ретроспективных наблюдательных исследований

Препарат	Параметры оценки безопасности			
	Целекоксиб	Эторикоксиб	Мелоксикам	Нимесулид
Серьезные осложнения со стороны ЖКТ	Существенно ниже в сравнении с н-НПВП, мелоксикамом и нимесулидом	Нет данных	Не отличается от н-НПВП (диклофенак, ибупрофен, напроксен)	Не отличается от н-НПВП (диклофенак, ибупрофен, напроксен)
Кардиоваскулярные катастрофы	Ниже в сравнении с диклофенаком, но выше напроксена	Нет данных	Примерно равен другим НПВП, включая целекоксиб	Примерно равен другим НПВП, включая целекоксиб

По данным цитированного ретроспективного анализа, проведенного в Великобритании, общее число сердечно-сосудистых осложнений при использовании целекоксиба несколько (но недоуверенно) выше, в сравнении с мелоксикамом, – частота кардиоваскулярных проблем составила 0,16 и 0,1%, цереброваскулярных – 0,39 и 0,27% соответственно. При этом тромбозы периферических сосудов возникали с одинаковой частотой – 0,1% [47].

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день, по данным клинических, ретроспективных наблюдательных и популяционных исследований, наиболее безопасным среди с-НПВП является целекоксиб. В сравнении с «традиционными» НПВП, для него доказан достоверно более низкий риск развития осложнений со стороны ЖКТ, причем как верхних отделов (кровотечения, эндоскопические язвы, диспепсия), так и нижних отделов (энтеропатия, кишечные кровотечения, железодефицитная анемия, связанная с повышением кишечной проницаемости). По данным наблюдательных ретроспективных и эпидемиологических исследований, в реальной клинической практике целекоксиб реже вызывает серьезные осложнения со стороны ЖКТ, чем мелоксикам и нимесулид (табл. 1).

На популяционном уровне у лиц, принимающих целекоксиб (так же, как на фоне приема любых других НПВП, включая напроксен), отмечается более высокий риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, чем у людей, не получавших каких-либо препаратов из этой группы. Однако этот риск несколько ниже в сравнении с мелоксикамом и нимесулидом (табл. 2).

Эторикоксиб, так же как целекоксиб, демонстрирует более низкую частоту осложнений со стороны ЖКТ в сравнении с н-НПВП. Это положение подтверждается серией хорошо организованных клинических исследований. Однако речь идет лишь о патологии верхних отделов (кровотечения, эндоскопические язвы, диспепсия). В отношении нижних отделов ЖКТ ситуация с эторикоксибом остается неясной, поскольку результаты наиболее крупного РКИ этого препарата (MEDAL) не показали достоверной разницы по частоте кишечных осложнений, в сравнении с диклофенаком.

Согласно данным клинических исследований, риск развития кардиоваскулярных катастроф на фоне приема эторикоксиба не отличается от н-НПВП. Однако при этом эторикоксиб, в отличие от других с-НПВП, четко негативно влияет на артериальное давление, способствуя дестабилизации артериальной гипертензии.

Результаты двух РКИ показали, что эторикоксиб не отличается по частоте осложнений со стороны ЖКТ от целекоксиба. Поскольку эторикоксиб не фигурирует в крупных популяционных или ретроспективных исследованиях, нет возможности сопоставить реальный уровень развития риска осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы при терапии эторикоксибом и другими представителями группы с-НПВП.

Не вызывает сомнений, что мелоксикам и нимесулид в целом лучше переносятся, чем н-НПВП. Однако снижение частоты серьезных осложнений со стороны ЖКТ доказано лишь при использовании мелоксикама в дозе 7,5 мг, но не больших доз. Ситуация с нимесулидом остается не совсем ясной, так как четких подтверждений его большей безопасности в отношении серьезных осложнений со стороны ЖКТ до настоящего времени не получено. Нет неоспоримых доказательств, что мелоксикам и нимесулид реже вызывают язвы верхних отделов ЖКТ, а также патологию тонкого и толстого кишечника, в сравнении с н-НПВП.

Популяционные исследования не подтверждают существенного различия по риску развития ЖКТ- и кардиоваскулярных осложнений при использовании мелоксикама и нимесулида в сравнении с «традиционными» НПВП. ☺

Легкие

Боль

Нервная система

Печень

Почки

Сердце

Сосуды

Желудок

Кишечник



Устрани боль, не навредив желудку!

ЦЕЛЕБРЕКС® (ЦЕЛЕКОКСИБ)

Стандарт безопасности терапии НПВП²

Показания к применению: **болевого синдрома** (боль в спине, костно-мышечные, послеоперационные и другие виды боли), симптоматическое лечение ревматоидного артрита, остеоартроза, анкилозирующего спондилита, лечение первичной дисменореи¹.



1. Инструкция к медицинскому применению препарата Целебрекс П N015986/01 - 2002/09.2. Каратеев А.Е., Яно Н.Н., Лазебник Л.Б., Кузюшкин И.Л., Дроздов В.Н., Исаков В.А., Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. - М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. - С.114-121.

Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн»: 109147, г. Москва, ул. Таганская, 17-23. Тел.: (495) 258 5535; факс: (495) 258 5538.

Краткая инструкция по медицинскому применению

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Целекоксиб обладает противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим действием, блокируя образование воспалительных простагландинов (P) в основном за счёт ингибирования циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Индукция ЦОГ-2 происходит в ответ на воспаление и приводит к синтезу и накоплению простагландинов, в особенности простагландина E2, при этом происходит усиление проявлений воспаления (отёк и боль). В терапевтических дозах у человека целекоксиб значимо не ингибирует циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) и не оказывает влияния на простагландины, синтезируемые в результате активации ЦОГ-1, а также не оказывает влияния на нормальные физиологические процессы, связанные с ЦОГ-1 и протекающие в тканях, и прежде всего в тканях желудка, кишечника и тромбоцитах. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Симптоматическое лечение остеоартроза, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита. Болевой синдром (боли в спине, костно-мышечные, послеоперационные и другие сравнимые по интенсивности боли). Лечение первичной дисменореи. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к целекоксибу или любому другому компоненту препарата. Известная повышенная чувствительность к сульфонидам. Бронхиальная астма, крапивница или аллергические реакции после приёма ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, включая другие ингибиторы ЦОГ-2. Операции аорто-коронарного шунтирования. Пептическая язва в стадии обострения или желудочно-кишечное кровотечение. Воспалительные заболевания кишечника. Сердечная недостаточность (NYHA I - IV). Клинически подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и цереброваскулярные заболевания в выраженной стадии. Беременность и период лактации (см. «Применение при беременности и кормлении грудью»). Тяжелая печеночная и почечная недостаточность (нет опыта применения). Возраст до 18 лет (нет опыта применения). С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: Целебрекс® следует применять с осторожностью при следующих со-

стояниях: заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, кровотечения в анамнезе), наличие инфекции Helicobacter rufo; совместное использование с антикоагулянтами (варфарин), антиагрегантами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), пероральными глюкокортикостероидами (преднизолон), селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин); задержка жидкости и отеки; нарушения функции печени средней степени тяжести; заболевания сердечно-сосудистой системы; церебро-васкулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; заболевания периферических артерий; одновременное применение с ингибиторами СYP2C9; длительное использование НПВП; тяжелые соматические заболевания. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутри, не разжевывая, запивая водой, независимо от приема пищи. Максимальная рекомендованная суточная доза при длительном приеме - 400 мг. Симптоматическое лечение остеоартроза: Рекомендованная доза составляет 200 мг в сутки за 1 или 2 приема. По назначению врача доза может быть увеличена до 400 мг в сутки. Лечение болевого синдрома и первичной дисменореи: Рекомендованная начальная доза составляет 400 мг, с последующим, при необходимости, приемом дополнительной дозы в 200 мг, в первый день. В последующие дни рекомендованная доза составляет 200 мг 2 раза в сутки, по необходимости. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ (НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ): обострение аллергических заболеваний, гриппоподобный синдром, случайные травмы, периферические отеки, абдоминальная боль, диарея, диспепсия, метеоризм, заболевания зубов (постэкстракционный луночковый альвеолит), головокружение, повышение мышечного тонуса, бессонница, инфекция мочевых путей, бронхит, кашель, фарингит, ринит, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, кожный зуд, кожная сыпь. ФОРМА ВЫПУСКА: Капсулы по 100 и 200 мг.

CEL-10-33



Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова
Клиника
пропедевтики
внутренних болезней,
гастроэнтерологии
и гепатологии
им. В.Х. Василенко

Лечение болевого синдрома с позиции эффективности и безопасности

Я.И. АШИХМИН, проф., д. м. н. О.М. ДРАПКИНА

В статье дается анализ нестероидных противовоспалительных препаратов с позиций безопасности и эффективности. Авторы рассматривают обоснованность выбора того или иного ингибитора ЦОГ в разных клинических ситуациях: при лечении пациентов, получающих низкие дозы аспирина с целью кардиопротекции, больных с высоким риском эрозивно-язвенного поражения ЖКТ, пациентов с переломом конечностей или в случае оперативного вмешательства у лиц, принимающих алкоголь.

Сегодня, как и тысячи лет назад, большинство пациентов рассматривают нашу работу через призму облегчения боли. Именно боль или ожидание боли приводят пациента к хирургу, травматологу-ортопеду, ревматологу, стоматологу. Обычно врача в первую очередь интересует прогноз. При этом далеко не всегда лечебное пособие, улучшающее прогноз заболевания, параллельно приводит к быстрому повышению качества жизни, и задача по контролю болевого синдрома решается с помощью назначения анальгетиков. Для хирурга, выполняющего сложную радикальную операцию, ревматолога, проводящего высокодозовую базисную терапию, и стоматолога, принявшего решение сохранить альвеолярный нерв, задача подбора анальгетической терапии естественным образом уходит на второй план, что нередко приводит к назначению одного из «самых сильных» анальгетиков, известных врачу. Прове-

дение длительной терапии нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) – задача не менее сложная: риск развития побочных эффектов напрямую зависит от продолжительности лечения, и многие доктора имеют «любимые» препараты, которые продолжают назначаться, несмотря на новые свидетельства об их небезопасности. В настоящем обзоре мы рассмотрим аспекты лечения НПВС, в том числе в сложных клинических ситуациях, с точки зрения тонкого баланса эффективности и безопасности, основываясь на результатах последних исследований.

Фармакология НПВС: ключи к выбору оптимального препарата

Анальгетическое действие НПВС определяется их способностью ингибировать циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевые ферменты синтеза простагландинов, обладающих мощными провоспалитель-

ными и гипералгезическими свойствами. ЦОГ-1 участвует в поддержании гомеостаза в различных органах и тканях; катализируя продукцию простаглицлина, она оказывается ответственной за защиту слизистой желудка, регуляцию почечного кровотока и эндотелиальную функцию (рис. 1). Продуцируемая в очаге воспаления ЦОГ-2 вызывает взрывную продукцию простагландина E, что ведет к активации ноцицепторов и появлению боли.

Исключая парацетамол, механизм действия которого до сих пор не вполне ясен, все НПВС можно разделить на три группы: ингибиторы ЦОГ-1, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные препараты.

Аспирин, применяемый в малых дозах, – селективный и необратимый ингибитор ЦОГ-1 – широко используется в кардиологической практике в качестве антиагреганта. Важно отметить, что аспирин подавляет образование не только проагрегантного тромбосана, но и антиагрегантного простаглицлина, при этом его дезагрегантное действие определяется тем, что пулы ингибированной аспирином ЦОГ-1 эндотелиоцитов восстанавливаются посредством синтеза новых молекул этого фермента, в то время как в лишенных ядра тромбоцитах его ресинтез оказывается невозможным [1]. Параллельное ингибирование ЦОГ-1 в слизистой органов желудочно-кишечного тракта служит непосредственной причиной диспепсии, боли в эпигастрии (до 20–30% пациентов), желудочно-



кишечных кровотечений (2–8%), а также поражения кишки. Учитывая системное действие аспирина, попытки использовать кишечнорастворимую оболочку, скорее, привели к росту распространенности резистентности к аспирину [2], чем к снижению числа побочных эффектов [3]. По той же причине не выдерживает критики и такой подход, как совместное использование аспирина с гидроксидом магния. Авторы данной работы используют в своей практике кишечнорастворимый аспирин, в первую очередь, с целью повышения приверженности к лечению.

Немаловажно, что тяжесть побочных эффектов на слизистой желудка, по всей видимости, напрямую связана с силой ингибирования ЦОГ-1 (рис. 2) [4].

Практикующим врачам хорошо известно, что в связи с риском развития гастропатии и желудочно-кишечного кровотечения применение наиболее сильных ингибиторов ЦОГ-1 кеторолака и кетопрофена затруднено даже при параллельном назначении антисекреторных препаратов, особенно при необходимости парентерального введения этих средств в течение нескольких дней.

Нежелательные реакции, опосредуемые через ЦОГ-1, не ограничиваются слизистой органов ЖКТ. Хорошо известно, что применение аспирина может приводить к бронхообструкции¹. Снижение продукции простагландина E2 и простагличлина в почках может приводить к ухудшению почечного кровотока и, соответственно, к ишемии и снижению скорости клубочковой фильтрации. Наконец, длительное применение НПВС (например, индометацина) способно ускорять дегенерацию хрящевой ткани суставных поверхностей² [5], что впо-

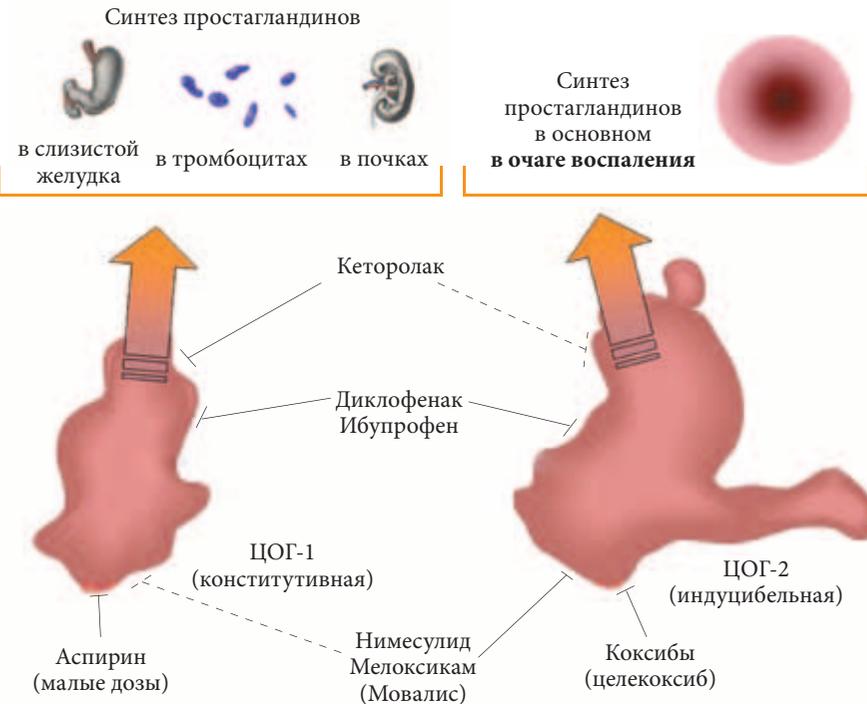


Рис. 1. Спектр эффектов НПВС определяется их способностью блокировать различные циклооксигеназы (ЦОГ)

следствии сильно затрудняет контроль болевого синдрома у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартрозом.

Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2, действие которых ограничивается очагом воспаления, разрабатывались с целью решения проблемы негативного влияния НПВС на ЖКТ. Однако крупномасштабные рандомизированные исследования селективных НПВС зафиксировали развитие сердечно-сосудистых осложнений при приеме этих препаратов [6].

Впервые повышение сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема ингибиторов ЦОГ-2 было отмечено в исследовании VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) (n = 8076), изучавшем рофекоксиб. Данное исследование задумывалось, для того чтобы доказать меньшую токсичность для ЖКТ ингибиторов ЦОГ-2 в сравнении с неселективными НПВС [7]. В то время как частота гастро-

энтерологических осложнений на фоне рофекоксиба статистически достоверно снижалась более чем на 50%, в группе принимавших его больных отмечался четырехкратный рост частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) в сравнении с группой напроксена (рис. 3) [7]. По всей видимости, такие результаты стали возможны благодаря кардиопротективному эффекту использовавшегося в контрольной группе напроксена, который обладает слабыми антиагрегантными свойствами [8].

Значительный и статистически достоверный рост риска инфаркта миокарда и инсульта отмечался и в исследованиях с другими селективными ингибиторами ЦОГ-2 – вальдекоксибом, парекоксибом, целекоксибом и люмиракоксибом, что резко ограничило применение по всему миру препаратов класса коксибов [6].

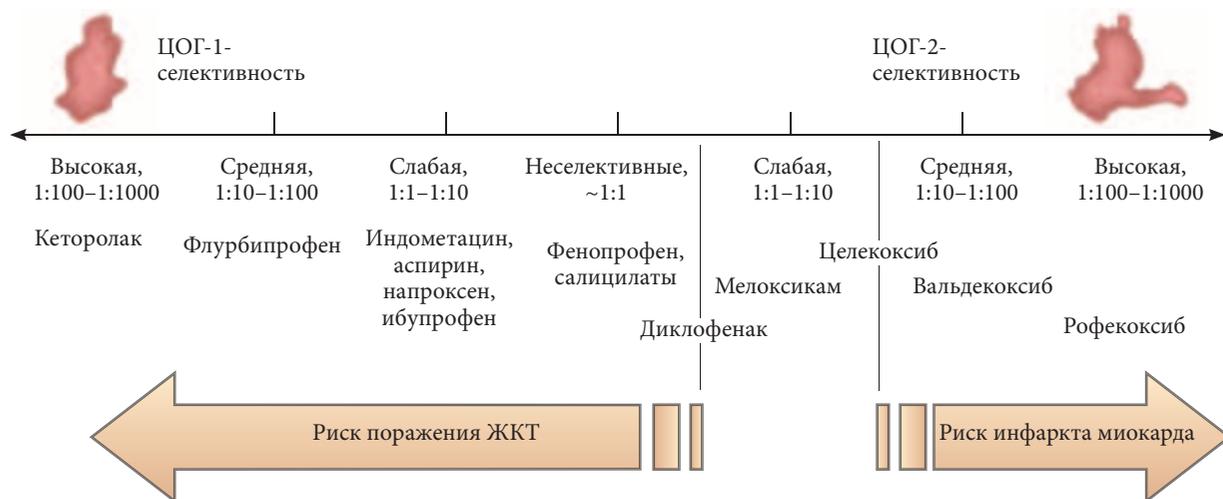
При этом есть основания полагать, что опасность в отношении

¹ Ингибируя ЦОГ-1, аспирин снижает синтез эндогенного бронходилататора простагландина E2, при этом метаболизм арахидоновой кислоты начинает проходить по пути продукции лейкотриенов, стимулирующих бронхоспазм; немаловажную роль играют также atopические реакции.

² По всей видимости, основную роль в дегенерации хрящевой ткани играют провоспалительные цитокины IL-1 и TNFα, влияние ЦОГ-1 и ЦОГ-2 на которые сегодня активно изучается. Мелоксикам и целекоксиб превосходят неселективные НПВС в аспекте хондропroteкции.



Рис. 2.
Зависимость побочных эффектов НПВС от силы блокирования ЦОГ первого и второго типов



развития сердечно-сосудистых осложнений напрямую зависит от силы ингибирования ЦОГ-2 (или отношения активности ЦОГ-2/ЦОГ-1) (рис. 2) [4]: вальдекоксиб и рофекоксиб отозваны с рынка, целекоксиб (Целебрекс) и эторикокиб (Аркоксиа) имеют очень ограниченное применение, а более мягкий ингибитор ЦОГ-2 мелоксикам, по всей видимости, не приводит к повышению риска инфаркта миокарда.

Эти данные имеют четкое теоретическое обоснование. Простаглицлин (простагландин I₂) – преобладающий продукт деятельности циклооксигеназы эндотелия – ингибирует агрегацию тромбоцитов и опосредует вазодилатацию. Основным «поставщиком» про-

стаглицлина является именно ЦОГ-2. Сердечно-сосудистые эффекты простаглицлина противоположны действию тромбосана А₂, главного продукта тромбоцитарной ЦОГ-1, который индуцирует их агрегацию, а также вазоконстрикцию.

Применение высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 ведет к ингибированию синтеза простаглицлина при сохраненном или увеличенном синтезе тромбосана А₂ (рис. 4) [9]. По сути, эти препараты представляют собой «антиаспирин», и принимающие их больные могут быть предрасположены к «взрывному» тромбообразованию в ответ на повреждение эндотелия или разрыв фиброзной покрышки атеросклеротической

бляшки. При этом чем выше собственный сердечно-сосудистый риск пациента, тем выше вероятность, что данный механизм реализуется в форме сердечно-сосудистой катастрофы [1, 4, 6].

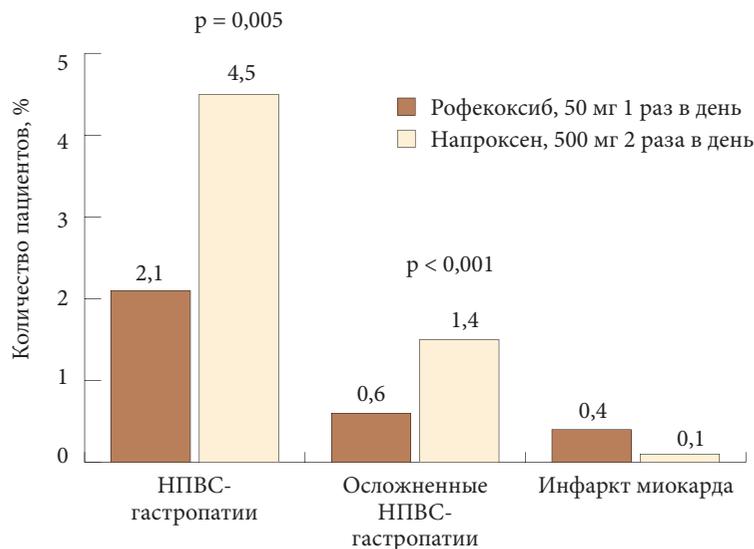
Тактика назначения НПВС в клинической практике

Как грамотно подобрать НПВС для вашего пациента с учетом того, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 опасны в отношении развития инфаркта миокарда и инсульта, а «жесткие» ингибиторы ЦОГ-1 способны вызвать язву желудка или кровотечение? На наш взгляд, единственным выходом служит *aurea mediocritas*, то есть назначение НПВС из «светлого» промежутка на рисунке 2, с наиболее благоприятным соотношением риск/польза.

В этом ключе более подробного рассмотрения требуют имеющиеся на российском рынке нимесулид (Нимесил, Найз, Нимулид) и мелоксикам (Мовалис). Мелоксикам ингибирует ЦОГ-2 в три раза сильнее ЦОГ-1, а нимесулид – в 12 раз сильнее [10], что обуславливает низкий риск возникновения побочных эффектов как в отношении слизистой желудка, так и в отношении сердца (в особенности для более слабого ингибитора ЦОГ-2 мелоксикама).

Эффективность этих лекарственных препаратов достаточно высокая, что позволяет использовать их в качестве средств моно-

Рис. 3. Побочное действие ингибиторов ЦОГ-2 на сердечно-сосудистую систему (данные исследования VIGOR)





терапии при остеоартрите и ревматоидном артрите, а также для купирования болевого синдрома в послеоперационном периоде, в ортопедической и стоматологической практике. В прямых сравнительных исследованиях эти лекарственные препараты не уступают кетопрофену и напроксену [11]. Мовалис несколько более удобен в использовании ввиду того, что может применяться один раз в день.

В единственном на сегодняшний день прямом сравнительном рандомизированном исследовании, изучавшем нимесулид (100 мг/сут) и мелоксикам (15 мг/сут) у пациентов, перенесших экстракцию третьего моляра, не было обнаружено разницы в анальгетической эффективности этих препаратов. Нимесулид был несколько более эффективен в отношении устранения отечности и тризма [12].

Основным фактором, сильно ограничивающим сферу применения нимесулида (Нимесил, Найз), служит резко выраженная гепатотоксичность. Европейское медицинское агентство (ЕМЕА) в своем постановлении от 21 сентября 2007 г. ограничило применение нимесулид-содержащих препаратов максимальным периодом в 15 дней и отозвало все упаковки, содержащие более 30 доз препарата [14].

Другими НПВС, опасными в отношении развития поражения печени, являются сулиндак (фатальное холестатическое поражение печени), ибупрофен, аспирин (синдром Рейе у детей), диклофенак (6 случаев гепатотоксичности на 100 тыс.) [13]. Применение парацетамола в США приводит к развитию 1600 эпизодов острой печеночной недостаточности в год, что составляет 41% всех случаев гепатотоксичности [15]. Здесь следует отметить, что парацетамол наиболее опасен при применении у лиц с алкоголизмом, ввиду высокой активности системы цитохрома P450 и нуклеофильных протеинов гепатоцитов, которые и приводят к обра-

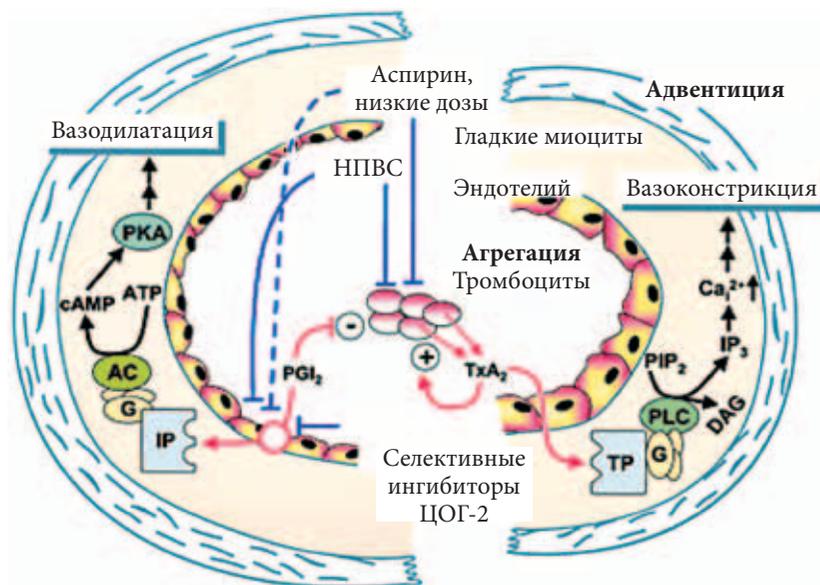


Рис. 4. Предполагаемые механизмы влияния НПВС, аспирина и селективных ингибиторов ЦОГ-2 на гемостаз и сосудистую стенку*

* PGI₂ – простагландин, TxA₂ – тромбоксан, IP₃ – инозитолтрифосфат, G – G-белок, PLC – фосфолипаза C, DAG – диацилглицерол, AC – аденилатциклаза, PIP₂ – фосфатидилинозитол-дифосфат, PKA – протеинкиназа A.

зованию токсичных метаболитов, в то же время при применении у детей препарат практически безопасен благодаря преимущественному метаболизму путем глюкуронирования, не приводящему к образованию токсических метаболитов.

Терапия НПВС в сложных клинических ситуациях

Сильные и слабые стороны, а также «рабочие» дозировки наиболее широко применяемых в нашей стране НПВС приведены в таблице 1. При составлении комментариев учитывались важные для практикующих врачей аспекты. Ниже мы рассмотрим проблему рационального выбора НПВС, возникающую в сложных, но типичных для современной клинической практики ситуациях.

Необходимость применения НПВС у пациентов, получающих низкие дозы аспирина с целью кардиопротекции

Сложность комбинированной терапии в данном случае определяется, с одной стороны, ростом риска кровотечений и эрозивно-язвенных поражений органов ЖКТ, а с другой – снижением эф-

фективности кардиопротективного эффекта аспирина [16]. Следует учитывать, что НПВС в высоких дозах в комбинации с аспирином могут повышать риск осложнений на ЖКТ до 13,3 раз [17].

В практическом ключе возможно предпринять следующие шаги.

- Обсудить с кардиологом целесообразность применения аспирина или возможность прекращения приема аспирина на время назначения НПВП. Здесь важно подчеркнуть: аспирин может быть назначен как по жизненным показаниям (острый коронарный синдром, инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе), так и в рамках первичной профилактики (например, у больных с артериальной гипертензией без стенокардии). В последнем случае доказательная база в отношении эффективности профилактического применения аспирина достаточно слабая [18].
- Проводить терапию «под прикрытием» ингибитора протонной помпы (ИПП) или блокатора H₂-гистаминовых рецепторов. Эта стратегия применяется достаточно часто, однако следует помнить о том, что ИПП так-



Таблица 1. Сравнительная характеристика наиболее часто применяемых в России неопиоидных анальгетиков

Препарат	Дозировки (средние, максимальные)	Механизм действия	Положительные свойства	Сложности при применении, риски и побочные эффекты
Парацетамол (Ацетаминофен, Панадол)	500 мг 3–4 раза в сутки, максимальная доза 4 г (у злоупотребляющих алкоголем – 2 г)	Не до конца изучен, ингибитор ЦОГ	Низкий потенциал развития побочных эффектов у детей, а также у взрослых без сопутствующих заболеваний	Относительно слабый анальгетик (++) , трудно использовать в качестве монотерапии. Малая терапевтическая широта. При превышении дозировки, а также у злоупотребляющих алкоголем возможно развитие фульминантной печеночной недостаточности. Нефротоксичность!
Ацетилсалициловая кислота (Аспирин)	250–500 (1000) мг 2–6 раз в сутки, не более 4 г	Необратимый неселективный ингибитор ЦОГ, в малых дозах – ингибитор ЦОГ-1	Кардиопротекция (в малых дозах), низкая стоимость	Слабый анальгетический эффект (++) , трудно использовать в качестве монотерапии. Может вызывать «аспириновую» астму и эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, а также повышает риск развития кровотечений. Противопоказано применение у детей до 15 лет ввиду риска развития синдрома Рейе
Ибупрофен (Нурофен)	200 мг 3 – 4 раза в сутки, не более 1200 мг	Неселективный ингибитор ЦОГ	Приемлемое сочетание эффективности (++++)/ безопасности	Может вызывать эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, дегенерацию хрящей суставных поверхностей. Применяется с осторожностью при нарушении функции печени и почек
Кетопрофен (Кетонал)	50–100 мг 1–2 раза в сутки, не более 200 мг	Ингибитор ЦОГ, в большей степени – ЦОГ-1	Очень высокая эффективность (++++), имеет центральное действие	Исключительно высокий риск эрозивно-язвенного поражения ЖКТ и дегенерации хрящевой ткани! Нефротоксичность, гепатотоксичность, миелотоксичность
Метамизол (Анальгин)	250–500 мг 2–3 раза в сутки, не более 3 г	Ингибитор ЦОГ, в большей степени – ЦОГ-1	Достаточно высокая эффективность (++++), низкая стоимость	Ввиду выраженной миелотоксичности (высокий риск развития агранулоцитоза) запрещен к применению в большинстве стран мира. Гепатотоксичность
Напроксен	250–500 мг 2 раза в сутки, не более 1,75 г	Ингибитор ЦОГ, в большей степени – ЦОГ-1	Может назначаться совместно с аспирином в низких дозах, отсутствие кардиотоксичности	Умеренная эффективность (+++). При применении отмечены кровотечения и перфорации ЖКТ
Мелоксикам (Мовалис)	7,5–15 мг 1 раз в сутки, не более 15 мг	Ингибитор ЦОГ, в большей степени – ЦОГ-2	Высокая эффективность (++++) при очень хорошей переносимости, низкий риск развития повреждения органов ЖКТ	Противопоказан при тяжелой печеночной недостаточности, но при клинически стабильном циррозе печени снижение дозы препарата не требуется
Диклофенак (Ортофен, Вольгарен)	25–50 мг 2–3 раза в сутки, не более 150 мг	Неселективный ингибитор ЦОГ	Низкая токсичность	Умеренная эффективность (+++). Высокий риск эрозивно-язвенного поражения ЖКТ и дегенерации хрящевой ткани при длительном применении! Часто вызывает аллергические реакции
Нимесулид (Найз, Нимесил)	100 мг 2 раза в сутки, не более 400 мг	Селективный ингибитор ЦОГ-2	Достаточно высокая эффективность (+++)	Курс применения не может превышать 15 дней в связи с высоким риском поражения печени, при применении желателен контроль АСТ и АЛТ, абсолютно противопоказан при язвенной болезни, потенциально может повышать риск инфаркта миокарда
Целекоксиб (Целебрекс)	100 мг 2 раза в сутки, не более 400 мг	Селективный ингибитор ЦОГ-2	Низкий потенциал побочных эффектов на ЖКТ и хрящевую ткань	Согласно инструкции по применению, ввиду повышения риска инфаркта миокарда, рекомендован прием максимально короткими курсами и в наименьших рекомендованных дозах; нежелательно совместное применение с аспирином
Пенталгин	1 таб. 2 раза в сутки, не более 4 таб.	Комбинированный препарат	Высокая эффективность (++++)	Содержит опиоидный анальгетик (кодеин)! Может вызывать зависимость и привыкание. Ожидаемы трудности при необходимости «переключить» на другой НПВС. Высокий потенциал лекарственных взаимодействий (ввиду наличия фенобарбитала), гепатотоксичность, миелотоксичность (содержит метамизол)

Указаны дозировки у взрослых, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, относительная эффективность отражена полуколичественно (+ – +++++)



же не лишены побочных эффектов. Их применение может вызывать зависимость, а также приводить к росту риска перелома шейки бедренной кости [19].

- Рассмотреть вопрос использования НПВС совместно с мизопростолом. Здесь нужно отметить, что, во-первых, эффективность мизопростола может быть недостаточной для профилактики поражения ЖКТ и, во-вторых, мизопростол сам может служить причиной появления боли в животе, тошноты, рвоты и гинекологических побочных эффектов.

Наконец, следует выбрать НПВС с наименьшим потенциалом влияния на ЖКТ. Наиболее подходящим в этом ключе представляется мелоксикам (Мовалис) [20]. Можно также использовать напроксен, диклофенак или парацетамол.

Необоснованные назначения

- «Переключение» с аспирина на клопидогрел сильно удорожает стоимость лечения, но навряд ли связано со снижением риска тяжелых побочных эффектов на ЖКТ [21].
- Снижение дозы аспирина до 50 мг (при использовании в дозировках менее 81 мг нет доказательств кардиопротективного эффекта).
- Применение кишечнорастворимых форм аспирина и кардиомагнила должно рассматриваться с точки зрения психологического комфорта, но не профилактики НПВС-ассоциированной гастропатии.
- Препараты из группы коксибов (Целебрекс, Аркоксиа) применять в данном случае не представляется возможным ввиду повышения риска инсульта, инфаркта миокарда и нивелирования кардиопротективных свойств аспирина [6].

Лечение пациентов с высоким риском эрозивно-язвенного поражения ЖКТ

Среди факторов, повышающих риск развития НПВС-гастропатии,

можно выделить следующие [1, 6]:

- возраст > 65 лет (риск в 4 раза выше);
- наличие анамнеза, отягощенного по язвенной болезни (риск повышается в 14–17 раз);
- продолжительность приема НПВП;
- высокая доза и частый режим приема НПВС;
- одновременное лечение несколькими НПВП;
- прием оральных глюкокортикоидов, антикоагулянтов;
- инфекция *Helicobacter pylori* (данные противоречивы).

В случае очень низкого риска сердечно-сосудистых осложнений и короткого курса приема возможно использовать высокоселективный ингибитор ЦОГ-2 целекоксиб. При планировании более длительного курса терапии, при необходимости парентерального введения препарата, а также с учетом высокой распространенности болезней сердца в нашей стране, следует применять мелоксикам (Мовалис). Риск развития НПВС-ассоциированной гастропатии возрастает в ряду: мелоксикам → парацетамол → диклофенак → напроксен → ибупрофен → кеторолак и кетопрофен.

Возможно проведение эрадикационной терапии и совместное назначение с антисекреторными препаратами. Несмотря на то что язвы на фоне приема НПВС часто бывают безболезненными, важен клинический контроль состояния органов ЖКТ. У наиболее тревожных пациентов оправдано проведение контрольной эзофагогастроуденоскопии и анализа кала на скрытую кровь.

Необоснованные назначения

- Мелоксикам следует предпочесть пироксикаму ввиду наличия у пироксикама влияния на слизистую желудка, что было показано в прямом сравнительном исследовании [22]. Применение мелоксикама не было связано с изменением продукции простагландинов в слизистой оболочке желудка.

- За исключением мелоксикама, парентерально вводимые НПВС (особенно кетопрофен и кеторолак) в сравнении с таблетированными формами не только не снижают, но могут дополнительно повышать риск развития НПВС-ассоциированной гастропатии.

Перелом конечности или оперативные вмешательства у лиц, принимающих алкоголь

В данном случае осторожность должна быть продиктована возможным сочетанным поражением печени, повышенным риском развития кровотечений, а также ожидаемо низкой приверженностью к лечению. Препаратами выбора в данном случае могут быть мелоксикам и напроксен (следует использовать с осторожностью ввиду антиагрегантного действия). Можно использовать ибупрофен или диклофенак, но на фоне их приема описаны случаи гепатотоксичности, которая может «проявиться» у пациентов, злоупотребляющих алкоголем.

Необоснованные назначения

- Применение парацетамола ограничено в связи с ростом риска гепатотоксичности у лиц, принимающих алкоголь. Суточная доза не должна превышать 1,5–2 г.
- Использование нимесулида нежелательно ввиду высокой вероятности развития печеночной недостаточности.

Заключение

При выборе НПВС следует ориентироваться на соотношение эффективности и безопасности терапии, принимая во внимание как побочные эффекты на органы ЖКТ и печень, так и риск сердечно-сосудистых катастроф. При обилии на рынке самых разнообразных НПВС для применения в широкой клинической практике подходят далеко не все препараты, что требует от врача исключительной внимательности при выборе НПВС, особенно при лечении сложных пациентов. ☺



Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова
Клиника
пропедевтики
внутренних болезней,
гастроэнтерологии
и гепатологии
им. В.Х. Василенко

Стратегия снижения риска повреждения печени у пациентов, получающих нестероидные противовоспалительные средства

Д. м. н., проф. О.М. ДРАПКИНА, Я.И. АШИХМИН

Авторы поднимают проблему недостаточной информированности пациентов о гепатотоксических свойствах лекарственных средств, в том числе продающихся в аптеках без рецепта. На долю нестероидных противовоспалительных препаратов приходится около 10% всех случаев гепатотоксических реакций. В статье даются практические рекомендации врачам по подбору ингибиторов ЦОГ для купирования болевого синдрома. Акцент делается на ситуациях, потенциально опасных в отношении риска поражения печени.

Вопрос гепатотоксичности тех или иных лекарственных средств (ЛС) часто поднимается как пациентами, так и практикующими врачами, особенно в «трудных» случаях. На наш взгляд, это один из наиболее сложных аспектов клинической практики, требующий подробного обсуждения.

При подготовке данной работы мы опросили наших пациентов (n = 15), коллег-терапевтов (n = 10) и гепатологов (n = 5). Нас интересовало, какие лекарственные препараты и субстанции, по их субъективному мнению, являются наиболее гепатотоксичными. Результаты представлены в таблице 1. Данный опрос приведен для ознакомления с мнением врачей и пациентов и не претен-

дует на отдельное исследование, поэтому воздержимся от его подробных комментариев.

Гепатотоксичность с точки зрения пациента

Многие пациенты исключительно обеспокоены состоянием печени, назначенное даже по жизненным показаниям лечение может самостоятельно прерываться, чтобы «дать печени отдохнуть». Нередко это служит причиной повторных госпитализаций в стационар в связи с декомпенсацией основного заболевания.

Опасения больных в отношении риска повреждения печени «подогреваются» различными ангажированными передачами, популярной литературой, кото-

рая, как правило, выпускается с рекламными целями. Нередко пациенты самостоятельно начинают прием «гепатопротекторов», проходят небезопасные процедуры «очистки печени», которые могут включать в себя уринотерапию, употребление керосина [1] и других субстанций.

Механизм выбора лекарственного препарата нашими соотечественниками в аптеке заслуживает отдельного психологического исследования: по нашим наблюдениям, при выборе лекарств люди спрашивают мнение фармацевта, а не врача. Часто люди самостоятельно решают начать прием биологически активных добавок (БАД), считая их полезными и безопасными, хотя комитеты экспертов регулярно публикуют данные о том, что многие БАД не проходят необходимых испытаний [2]. Больные могут не сообщать лечащим врачам об употреблении такого рода средства. В результате это может привести к формированию лекарственных взаимодействий и резко снизить безопасность и эффективность схемы терапии в целом.

При этом информированность населения о веществах, которые обладают реальным риском развития гепатотоксических реакций, исключительно низкая.



Таблица 1. Наиболее гепатотоксичные лекарственные средства, по мнению пациентов, врачей-терапевтов и гепатологов*

Пациенты	Терапевты	Гепатологи
Статины Антигипертензивные препараты Химиотерапевтические средства «Все таблетки» Все лекарственные препараты, кроме «природных», «растительных» и гомеопатических средств	Парацетамол Алкоголь Статины Некоторые антибиотики Наркотики Фенобарбитал Средства для наркоза Противотуберкулезные препараты Противогрибковые средства Циклоспорин и цитостатики	Алкоголь Парацетамол Ряд антибиотиков Химиотерапевтические средства Противотуберкулезные препараты Амiodарон Фитотерапевтические средства

* Показаны наиболее часто называемые средства.

Гепатотоксические реакции в клинической практике

Наш опыт показывает: многие врачи считают наиболее гепатотоксичными те препараты, которые вызывали повреждение печени в их клинической практике. Большое значение придается также мнению коллег. Безусловно, опыт имеет исключительное значение в искусстве врачевания, но субъективная оценка риска побочных эффектов может оказаться недостаточно точной. Причины тому самые разнообразные: отсроченная гепатотоксичность, давление компаний, продвигающих на рынок гепатопротекторы, неучтенные лекарственные взаимодействия, применение препаратов на фоне предсуществующей, но не диагностированной патологии печени и, наконец, врачебная инертность.

Яркий пример переоценки потенциала гепатотоксичности ЛС – статины, а ведь транзиторное повышение АСТ и АЛТ на фоне их приема¹ практически никогда не сопровождается клинической симптоматикой. Кроме того, при

тщательном анализе литературы мы не обнаружили работ, которые бы подтвердили, что бессимптомное повышение уровня АСТ или АЛТ на фоне приема статинов сопряжено с субклиническим повреждением печени, по данным референсных методов (морфологическое исследование, магнитно-резонансная томография и др.).

На другом полюсе – фитотерапевтические препараты, которые, к сожалению, воспринимаются пациентами как безопасные для печени. При этом в Азии именно применение фитопрепаратов служит самой частой причиной развития гепатотоксических реакций [6]. В современной клинической практике нередко приходится наблюдать пациентов с поражением печени или почек, индуцированным именно приемом фитопрепаратов [7]. Эти факты должны разрушить опаснейший миф о безопасности фитопрепаратов, который часто используется в самых разных целях. Препараты с наиболее выраженным гепатотоксическим действием собраны в таблице 2 [8, 9].

В действительности по причине гепатотоксичности происходит отмена примерно трети всех назначенных лекарственных препаратов. Среди наиболее гепатотоксичных средств можно назвать антимикробные препараты, фитопрепараты, противогрибковые средства и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), на долю которых приходится примерно 10% всех случаев гепатотоксических реакций [10].

НПВС как потенциально гепатотоксичные препараты

Как видно из данных таблицы 2, большинство препаратов, обладающих высоким потенциалом развития гепатотоксичности, применяются по жизненным показаниям в специализированных стационарах, а значит, имеется возможность контролировать функцию печени в динамике. Из общей массы лекарственных средств особенно выделяются некоторые НПВС. Они назначаются достаточно широко. Более того, большинство препаратов из этой груп-

¹ Кроме того, повышение трансаминаз печени встречается на фоне терапии статинами достаточно редко. В крупном метаанализе (были проанализированы англоязычные источники с 1996 по декабрь 2005 г.) повышение АСТ и АЛТ в плазме крови зафиксировано лишь у 1,4% больных, принимавших статины, при том что на фоне плацебо оно наблюдалось у 1,1% пациентов (различия достоверны, $p < 0,01$) [3]. Как отметили исследователи из Бейлоровского медицинского колледжа (Хьюстон, США), риск фульминантной печеночной недостаточности на фоне терапии статинами не отличается от такового в общей популяции [5].

Ревматология



Таблица 2. Гепатотоксическое действие препаратов*

Гепатоцеллюлярное (↑ АСТ)	Смешанное (↑ АСТ + ↑ ЩФ)	Холестатическое (↑ ЩФ + ↑ общий билирубин)
НПВС Аллопуринол Флуоксетин Амиодарон Лизиноприл Лозартан Метотрексат Омепразол Статины Тетрациклины Кетоконазол Фторхинолоны	НПВС Амитриптилин Азатиоприн Каптоприл Клиндамицин Эналаприл Нитрофурантоин Фенобарбитал Сульфонамиды Триметоприл/Сульфаметаксазол Верапамил Статины	НПВС (сулиндак) Амоксициллин/клавуланат Анаболические стероиды Хлорпромазин Клопидогрел Контрацептивы Эстрогены Ирбесартан Тербинафин Трициклические антидепрессанты Статины

* Препараты объединены по типу гепатотоксичности в три группы: вызывающие преимущественно гепатоцеллюлярное, холестатическое или смешанное повреждение. АСТ – аланинаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза.

пы можно приобрести в аптеках без рецепта. Как следствие, пациенты могут прибегать к «понравившемуся» препарату так часто, как они сами считают нужным, даже в отсутствие веских причин. Многие больные рекомендуют их своим друзьям и близким, ставя во главу угла эффективность препарата, а не его безопасность.

Особенно тщательно лечащим врачам следует осуществлять подбор НПВС в следующих ситуациях:

- ревматологические и неврологические больные (риск повышается параллельно с длительностью приема);
- ортопедическая и стоматологическая практика (высокая интенсивность боли, комбинированная или высокодозовая терапия);
- пациенты, злоупотребляющие алкоголем (ожидаемо повышение риска развития печеночной недостаточности);
- полиморбидные пациенты (риск формирования лекарственных взаимодействий);

■ сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (необходимо учитывать параллельный прием аспирина в малых дозах; ограниченное применение препаратов из класса коксибов² ввиду повышения риска развития инфаркта миокарда).

В настоящем обзоре рассмотрим имеющиеся на отечественном рынке³ препараты из группы НПВС, характеризующиеся наиболее высоким потенциалом развития гепатотоксических реакций (табл. 3) [6, 8, 10].

Сулиндак (Клинорил). Используется в современной клинической практике достаточно редко, во многом именно в связи с высоким риском гепатотоксических реакций. Сулиндак конкурентно ингибирует каналикулярный транспорт солей желчных кислот, что служит основой для развития холестатического поражения печени [12].

Парацетамол (Ацетаминофен). По статистике, этот препарат – один из лидеров по числу случаев гепатотоксичности и не-

фротоксичности. Только в США применение парацетамола приводит к развитию 1600 эпизодов острой печеночной недостаточности в год. Большинство из них связаны с передозировками, длительным бесконтрольным приемом и взаимодействием с алкоголем, причем в последнем случае нередко случаи развития фульминантной печеночной недостаточности при применении в дозах менее 4 г в сутки [13].

Следует отметить, что парацетамол наиболее опасен при применении у лиц с алкоголизмом ввиду высокой активности системы цитохрома P450 и нуклеофильных протеинов гепатоцитов, которые и приводят к образованию токсичных метаболитов. В то же время при применении у детей препарат практически безопасен, ввиду преимущественного метаболизма путем глюкуронирования, не приводящего к образованию токсических метаболитов [14].

Нимесулид (Найз, Нимулид, Нимесил). Этот препарат, относя-

² На российском рынке представлены эторикоксиб (Аркоксия) и целекоксиб (Целебрекс). Подробнее с проблемой можно ознакомиться в обзоре аргентинского исследователя Fernando Bessone [10].

³ В данный обзор не включены такие препараты с высоким потенциалом гепатотоксичности, как клометацин и дроксикам.



щийся к группе преимущественных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), требует особого освещения. В свое время на препараты из класса ингибиторов ЦОГ-2, действие которых должно быть ограничено очагом воспаления, возлагались большие надежды, которые во многом оказались оправданы. Применение селективных НПВС действительно снижало риск развития побочных эффектов, в первую очередь – нежелательное влияние на ЖКТ. Но вскоре во многих клинических исследованиях было обнаружено, что высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) способны вызывать серьезные сердечно-сосудистые осложнения [11], после чего большинство из них были спешно отозваны с рынка (рофекоксиб, вальдекоксиб, лумиракоксиб), а в отношении оставшихся рекомендуется определенная клиническая осторожность (например, Аркоксиа). После громкой истории с «жесткими» коксибами интерес врачей и пациентов переключился на «мягкие» ингибиторы ЦОГ-2 – нимесулид и оксикамы (Мовалис), которые хорошо зарекомендовали себя с позиции кардиологической безопасности.

Нимесулид обладает выраженной противовоспалительной и анальгетической активно-

стью, которая определяется не только ингибированием ЦОГ, но и снижением продукции цитокинов [15]. Антипиретическое действие нимесулида отличается от такового других ингибиторов ЦОГ. Оно определяется не только снижением синтеза простагландинов, но и ингибированием активации нейтрофилов, в том числе вызванной их адгезией. Помимо того, нимесулид снижает продукцию свободных радикалов и активацию лизосомальных ферментов [16].

Разработанный в США, но так и не зарегистрированный там в качестве лекарства, нимесулид завоевал большую популярность в Европе [16]. Это обстоятельство объясняется его высокой эффективностью в отношении контроля болевого синдрома даже у сложных пациентов, в том числе перенесших травмы, с тяжелым остеоартрозом и зубной болью. При этом риск развития эрозивно-язвенного поражения слизистой органов ЖКТ на фоне приема нимесулида представлялся даже более низким, чем при применении таких высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2, как целекоксиб и рофекоксиб [15]. Благодаря тому что многие врачи (особенно ортопеды, хирурги и стоматологи) в Италии и Португалии начали

назначать нимесулид практически всем пациентам с выраженным болевым синдромом, в начале XXI века в этих странах нимесулид вышел на первое место по продажам среди НПВС [16].

Однако постепенно отношение к нимесулиду в странах Европы стало меняться, и причиной тому послужили сообщения о развитии на фоне его применения гепатотоксических реакций, включая фульминантную печеночную недостаточность. При этом гепатотоксические реакции, связанные с приемом нимесулида, протекают особенно тяжело [17] и в ряде случаев заканчиваются фатальным исходом [18], даже при лечении с использованием исключительно эффективных методов, таких как молекулярная адсорбционно-рециркуляционная система (MARS) [19].

По всей видимости, из всех НПВС, присутствующих на отечественном рынке, нимесулид является наиболее гепатотоксичным препаратом.

Согласно исследованию, проведенному в Финляндии, побочные эффекты на фоне приема нимесулида возникали в сто раз чаще, чем при применении других НПВС [20]. В Испании было зарегистрировано около десяти случаев гепатотоксичности в

Таблица 3. НПВС с наиболее высоким потенциалом развития гепатотоксических реакций

Препарат	Комментарий
Нимесулид	Очень высокий риск гепатотоксичности*
Сулиндак	Очень высокий риск гепатотоксичности (в 5–10 раз выше, в сравнении с другими НПВС)*
Парацетамол	Высокий риск гепатотоксичности в ряде клинических ситуаций*
Аспирин	Риск зависит от дозы, при этом уровни АСТ и АЛТ в крови часто коррелируют с концентрацией в ней салицилатов. Ревматологические пациенты имеют более высокий риск развития гепатотоксических реакций. Дисфункция митохондрий служит причиной развития синдрома Рейе (ацидоз, печеночная энцефалопатия, гипогликемия, коагулопатия, азотемия)
Диклофенак	Один из самых часто назначаемых НПВС. Наиболее характерно смешанное повреждение печени. Может иметь место отсроченная гепатотоксичность (спустя > 6 мес. после начала приема)

* См. текст статьи. – Прим. авт.

Ревматология



расчете на каждый миллион проданных пакетиков нимесулида [21].

Повреждение печени при применении нимесулида развивается, как правило, спустя 1–4 месяца после начала приема, однако имеют место и отсроченные до 8–14 месяцев гепатотоксические реакции [22]. Острая печеночная недостаточность может сопровождаться тяжелой гемолитической анемией [23], а также почечной недостаточностью [24].

На сегодняшний день механизм поражения печени на фоне применения нимесулида не вполне ясен. Основными факторами, ассоциированными с развитием гепатотоксических реакций, представляются возраст пациентов [16], а также пол (женский) [25].

Морфологически нимесулид-индуцированное повреждение печени проявляется в виде мостовидного и центрлобулярного некроза [26], в ряде случаев может наблюдаться и холестатическое повреждение печени [19].

Восстановление протекает длительно, в ряде случаев до 16 месяцев [22]. Нередко единственным эффективным методом лечения нимесулид-индуцированной фульминантной печеночной недостаточности служит трансплантация печени [27].

Именно в связи с высоким риском гепатотоксических реакций была аннулирована регистрация нимесулида в Финляндии (2002) и в Испании, при этом было инициировано специальное расследование надзорными инстанциями.

В сентябре 2007 г. Европейское медицинское агентство (ЕМЕА) выпустило специальное постановление относительно гепатотоксичности нимесулида, в котором подчеркивалось, что период применения нимесулида не может превышать 15 дней, а все пачки нимесулида, содержащие более 30 доз препарата, должны быть отозваны с рынка в связи с высоким риском поражения печени [28]. В США же, благодаря активной позиции FDA, как уже

упоминалось выше, препарат так и не был зарегистрирован. Этому примеру последовали регуляторные органы ряда других стран (Канада, Австралия, Великобритания, Новая Зеландия).

Кроме того, были поставлены и вопросы относительно безопасности нимесулида для органов желудочно-кишечного тракта. Появились сообщения о том, что на фоне его длительного приема могут развиваться множественные перфорации тонкой и толстой кишки [29]. Возможным объяснением могут служить топическое действие нимесулида на стенку кишки ввиду его недостаточной растворимости. Некоторые авторы считают, что ингибирование ЦОГ-2 нимесулидом в поврежденной слизистой оболочке кишки может замедлять заживление эрозий и впоследствии потенцировать перфорации и пенетрации язв [30].

Другими побочными эффектами нимесулида были тяжелые кожные реакции (в том числе острые экзантематозные пустулезные высыпания [31], эритематозно-сквамозные элементы [32]), а также эозинофильные инфильтраты в легких [33]).

Рекомендации по рациональному применению НПВС

В практическом ключе при назначении НПВС для контроля болевого синдрома следует принимать во внимание следующие аспекты.

- Поскольку риск гепатотоксических реакций сильно зависит от длительности применения НПВС, курс лечения должен быть настолько коротким, насколько это возможно в конкретной клинической ситуации.
- Следует избегать использования высоких доз НПВС и их нерациональных комбинаций. Увеличение эффективности может быть достигнуто путем параллельного назначения средств с аналгетической активностью из других фармако-

логических групп (например, противоэпилептические препараты, опиоидные анальгетики). Параллельное назначение так называемых гепатопротекторов нецелесообразно.

- Использование потенциально гепатотоксичных препаратов (в том числе нимесулида) должно рассматриваться только в качестве второй линии терапии, при подтвержденной непереносимости других НПВС [34], при этом курс терапии должен быть строго ограничен периодом не более 14 дней.
- Следует выделять группу пациентов с наиболее высоким риском развития гепатотоксических реакций. В нее входят пациенты с заболеваниями печени в анамнезе (в том числе с вирусными гепатитами), с повышенными трансаминазами печени или маркерами холестаза, лица, злоупотребляющие алкоголем, пожилые и полиморбидные больные, а также пациенты, длительно принимавшие НПВС. В вышеперечисленных случаях желательно выбирать НПВС с наименьшим риском развития побочных эффектов в отношении печени (например, Мовалис или напроксен). При применении высоких доз НПВС, обладающих потенциально более высоким риском развития гепатотоксических реакций, необходимо рассмотреть вопрос о динамическом контроле функции печени. Важным моментом является обучение пациентов, разъяснение всех подробностей проводимой терапии и того, каким образом можно снизить риск развития побочных эффектов. В отношении лекарственных препаратов, продаваемых без рецепта, следует обращать внимание пациентов на необходимость тщательного прочтения инструкций по применению. При этом наиболее подходящие для каждого больного НПВС должны подбираться лечащим врачом. ☺

План региональных научно-практических конференций группы компаний «Медфорум» на II квартал 2011 года

Название, тематика мероприятия	Участники	Дата проведения	Место проведения
Актуальные вопросы репродуктивного здоровья	Акушеры-гинекологи, *КДЛ при наличии в программе доклада для данной специальности	1 апреля	Санкт-Петербург
Охрана здоровья матери и ребенка	Акушеры-гинекологи, педиатры, неонатологи, *КДЛ при наличии в программе доклада для данной специальности	4–6 апреля, 3 дня	Архангельск
Гастроэнтерология: «Функциональные и воспалительные заболевания кишечника в повседневной практике»	Терапевты, гастроэнтерологи, педиатры, ВОП, рентгенологи	8 апреля	Москва, МО, ЦФО (МОНИКИ) 15-й корпус
Актуальные вопросы эндокринологии	Эндокринологи, гинекологи, терапевты, семейные врачи	11 апреля	Самара
Континуум женского здоровья	Акушеры-гинекологи, детские гинекологи, эндокринологи, инфекционисты, ВОП	12 апреля	Самара
Актуальные вопросы инфекционной патологии	Инфекционисты, терапевты, педиатры, вирусологи, пульмонологи, КДЛ, эпидемиологи, акушеры-гинекологи, иммунологи, паразитологи, дерматовенерологи, косметологи, фармакологи, онкологи, семейные врачи	14 апреля	Волгоград
Межрегиональная конференция «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения» (лабораторная диагностика, УЗИ, функциональная диагностика, микробиология, эндоскопия, лучевая диагностика)	КДЛ, врачи функциональной диагностики, врачи радиоизотопной диагностики, клинические микробиологи, руководители медицинских учреждений, врачи КБЛ, иммунологи, эндоскописты, лучевые диагносты	14–15 апреля	Самара (ПФО)
Актуальные вопросы дерматовенерологии	Дерматовенерологи, дерматологи-косметологи, фармакологи, иммунологи, онкологи	15 апреля	Волгоград
Актуальные вопросы инфекционной патологии	Инфекционисты, терапевты, педиатры, вирусологи, пульмонологи, КДЛ, эпидемиологи, акушеры-гинекологи, иммунологи, паразитологи	21 апреля	Пермь
Неагрессивные способы вскармливания и ухода за детьми раннего возраста	Педиатры, неонатологи, дерматологи, *КДЛ при наличии в программе доклада для данной специальности	Конец апреля	Астрахань
Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии	Дерматовенерологи, дерматологи-косметологи, фармакологи, иммунологи, онкологи	Апрель	Сочи
Актуальные вопросы инфекционной патологии	Инфекционисты, терапевты, педиатры, вирусологи, пульмонологи, КДЛ, эпидемиологи, акушеры-гинекологи, иммунологи, паразитологи	19 мая	Омск (СибФО)
Актуальные вопросы кардиологии	Кардиологи, терапевты, семейные врачи	19 мая	Омск
Школа по ревматологии	Дерматовенерологи, терапевты, ВОП, кардиологи	25 мая	Москва, МО, ЦФО (МОНИКИ)
Актуальные вопросы неврологии	Неврологи, терапевты, семейные врачи	26 мая	Калининград
Актуальные вопросы дерматовенерологии	Дерматовенерологи, дерматологи-косметологи, фармакологи, онкологи	27 мая	Калининград
Актуальные вопросы кардиологии	Кардиологи, неврологи, терапевты, семейные врачи	3 июня	Челябинск
Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии	Педиатры, неонатологи, *КДЛ при наличии в программе доклада для данной специальности	10 июня	Калининград
Актуальные вопросы ревматологии и неврологии	Неврологи, ревматологи, терапевты, семейные врачи	Июнь	Казань (ПФО)
Гиперпластический синдром в гинекологии	Акушеры-гинекологи	Июнь	Самара
ЛОР, аллергология	Оториноларингологи, иммунологи, терапевты, семейные врачи	18–19 июня	Сочи
Семейная медицина / терапия	Терапевты, семейные врачи, педиатры, терапевты, фармакологи	20–21 июня	Сочи
Актуальные вопросы гастроэнтерологии	Гастроэнтерологи, терапевты, семейные врачи	23 июня	Сочи
I Российско-Балканская конференция по кардиогastroэнтерологии	Гастроэнтерологи, кардиологи, семейные врачи, онкологи	Конец июня – начало июля	Иркутск

Подробную информацию о конференциях можно получить в отделе региональных конференций компании «Медфорум» по телефонам: (495) 234-07-34, 8 (916) 654-77-40; e-mail: forum@webmed.ru

МЕДФОРУМ



НИИ
ревматологии
РАМН, Москва

Результаты многоцентрового годового исследования препарата Дьюралан

Д. м. н., проф. Л.И. АЛЕКСЕЕВА, к. м. н. Е.П. ШАРАПОВА,
к. м. н. Е.М. ЗАЙЦЕВА, Н.Г. КАШЕВАРОВА, к. м. н. Е.С. ЦВЕТКОВА,
д. м. н. И.В. МЕНЬШИКОВА, к. м. н. Е.И. ШМИДТ,
д. м. н., проф. Л.Н. ДЕНИСОВ

В течение 40 лет для симптоматического лечения остеоартроза используются препараты гиалуроновой кислоты, эффективность которых доказана в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). В статье дается характеристика препарата Дьюралан, получаемого методом NASHA™. Приводятся данные зарубежных РКИ, а также результаты российского многоцентрового двенадцатимесячного исследования эффективности и безопасности Дьюралана у больных с первичным остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов (НИИ ревматологии РАМН, ГКБ № 1 г. Москвы, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова). Исследование с участием 45 больных с коксартрозом и гонартрозом показало: однократное введение Дьюралана достоверно уменьшает боль, утреннюю скованность и улучшает функциональную активность суставов на протяжении 12 месяцев. Препарат обладает прекрасной переносимостью, нежелательных явлений, связанных с инъекциями Дьюралана, не наблюдалось.

Остеоартроз (ОА) – самое распространенное заболевание опорно-двигательного аппарата, которое приводит к потере трудоспособности и невозможности самообслуживания, особенно у пожилых людей. Среди всех пациен-

тов с заболеваниями суставов большие ОА составляют около 80% [1]. Наиболее часто у них поражаются нагрузочные суставы: коленные (около 10% населения старше 55 лет) и тазобедренные. По данным Kim M. Jordan и соавт., частота артропластиче-

ских операций среди пациентов старше 65 лет, страдающих гонартрозом, составляет в среднем 0,5–0,7 на 1000 человек в год [2].

Одним из основных звеньев патогенеза ОА является деструкция суставного хряща, который представляет собой специализированную ткань, состоящую из матрикса и погруженных в него хондроцитов. Последние продуцируют наиболее важные компоненты хрящевого матрикса – протеогликаны и макромолекулы коллагена различных типов (в основном II типа), а также металлопротеиназы – энзимы, которые катализируют деградацию коллагена и протеогликанов. В норме анаболические и катаболические процессы находятся в сбалансированном состоянии, при ОА этот баланс нарушается. В результате снижается синтез протеогликанов, коллагена II типа и повышается синтез коллагена I, III, X типов. Активация хондроцитов приводит, с одной стороны, к ухудшению синтеза полноценных компонентов матрикса хряща, а с другой стороны, – к повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза



опухоли-а), циклооксигеназы 2, оксида азота, которые принимают участие в процессе деградации хряща [3].

Попадая в синовиальную жидкость, продукты деградации хряща, имеющие антигенные свойства, провоцируют развитие синовита. Синовиальное воспаление приводит к нарушению обменных процессов в синовиоцитах, в результате чего страдает образование синовиальной жидкости и эндогенной гиалуроновой кислоты (ГК). Кроме этого, медиаторы воспаления, продуцируемые синовиальными клетками, способствуют повышению проницаемости сосудов и усиленной трансфузии плазмы в синовиальную жидкость, что ведет к уменьшению концентрации ГК, снижению вязкоэластических и лубрикантных свойств синовиальной жидкости и нарушению ее защитной функции [4]. Таким образом, сущность патологических процессов, происходящих при ОА, заключается не только в структурных и метаболических нарушениях в суставном хряще, но и в изменении характера синовиальной жидкости [5]. В норме синовиальная мембрана регулирует объем и состав синовиальной жидкости, обеспечивает хондроциты питательными веществами, участвует в уничтожении клеток и молекул, инициирующих воспаление. ГК присутствует в межклеточном матриксе практически любой ткани организма человека и является основным компонентом соединительной ткани (рис. 1). По химической структуре ГК представляет собой гетерополисахарид (глюкозаминогликан), мономером которого является дисахарид, состоящий из D-глюкуронила и D-N-ацетилглюкозамина, соединенных между собой гликозидными мостиками (до 25 000 дисахаридов в одной линейной молекуле). Эта длинная неразветвленная цепочка дисахаридов образует ось гигантской молекулы протеогликана, который, наряду с коллагеном, является основным биополимером соединительной

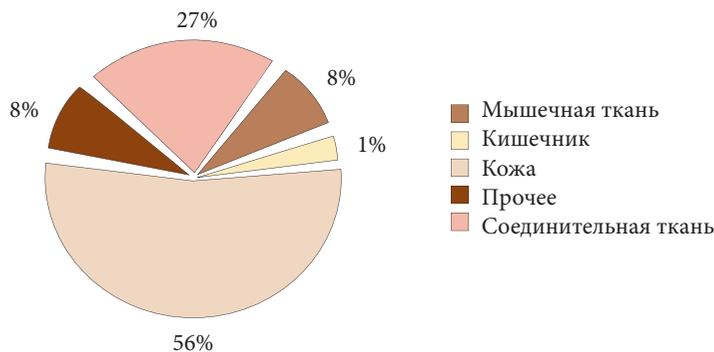


Рис. 1. Распределение гиалуроновой кислоты в тканях организма человека

ткани и, в частности, суставного хряща. Уникальные вязкоэластические свойства синовиальной жидкости обеспечивают макромолекулы ГК, которая секретируется синовиальной оболочкой в полость сустава.

ГК играет важную роль в поддержании гомеостаза здорового сустава на разных уровнях:

- макрогомеостаз (реология) – ГК ответственна за вязкоэластические свойства синовиальной жидкости;
- мини-гомеостаз (свойства самой синовиальной жидкости): регуляция лимфообращения, обеспечение диффузии питательных веществ и продуктов обмена;
- микрогомеостаз (химические свойства): удаление свободных радикалов, защита хондроцитов и синовиоцитов от воздействия катаболических энзимов, химических веществ и токсинов, стабилизация клеточных мембран, десенсибилизация чувствительных рецепторов, саморегулирующаяся среда для нормального синтеза ГК [6].

У здорового человека молекулярный вес ГК синовиальной жидкости равен 3500–5000 кДа. В коленном суставе содержится около 2 мл синовиальной жидкости, и концентрация ГК в ней составляет от 2,5 до 4 мг/мл. Поддержание оптимальных концентраций ГК в синовиальной жидкости предотвращает потерю протеогликанов суставным матриксом, а также инвазию активированных макрофагов в полость сустава.

У больных ОА наблюдается снижение концентрации ГК в синовиальной жидкости в 2–3 раза по сравнению со здоровыми людьми и уменьшение размера молекул ГК, что способствует ускорению ее диализа через синовиальную оболочку, уменьшению вязкости синовиальной жидкости, нарушению ее функций и как следствие – разруше-

Препарат Дьюралан применяется в клинической практике с 2002 г. Состоит из полученной биосинтетическим способом (метод NASHA™) стабилизированной гиалуроновой кислоты, к которой в качестве буфера добавлен нейтральный физиологический раствор хлористого натрия. Препарат представляет собой стерильный прозрачный вязкоэластичный гель, поставляемый в стеклянных шприцах объемом 3 мл.

нию хряща [7]. Помимо этого, в экспериментах на животных было продемонстрировано: при хроническом воспалении в суставе провоспалительные цитокины, в частности интерлейкин-1, стимулируют экспрессию



гиалуронан-синтетазы, вызывающей, в свою очередь, фрагментацию ГК, что тоже влияет на прогрессирование деструктивных изменений хряща.

Эти данные послужили предпосылкой для использования в терапии ОА препаратов на основе ГК (ее натриевой соли). Механизм действия экзогенной ГК в суставе недостаточно ясен. ГК обеспечивает восстановление вязкоэластических свойств синовиальной жидкости, причем клинический эффект сохраняется в течение нескольких месяцев, несмотря на то что время нахождения введенного препарата в суставной полости составляет от

Большое число исследований, проведенных *in vitro* и *in vivo*, показали: ГК способна индуцировать агрегацию и синтез протеогликанов, модулировать воспалительный ответ, уменьшать хемотаксис и обезвреживать действие свободных радикалов кислорода. Помимо этого, ГК ингибирует высвобождение арахидоновой кислоты из фибробластов человека и продукцию простагландина E2 [9–15].

Первые препараты ГК для лечения больных ОА появились в 70-е гг. XX века, в конце 1980-х гг. они стали широко применяться в Японии, Италии, затем в Канаде. В 1998 г. применение гиалуроновых для внутрисуставного введения при ОА было одобрено FDA в США. В 2000 г. препараты ГК были включены в рекомендации по лечению ОА крупных суставов [16, 17].

Эффективность и безопасность препаратов ГК показана во многих плацебо-контролируемых исследованиях. Так, в Кохрановском систематическом обзоре (2006), который включал 76 клинических исследований, отмечено достоверно значимое улучшение при введении ГК по сравнению с плацебо по основным показателям эффективности лечения (боль в покое и при нагрузке – по визуальной аналоговой шкале, индексы WOMAC, Леке-на) [18]. Было также показано, что ГК оказывает более продолжительный эффект по сравнению с кортикостероидами. В отличие от них длительность эффекта у большинства пациентов после окончания курса введения препаратов ГК составляла от 4 месяцев до 1 года, в то время как эффект от внутрисуставного введения кортикостероидов – не более 4 недель.

Клиническая эффективность ГК доказана в метаанализе, включавшем 20 РКИ у пациентов с ОА коленных суставов [19]. Chen-Ti Wang и соавт. было подчеркнута, что ГК способна положительно влиять на симптомы заболевания (боль в покое, при движении) и

функцию сустава при относительно малом риске развития побочных реакций. Однако авторы отметили: результаты зависят от методического уровня проводимых исследований и многих других факторов, например, от возраста участвовавших в исследовании пациентов. Так, у больных старше 65 лет эффект от введения ГК менее выражен, зависит от стадии заболевания, применения дополнительной терапии во время исследования и т. п. Обобщив данные экспериментальных и клинических исследований применения различных препаратов ГК, Victor M. Goldberg и Joseph A. Buckwalter (2005) сделали заключение о наличии у них структурно-модифицирующих свойств, которые влияют на течение заболевания, однако механизмы действия до сих пор остаются невыясненными [20].

Вместе с тем в некоторых работах было показано, что эффект от введения препаратов ГК практически идентичен эффекту от введения плацебо как в кратковременных исследованиях, длительностью до 26 недель [21], так и в более длительных – до 52 недель и более [22].

Тем не менее систематический обзор 5 метаанализов продемонстрировал: низко- и высокомолекулярные препараты ГК эффективно уменьшают симптомы ОА коленных суставов, такие как боль, припухлость и скованность [23].

В настоящее время применяется множество препаратов ГК с различной молекулярной массой, которые получают различными способами, например, методом экстракции, чаще из петушиных гребешков, методом бактериальной ферментации NASHA™ (Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid). Этот метод используется при производстве препарата Дьюралан, который применяется в клинической практике с 2002 г. и состоит из полусинтетическим способом стабилизированной ГК, к которой в качестве буфера добавлен ней-

В организме Дьюралан распадается тем же путем, что и эндогенная гиалуроновая кислота. За счет наличия «легких» поперечных связей гиалуроновая кислота лучше стабилизирована, обладает высокой биосовместимостью. Высокая степень чистоты препарата неживотного происхождения делает его безопасным для пациентов, поскольку риск аллергических реакций на животный белок исключен. Дьюралан имеет длительный период полувыведения – 4 недели, период действия в суставе продолжается от 6 до 12 месяцев.

нескольких часов до нескольких дней. Можно предположить, что существуют и другие механизмы действия ГК, например, восстановление эластических свойств обусловлено противовоспалительным действием вводимых в сустав препаратов ГК, а также их возможностью стимулировать синтез эндогенной ГК [8].

Одна инъекция для активной жизни без боли

- Восстановит гибкость и подвижность суставов
- Альтернатива лекарственным препаратам (НВПС)
- Стабилизированная гиалуроновая кислота (NASHA – Non Animal Stabilized Healuronic Acid) – доказанная эффективность и безопасность

За дополнительной информацией обращайтесь



Эксклюзивный дистрибьютор в РФ
(495) 78-585-78
www.durolan.ru



Таблица 1. Клиническая характеристика больных остеоартрозом крупных суставов

	Гонартроз (n = 21)	Коксартроз (n = 24)	p
Пол	Ж (n = 19), М (n = 2)	Ж (n = 16), М (n = 8)	
Возраст (годы)	62,0 ± 8,8	58,4 ± 6,7	p > 0,05
Длительность болезни (годы)	11,3 ± 5,4	4,0 ± 4,1	
Средний вес (кг)	78,8 ± 11,8	81,9 ± 14,1	p > 0,05
Средний рост (см)	160,7 ± 7,2	164,1 ± 5,4	p > 0,05
Средний ИМТ (кг/м ²)	33 ± 4,4	29,0 ± 5,3	p > 0,05
Интенсивность боли по ВАШ (мм)	51,0	53,0	p > 0,05
Стадия ОА:			
I	0	1 (4,2%)	
II	13 (62%)	14 (59,3%)	p > 0,05
III	8 (38%)	9 (37,5%)	

тральный физиологический раствор хлористого натрия. Препарат представляет собой стерильный прозрачный, вязкоэластичный гель, поставляемый в стеклянных шприцах объемом 3 мл. В организме Дьюралан распадается тем же путем, что и эндогенная ГК. За счет наличия «легких» поперечных связей ГК лучше стабилизирована, обладает высокой биосовместимостью. Высокая степень чистоты препарата неживотного происхождения делает его безопасным для пациентов, поскольку риск аллергических реакций на животный белок исключен. Дьюралан имеет длительный период полувыведения – 4 недели, период действия в суставе продолжается от 6 до 12 месяцев. NASHA-гель обладает максимально высокой концентрацией ГК. Препарат вводится однократно в сустав, что снижает риск развития инфицирования, связанный с многократными инъекциями.

В сравнительном плацебо-контролируемом исследовании, в которое были включены 347 пациентов с ОА коленных суставов, изучались эффективность и безопасность однократного введения

Дьюралана по сравнению с плацебо [24]. Положительным ответом считалось снижение боли минимум на 40% от исходного уровня по шкале WOMAC. Через 6 недель после введения препарата снижение боли было отмечено у 47,4% больных по сравнению с 20,4% в группе плацебо (p < 0,01).

Эффективность и безопасность Дьюралана при ОА коленного сустава была показана в открытом многоцентровом исследовании в 5 центрах в Швеции [25]. 103 пациентам с гонартрозом (128 коленных суставов), средний возраст 50 лет, вводился Дьюралан 3 мл / 60 мг. Продолжительность наблюдения составила 3 месяца. Повторное введение препарата было проведено 53 пациентам (72 коленных сустава). Результаты исследования показали статистически значимое снижение боли после двух инъекций (p < 0,0001). 80% пациентов оценили эффект лечения как «хороший» и «очень хороший» уже после первой инъекции. Побочные реакции в виде локального припухания и легких болей в коленном суставе наблюдались в 5,5% случаев после первой инъекции и в 4,2% случаев после второй.

Клиническая эффективность Дьюралана была доказана также при ОА тазобедренных суставов в пилотном исследовании, проведенном у 31 пациента [26]. Исходно был зарегистрирован уровень боли не менее 7 по WOMAC, в анамнезе – выраженные боли на протяжении 3 предшествующих месяцев. Положительный ответ оценивался как снижение показателей боли по шкале WOMAC не менее чем на 5 пунктов (40%). Через 3 месяца после внутрисуставного введения Дьюралана у больных отмечалось статистически значимое уменьшение боли, скованности и улучшение функционального состояния суставов. Значительно уменьшилось количество пациентов, оценивавших свое состояние как «плохое» и «очень плохое» (55% в начале исследования и 16% через 3 месяца, p < 0,0001). Через 6–11 месяцев были обследованы 18 больных, у которых был зарегистрирован положительный ответ на терапию. Они жаловались на некоторое усиление болей, что свидетельствует о необходимости регулярных инъекций 1 раз в 6 месяцев. Единственный побочный эффект –



усиление боли и скованности в первые дни после инъекции – был отмечен у 9 из 31 пациента.

Ретроспективный анализ результатов ряда РКИ показал: предикторами эффективности лечения можно считать возраст больного не старше 65 лет, отсутствие выпота в суставе на момент начала лечения и наличие II/III стадии ОА, по данным рентгенологического исследования.

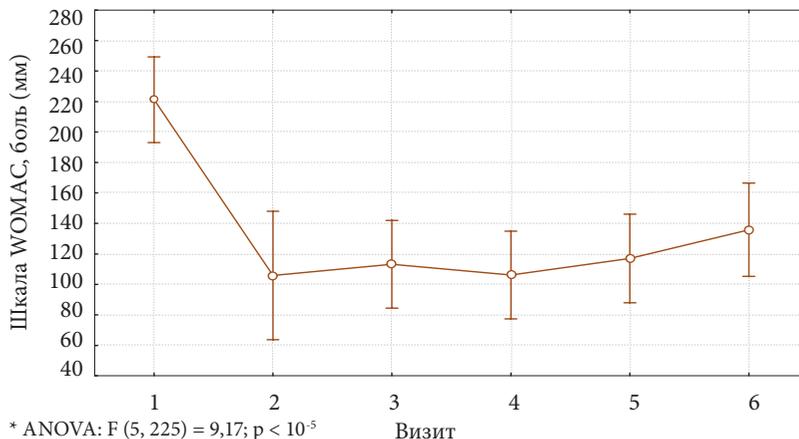
Мы провели многоцентровое открытое двенадцатимесячное исследование эффективности и безопасности препарата Дьюралан у больных с первичным ОА коленных и тазобедренных суставов (НИИ ревматологии РАМН, ГКБ № 1 г. Москвы, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова).

В исследовании участвовали 45 больных обоего пола (35 женщин и 10 мужчин) с ОА коленных и тазобедренных суставов I, II и III стадий по Kellgren-Lawrence, удовлетворяющих критериям Американской коллегии ревматологов, в возрасте 45–70 лет (средний возраст – $60,2 \pm 7,4$ лет). Боль при ходьбе соответствовала 40 мм и более по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); больные регулярно принимали НПВП в течение 30 дней в предшествующие 3 месяца. Информированное согласие пациентов на участие в исследовании было получено.

Критериями исключения были наличие синовитов, остеонекроз суставных поверхностей, внутрисуставное введение любых препаратов в течение предшествующих 6 недель, варусная/вальгусная установка сустава (более 15 градусов), терапия медленнодействующими препаратами для лечения ОА в течение предшествующих 4 месяцев, операции на целевом суставе в анамнезе. Дьюралан вводился однократно в коленный сустав 21 больному (2 мужчин, 19 женщин), в тазобедренный – 24 пациентам (8 мужчин, 16 женщин). Длительность наблюдения составила 12 месяцев, больные осматривались спустя 2, 4, 12, 24 и 48 недель после введения препарата.

Гипотеза отсутствия динамики

95-процентный доверительный интервал среднего

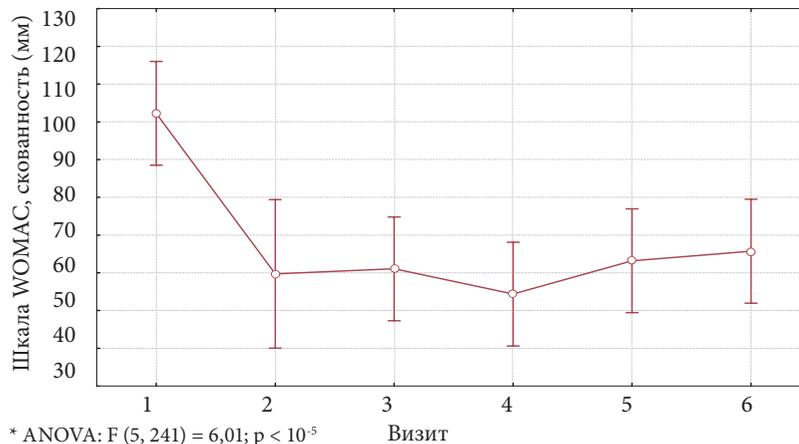


* ANOVA: F (5, 225) = 9,17; p < 10⁻⁵

Рис. 2. Динамика значений шкалы боли WOMAC в ИТТ популяции*

Гипотеза отсутствия динамики

95-процентный доверительный интервал среднего

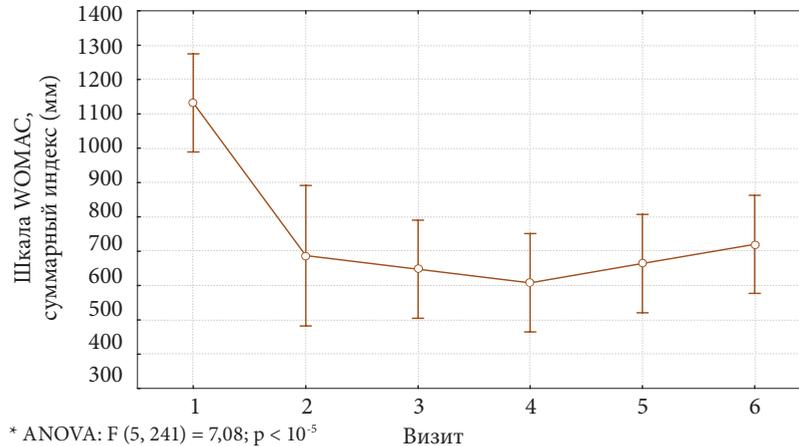


* ANOVA: F (5, 241) = 6,01; p < 10⁻⁵

Рис. 3. Динамика значений шкалы скованности WOMAC в ИТТ популяции*

Гипотеза отсутствия динамики

95-процентный доверительный интервал среднего



* ANOVA: F (5, 241) = 7,08; p < 10⁻⁵

Рис. 4. Динамика суммарного значения индекса WOMAC в ИТТ популяции*

Отсутствие различий в динамике между группами

95-процентный доверительный интервал среднего

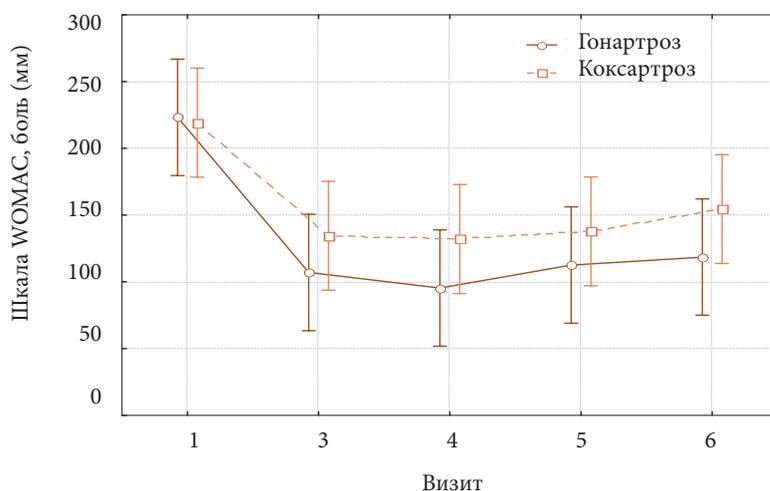


Рис. 5. Динамика значений шкалы боли WOMAC у больных гонартрозом и коксартрозом*

* Двухфакторный ANOVA: $F(4, 215) = 30; p = 87$

Отсутствие различий между группами

95-процентный доверительный интервал среднего

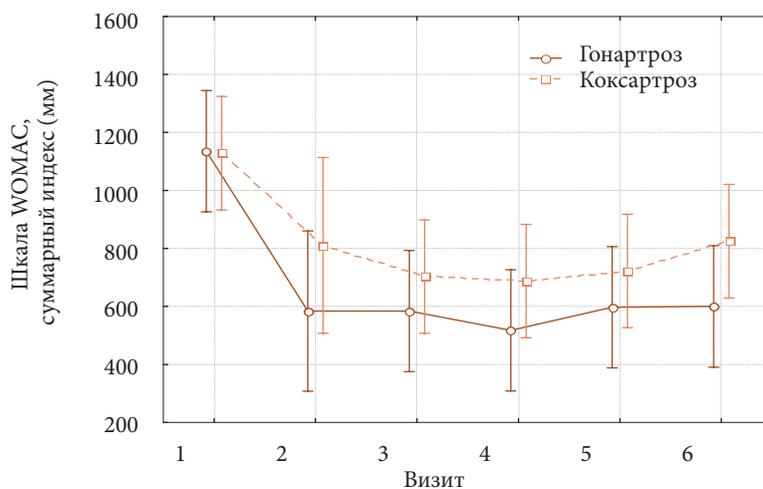


Рис. 6. Динамика суммарного значения индекса WOMAC у больных гонартрозом и коксартрозом*

* Двухфакторный ANOVA: $F(5, 235) = 32; p = 90$

Оценка эффективности лечения проводилась по первичной конечной точке – изменение боли в целевом суставе по ВАШ – и по вторичным конечным точкам: динамика суммарного индекса WOMAC, динамика боли, скованности и функциональной активности по WOMAC, изменение суточной потребности в НПВП и общая оценка эффективности лечения больным и врачом (значительное улучшение, улучшение, отсутствие эффекта, ухудшение). Нежелательные явления (НЯ) регистрировались на каждом визите.

Больные с коксартрозом и гонартрозом, включенные в исследование, были сопоставимы по возрасту, давности болезни, индексу массы тела (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$) и боли по ВАШ (табл. 1).

У 34 больных имелись различные сопутствующие заболевания, чаще всего определялась артериальная гипертензия – у 29 (64%) человек, ИБС – у 7 (15,5%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки – у 2 (4,4%) больных, сахарный диабет – у 5 (11,0%).

Из 45 больных завершили исследование 38 (84%), выбыло 7 пациентов с коксартрозом, 4 больных не явились на последний визит, 1 больному произведено эндопротезирование, у 2 пациентов наблюдались нежелательные явления, не связанные с приемом препарата (инфаркт миокарда через 3 и 9 месяцев после введения Дьюралана).

Уже через 2 недели после введения Дьюралана у больных наблюдалось статистически значимое уменьшение боли, которое сохранялось на протяжении 12 месяцев (рис. 2). При оценке

Таблица 2. Изменение режима приема НПВП

НПВП (на протяжении исследования)	Количество больных (%)
Отмена НПВП	28
Уменьшение дозы НПВП	11
Присоединение НПВП	4
Стабильная доза НПВП	56



Закончили исследование 38 больных, выбыли 7 больных

Причина выбывания	Количество больных (чел.)
ИБС	2
Эндопротезирование	1
Ухудшение остеоартроза	1
Неявка на последний визит	3

Таблица 3. Переносимость Дьюралана при остеоартрозе крупных суставов

Локальных нежелательных явлений при введении Дьюралана не отмечено

Гонартроз:
оценка эффективности
терапии по визитам

Коксартроз:
оценка эффективности
терапии по визитам

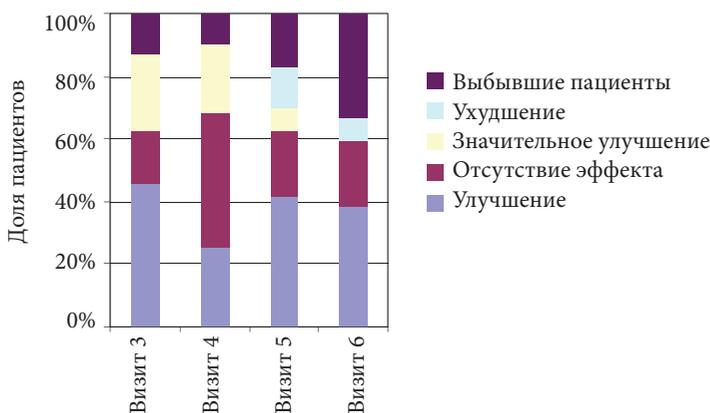
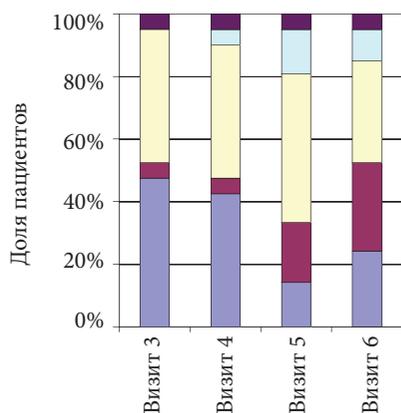


Рис. 7. Оценка эффективности лечения, проводимая врачом и пациентом

симптома скованности были получены аналогичные результаты (рис. 3). Анализ функционального состояния суставов и суммарного индекса WOMAC (рис. 4) также показал достоверное улучшение, начиная со 2-й недели после введения препарата, которое сохранялось на протяжении всего периода наблюдения.

При анализе динамики показателей боли, скованности, функционального состояния суставов и суммарного индекса WOMAC в зависимости от локализации ОА получены сходные результаты, статистических различий между группами не было (рис. 5, 6). Однако следует отметить более быстрое, хотя и не достоверное, уменьшение боли и скованности, а также улучшение функции суставов в группе больных гонартрозом по сравнению с коксартрозом.

Оценки эффективности лечения, проводимые пациентом

и врачом, практически не отличались друг от друга. При анализе суммарной эффективности в течение 12 месяцев после однократного введения Дьюралана, улучшение или значительное улучшение было отмечено у 73,5% больных с гонартрозом и у 55,3% больных с коксартрозом (рис. 7).

Снижение выраженности основных симптомов ОА позволило постепенно уменьшить потребность в НПВП у больных в обеих группах (табл. 2). Через 3 месяца наблюдения суточная потребность в НПВП сократилась более чем у 65% больных, а к концу исследования – у 40,5% пациентов, 28% больных смогли полностью отказаться от приема НПВП.

Нежелательных явлений (НЯ), связанных с введением Дьюралана в тазобедренные и коленные суставы, не наблюдалось (табл. 3).

Таким образом, Дьюралан является эффективным и безопас-

ным препаратом для лечения ОА коленных и тазобедренных суставов. Препарат обладает прекрасной переносимостью. Однократное введение Дьюралана достоверно уменьшает боль, утреннюю скованность и улуч-

Дьюралан является эффективным и безопасным препаратом для лечения ОА коленных и тазобедренных суставов. Препарат обладает прекрасной переносимостью. Однократное введение Дьюралана достоверно уменьшает боль, утреннюю скованность и улучшает функциональную активность суставов на протяжении 12 месяцев.

шает функциональную активность суставов на протяжении 12 месяцев. ☺

← Литература С. 92



ФГУ ЦИТО
им. Н.Н. Приорова
Клиника
эндопротезирования
суставов;
РУДН,
кафедра
травматологии и
ортопедии^[1]
ГУ МОНИКИ им.
М.Ф. Владимирского^[2]

Эффективность и безопасность лечения остеоартроза коленного сустава Нолтрексом – полимером с перекрестными связями

Д. м. н., проф. Н.В. ЗАГОРОДНИЙ^[1], к. м. н. В.В. ЗАР^[2]

Целью исследования было подтверждение эффективности и безопасности внутрисуставного введения нового 100-процентно синтетического полимерного материала (Нолтрекс™), обладающего антибактериальными свойствами и обеспечивающего продолжительный эффект. Многоцентровое (3 клинических центра на территории РФ), проспективное, рандомизированное, слепое контролируемое исследование проводилось на взрослых пациентах (n = 527) с остеоартрозом коленного сустава с симптоматически явным течением на протяжении 104 недель. Препарат назначался курсом из трех еженедельных инъекций по 2,5 мл. Выраженные положительные результаты лечения были достигнуты в группах с первой, второй и третьей стадиями заболевания. Продолжительность эффекта составила более 52 недель, что существенно дольше, чем у гиалуроновых препаратов. Исследование показало: Нолтрекс™ как препарат, основанный не на гиалуроновой кислоте, а на трехмерном имеющем перекрестные связи полимере, может успешно применяться для лечения ОА коленного сустава. Безопасность препарата также была подтверждена.

В наши дни остеоартроз – самый распространенный диагноз большинства пациентов любой ортопедической клиники. Доказано, что остеоартрозом страдают от 6,4 до 12% людей в популяции, и этот показатель продолжает расти. По частоте случаи инвалидности, обусловленные остеоартрозом, занимают первое место среди других ортопедических заболеваний. Артрозом

страдают более 50% людей старше 60 лет. Социальная значимость заболевания определяет необходимость срочной разработки новых эффективных методов лечения и профилактики артроза.

Сегодня существуют три наиболее популярных метода лечения остеоартроза (ОА) коленного сустава: внутрисуставные гиалуроновые инъекции для вискоасплементации синовиальной жид-

кости; пероральный прием глюкозамина, хондроитина или комбинированного препарата; артроскопический лаваж или дебридмент (хирургическая обработка). В наши дни внутрисуставные гиалуроновые (IA-HA) инъекции являются всемирно признанным методом лечения остеоартроза (ОА). Курс лечения при этом состоит из серии еженедельных внутрисуставных инъекций (от одной до пяти). Вводят вязкоэластичный раствор препаратов гиалуроновой кислоты или ее производных. Считается, что такой механизм лечения влияет на возможность приостановки дегенерации суставного хряща, позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов благодаря уменьшению болевого синдрома. Последнее имеет большое значение для больных на ранней стадии артроза, как, впрочем, и для пациентов, которым по разным причинам следует воздержаться от распространенного радикального лечения – полного замещения (протезирования) сустава. Этот метод лечения не требует специальных условий и доступен для врачей общей практики.

В последнее время эффективность лечения ОА коленного сустава путем внутрисуставных инъекций препаратами гиалуроновой кислоты стала подвергаться критике. В аналитической публикации «Восполнение вязкости в лечении остеоартроза коленного сустава»[1], в которой по ме-



тодологии Кокрановских обзоров (Cochrane Stroke Review Group) были проанализированы 63 исследования. Авторы сделали вывод: эффективность данного вида лечения доказана только для терапии в течение 13 недель. В Наглядном отчете / оценке технических решений № 157 «Лечение первичного и вторичного остеоартроза коленного сустава» [2], подготовленном для Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания Министерства здравоохранения и социального обеспечения США, авторы проанализировали результаты трех типов терапии ОА коленного сустава: внутрисуставные гиалуроновые восполняющие вязкость инъекции (42 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ), 1 работа объединяла результаты 6 метаанализов); пероральный глюкозамин, хондроитин или комбинированный препарат (21 РКИ, 16 работ объединяли результаты 6 метаанализов); артроскопический лаваж или дебридмент (хирургическая обработка) (23 публикации по данной теме). В обзоре было показано: все три вида терапии широко применяются в лечении ОА коленного сустава, однако данные даже тех исследований, где были продемонстрированы самые высокие показатели результатов лечения, не позволяют говорить об однозначной клинической эффективности этих видов терапии. «Неопределенность в отношении клинической эффективности может быть решена только путем проведения строгих, многоцентровых РКИ. Учитывая также социальную значимость проблемы остеоартроза коленного сустава, высокий приоритет получает разработка новых подходов к профилактике и лечению этого заболевания», – утверждают Дэвид Самсон (David J. Samson) и соавт. [2].

В настоящее время на рынке существует большое количество препаратов гиалуроновой кислоты (НА) для вискозаплементации. Перечислим некоторые из них: Гиалган (Hyalgan) (Fidia SpA, Падуя, Италия), Супарц (Supartz) (кор-

порация Seikagaku, Токио, Япония), Ортовиск (Orthovisc) (Anika Therapeutics, Woburn, штат Массачусетс, США), Синвиск (Synvisc) (Genzyme Corporation, Кембридж, штат Массачусетс, США). Из доступных в США внутрисуставных препаратов гиалуроновой кислоты четыре производятся из куриных гребней, а значит, требуют проведения очистки от антигенных включений тканей птицы, которые могут вызвать воспалительную или иммунологическую реакцию [3]. Результаты, полученные при оценке эффективности инъекций гиалуроновой кислоты в сравнении с физиологическим раствором в течение 3 месяцев, продемонстрировали статистически значимые отличия при введении того или иного препарата (показатели эффективности варьировали в зависимости от дизайна исследования) [4–7].

Цель исследования

Главной целью настоящего исследования является подтверждение эффективности и безопасности внутрисуставного введения нового 100-процентно синтетического полимерного материала (Нолтрекс™), обладающего антибактериальными свойствами и обеспечивающего продолжительный эффект. Наше исследование было начато в 2002 г., когда препарат дебютировал на российском рынке. В настоящее время продукт одобрен к использованию в ЕС и в других странах мира.

Нолтрекс™ – гель с высокой вязкостью, представляющий собой трехмерный биополимер уникальной структуры на водной основе с ионами серебра. Нолтрекс™ – полностью синтетический материал, имеющий вязкоэластические свойства, характерные для синовиальной жидкости. Он не содержит веществ животного происхождения, имеет антибактериальное действие.

Методы

Настоящая работа представляет собой многоцентровое, проспективное, рандомизированное, сле-

пое контролируемое исследование, проведенное на взрослых пациентах с остеоартрозом коленного сустава с симптоматически явным течением. Индекс рандомизации генерировался при помощи компьютера и централизованно назначался каждому образцу. Код рандомизации был доступен только спонсору исследования и был скрыт от клинических центров. Рандомизация была блочной, в группы по 4 пациента. Согласно методике проведения слепого исследования (слепая оценка) врачи, проводившие оценку, были отделены от врачей, выполнявших инъекции. Все связанные с исследованием истории болезни содержали только рандомизационный номер.

Препарат назначался курсом из трех еженедельных инъекций по 2,5 мл. Перед каждой инъекцией синовиальная жидкость откачивалась из коленного сустава. После каждой инъекции пациентам был рекомендован отдых в течение 24 часов, что согласуется с инструкциями по применению большинства внутрисуставных гиалуроновых препаратов. Оценка проводилась при скрининге, на этапе начала исследования (до первой инъекции) и через 3, 6, 9, 12, 18 и 24 месяца после начала инъекций. Для обезболивания позволялось использовать только ацетаминофен (до 4 г в день) с подсчетом количества таблеток. Во время проведения исследования были запрещены нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и другие неанальгетические обезболивающие, а пациенты, принимавшие такие лекарства, исключались из исследования с момента использования лекарства. Исследование было проведено в соответствии с руководством «Надлежащая клиническая практика» (Guideline for Good Clinical Practice) – документом организации «Международная конференция по гармонизации» (МКГ) (редакция 1996 г., с внесенными в сентябре 1997 г. поправками) и в соответствии с Хельсинской декларацией



Рис. 1. Движение пациентов

Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве испытуемого» (1964).

Пациенты

В исследовании приняли участие пациенты из 3 клинических центров на территории России. Протокол исследования и форма информированного согласия были одобрены ответственными этическими комитетами. Участие в исследовании было открыто для пациентов обоих полов в возрасте 50–80 лет с подтвержденным ОА одного или обоих коленных суставов. Дата установления диагноза ОА и дата постановки рентгенологического диагноза для изучаемого коленного сустава и другого колена были записаны в индивидуальную регистрационную карту на этапе начала (исходное состояние) исследования. У пациентов с двухсторонним ОА коленного сустава, дававший более выраженную симптоматику, утверждался в качестве изучаемого. Решение об этом выносилось исследователем

во время скрининга на основе клинической картины. Применялись следующие критерии включения:

- клинические признаки хронического идиопатического ОА изучаемого коленного сустава в соответствии с критериями Альтмана (Altman);
- рентгенологически верифицированный ОА изучаемого коленного сустава в I–IV стадии в соответствии с модифицированной системой стадийности Келлгрена (Kellgren) и Лоуренса (Lawrence) (стадия I определяется, когда появляются остеофиты и имеется небольшое сужение полости сустава; диагноз «стадия II» ставится, когда имеются явно выраженные остеофиты с сохраненной полостью сустава; стадия III определяется, когда наличие явно выраженных остеофитов сочетается с умеренным сужением полости сустава; стадия IV выявляется при явно выраженных остеофитах с умеренной истертостью кости [8]);
- симптомы со стороны изучаемого колена в течение как минимум 1 года;
- готовность прекратить любое другое лечение ОА, за исключением анальгина;
- наличие болей в колене от умеренных до сильных в соответствии с субъективной аналоговой шкалой оценки боли в баллах от 1 до 3 (в шкале «0» соответствовал отсутствию боли, 3 балла означали самую сильную боль). Опросник включал четыре вопроса о боли во время 1) ходьбы по плоской поверхности, 2) ходьбы вверх и вниз по лестнице, 3) отдыха в ночное время, 4) в положении стоя. По ответам на четыре вопроса о болях вычислялось среднее значение.

Из исследования исключались пациенты в случае вторичного ОА, возникшего из-за травмы коленного сустава, ревматоидного артрита, наличия в анамнезе инфекционного поражения сустава, дерматологических нарушений или кожных инфекций вбли-

зи изучаемого колена, остеонекроза, хронической активной фибромиалгии, любых воспалительных или метаболических артритов, гиперчувствительности к анальгину или полиакриламиду. Исключались также пациенты, имевшие гиалуроновые инъекции в изучаемый коленный сустав в пределах 6 месяцев до и после скрининга, инъекции кортикостероидов, хирургические или артроскопические вмешательства на изучаемом колене в течение 3 месяцев до и после скрининга.

Результаты измерений

По результатам измерений основная эффективность внутрисуставного введения Нолтрекс™ оценивалась по изменению среднего значения баллов в четырехбалльной шкале боли. Для получения общей оценки эффективности терапии пациента просили ответить на вопрос «Удовлетворены ли вы результатами инъекций?» и ранжировали его ответ по четырехбалльной порядковой шкале: 1) не удовлетворен, 2) слабо удовлетворен, 3) удовлетворен или 4) очень доволен. Это обеспечило возможность измерить основные результаты по болевым ощущениям, а также получить общую оценку согласно рекомендациям Международного общества по изучению остеоартроза (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) для клинических испытаний по ОА [9, 10].

Безопасность оценивалась путем сбора данных по нежелательным явлениям при каждом визите пациентов для обследования или при сообщении пациентами о возникновении нежелательных явлений. Таковыми считались любые внезапно появившиеся признаки или симптомы безотносительно наличия или отсутствия связи с изучаемым лечением. Серьезное нежелательное явление определялось в случае, если оно

- было фатальным;
- было угрожающим жизни;
- приводило к постоянной или значительной нетрудоспособности/инвалидности;



- требовало госпитализации или продолжения лечения в стационаре;
- являлось врожденной аномалией или пороком развития.

Нежелательные явления были закодированы с использованием терминологии MedDRA (Медицинский словарь регуляторной деятельности) с выполнением кодировки до прекращения слепого контроля в исследовании. Биохимические анализы крови и гематологические показатели пациентов были оценены в начале и в конце исследования, основные показатели состояния организма отслеживались в течение 30 мин после каждой инъекции.

Статистические методы

Анализ проводился на популяции ИТТ (intent-to-treat, подлежащая лечению популяция), определенной как группа из всех пациентов, прошедших рандомизацию по лечению и получивших как минимум одну инъекцию. Все представленные данные относятся к ИТТ/последнему наблюдению, проведенному до основного процесса. Пациенты, принимавшие запрещенные обезболивающие во время испытания, были рассмотрены для исключения из исследования от момента использования лекарства. На начальном этапе (исходной линии) исследования демографические данные и анамнез болезни пациента были рассмотрены для сопоставления с терапевтической группой при помощи дисперсионного анализа (ANOVA) (для непрерывных переменных) и при помощи теста Кохрана-Мантеля-Гензеля (Cochran-Mantel-Haenszel test) с центральной стратификацией (для категориальных переменных).

Результаты измерений основной эффективности по исследованию заключались в улучшении балльной оценки по шкале боли от начального этапа (исходной линии) исследования (0-я неделя) к сроку последнего визита пациента (104-я неделя). Оценка в 0,3, которая была меньше минимального клинически значимого раз-

личия (0,36–0,4831), была выбрана критерием не меньшей эффективности (по сравнению с контролем). Пациенты с балльной оценкой < 1,0 были определены как «свободные от симптомов», поскольку значение 0–1,0 на дополнительной шкале боли по сути соответствуют «нулевой» оценке по дополнительной шкале боли Ликерта (Likert WOMAC) [11]. Полные общие оценки пациентов рассчитывались в конце исследования, анализ проводился с использованием парного теста Вилкоксона (Wilcoxon's two-sample test).

Расчет размера выборки

Предположив стандартное отклонение в 1,0 для основных измерений, было определено, что необходимый размер выборки для исследования должен составить как минимум 360 пациентов для значения силы 0,8 и уровня значимости 0,05 (односторонний критерий). Учтя наличие нарушений протокола и ранних прерываний в участии на уровне 30%, было запланировано вовлечь в исследование 525 пациентов.

Результаты исследования

Распределение пациентов во время исследования представлено на рисунке 1. Из 612 пациентов, прошедших скрининг перед исследованием, 527 соответствовали критериям для вступления в исследование, они и были рандомизированы для проведения исследования. Из 85 пациентов, не соответствовавших критериям испытаний для включения и исключения, 27 были исключены на начальном этапе, так как они не соответствовали критериям включения по шкале оценки боли. Из 527 пациентов, прошедших рандомизацию и получивших как минимум одну инъекцию, 408 (77%) прошли завершающий этап исследования (финальный визит), два пациента прервали участие из-за нежелательного явления (выпот в коленном суставе, возможно связанный с лечением). 70 пациентов по неустановленным, но не зави-

Таблица 1. Исходная демографическая характеристика пациентов

Параметр	Количество пациентов, чел.
Пол	
Женщины	305 (74,8%)
Мужчины	103 (25,2%)
Возраст, годы*	57,2 ± 7,3
Исследуемое колено	
Левое	196 (48%)
Правое	212 (52%)
Система стадийности Келлгрена и Лоуренса	
Стадия I	70 (17,2%)
Стадия II	151 (37%)
Стадия III	155 (38%)
Стадия IV	32 (7,8%)
Клиническая симптоматика	
Боль в колене	408 (100%)
Тугоподвижность < 30 минут	384 (94,1%)
Крепитация	399 (97,8%)
Костная болезненность (при пальпации)	352 (86,3%)
Костное увеличение	193 (47,3%)
Не ощущаемое при пальпации повышение температуры	387 (94,8%)
Продолжительность ОА в исследуемом колене**	58,9 ± 49,8

* Средний возраст + стандартное отклонение (СО)

** Месяцев до приема в список испытуемых (среднее GSD)

сящим от лечения причинам были на этапе последующего наблюдения (вероятно, это связано с длительностью периода исследования – 2 года), 20 пациентов решили выйти из исследования через 1 год после курса инъекций (они ощущали те же боли, что и до лечения), 27 пациентов отказались от дальнейшего участия в исследовании по неизвестным причинам. Как упоминалось выше, исследования проводились на ИТТ-популяции, все пациенты прошли рандомизацию и получили как минимум одну инъекцию.

Исходные характеристики для ИТТ-популяции представлены в таблице 1. Среди пациентов были

Таблица 2. Средний исходный балл оценки боли по четырем вопросам*

	Стадия I	Стадия II	Стадия III	Стадия IV
Средний балл по 4 вопросам (0–3 балла)	1,7 ± 0,1	2,0 ± 0,1	2,4 ± 0,1	2,8 ± 0,1

* Средний исходный балл (+SE)

преимущественно женщины (соотношение 3:1), средний возраст составил 57,2 лет, средняя продолжительность ОА изучаемого коленного сустава составила 63,9 месяца. Рентгенологические стадии по Келлгрэну и Лоуренсу были распределены следующим образом: I – 17% (70 пациентов), II – 37% (151 пациент), III – 38% (155 пациентов), IV – 8% (32 пациента). У всех пациентов заболевание соответствовало как минимум четырем из шести критериев Алтмана для диагностики коленного ОА. Во время врачебного осмотра до лечения пациенты были обследованы на наличие выпота в изучаемом коленном суставе (объем измерялся в мл).

Исходные балльные оценки боли, тугоподвижности, сохранности функций сустава представлены в таблице 2.

Основные результаты измерений

В таблице 3 представлены абсолютные цифры изменений и процент улучшения от этапа начала исследования для групп, разделенных по стадиям. Показате-

ли определены отдельно для каждого вопроса в дополнительной шкале боли и для средних значений по четырем вопросам (результаты основных измерений). Все группы достигли статистически значимых и клинически существенных улучшений по сравнению с исходными показателями на начальном этапе исследования ($p < 0,0001$). На конечном этапе исследования среднее улучшение по основному показателю эффективности для группы «Стадия I» составило 1,25 (73-процентное улучшение по сравнению с исходным значением) за 13-недельный промежуток времени; такой же результат – 1,25 (73-процентное улучшение) – за 26 недель; 1,05 (61-процентное улучшение) за 1 год и 0,55 (32-процентное улучшение) в течение двух лет. Основной показатель эффективности для группы «Стадия II» составил 1,225 (61-процентное улучшение по сравнению с исходным значением) за 13-недельный промежуток времени; такой же результат – 1,225 (61-процентное улучшение) – за 26 недель;

1,1 (55-процентное улучшение) за 1 год и 0,325 (16-процентное улучшение) в течение двух лет. Основной показатель эффективности для группы «Стадия III» составил 1,525 (63-процентное улучшение по сравнению с исходным значением) за 13-недельный промежуток времени, такой же результат – 1,525 (63-процентное улучшение) – за 26 недель; 1,35 (55-процентное улучшение) за 1 год и 0,325 (13-процентное улучшение) в течение двух лет. Основной показатель эффективности для группы «Стадия IV» составил 1,3 (46-процентное улучшение по сравнению с исходным значением) за 13-недельный промежуток времени; такой же результат – 1,3 (46-процентное улучшение) – за 26 недель; 0,65 (23-процентное улучшение) за 1 год и без результатов в течение двух лет.

Рисунок 2 показывает среднее изменение в балльной оценке по основному показателю эффективности во время всего периода исследования, иллюстрируя тем самым клинически значимое снижение болевых ощущений, продолжавшееся после завершения 15-дневного периода инъекций для пациентов во всех терапевтических группах. В течение 26-недельного интервала исследования средний балл по суммарному болевому показателю в терапевтических группах снизился приблизительно на 1,0.

Те пациенты, которые имели суммарный балл по четырем вопросам о болях $< 1,0$ (определенные раньше как «свободные от симптомов» пациенты), сравнивались (по количеству, в %) с терапевтическими группами по post hoc анализу. Как показано в таблице 4, количество пациентов, свободных от симптомов, от начала исследования к конечному этапу испытаний снизилось. Для группы «Стадия I» снижение составило от 65 пациентов (93%) на 13 неделях исследования до 53 пациентов (75%) на 104 неделях исследования. Для групп с II и III стадиями заболевания ре-

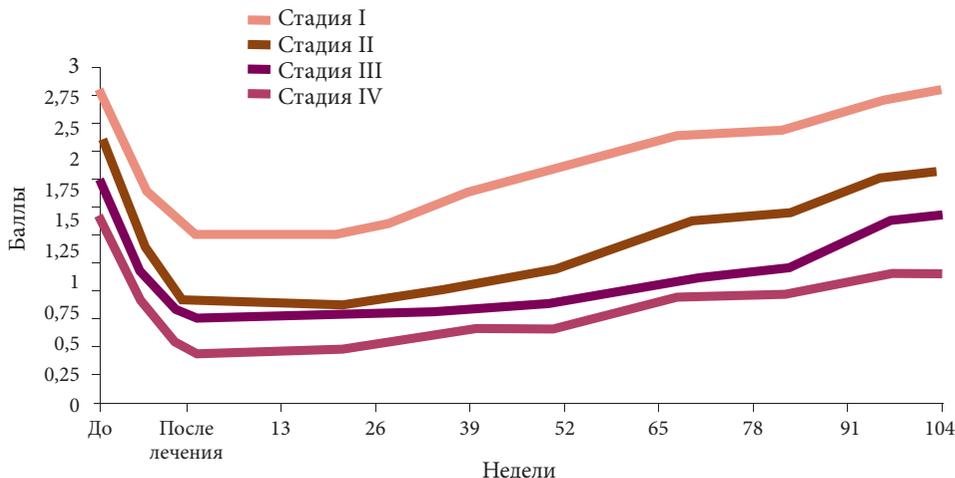


Рис. 2. Улучшение после лечения



Таблица 3. Снижение от этапа начала исследования по отдельным вопросам*

Недели	13	26	39	52	78	104
Стадия I	1,25	1,25	1,05	1,05	0,75	0,55
Ходьба по плоской поверхности	1,3 ± 0,2 (76 ± 11)	1,3 ± 0,2 (76 ± 11)	1,1 ± 0,2 (64 ± 11)	1,1 ± 0,2 (64 ± 11)	0,8 ± 0,1 (47 ± 6)	0,6 ± 0,1 (35 ± 6)
Ходьба вверх и вниз по лестнице	1,3 ± 0,2 (76 ± 11)	1,3 ± 0,2 (76 ± 11)	1,1 ± 0,2 (64 ± 11)	1,1 ± 0,2 (64 ± 11)	0,8 ± 0,1 (47 ± 6)	0,6 ± 0,1 (35 ± 6)
Отдых в ночное время	1,2 ± 0,2 (70 ± 11)	1,2 ± 0,2 (70 ± 11)	1,0 ± 0,15 (59 ± 9)	1,0 ± 0,15 (59 ± 9)	0,7 ± 0,1 (41 ± 6)	0,5 ± 0,1 (29 ± 6)
Положение стоя	1,2 ± 0,2 (70 ± 11)	1,2 ± 0,2 (70 ± 11)	1,0 ± 0,15 (59 ± 9)	1,0 ± 0,15 (59 ± 9)	0,7 ± 0,1 (41 ± 6)	0,5 ± 0,1 (29 ± 6)
Стадия II	1,225	1,225	1,1	1,1	0,875	0,325
Ходьба по плоской поверхности	1,3 ± 0,2 (65 ± 10)	1,3 ± 0,2 (65 ± 10)	1,2 ± 0,15 (60 ± 7)	1,2 ± 0,15 (60 ± 7)	0,9 ± 0,15 (45 ± 7)	0,5 ± 0,1 (25 ± 5)
Ходьба вверх и вниз по лестнице	1,3 ± 0,2 (65 ± 10)	1,3 ± 0,2 (65 ± 10)	1,2 ± 0,15 (60 ± 7)	1,2 ± 0,15 (60 ± 7)	0,9 ± 0,15 (45 ± 7)	0,4 ± 0,1 (20 ± 5)
Отдых в ночное время	1,2 ± 0,1 (60 ± 5)	1,2 ± 0,1 (60 ± 5)	1,1 ± 0,1 (55 ± 5)	1,1 ± 0,1 (55 ± 5)	0,9 ± 0,15 (45 ± 10)	0,2 ± 0,1 (10 ± 5)
Положение стоя	1,1 ± 0,1 (55 ± 5)	1,1 ± 0,1 (55 ± 5)	0,9 ± 0,1 (45 ± 5)	0,9 ± 0,1 (45 ± 5)	0,8 ± 0,2 (45 ± 5)	0,2 ± 0,1 (10 ± 5)
Стадия III	1,525	1,525	1,35	1,35	0,775	0,325
Ходьба по плоской поверхности	1,6 ± 0,2 (66 ± 8)	1,6 ± 0,2 (66 ± 8)	1,5 ± 0,15 (62 ± 6)	1,3 ± 0,15 (54 ± 6)	0,9 ± 0,1 (37 ± 4)	0,5 ± 0,1 (20 ± 4)
Ходьба вверх и вниз по лестнице	1,6 ± 0,2 (66 ± 8)	1,6 ± 0,2 (66 ± 8)	1,5 ± 0,15 (62 ± 6)	1,3 ± 0,15 (54 ± 6)	0,9 ± 0,1 (37 ± 4)	0,4 ± 0,1 (17 ± 4)
Отдых в ночное время	1,5 ± 0,1 (62 ± 4)	1,5 ± 0,1 (62 ± 4)	1,3 ± 0,1 (54 ± 4)	1,1 ± 0,1 (46 ± 4)	0,7 ± 0,1 (29 ± 4)	0,2 ± 0,1 (8 ± 4)
Положение стоя	1,4 ± 0,1 (58 ± 4)	1,4 ± 0,1 (58 ± 4)	1,1 ± 0,1 (46 ± 4)	1,0 ± 0,1 (42 ± 4)	0,6 ± 0,1 (25 ± 5)	0,2 ± 0,1 (8 ± 4)
Стадия IV	1,3	1,3	0,9	0,65	0,4	0
Ходьба по плоской поверхности	1,4 ± 0,1 (50 ± 4)	1,4 ± 0,1 (50 ± 4)	1,0 ± 0,1 (36 ± 4)	0,7 ± 0,1 (25 ± 4)	0,5 ± 0,1 (18 ± 4)	0
Ходьба вверх и вниз по лестнице	1,4 ± 0,1 (50 ± 4)	1,4 ± 0,1 (50 ± 4)	1,0 ± 0,1 (36 ± 4)	0,7 ± 0,1 (25 ± 4)	0,5 ± 0,1 (18 ± 4)	0
Отдых в ночное время	1,2 ± 0,1 (42 ± 4)	1,2 ± 0,1 (42 ± 4)	0,8 ± 0,1 (29 ± 4)	0,6 ± 0,1 (21 ± 4)	0,3 ± 0,1 (11 ± 4)	0
Положение стоя	1,2 ± 0,1 (42 ± 4)	1,2 ± 0,1 (42 ± 4)	0,8 ± 0,1 (29 ± 4)	0,6 ± 0,1 (21 ± 4)	0,3 ± 0,1 (11 ± 4)	0

* Среднее (%) снижение от этапа начала исследования (+ стандартная ошибка (CO))

зультаты были отмечены следующие результаты: 124 (82%) пациента после 13 недель, 112 (74%) после 52 недель, 120 (77%) пациентов после 13 недель, 95 (61%) пациентов после 52 недель соответственно. В группе с IV стади-

ей пациентов, свободных от симптомов, не было.

Вторичные результаты измерений

Результаты по общей оценке пациентов, полученные на конеч-

ном этапе исследования (104 недели), представлены в таблице 5. Несмотря на то, что состояние пациентов после 104 недель исследования было таким же или приближалось к таковому перед лечением, по всем ис-

Таблица 4. Количество пациентов, свободных от симптомов (балл ниже 1,0), по ответам на четыре вопроса о болях (отдельные категории и средние баллы) за время исследования

Недели	13	26	39	52	78	104
Стадия I	65 (93%)	65 (93%)	63 (90%)	62 (88%)	54 (77%)	53 (75%)
Ходьба по плоской поверхности	65 (93%)	65 (93%)	64 (91%)	63 (90%)	57 (81%)	55 (78%)
Ходьба вверх и вниз по лестнице	63 (90%)	63 (90%)	61 (87%)	61 (87%)	52 (74%)	51 (72%)
Отдых в ночное время	67 (96%)	67 (96%)	65 (93%)	64 (91%)	54 (77%)	54 (77%)
Положение стоя	65 (93%)	65 (93%)	62 (88%)	62 (88%)	53 (75%)	52 (74%)
Стадия II	124 (82%)	124 (82%)	116 (77%)	112 (74%)	69 (45%)	
Ходьба по плоской поверхности	127 (84%)	127 (84%)	117 (77%)	114 (75%)	72 (48%)	–
Ходьба вверх и вниз по лестнице	116 (77%)	116 (77%)	107 (70%)	102 (67%)	64 (42%)	–
Отдых в ночное время	131 (87%)	131 (87%)	125 (82%)	122 (81%)	77 (51%)	–
Положение стоя	123 (81%)	123 (81%)	115 (76%)	111 (73%)	65 (43%)	–
Стадия III	120 (77%)	120 (77%)	96 (62%)	95 (61%)		
Ходьба по плоской поверхности	121 (78%)	121 (78%)	97 (62%)	95 (61%)	–	–
Ходьба вверх и вниз по лестнице	109 (70%)	109 (70%)	77 (49%)	76 (49%)	–	–
Отдых в ночное время	132 (85%)	132 (85%)	113 (73%)	111 (71%)	–	–
Положение стоя	119 (76%)	119 (76%)	99 (64%)	97 (63%)	–	–
Стадия IV						
Ходьба по плоской поверхности	–	–	–	–	–	–
Ходьба вверх и вниз по лестнице	–	–	–	–	–	–
Отдых в ночное время	–	–	–	–	–	–
Положение стоя	–	–	–	–	–	–

Таблица 5. Субъективная оценка лечения пациентами

	Стадия I	Стадия II	Стадия III	Стадия IV	Всего
Количество пациентов, выполнивших оценку	70 (100%)	151 (100%)	155 (100%)	32 (100%)	408 (100%)
Неудовлетворенные	3 (4,2%)	8 (5,2%)	12 (7,7%)	9 (28,1%)	32 (7,9%)
Слабо удовлетворенные	7 (10%)	13 (8,6%)	23 (14,8%)	10 (31,2%)	53 (13%)
Удовлетворенные	15 (21,4%)	48 (31,8%)	33 (21,4%)	7 (21,9%)	103 (25,2%)
Очень довольные	45 (64,4%)	82 (54,4%)	87 (56,1%)	6 (18,8%)	220 (53,9%)

следовательским группам приблизительно 92% пациентов показали некоторый уровень удовлетворенности лечением и приблизительно 80% были удовлетворены или очень довольны лечением.

Использование обезболивающих лекарств

Использование обезболивающих лекарственных средств (ацетаминофен) в исследуемой популяции по всем этапам проведения оценки детально представлено в таблице 6. По всей исследуемой популяции во время исследования 40% (165/408) пациентов нуждались в использовании обезболивающих лекарственных средств.

Клиническая безопасность

Нежелательные явления были закодированы с использованием терминологии MedDRA до прекращения слепого контроля в исследовании. Из 134 курсов лечения о внезапных нежелательных явлениях сообщили 84 пациента. Тяжесть этих нежелательных явлений была закодирована исследователем как легкая или средняя в 93/134 случаях (69,4%). Смертельных случаев не было ни в одной из терапевтических групп. Во время испытаний были зарегистрированы шесть серьезных нежелательных явлений; ни один из случаев не был квалифицирован как связанный с изучаемым лечением и ни один не привел к выходу пациента из исследования. Не



Таблица 6. Количество пациентов, нуждавшихся в обезболивающих лекарствах

Время	Стадия I	Стадия II	Стадия III	Стадия IV	Всего
Во время курса инъекций и 1 неделя после курса	4	40	60	18	132
13 недель	2	15	26	22	65
26 недель	2	25	33	24	84
52 недели	7	32	42	27	117
78 недель	8	38	51	27	124
104 недели	8	41	57	32	138
За все время исследования	11	52	70	32	165

было отмечено ни одной значимой системной реакции. За весь курс исследования внутри групп и между группами не было зарегистрировано значимых изменений в средних значениях клинических лабораторных показателей состояния организма. Нежелательные явления, встречавшиеся более чем у 5% пациентов, представлены в таблице 7. Наиболее часто фиксировались случаи жгучей боли (во время курса инъекций и неделю после них), артралгий, выпота в полость сустава. У двух пациентов наблюдался сильный выпот в сустав (возможно, это было связано с изучаемым лечением); эти пациенты были исключены из исследования.

Обсуждение

В настоящее время для лечения коленного ОА в США применяются различные внутрисуставные гиалуроновые препараты, более 20 подобных препаратов доступны в других странах мира. Эти лекарственные средства могут существенно различаться по таким показателям, как молекулярная масса, отсутствие примесей и концентрация [12–14]. Эффективность лечения ОА путем использования гиалуроновых препаратов доказана исследованиями, но при этом продолжительность эффекта от лечения не превышает 13 недель [1], а некоторые недавние публи-

Таблица 7. Нежелательные явления, отмеченные во время исследования

Нежелательное явление	Количество случаев	Количество пациентов
Жгучая боль	36	28 (6,8%)
Артралгия	41	38 (9,3%)
Выпот в суставную полость	3	2 (0,05%)
Всего	93	57 (14%)

кации сообщают об острых локальных воспалительных реакциях на гиалуроновые инъекции СL-НА [15–20].

Данное исследование показывает, что Нолтрекс™ как препарат, основанный не на гиалуроновой кислоте, а на трехмерном имеющем перекрестные связи полимере, может успешно применяться для лечения ОА коленного сустава. Исследование было предпринято с целью определения эффективности лечения ОА коленного сустава при помощи Нолтрекса и для установления продолжительности его лечебного эффекта. Выраженные положительные результаты лечения были достигнуты в группах с первой, второй и третьей стадиями заболевания. Продолжительность эффекта составила более 52 недель, что существенно дольше, чем продолжительность лечебного эффекта гиалуроновых препаратов. Безопасность препарата также была подтверждена в этом исследовании.

Оказание помощи пациентам с коленным ОА является сложным вопросом для клиницистов и ответственных лиц в органах управления здравоохранением. Фармакотерапия с использованием НПВС остается основой лечения, несмотря на случаи ятрогений при длительном их назначении [21, 22]. Соблюдение мер безопасности, связанное с использованием системных препаратов, осложняется наличием у пациентов сопутствующих заболеваний, а также возможностью опасных лекарственных взаимодействий. Терапия различными гиалуроновыми препаратами помогает только на короткий срок. Представленные результаты исследования показывают, что Нолтрекс™ может уменьшить болевые симптомы и помочь улучшить работу сустава у пациентов с коленным ОА на период в 1 год без каких-либо местных ятрогенных реакций, проявляющихся при использовании некоторых других восполняющих вязкость препаратов. ☺

←Литература
С. 93



РМАПО,
Москва

Взаимосвязь и взаимообусловленность болевого синдрома и мышечного гипертонуса при анкилозирующем спондилите

Д. м. н., проф. В.В. БАДОКИН

Автор рассматривает вопросы этиологии, патогенеза, клиники анкилозирующего спондилита (АС) и виды медикаментозной терапии, направленной на подавление воспалительного процесса в позвоночнике, суставах и энтезах, купирование или снижение боли, уменьшение мышечного гипертонуса. Детально разбираются механизмы действия и терапевтическая эффективность Аэртала (ацеклофенак) при АС. Приводятся данные международных исследований по изучению эффективности Аэртала (ацеклофенака) в сравнении с диклофенаком, напроксеном, индометацином, теноксикамом, пироксикамом. Установлено, что противовоспалительная и анальгетическая активность Аэртала эквивалентны стандартным НПВП, но препарат имеет лучший профиль переносимости и безопасности.

Анкилозирующий спондилит (АС), или болезнь Бехтерева, является основной нозологической формой серонегативных спондилоартритов. Это заболевание характеризуется хроническим прогрессирующим течением и приводит к анкилозированию илеосакральных и межпозвоночных суставов, обызвествлению

спинальных связок и ограничению подвижности позвоночника. Типичны для этого заболевания артриты периферических суставов. Относительно часто наблюдается заинтересованность малоподвижных суставов (грудино-реберных, грудино-ключичных) и крайне редко – межфаланговых, пястно-плюсневых. Наиболь-

шее значение имеет вовлечение в патологический процесс корневых суставов, и прежде всего тазобедренных, которое встречается у трети больных и всегда является показателем неблагоприятного прогноза и ранней инвалидизации больных.

Важное место в патологии АС занимает распространенная энтезопатия, определяющая разнообразную клинико-рентгенологическую симптоматику (талалгия, ахиллиты, капсулиты тазобедренных суставов, эрозии, остеосклероз, остеофитоз, периоститы на пяточных костях или костях таза). Для АС характерны и разнообразные системные проявления, в частности аортит, аортальные пороки сердца, нарушения проводимости вплоть до полной поперечной блокады, рестриктивная дыхательная недостаточность, амилоидоз, IgA-нефропатия, острый передний увеит и другие воспалительные заболевания глаз, арахноидит нижней части спинного мозга с чувствительными и двигательными нарушениями.

Распространенность АС колеблется, по данным разных авторов, от 0,1 до 1,4%. В некото-



рых регионах этот показатель еще выше и достигает 2,5% (например, среди взрослого населения эскимосов Аляски). Социальное значение АС усиливается тем, что эта болезнь начинается в молодом возрасте, а пик заболеваемости падает на возраст 20–30 лет. Риск развития этой патологии существенно повышается у носителей HLA-B27. Распространенность этого генетического маркера у коренного населения различных популяций колеблется от 0% (Австралия, Африка, Южная Америка) до 19–34% и даже 40% (у некоторых народностей, проживающих на севере России и на Аляске) [1]. HLA-B27 является основным генетическим фактором развития АС [2]. В настоящее время идентифицированы и другие гены наследования этого заболевания, такие как ERAP1, IL-23R, ANTXR2, IL-1R2 [3].

Основной мишенью патологического процесса при АС является облигатное поражение крестцово-подвздошных суставов и позвоночника. Помимо сакроилиита, в большинстве случаев двустороннего, и нередко двустороннего коксита, рентгеноморфология этого заболевания включает вовлечение тел позвонков с картиной переднего спондилита (эрозивное поражение передних углов позвонков и их квадратизация), деструкцию дисков с их оссификацией, как проявление дисцита, оссификацию связок позвоночника с единичными или множественными синдесмофитами или симптомом «бамбука». Кроме этого, при АС выявляется деструктивный краевой склероз тел позвонков, оссифицирующий капсулит, остеопения позвонков. Неровность суставных поверхностей и остеосклероз межпозвоночных и реберно-позвоночных суставов является следствием артрита этой локализации, а эрозии, остеосклероз, остеофитоз, периостальные наслоения пяточных костей и костей таза рассматриваются как следствие энтезопатии, в этом же ряду стоит и формирование синдесмофитов.

Введение магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволило визуализировать характерные изменения, происходящие в осевом скелете при этом заболевании. МРТ дает объективную картину как воспалительных, так и структурных изменений в позвоночнике. Этот метод позволяет оценить наличие и выраженность текущего воспаления в крестцово-подвздошных суставах, формирование синдесмофитов, картину заднего и переднего спондилита с эрозивным поражением передних углов позвонков, наличие очагов активного воспаления или хронических изменений в жировой дегенерацией в телах позвонков, спондилодисцит с симптомом Андерсона. МРТ позволяет проводить дифференциальный диагноз с другими заболеваниями позвоночника (инфекции, включая туберкулезный спондилит, метастатическое поражение позвоночника и многое другое).

Несмотря на гетерогенность АС и многообразие его течения, в клинической картине этого заболевания практически всегда доминируют два основных его проявления – боль и ригидность. Известно, что боль воспалительного типа в позвоночнике (боль в ранние утренние часы или во второй половине ночи на протяжении трех и более месяцев, не уменьшающаяся в покое и ослабевающая после двигательной нагрузки) входит в диагностические критерии АС [4]. Боль этого типа характеризуется также утренней ригидностью более 30 мин и перемежающейся болью в ягодицах, как эквивалентом текущего сакроилиита. Для АС имеет большое значение развитие боли в позвоночнике у лиц до 45 лет и ее хронический характер. Динамика воспалительной боли в позвоночнике является одним из критериев ответа на проводимую терапию и критерием ремиссии при этом заболевании (ASAS response criteria и ASAS remission criteria) [5].

Причинами болевого синдрома при АС являются вос-

палительные изменения в периферических, корневых и крестцово-подвздошных суставах, а также в позвоночнике. Как известно, все структуры позвоночного столба, за исключением костной ткани, содержат нервные окончания и могут быть причиной боли [6]. Свободные нервные окончания, выполняющие функцию болевых рецепторов, выявлены в капсулах межпозвоночных суставов, задней продольной и межостистой связках, периосте позвонков, стенках артериол и

Анкилозирующий спондилит является основной нозологической формой серонегативных спондилоартритов. Это заболевание характеризуется хроническим прогрессирующим течением и приводит к анкилозированию илеосакральных и межпозвоночных суставов, обездвиживанию спинальных связок и ограничению подвижности позвоночника. Типичны для этого заболевания артриты периферических суставов.

вен, сосудах паравертебральных мышц, наружной трети фиброзного кольца межпозвоночных дисков. Дорсалгии при этом заболевании могут быть проявлением вертеброгенного корешкового синдрома (радикулопатия) или рефлекторных болевых синдромов. В основе радикулопатии лежит компрессия нервных корешков деформированным позвоночником. Возможны и другие причины развития дорсалгии при АС, такие как спондилолистез, остеопороз или несосто-



тельность структур, обеспечивающих вертикальное положение тела.

Не меньшее значение имеет ригидность или скованность. Этот симптом в начале заболевания определяется только в пояснице и в дальнейшем распространяется на весь осевой скелет. Ригидность обычно наблюдается в ранние утренние часы, но у некоторых больных с высокой активностью воспалительного процесса она держится на протяжении всего дня. Интенсивность и длительность ригидности обычно соответствует интенсивности болей в суставах и позвоночнике, подчеркивая их единый генез.

Боль воспалительного типа в позвоночнике (боль в ранние утренние часы или во второй половине ночи на протяжении трех и более месяцев, не уменьшающаяся в покое и ослабевающая после двигательной нагрузки) входит в диагностические критерии анкилозирующего спондилита. Причинами болевого синдрома являются воспалительные изменения в периферических, корневых и крестцово-подвздошных суставах, а также в позвоночнике.

Наличие воспалительного процесса в позвоночнике вызывает рефлекторное напряжение мышц спины, что, в свою очередь, приводит к изменению осанки и деформации позвоночника (нивелируется физиологический лордоз в поясничном отделе позвоночника, подчеркивается кифоз грудного отдела и развивается гиперлордоз шейного отдела). В далеко зашедших случаях формируется характерная для боль-

ных АС поза «просителя» с положительным симптомом Форестье, высокими значениями теста Томайера и значительным нарушением функциональной способности позвоночника. Деформация позвоночника поддерживается не только гипертонусом мышц спины, но и структурными изменениями в суставах позвоночника, его связках и непосредственно в телах позвонков.

Выраженность и длительность ригидности адекватно отражает активность воспалительного процесса при АС, причем в большей степени, чем такие общепринятые лабораторные тесты, как СОЭ и С-реактивный белок, а ее динамика, как и динамика боли, имеет большое значение в оценке эффективности проводимой терапии. Анализ этих двух основных симптомов важен для оценки воспалительной активности АС, так как при этом заболевании нет адекватных лабораторных тестов ее определения, а значения реактантов острой фазы далеко не всегда совпадают с выраженностью тканевых изменений. В настоящее время основным инструментом для оценки активности АС принят индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), в который включено 6 пунктов, 5 из них касаются выраженности боли, а также выраженности и продолжительности утренней ригидности. Этот индекс наиболее верно отображает воспалительную активность по сравнению с острофазовыми показателями [5].

При АС нередко имеют место рефлекторные (мышечно-тонические) синдромы, которые обусловлены раздражением рецепторов в ответ на изменения в дисках, связках и суставах позвоночника. Импульсы от рецепторов достигают двигательных нейронов спинного мозга, что сопровождается повышением тонуса соответствующих мышц. Одним из симптомов такой дисфункции является так называемый симптом «вожжей»,

обусловленный спазмом длинных мышц спины. Спазмированные мышцы приводят к ограничению подвижности определенного сегмента позвоночника, а также становятся вторичным источником боли, который запускает порочный круг «боль – мышечный спазм – боль» и способствуют формированию миофасциального синдрома. Следует отметить, что в генезе развития контрактур и фиброза мышц также принимает участие гипертонус поперечно-полосатой мускулатуры. Некоторые авторы рассматривают повышение мышечного тонуса как один из факторов риска быстрого прогрессирования функциональной недостаточности позвоночника при этом заболевании. О значении мышечно-тонического компонента при АС свидетельствуют хорошие результаты эпидуральной анестезии, которая приводит к существенному увеличению объема движений в позвоночнике даже у безнадежных в функциональном отношении больных. По своей суммарной оценке тяжелые случаи АС протекают с таким же низким качеством жизни, как и тяжелые случаи ревматоидного артрита. По данным Michael M. Ward [7], низкое качество жизни объясняется выраженной скованностью, наблюдающейся при этом заболевании у 90% пациентов, болью (83%), повышенной утомляемостью (62%), плохим сном (54%), тревогой за будущее (50%) и побочными явлениями проводимой медикаментозной терапии (41%). Предикторы тяжелого течения АС включают клинико-рентгенологические, лабораторные и генетические факторы, в частности мужской пол, развитие болезни в раннем возрасте (до 19 лет), ограничение подвижности позвоночника в первые 2 года болезни, артрит тазобедренных суставов и сочетание периферического артрита с выраженными энтезитами в дебюте заболевания, высокие значения СОЭ и СРБ на протяжении многих



месяцев, HLA-B27-позитивность, семейную агрегацию заболеваний из группы серонегативных спондилоартритов. Эти факторы следует учитывать при определении терапевтической тактики при АС.

Этиотропная терапия при АС не проводится, так как неизвестен его этиологический фактор. Основу лечения составляют противовоспалительные препараты. Применение этих препаратов направлено на подавление воспалительного процесса в позвоночнике, суставах и воспаленных энтезах.

Хорошо известно, что нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются основой медикаментозной терапии АС, тем более что спектр базисных противовоспалительных препаратов при этом заболевании ограничен. Сульфасалазин и некоторые другие общепринятые базисные противовоспалительные препараты (например, метотрексат или лефлуномид) практически не влияют на течение воспалительного процесса

в которых НПВП рассматриваются как препараты, способные снизить темпы рентгенологического прогрессирования. В частности, при анализе 150 больных АС было показано, что рентгенологическое прогрессирование (по индексу mSASSS – modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score) за два года наблюдения оказалось достоверно ниже у больных, принимающих постоянно НПВП, по сравнению с больными, которые их принимали по требованию [8]. Приведенные данные несомненно интересны, но хотелось бы их подтверждения и результатами других исследований.

НПВП быстро снижают интенсивность боли в периферических суставах и позвоночнике, а также уменьшают продолжительность и выраженность утренней скованности. Их положительный эффект в первые 48 часов приема рассматривается в качестве одного из диагностических критериев АС [9]. Интересно, что если больной не отвечает на терапию

явлений, в частности гематологических цитопений. Противовоспалительное действие фенилбутазона наиболее ярко проявляется имен-

Нестероидные противовоспалительные препараты являются основой медикаментозной терапии анкилозирующего спондилита, тем более что спектр базисных противовоспалительных препаратов при этом заболевании ограничен.

но при этом заболевании, что позволяет предполагать определенные особенности воспаления у больных АС. Высоким терапевтическим потенциалом обладают и производные индолуксусной кислоты (индометацин, метиндол). Некоторые больные принимают эти препараты на протяжении многих месяцев и даже лет. Производные индола обладают широким спектром побочных реакций, включая поражение почек и желудочно-кишечного тракта, вызывают задержку жидкости, токсические явления со стороны центральной нервной системы, хотя переносимость этих препаратов у больных с АС несколько лучше, чем у больных с другими заболеваниями. В лечении этого заболевания применяются и другие НПВП (кетопрофен, диклофенак, пироксикам, мовалис, эторикоксиб).

В терапии воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника прочно закрепился Аэртал (ацеклофенак) [10]. Аэртал является производным фенилацетоксиуксусной кислоты и по своей структуре близок к диклофенаку [11]. При пероральном применении он быстро и полностью адсорбируется и спустя 1,5–2 часа достигает своей максимальной концентрации в крови. Период полувыведения колеблется от 3,6 до 6,2 часа. Прием пищи

Ригидность или скованность в начале заболевания определяется только в пояснице и в дальнейшем распространяется на весь осевой скелет. Ригидность обычно наблюдается в ранние утренние часы, но у некоторых больных с высокой активностью воспалительного процесса она держится на протяжении всего дня. Интенсивность и длительность ригидности обычно соответствует интенсивности болей в суставах и позвоночнике, подчеркивая их единый генез.

в позвоночнике, в то время как НПВП активно контролируют симптоматику поражения осевого скелета. Ранее считалось, что на фоне приема НПВП нарастают структурные проявления заболевания независимо от клинического улучшения и показателей лабораторной активности. В последнее время эта точка зрения существенно поколеблена. Появились единичные работы,

НПВП, вероятность диагноза АС составляет всего 3%. Активное воздействие на болевой синдром и ригидность позволяет рассматривать НПВП в качестве препаратов первой линии в лечении этого заболевания.

Наиболее высокой эффективностью при АС обладает фенилбутазон, который в настоящее время не применяется из-за развития серьезных нежелательных



- Угнетает синтез простагландинов, включая ПГЕ2
- Селективно подавляет экспрессию ЦОГ-2
- Ингибирует ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α
- Снижает экспрессию молекул адгезии (L-селектин, VCAM-1)
- Подавляет продукцию оксида азота
- Стимулирует синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты
- Устраняет торможение синтеза глюкозаминогликанов ИЛ-1
- Угнетает экспрессию металлопротеиназ (ММП-1, ММП-3)
- Демонстрирует свойства антиоксидантов, посредством воздействия на свободные радикалы
- Тормозит пролиферацию синовиоцитов

Рис. 1. Основные фармакологические эффекты Аэртала

не влияет на уровень его абсорбции. Препарат не обладает кумулятивной активностью даже при длительном применении, а его фармакокинетика не зависит от возраста пациентов. Аэртал метаболизируется преимущественно в печени в 4'-гидроксиацеклофенак, а также в другие метаболиты, включая диклофенак. Он не взаимодействует с такими лекарствами, как метотрексат, циклоспорин, дигоксин, антикоагулянты, диуретики, антибиотики. Лечебная доза составляет 200 мг/сут и поддерживающая – 100 мг/сут [12].

Терапевтическая активность Аэртала, как и других НПВП, связана с подавлением синтеза простагландинов, прежде всего простагландина E2 (рис. 1) [11, 12, 13, 20]. Показано, что этот препарат по сравнению с диклофенаком в большей степени снижает уровень простагландина E2 в синовиальной жидкости. Лечебный эффект аэртала также реализуется посредством ингибирования ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , снижения экспрессии молекул адгезии, подавления продукции оксида азота и воздействия на свободные радикалы.

Особенностью фармакологической активности Аэртала и его основного метаболита – 4'-гидроксиацеклофенак – является преимущественно подавление циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и, в меньшей степени, ЦОГ-1 [12]. Другой его метаболит – диклофенак – угнетает как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2. Это объясняет не только выраженный противовоспалительный потенциал этого препарата, но и высокую его безопасность. При приеме Аэртала соотношение ЦОГ-2 к ЦОГ-1 выше, чем при приеме пироксикама, индометацина, теноксикама и кетопрофена.

Аэртал имеет сравнимую со стандартными НПВП противовоспалительную и анальгетическую активность. В мультицентровом двойном слепом исследовании в параллельных группах сравнивали ацеклофенак (200 мг/сут) и диклофенак (150 мг/сут) при 6-месячной длительности лечения [14]. Оба препарата достоверно снижали выраженность боли, индекс Ричи и утреннюю скованность уже через 15 дней от начала терапии, при этом достигнутый положительный эффект держался в течение всего пери-

ода лечения. По оценке большого хорошего или очень хорошего результата терапии наблюдался у 70,3% больных при лечении Аэрталом и у 65,6% – диклофенаком, а по оценке врача – у 76,3% и 69,6% соответственно. Близкой к вышеприведенным результатам оказалась и сравнительная оценка Аэртала с индометацином [15].

Результаты исследований Аэртала при АС показали, что его эффективность эквивалентна стандартным НПВП, но Аэртал имеет лучший профиль переносимости и безопасности [16]. Так, в рандомизированном сравнительном контролируемом исследовании Аэртала (200 мг/сут) и напроксена (1000 мг/сут) у 126 больных АС оба препарата достоверно снижали интенсивность боли и улучшали функциональное состояние позвоночника, при этом существенных различий в эффективности этих препаратов получено не было. В другом испытании сравнивали терапевтическую активность Аэртала (200 мг/сут) и индометацина (100 мг/сут) у 310 больных АС [17]. В этом многоцентровом рандомизированном двойном слепом



исследовании как Аэртал, так и индометацин достоверно уменьшали большинство клинических параметров АС, включая интенсивность боли, утреннюю скованность, улучшали показатель Шобера, глобальную оценку пациентом и врачом ($p < 0,05$ – р

При лечении Аэрталом больных АС удаётся добиться лучшего соотношения индекса эффективности/безопасность. Сравнение терапевтической активности обычных доз Аэртала и теноксикама при 3-месячной продолжительности лечения показало:

клинической практике. Средняя продолжительность приема лекарств в обеих группах была примерно одинаковой и составила 168,1 дня для Аэртала и 170 дней для диклофенака.

Общее число нежелательных явлений оказалось достоверно ниже у больных, принимающих Аэртал, по сравнению с больными, которые лечились диклофенаком ($p < 0,001$), что в равной степени относится и к числу больных, прекративших прием препарата из-за его непереносимости ($p < 0,001$). У больных 1-й группы было достоверно меньше желудочно-кишечных реакций (10,6%), чем у больных 2-й группы (15,2%). Эти реакции включали диспепсию, боли в животе, диарею, тошноту, головокружение. При приеме диклофенака чаще встречались аллергические реакции, застойная сердечная недостаточность, стоматит, экхимозы и др., но их частота в обеих группах не превышала 1%.

В этом же исследовании наблюдалось существенно меньше пациентов, прекративших лечение на фоне приема Аэртала по сравнению с диклофенаком ($p < 0,001$). Наиболее частой причиной отмены терапии являлся недостаточный терапевтический эффект и нежелательные явления

НПВП быстро снижают интенсивность боли в периферических суставах и позвоночнике, а также уменьшают продолжительность и выраженность утренней скованности. Их положительный эффект в первые 48 часов приема рассматривается в качестве одного из диагностических критериев анкилозирующего спондилита.

$< 0,001$ по сравнению с базальными значениями). К концу лечения отличный и хороший результат терапии наблюдался у 52% больных из группы Аэртала и у 64% пациентов в группе индометацина.

Целесообразность применения того или иного препарата в лечебной практике невозможна без всестороннего изучения его переносимости. Спектр нежелательных явлений при лечении Аэрталом во многом близок таковому при лечении другими НПВП, но существенно отличается частотой развития. Кроме проявлений желудочно-кишечной токсичности, возможны головокружения, головная боль, депрессия, дерматит, кожный зуд. Однако эти осложнения встречаются редко, и в целом переносимость Аэртала примерно такая же, как и при применении плацебо у больных ревматическими заболеваниями [18]. Возможно повышение сывороточных аминотрансфераз, но встречается не чаще, чем при лечении диклофенаком, индометацином, напроксеном, пироксикамом и теноксикамом [19]. Хорошая переносимость Аэртала объясняется тем, что у него соотношение ЦОГ-1/ЦОГ-2 такое же, как и у селективных ЦОГ-2 НПВП.

утренняя скованность уменьшилась у 67,7% больных на Аэртале и у 64,7% на теноксикаме, а интенсивность боли – у 44,5% и 45,1% соответственно. Однако на фоне приема Аэртала наблюдалось меньше нежелательных эффектов [20].

О хорошей переносимости Аэртала свидетельствуют результаты большого 12-месячного проспективного открытого многоцентрового исследования SAMM (Safety Assessment of Marketed Medicines), в котором оценивалась безопасность Аэртала и диклофенака у больных с ревматическими заболеваниями [21]. В это исследование было включено 10 142 больных с АС, ревматоидным артритом и остеоартрозом. Больные 1-й группы ($n = 7890$) принимали Аэртал по 100 мг два раза в день, а 2-й группы ($n = 2252$) – диклофенак по 75 мг 2 раза в день. Группы были рандомизированы по возрасту, полу, нозологическим формам, длительности заболевания и гастроэнтерологическому анамнезу, включая язвенную болезнь, желудочно-кишечную диспепсию и боли в эпигастрии. Выборка больных была репрезентативной и соответствовала популяции пациентов в обычной

В терапии воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника прочно закрепился Аэртал (ацеклофенак). Аэртал является производным фенилацетоксусной кислоты и по своей структуре близок к диклофенаку.

проводимой терапии (14,9%). Частота развития тошноты, боли в животе и диареи, приведшие к прекращению лечения, была соответственно на 46%, 65% и 41%



меньше в группе Аэртала, чем в группе диклофенака.

Преимущества Аэртала в плане его переносимости иллюстрируют результаты наблюдения С. Diaz и соавт. [22]. Аэртал вызывал достоверно меньше нежелательных явлений, чем диклофенак, и прежде всего желудочно-кишечных. В группе больных, принимаю-

в 1,38 раза реже по сравнению с группой больных, принимавших традиционные НПВП ($p < 0,001$), а показатель отмены терапии в связи с его непереносимостью был также достоверно ниже ($p = 0,002$), чем у больных группы сравнения.

Хорошая переносимость Аэртала, наряду с его высокой противовоспалительной и анальгетической активностью, повышает удовлетворенность пациентов и врачей препаратом. Эти данные основаны на результатах Европейского observationalного когортного исследования, в котором проводился анализ лечения Аэрталом 23 407 больных с воспалительными и дегенеративными ревматическими заболеваниями [25]. Пациенты оценивали степень выраженности боли на фоне лечения Аэрталом, эффективность лечения и общую удовлетворенность проводимой терапией, а также уровень комплаентности при каждом визите. Суммарная оценка препарата показала, что при втором визите были удовлетворены терапией Аэрталом 87% пациентов и при третьем – более 90%. Высокая эффективность и безопасность

регрузкой. Купирование рефлекторного напряжения мышц приводит не только к уменьшению интенсивности боли и улучшению функциональной способности суставов и позвоночника, но и к улучшению кровоснабжения тканей, что способствует нормализации метаболических расстройств.

Из миорелаксантов наиболее широко применяются мидокалм (толперизон), сирдалуд (tizанидин) и баклофен. Мидокалм (толперизон) является миорелаксантом центрального действия. Он оказывает избирательное угнетающее действие на каудальную часть ретикулярной формации мозга и сопровождается уменьшением спастичности. Этот препарат блокирует спинномозговые моно- и полисинаптические рефлексы. Кроме того, ему присуще центральное Н-холинолитическое действие, слабая спазмолитическая и сосудорасширяющая активность. Препарат обычно назначается больным с ярко выраженной и продолжительной утренней скованностью, при этом доза мидокалма составляет 100–150 мг 2–3 раза в день. Больным АС реко-

Терапевтическая активность Аэртала, как и других НПВП, связана с подавлением синтеза простагландинов, прежде всего простагландина E2.

щих Аэртал, их было 5,9%, а при лечении диклофенаком 11,5%, и, кроме того, нежелательные явления были менее выраженными, в связи с чем отмена диклофенака была в два раза чаще, чем Аэртала. Что касается гепатотоксичности, повышение аминотрансфераз, которое привело к отмене терапии НПВП, наблюдалось у 0,6% больных из группы Аэртала и у 3,0% – диклофенака. Аэртал показал более высокую безопасность и при сравнении его с пироксикамом [23]. В этом 3-месячном испытании было зарегистрировано 14 желудочно-кишечных осложнений у 89 больных на фоне приема пироксикама и только 7 – из такого же числа, принимавших Аэртал.

Метаанализ безопасности Аэртала, основанный на 13 двойных слепых, рандомизированных исследованиях, в которых приняли участие 3574 больных с АС, остеоартрозом и ревматоидным артритом, продемонстрировал лучший профиль безопасности этого препарата по сравнению с классическими НПВП, включая диклофенак, индометацин, напроксен, пироксикам и теноксикам [23, 24]. В целом при лечении Аэрталом нежелательные явления встречались

Аэртала способствует хорошей комплаентности – 94% пациентов регулярно принимали рекомендуемую дозу этого препарата.

Помимо купирования боли или существенного ее снижения при АС целесообразно уменьшение мышечного гипертонуса. Сочетанная терапия НПВП и миорелаксантов, безусловно, имеет патогенетическое обоснование, тем более что у таких больных возможно развитие миофасциального синдрома, обусловленного все той же мышечной пе-

мендуется принять 150 мг препарата на ночь для профилактики тяжелой тугоподвижности в утренние часы. Более быстрый и отчетливый эффект наблюдается при внутримышечном введении препарата. Мидокалм не обладает седативным действием, что позволяет применять его в течение длительного периода [26]. Следует отметить, что мидокалм потенцирует противовоспалительную и анальгетическую активность НПВП и способствует уменьшению суточной их дозы. ☺

Результаты исследований Аэртала при АС показали, что его эффективность эквивалентна стандартным НПВП, но Аэртал имеет лучший профиль переносимости и безопасности.



АЭРТАЛ®

ацеклофенак

Новое поколение золотого стандарта НПВП



П N013504/01



ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Аэртал® обладает прекрасной ЖКТ-переносимостью из-за незначительного угнетения простагландинов слизистой желудка.¹



ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Уникальный многофакторный механизм действия на целый ряд медиаторов воспаления.²
Оказывает хондропротективное действие.³



КОМФОРТНАЯ ТЕРАПИЯ

Позитивная оценка препарата Аэртал® пациентами — более 90%.
Общее количество пациентов, прошедших лечение, составило 96,6 миллионов за 15 лет.⁴

1. Llorente MJ, et al. A comparative incidence of upper gastrointestinal bleeding associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Rev Esp Enferm Dig 2002; 94(1): 13-18. 2. Насонова В.А. Ацеклофенак - эффективность и безопасность. РМЖ, том 11, №5, 2003 г. 3. Blanco FJ et al. Effects of NSAIDs on synthesis of IL-1 Receptor antagonist (IL-1 Ra) by human articular chondrocytes. Osteoarthritis and Cartilage. 2000. 4. Lemme et al. Patient and Physician satisfaction with ACF Results of the European observational cohort study. Current Med. Res. And Op. Vol 18(3); 2002:146-153



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949, e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru



Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова,
кафедра
ревматологии
ФППОВ

Современная патогенетическая терапия системной красной волчанки

Д. м. н. Н.Г. КЛЮКВИНА

В статье представлена современная концепция патогенетической терапии системной красной волчанки (СКВ). Дана характеристика основных лекарственных препаратов, перечислены показания к их применению, стандартно используемые дозы. Приведены основные результаты многоцентровых исследований эффективности и переносимости лекарственных препаратов при СКВ. Сформулирован алгоритм лечения больных в зависимости от степени активности и топика поражения.

Системная красная волчанка – аутоиммунное ревматическое заболевание, в основе патогенеза которого лежат дефекты иммунорегуляции, приводящие к неконтролируемой гиперпродукции антител к компонентам собственных тканей и развитию хронического воспаления, затрагивающего многие органы и системы [1]. Отличительной особенностью СКВ являются хроническое течение с чередованием ремиссий и обострений и возможность вовлечения в патологический процесс новых органов и систем на любой стадии заболевания.

В начале XX века заболевание считалось фатальным, так как около половины больных погибали в течение первых лет и даже месяцев с момента развития симптоматики. За столетие ситуация изменилась: выживаемость больных существенно возросла и достигла 90% спустя 5 лет и 80% через

10 лет после установления диагноза [2]. Главными составляющими достигнутого успеха считают совершенствование методов диагностики заболевания, использование новых схем иммуносупрессивной терапии и доступность современных методов лечения при развитии необратимого органного повреждения (трансплантация почки, эндопротезирование суставов и др.).

Однако ряд проблем, касающихся курации больных СКВ, остаются актуальными и на современном этапе. СКВ свойственна непредсказуемость течения, возможность рецидивов даже на фоне терапии и отсутствие четких предикторов развития обострения. Нередко наблюдается рефрактерность к традиционным методам лечения. Развитие побочных эффектов лекарственных препаратов лимитирует применение у части больных адекватных терапевтических схем. Возросшая продолжи-

тельность жизни больных СКВ, погибавших ранее в молодом возрасте, ассоциируется с накоплением бремени сопутствующей патологии (атеросклероза, остеопороза и др.) и необратимым повреждением внутренних органов вследствие самого заболевания и проводимой терапии.

СКВ – хроническое заболевание, которое требует длительного, в большинстве случаев пожизненного приема лекарственных препаратов, причем тактика терапии и дозы препаратов должны постоянно модифицироваться в зависимости от клинической ситуации. Современные цели лечения многогранны и заключаются в достижении клинко-лабораторной ремиссии заболевания, предотвращении поражения жизненно важных органов (в первую очередь почек и центральной нервной системы), своевременном выявлении и контроле сопутствующей патологии, профилактике осложнений лекарственной терапии и улучшении качества жизни.

Основным патогенетическим лекарственным средством у больных СКВ являются глюкокортикоиды (ГК), эффект которых наступает практически сразу после назначения. ГК считаются препаратами выбора при всех вариантах СКВ, независимо от давности и активности болезни. Длительный эмпирический опыт ревматологов свидетельствует, что ГК следует давать больным СКВ в течение многих лет, в основном пожизненно, постепенно переходя с вы-



соких доз в фазе высокой активности заболевания до поддерживающих доз при стабильном состоянии, сохраняя минимальные дозы даже в период стойкой клинической ремиссии [3].

Больным СКВ с низкой активностью заболевания назначают небольшие дозы ГК (преднизолон < 10 мг/сутки), с умеренной активностью – средние дозы (20–40 мг/сутки). При наличии тяжелой органной патологии – диффузном поражении центральной нервной системы (ЦНС), волчаночном нефрите, гематологических нарушениях (тромбоцитопении, гемолитической анемии), генерализованном поражении кожи – необходимы более высокие дозы ГК – свыше 40 мг/сутки. Длительность иницирующей ГК-терапии в зависимости от активности и скорости достижения клинического эффекта колеблется от 4 до 12 недель. Снижение дозы проводится постепенно, под тщательным клинико-лабораторным контролем, а поддерживающие дозы (5–10 мг/сутки) следует принимать длительно [4, 5].

Сверхвысокие дозы ГК внутривенно (15–20 мг/кг веса) – так называемая пульс-терапия (от англ. pulse – толчок, удар) – оказались весьма эффективными при развитии угрожающих для жизни проявлений СКВ. Патологическим обоснованием применения ударных доз ГК является их способность активно взаимодействовать с системой иммунитета и подавлять воспалительные реакции путем влияния на подавляющее большинство известных цитокинов, при этом внутривенное введение значительно превосходит по эффективности пероральное назначение в аналогичных дозировках. У определенной категории больных с быстро прогрессирующим течением и наличием прогностически неблагоприятных факторов (молодой возраст, активные формы волчаночного нефрита, диффузное поражение центральной нервной системы, высокая иммунологическая активность) данный метод лечения должен ис-

пользоваться с дебюта заболевания или незамедлительно при обострении. Наряду с быстрым достижением эффекта при использовании сверхвысоких доз ГК, отмечено такое дополнительное положительное свойство пульс-терапии, как стероид-сберегающее действие, позволяющее впоследствии для подавления активности назначать меньшие дозы пероральных ГК [6, 7].

Эра применения ГК в ревматологии, стартовавшая в середине 50-х гг. прошлого века, коренным образом изменила ситуацию в лечении больных ревматическими заболеваниями и в первую очередь СКВ, однако не решила всех проблем. Монотерапия ГК не всегда позволяет достигнуть ремиссии при отдельных вариантах СКВ и не улучшает отдаленные результаты. В связи с этим уже в конце 1960-х гг. выработана стратегия комплексного лечения заболевания с одновременным назначением цитостатических иммунодепрессантов, аминохинолиновых производных и других лекарственных препаратов [8].

До настоящего времени больным СКВ наиболее часто назначались следующие цитостатические препараты: циклофосфамид (ЦФ) и азатиоприн (АЗА); в ряде случаев используются хлорбутин, метотрексат, циклоспорин А и лефлуномид. Введение цитостатиков в лечебные схемы позволяет увеличить выживаемость больных, в первую очередь с поражением жизненно важных органов, а также подавить активность болезни на фоне более низких доз ГК. Показаниями к назначению цитостатических иммунодепрессантов являются активный волчаночный нефрит (ВН) и генерализованный васкулит; поражение центральной нервной системы, высокая активность болезни и резистентность к ГК; развитие побочных реакций ГК уже на первых этапах лечения; необходимость уменьшения поддерживающей дозы преднизолона.

Циклофосфамид – препарат выбора в составе индукционных схем лечения при активном ВН и

тяжелом поражении ЦНС. Препарат назначается ежемесячно по 0,5–1 г/м² внутривенно капельно в течение 6 месяцев, затем ежеквартально в течение 2 лет в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном и приемом ГК внутрь. Назначение ЦФ часто позволяет контролировать клинические проявления СКВ, рефрактерные к монотерапии высокими дозами ГК (такие как тромбоцитопения, нейролюпус, легочные геморрагии, системный васкулит и др.) [9].

Азатиоприн используют для поддержания индуцированной ЦФ ремиссии ВН, при резистентных к ГК формах аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении, а также поражениях кожи. Стандартная терапевтическая доза составляет 2–3 мг/кг массы тела в сутки, максимальный эффект на фоне лечения развивается не ранее 6–9 месяцев [10].

Метотрексат (МТХ) иногда назначают при рефрактерном к монотерапии ГК артрите и поражениях кожи. МТХ также оказывает положительное влияние на такие проявления СКВ, как алопеция, плеврит и слабость; у половины больных удается уменьшить суточную дозу ГК [11]. Циклоспорин А (ЦсА) (в дозах < 5 мг/кг в сутки) – препарат второго ряда

Существенный прогресс в лечении больных системной красной волчанкой связан с ранней диагностикой заболевания, своевременным назначением лечения, совершенствованием терапевтических схем, а также со значительным расширением арсенала лекарственных препаратов.

при нефротическом синдроме, связанном с мембранозным волчаночным нефритом, и тромбоцитопенией [12]. В ряде исследований



показана эффективность невысоких доз препарата при анемии, лейкопении, кожных проявлениях СКВ, полисерозите и артрите.

Имеются положительные результаты использования внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) при тромбоцитопении, поражении ЦНС (судорожный синдром, кома, поперечный миелит), антифосфолипидном синдроме и нефрите. Препарат главным образом применяется в случае развития угрожающих для жизни состояний, эффект наступает достаточно быстро, в течение нескольких дней, однако бывает, как правило, непродолжительным. Схемы назначения препарата в настоящее время не стандартизированы; обычная доза ВВИГ варьирует от 0,4 до 2 г/кг веса в течение 4–5 дней. Следует отметить, что мнения о действии ВВИГ при люпус-нефрите достаточно противоречивы: наряду с данными о снижении протеинурии, увеличении клиренса креатинина и регресса нефротического синдрома, зарегистрированы случаи нефротоксичности препарата [13]. Данное осложнение требует обдуманного подхода к назначению ВВИГ у больных с поражением почек и тщательного мониторинга терапии.

Особое место в лечении больных СКВ занимают аминохинолиновые производные (АП). Хлорохин фосфата (Делагил) и гидроксихлорохин сульфата (ГКХ, Плаквенил) в течение многих лет с успехом применялись при СКВ, главным образом при невысокой и умеренной активности болезни [14].

Детальное изучение механизмов действия препаратов обнаружило противовоспалительный, антиагрегантный, гиполипидемический, фотопротективный, антиоксидантный, антимикробный, гипогликемический и анальгетический эффекты, что позволило по-новому взглянуть на возможность использования АП при СКВ. Доказано, что прием АП достоверно снижает частоту обострений СКВ (как умеренных, так и тяжелых) и способствует уменьшению дозы принимаемых внутрь

ГК. Многочисленные ретроспективные и проспективные исследования подтвердили антитромботическую роль АП у больных антифосфолипидным синдромом при назначении их в профилактических целях. Получены данные о протективном действии АП в отношении поражения жизненно важных органов: применение ГКХ (Плаквенил) снижало риск возникновения почечной патологии на 70% и поддерживало ремиссию волчаночного нефрита. Ранее назначение АП сопровождалось снижением индекса повреждения, отражающего необратимые изменения внутренних органов. Многоцентровое исследование LUMINA (Lupus in Minorities: Nature versus nurture) продемонстрировало статистически достоверные различия в частоте и структуре летальности в зависимости от приема АП: при использовании препарата отмечено меньшее количество смертей, в том числе не зарегистрировано неблагоприятных исходов вследствие сердечно-сосудистых осложнений. Высказано предположение о протективном действии АП в отношении развития злокачественных новообразований у больных СКВ. Имеются сведения о снижении уровня холестерина, положительном действии на костный метаболизм, уменьшении риска развития сахарного диабета 2 типа. Доказана эффективность и безопасность АП в период гестации и при грудном вскармливании. Недавно продемонстрирована ассоциация терапии АП с более чем десятикратным снижением частоты инфекционных осложнений [15, 16].

Таким образом, современная стратегия использования АП у больных СКВ предполагает необходимость включения данных препаратов в схему лечения больных с дебюта заболевания, без отмены даже при наступлении ремиссии. Хороший профиль переносимости позволяет использовать АП, в первую очередь Плаквенил (обладающий меньшей токсичностью по сравнению с Делагилом), сколько угодно долго в течение болезни.

Достигнутый в последние годы существенный прогресс в лечении больных СКВ связан не только с ранней диагностикой заболевания, своевременным назначением лечения, совершенствованием терапевтических схем, но и со значительным расширением арсенала лекарственных препаратов. Внимание ревматологов оказалось направленным на препараты с селективной иммуносупрессивной активностью, в первую очередь на микофенолата мофетил (ММФ). ММФ является предшественником (пропрепаратом) микофенольной кислоты (МФК), обладающей антибактериальными, антивирусными, антигрибковыми, противоопухолевыми и иммуносупрессивными свойствами. МФК ингибирует инозин-5'-монофосфат-дегидрогеназу II типа, экспрессирующуюся в активированных Т- и В-лимфоцитах. Цитостатический эффект МФК и ММФ ограничивается лимфоцитами, не оказывая влияния на большинство делящихся клеток других типов. Механизмы действия МФК включают подавление образования популяции цитотоксических лимфоцитов, нарушение экспрессии молекул адгезии, снижение выработки ФНО- α и ИЛ-1, ингибирование индуцированной формы синтазы оксида азота.

Около 15 лет назад стали появляться первые сообщения о применении ММФ у больных СКВ, главным образом при рефрактерности к традиционным методам лечения. К настоящему времени результаты РКИ (более 1500 больных) продемонстрировали одинаковую (а по ряду показателей и более высокую) эффективность ММФ в терапевтической дозе 2–3 г/сутки по сравнению с ЦФ у больных ВН (в качестве индукционной и поддерживающей терапии) при лучшей переносимости. Отмечено положительное действие препарата на экстрааренальные проявления СКВ: анемию, тромбоцитопению, поражение кожи, альвеолит. Терапия ММФ ассоциировалась с достоверным снижением индексов активности заболева-

Ревматология



ния и положительной динамикой лабораторных показателей (снижением СОЭ и уровней антител к двуспиральной ДНК, повышением концентрации С3 компонента комплемента). У больных, принимавших ММФ, отмечен более быстрый темп уменьшения дозы ГК. Есть данные об эффективности ММФ при неконтролируемой активности заболевания, а также при резистентности к предшествующей иммуносупрессивной терапии [17]. Показано протективное действие ММФ в отношении развития обострений заболевания у больных с «продромальными» лабораторными отклонениями. Приемлемый спектр побочных явлений, положительное влияние на качество жизни, другие преимущества ММФ (селективная иммуносупрессия, возможность длительного применения ввиду низкой частоты инфекционных и гематологических осложнений, отсутствие мутагенного действия и неблагоприятного влияния на гонады, антиатерогенное действие и др.) позволяют рассматривать ММФ как один из наиболее перспективных препаратов в лечении больных СКВ [18–20].

Совершенствование знаний об иммунопатогенезе СКВ повлекло за собой разработку и внедрение генно-инженерных биологических препаратов. Хорошо известно, что для СКВ характерна гиперреактивность В-клеток, которые играют важную роль не только в синтезе аутоантител, но и в презентировании аутоантигенов Т-клеткам. Перспективным направлением фармакотерапии СКВ являются препараты, блокирующие пролиферацию В-клеток. Большие надежды у больных СКВ, безусловно, связаны с ритуксимабом, который представляет собой рекомбинантные химерные моноклональные антитела к поверхностным рецепторам лимфоцитов – CD20. Действие ритуксимаба направлено на подавление активности В-клеток за счет антитело-зависимой клеточной и комплемент-зависимой цитотоксичности, ингибиции клеточной пролиферации и индукции

апоптоза В-лимфоцитов. Основной мишенью ритуксимаба являются клетки-предшественники, незрелые, зрелые и наивные В-лимфоциты, за исключением плазматических клеток, на мембранах которых CD20 не экспрессируется [21].

К настоящему времени накоплен опыт применения ритуксимаба у около 1000 больных СКВ. Показанием к назначению препарата в подавляющем большинстве случаев являлось тяжелое течение заболевания (у половины – пролиферативный ВН), рефрактерное к стандартным методам лечения. Основная часть больных получали монотерапию ритуксимабом (4 инфузии в неделю из расчета 375 мг/м²), и 30% – сочетание препарата с ЦФ. В целом лечение ритуксимабом приводило к достоверному снижению активности заболевания более чем у 80%. Клинический эффект ритуксимаба сопровождался положительной динамикой морфологических изменений в клубочках, по данным повторных биопсий. Наряду с подавлением активности ВН, отмечалось действие ритуксимаба на экстра-ренальные проявления СКВ (кожный синдром, поражение ЦНС, артрит). Особый интерес вызывают данные о быстром развитии улучшения у больных с тяжелым поражением ЦНС (потеря сознания, судороги, атаксия, дезориентация), цитопеническими кризами, катастрофическим антифосфолипидным синдромом. Представляется важным, что высокая эффективность терапии ритуксимабом наблюдалась у больных при неэффективности интенсивной терапии, включающей ударные дозы ГК, ЦФ в комбинации с экстракорпоральными методами лечения. Имеется опыт применения ритуксимаба при тяжелых гематологических проявлениях (гемолитической анемии и тромбоцитопении) и при таких редких проявлениях СКВ, как гипоккомплементарный уртикарный васкулит и легочная артериальная гипертензия. Исследователи отмечают достаточно хорошую переносимость

препарата, при этом подавляющее большинство побочных реакций, возникающих во время или после проведения инфузии, связаны главным образом с белковой основой препарата. Для профилактики развития подобных нежелательных явлений используются ГК в невысоких дозах, антигистаминные препараты, регулируется скорость введения. Убедительных доказательств, свидетельствующих

Приемлемый спектр побочных явлений, положительное влияние на качество жизни, а также такие преимущества микофенолата мофетила, как селективная иммуносупрессия, возможность длительного применения ввиду низкой частоты инфекционных и гематологических осложнений, отсутствие мутагенного действия и неблагоприятного влияния на гонады, антиатерогенное действие и др., позволяют рассматривать микофенолата мофетил как один из наиболее перспективных препаратов в лечении больных системной красной волчанкой.

ющих об увеличении риска развития оппортунистических инфекций на фоне терапии ритуксимабом, не получено [7].

Предварительные результаты проведенных исследований свидетельствуют о перспективах применения ритуксимаба у больных с прогностически неблагоприятными вариантами течения СКВ и при развитии критических состояний, непосредственно угрожающих жизни больных. Есть свидетельства высокой эффективности повторных курсов терапии ритуксимабом в случае развития обострения [22, 23].



Таблица 1. Алгоритм лечения больных СКВ*

	Поражение кожи	Поражение суставов	Поражение почек	Цитопении	Поражение ЦНС
Низкая степень активности	<ul style="list-style-type: none"> ГК 0,25–0,5 мг/кг/день НПВП 			<ul style="list-style-type: none"> ГК 0,5 мг/кг/день ГКХ 	
Умеренная степень активности	<ul style="list-style-type: none"> ГК 0,25–0,5 мг/кг/день ГКХ 200–400 мг/день МТХ 7,5–10 мг/неделю АЗА 1–2 мг/кг/день 		<ul style="list-style-type: none"> ГК 0,5–1 мг/кг/день ЦФ ММФ АЗА, ЦсА Ритуксимаб 	<ul style="list-style-type: none"> ГК 0,5–1 мг/кг/день ГКХ АЗА ММФ ВВИГ Пульс-терапия МП Ритуксимаб 	<ul style="list-style-type: none"> ГК 0,5–1 мг/кг/день ЦФ Пульс-терапия ММФ Ритуксимаб
Высокая степень активности					

* СКВ – системная красная волчанка, ГК – глюкокортикоиды, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГКХ – гидроксихлорохин, МТХ – метотрексат, АЗА – азатиоприн, ЦФ – циклофосфамид, ММФ – микофенолата мофетил, МП – метилпреднизолон, ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин.

Рассматриваются возможности использования у больных СКВ некоторых иммуномодуляторов, таких как талидомид, биндарит и нуклеозидные аналоги (флударабин, мизорибин, лефлуномид). Результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о синергичном действии комбинации нуклеозидных аналогов и циклофосфамида; подобные схемы лечения с успехом в течение длительного времени уже применяются в онкологии. Что касается больных СКВ, появились сообщения об эффективности данных препаратов у больных с волчаночным нефритом, доказано их стероид-сберегающее действие [24].

Проходят клинические испытания другие генно-инженерные биологические препараты: эпратузумаб (моноклональные антитела к CD22), окрелизумаб (гуманизированные антитела к CD20), белизумаб (моноклональные антитела, ингибирующее биологическую активность BlyS (B lymphocyte stimulator protein)), тоцилизумаб (гуманизированные моноклональные антитела к мембранной и растворимой форме рецепторов к ИЛ-6), абатацепт (блокатор CD-28-опосредованной стимуляции Т-лимфоцитов) и др. [25].

Наличие у больных СКВ вторичного АФС также вносит свои коррективы в схемы лечения. Основной задачей у данной категории больных является профи-

лактика повторных тромбозов, в связи с чем широко используются оральные антикоагулянты (ОАК) и антиагреганты. Среди ОАК наибольшее распространение получили производные кумарина, в частности варфарин, а среди антиагрегантов на первом месте стоит ацетилсалициловая кислота.

Большие надежды возлагаются на внедрение новых методов антикоагулянтной терапии с использованием аргиналов, гиуидинов, антикоагулянтных пептидов и антитромбоцитарных агентов [26].

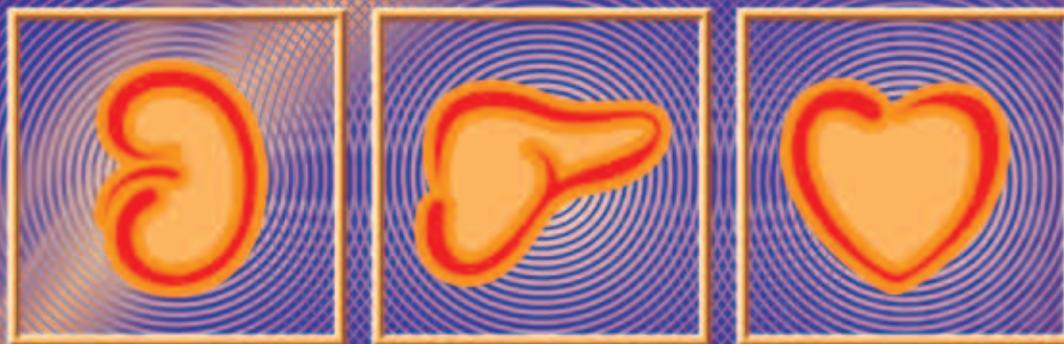
Важным направлением фармакотерапии является профилактика и лечение сопутствующей патологии (раннего атеросклероза, остеопороза, инфекционных заболеваний и др.), которая оказывает не менее негативное влияние на жизненный прогноз, чем сама СКВ. Это определяет необходимость широкого внедрения современных гипотензивных, гиполипидемических, антиостеопоретических и антимикробных препаратов. Поскольку некоторые из них, например статины и бисфосфонаты, обладают противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью, их применение потенциально может повысить эффективность лечения [27].

Суммируя вышесказанное, необходимо отметить, что все больные с момента установления диагноза СКВ нуждаются в назначении ГК и АП. При наличии пока-

заний к терапии добавляются цитотоксические препараты, проводится пульс-терапия или другие интенсивные методы лечения, в том числе использование генно-инженерных биологических препаратов (табл. 1). Прогностически неблагоприятные варианты СКВ, с поражением жизненно важных органов, требуют незамедлительного решения об интенсификации лечения и об использовании агрессивных методов. Всем больным СКВ с дебюта заболевания целесообразно назначение симптоматических препаратов по терапевтическим показаниям для коррекции и профилактики осложнений заболевания и проводимой терапии.

Лечение СКВ продолжает оставаться одной из наиболее важных и нерешенных проблем современной клинической медицины. В настоящий момент имеется возможность достаточно эффективно воздействовать на патологический процесс. При умелом применении даже сильнодействующих препаратов можно не только значительно улучшить выживаемость больных СКВ, но и избежать серьезных осложнений проводимой терапии. Успехи, достигнутые в последние годы в изучении иммунопатологии заболевания, и применение новых препаратов создают реальные предпосылки для разработки более рациональных схем лечения больных. ☺

ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ



Высокая эффективность при трансплантации почки, печени, сердца

— Снижение частоты отторжения трансплантата

Безопасность при длительном применении

- Увеличение выживаемости трансплантата
- Увеличение выживаемости пациентов после трансплантации
- Возможность использования низких доз ингибиторов кальциневрина и кортикостероидов (вплоть до отмены)
- Нефропротективный эффект
- Кардиопротективный эффект

Реклама

СеллСепт[®]
микофенолата мофетил



ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн - Ля Рош Лтд.»
(Швейцария)
Россия, 107031 Москва,
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: + 7 (495) 229-29-99
Факс: + 7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



МГМСУ,
кафедра медицины
катастроф,
ГКБ № 33,
Москва

Использование препарата Тенотен в комплексном лечении пациентов с множественной и сочетанной травмой опорно-двигательного аппарата

Д. м. н., проф. Н.В. ЯРЫГИН, Е.И. КАРАМЫШЕВА, А.И. ЛУКУТИНА

В статье обсуждается проблема своевременного купирования тревожно-депрессивной симптоматики в условиях травматологического отделения, профилактика риска развития посттравматического стрессового расстройства у пациентов, получивших травмы опорно-двигательного аппарата в сочетании со сверхсильными эмоциональными переживаниями. Приводятся данные сравнительного рандомизированного клинического исследования по определению эффективности и безопасности препарата Тенотен, проведенного в ГКБ № 33 (Москва). Результаты исследования показали: Тенотен является эффективным средством для лечения тревожных расстройств у пациентов, перенесших ДТП. Тенотен лишь незначительно уступал Фенозепаму по аксиолитическому эффекту, но существенно превосшел препарат сравнения по показателю безопасности.

Общее количество погибших в дорожно-транспортных происшествиях (ДТП) за последние 10 лет эквивалентно населению среднего областного центра России. Ущерб только от гибели, ранения людей и повреждения транспортных средств в ДТП составляет в целом по России около 15% от величины доходной части бюджета.

Являясь участниками ДТП, пациенты получают не только физические, но и психические травмы, поскольку испытывают сверхсильные психоэмоциональные переживания как в момент самой травмы, так и в течение последующего курса лечения. Это вызвано особенностями получения травмы: фактором внезапности, осознанием собственной смертности, при-

сутствием при страданиях других людей, болевым синдромом, длительным периодом восстановления и реабилитации, а также возникающими социальными трудностями.

Традиционно при лечении такого рода больных врачами-травматологами основной акцент в лечебных мероприятиях делается на восстановление жизненно важных систем пациента: на стабилизацию деятельности внутренних органов и возвращении функции опорно-двигательного аппарата. Однако на практике в общем процессе выздоровления больных, переживших в момент получения травмы страх смерти или осознавших возможные риски перенесенной травмы, специалисты все чаще обращают внимание на роль психического состояния пациентов.

В психическом статусе таких больных преобладает тревожно-депрессивная симптоматика, которая сохраняется и даже усугубляется на момент их выписки из стационара. Как правило, такие пациенты дольше нуждаются в стационарном лечении, тяжелее проходят программу реабилитации, чаще обращаются к терапевтам и невропатологам с вегетативной и фобической симптома-



тикой, а в крайних случаях вообще избегают поездок на автомобиле даже спустя несколько лет после катастрофы [5].

Опыт применения традиционных анксиолитиков бензодиазепинового ряда показал недостаточную их эффективность для данной группы пациентов. Во-первых, возникающие множественные побочные симптомы вызывали негативное отношение пациентов к предлагаемому лечению, во-вторых, риск развития привыкания не позволял использовать транквилизаторы длительными курсами, а часто возникающий синдром «отмены» приводил к потере доверия между пациентом и лечащим доктором. Необходим был препарат, отвечавший требованиям врачей по эффективности, а пациентов – по безопасности и повышению качества жизни.

В конце XX века были опубликованы экспериментальные результаты биологической активности антител к эндогенным регуляторам в сверхмалых дозах. Препарат Тенотен содержит сверхмалые дозы аффинно очищенных антител к мозгоспецифическому белку S-100. Белок S-100 играет важную роль в реализации основных функций нейронных систем головного мозга, таких как генерация и проведение нервного импульса, регуляция синаптических и метаболических процессов, пролиферация и дифференцировка нейронов и глии. Установлено, что между развитием тревожных, депрессивных и других невротических

Белок S-100 оказывает ГАМК-миметическое действие, которое реализуется через взаимодействие с ГАМК-А-бензодиазепиновым рецепторным комплексом. Активируются преимущественно хлорные каналы, благодаря чему стимулируется поступление ионов хлора в цитоплазму нейрона, в итоге снижается чувствительность клетки к воздействию стрессорных факторов и восстанавливаются нарушенные процессы торможения в ЦНС – таким образом ГАМК-миметическое действие белка S-100 обеспечивает реализацию противотревожного эффекта.

Тенотен модифицирует функциональную активность белка S-100, что обеспечивает и нейротрофический эффект, способствует восстановлению процессов нейрональной пластичности, препятствует развитию невротических и неврозоподобных состояний [1, 2, 3].

В открытом сравнительном мультицентровом исследовании была показана эффективность и безопасность препарата Тенотен в лечении невротических состояний с тревожными нарушениями на фоне соматических заболеваний [4, 7, 8].

В то же время выявленное нейротрофопротекторное действие Тенотена, особенно выраженное в условиях интоксикации и гипоксии ЦНС, отсутствие седативного и миорелаксирующего эффектов, сочетаемость с другими препаратами делают Тенотен перспективным препаратом для купирования

В этой связи представлялось целесообразным использовать данный препарат в комплексной терапии пациентов с травмой опорно-двигательного аппарата для лечения невротических и неврозоподобных расстройств.

Цель исследования

Определение клинической эффективности и безопасности применения препарата Тено-

Препарат Тенотен содержит сверхмалые дозы аффинно очищенных антител к мозгоспецифическому белку S-100. Белок S-100 оказывает ГАМК-миметическое действие, которое обеспечивает реализацию противотревожного эффекта.

тен в купировании реактивных тревожно-депрессивных состояний и профилактике риска развития посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) в сравнении с Феназепамом у пациентов травматологического профиля.

Материал и методы

Проведено открытое сравнительное рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах. В исследовании принимали участие пациенты от 18 до 65 лет, находящиеся на лечении в отделении травматологии в ГКБ № 33 им. проф. А.А. Остроумова по поводу травмы, полученной в результате ДТП или при обстоятельствах, угрожающих жизни самого пациента и его близким родственникам. У всех больных был диагностирован высокий уровень тревоги (не менее 20 баллов по шкале Гамильтона и 11 баллов по субшкале тревоги Госпитальной шкалы тревоги и депрессии) и выявлены психические расстройства

Тенотен модифицирует функциональную активность белка S-100, что обеспечивает и нейротрофический эффект, способствует восстановлению процессов нейрональной пластичности, препятствует развитию невротических и неврозоподобных состояний.

ческих расстройств и мозгоспецифическим белком S-100 существует тесная связь [10].

невротических симптомов, сопровождающих соматические расстройства.



тревожного спектра: реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации (F43), расстройство адаптации (F43.2), смешанная тревожно-депрессивная реакция (F43.22) по МКБ-10.

Тенотен, в отличие от традиционных транквилизаторов, не снижает качества жизни пациентов и гармонично сочетается с традиционными схемами лечения травматологических больных.

Группа Тенотена (15 человек) принимала по 2 таблетки сублингвально 5 раз в сутки в течение 4 недель. Группа Феназепама (15 человек) – по 0,25 мг три раза в сутки в течение 4 недель. Оценка состояния пациентов проводилась исходно на момент поступления в клинику, через 1, 2 и 4 недели лечения, затем через 4 недели после отмены терапии.

Уровень тревожности и депрессии у всех больных в группах оценивался при помощи шкал:

- шкала тревоги Гамильтона (HAM-A);
- шкала депрессии Гамильтона (HAM-D);
- Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS);
- шкала тревоги Спилбергера (STAI);
- Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS);
- шкала последствий травмирующего случая (IES-R);
- шкала глобальной клинической оценки (CGI).

Динамика клинической симптоматики оценивалась и регистрировалась в картах. На каждом визите проводилась регистрация нежелательных явлений. В начале и в конце исследования контролировались показатели ЧСС, АД, делался общий анализ крови и мочи.

Для всех групп пациентов во время проведения исследования

были исключены лекарственные средства, обладающие психотропной активностью. Однако, учитывая необходимость оперативных вмешательств, болезненность перевязок и обработок ран, на усмотрение лечащего врача и консультантов травматологического отделения допускалось использование препаратов для лечения профильного травматологического заболевания и сопутствующих соматических патологий. Схемы назначения фиксировались в картах наблюдений.

В исследовании не принимали участие пациенты, у которых в анамнезе были тревожные и депрессивные расстройства, психозы и психопатии, а также любые клинически значимые заболевания почек, печени, сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Критериями исключения послужили беременность и кормление грудью, эпилепсия и судорожные состояния в анамнезе, алкоголизм и злоупотребление психоактивными веществами, участие в другом клиническом исследовании в течение 30 дней до начала данного исследования.

Критерием эффективности лечения являлось снижение выраженности тревоги по сравнению с исходным уровнем:

- по шкале тревоги Гамильтона;
- по шкале тревоги Спилбергера;
- по Госпитальной шкале тревоги и депрессии.

Вторичные критерии эффективности имели значение для определения профилактического действия препарата по предотвращению развития ПТСР и для выявления отсроченных результатов лечения.

Результаты исследования

Из 18 больных, составивших выборку, полный курс терапии Тенотеном прошли 15 человек. Три человека выбыли по причинам, не связанным с проводимым лечением (1 пациент был переведен в другой стационар; 2 исключены из-за невозможности следовать требованиям протокола). В груп-

пе сравнения 15 человек принимали Феназепам.

У пациентов в группе Тенотена отсутствовали нежелательные побочные эффекты со стороны психической сферы и внутренних органов. В начале лечения некоторые из них (20%) отмечали дневную сонливость, тошноту, сухость во рту. Однако сами больные не связывали эти проявления с приемом Тенотена, а специфика и клиническая картина симптомов позволяет расценивать их как одно из проявлений травматологической болезни.

В группе Феназепама большинство пациентов (67%) отмечали выраженную седацию и дневную сонливость (66,7%), несколько человек жаловались на миорелаксацию (6,7%) и на запоры (6,7%). При этом больные прослеживали связь появления симптомов, в особенности сонливости, с приемом препарата бензодиазепинового ряда. Если в начале проведения курса терапии пациенты с пониманием относились к побочным действиям препарата, то к моменту реабилитации и выписки из стационара активно жаловались на сложности выполнения лечебной физкультуры, отсутствие желания вставать с постели, и именно такие пациенты впоследствии дольше других возвращались к физической активности. Регистрируемые нежелательные явления не повлекли за собой отмену препаратов, однако у одного пациента, принимавшего Феназепам, в связи с выраженной седативной симптоматикой, мешающей лечению основного заболевания, доза препарата была снижена.

Поскольку все обследованные пациенты получили тяжелые травмы опорно-двигательного аппарата (закрытые и открытые переломы, оскольчатые переломы, со смещением отломков; переломы костей таза; ушибы мягких тканей; ссадины головы), в рамках травматической болезни все они сопровождалась воспалительным синдромом, что нашло свое отражение в динамике ла-

ТЕНОТЕН

Успокойся и улыбнись!



- ✓ **СОВРЕМЕННЫЙ
УСПОКАИВАЮЩИЙ ПРЕПАРАТ**
- ✓ **ЗАЩИЩАЕТ ОТ СТРЕССА**
- ✓ **НЕ ВЫЗЫВАЕТ СОНЛИВОСТИ
И ЗАТОРМОЖЕННОСТИ**



Телефон для справок: **8 (495) 681-09-30**

materia  medica

**ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ
УТОЧНИТЕ ВОЗМОЖНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**



бораторных показателей. Специфика клинической картины, выраженность воспалительной симптоматики, а также оперативные и консервативные методы лечения, использовавшиеся в каждом конкретном случае, не позволяли произвести абсолютное сравнение показателей крови и мочи. Тем не менее, опираясь на клинический опыт ведения пациентов с аналогичными травмами, мы посчитали возможным исключить негативное влияние обоих препаратов на витальные функции (АД, ЧСС, показатели крови и мочи).

Рекомендовано использовать Тенотен в комплексной терапии пациентов с выраженной тревожной и астенической симптоматикой, получивших травму опорно-двигательного аппарата при обстоятельствах, угрожающих жизни больного.

При проведении статистической обработки результаты основных оцениваемых показателей значимо не отличались в группах пациентов, получавших Тенотен и Феназепам. В ходе исследования достигнуто статистически значимое снижение показателя тревоги и депрессии, оцениваемых по следующим шкалам.

Шкала Гамильтона для оценки тревоги: в обеих группах тревожное состояние исчезало к 4-й неделе лечения (достоверных различий между группами не выявлено).

Шкала Гамильтона для оценки депрессии: в обеих группах наблюдалось отсутствие депрессивного эпизода к 4-й неделе лечения (достоверных различий между группами не выявлено).

Субшкала тревоги Госпитальной шкалы тревоги и депрессии: показатель тревоги достигал нормы ко 2-й неделе лечения в обеих группах (достовер-

ных различий между группами не выявлено).

Субшкала депрессии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии: показатель депрессии достигал нормы к 4-й неделе лечения в обеих группах (достоверных различий между группами не выявлено).

Согласно полученным данным, спустя 4 недели после отмены препаратов в обеих группах продолжалось достоверное снижение перечисленных выше показателей тревоги и депрессии ($p < 0,001$).

По данным *шкалы тревоги Спилбергера* через 4 недели терапии достоверное снижение личностной тревожности было достигнуто только в группе Тенотена ($p < 0,01$). Показатель реактивной тревожности (шкала тревоги Спилбергера) статистически значимо ($p < 0,001$) снижался к 4-й неделе до умеренных значений в обеих группах (по сравнению с исходными данными). Следует отметить, что эффект Феназепама был достоверно более выражен ($p < 0,01$). После отмены препаратов для обеих групп было характерно дальнейшее снижение ($p < 0,001$ от исходных значений) показателя реактивной тревожности, одинаково выраженное для обеих групп ($p > 0,05$).

По данным *шкалы последствий психотравмирующего случая*, также отмечалась выраженная динамика оценивавшегося показателя ($p < 0,001$ уже после 1-й недели лечения). Обращает на себя внимание, что эффект в группе Феназепама был более выражен ($p < 0,01$ между группами на 2-й, 4-й неделях лечения). При отмене препаратов суммарный балл продолжал снижаться ($p < 0,001$ от исходных значений), причем достоверных различий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

По данным *шкалы глобальной клинической оценки*, в обеих группах отмечалось достоверное улучшение всех показателей ($p < 0,01$, $p < 0,001$) уже после 1-й недели терапии. Кроме того, в группе Тенотена положительная динамика изменения параметра «ин-

декс эффективности» достоверно ($p < 0,01$) превышала результаты, достигнутые в группе Феназепама. Это связано с тем, что, в отличие от классических анксиолитиков – производных бензодиазепамина, Тенотен не обладает типичными для препаратов данной группы побочными эффектами (седативным, снотворным и миорелаксантным).

Заключение

Проведенное исследование показало: Тенотен является эффективным средством для лечения тревожных расстройств у пациентов, перенесших ДТП. Тенотен лишь незначительно уступает Феназепаму по анксиолитическому эффекту.

Основным отличием Тенотена от Феназепама является высокий показатель безопасности препарата, выражающийся в отсутствии побочных эффектов (отсутствует избыточный седативный, снотворный и миорелаксантный эффекты). Учитывая эти особенности, рекомендовано использовать Тенотен в комплексной терапии пациентов с выраженной тревожной и астенической симптоматикой, получивших травму опорно-двигательного аппарата при обстоятельствах, угрожающих жизни больного. При этом Тенотен, в отличие от традиционных транквилизаторов, не снижает качества жизни пациентов и гармонично сочетается с традиционными схемами лечения травматологических больных. Своевременное купирование тревожно-депрессивной симптоматики в условиях травматологического отделения позволяет существенно снизить риск развития ПТСР и рассматривать Тенотен как препарат выбора для профилактики развития невротических осложнений у пациентов, получивших травмы опорно-двигательного аппарата в сочетании с сверхсильными эмоциональными переживаниями, особенно переживших страх смерти как за себя, так и за своих близких и родных. ☺

ТРАВМАТОЛОГИЯ 2011



II МОСКОВСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ТРАВМАТОЛОГОВ И ОРТОПЕДОВ

«Повреждения при дорожно-транспортных происшествиях
и их последствия: нерешенные вопросы, ошибки и осложнения»

*При поддержке Европейской ассоциации травм и экстренной хирургии
и Российского государственного медицинского университета им. Н. И. Пирогова*

24–25 марта 2011 года

Место проведения: Российская академия государственной службы при Президенте Российской Федерации
(Москва, пр. Вернадского, д. 84)

Цель мероприятия — обменяться накопившимся опытом по оказанию первой помощи пострадавшим в ДТП
и дальнейшему лечению травм различной степени тяжести.

Участвуют более 1500 практикующих врачей со всего мира!

В рамках Конгресса проходит выставка «Современные технологии в травматологии, ортопедии, неотложной
хирургии и интенсивной терапии».

Подробности на официальном сайте Конгресса www.traumatic.ru

*Искренне надеемся на то, что Ваше участие станет важным вкладом в осмысление и поиск путей решения
задач, стоящих перед современной медициной.*



Организационная Дирекция
123610, Москва,
Краснопресненская наб., д. 12,
Центр Международной Торговли,
3-й подъезд, 11 этаж, офис 1108
Тел./факс: (495) 258-20-45

Научная Дирекция
117049, Москва, Ленинский пр-т,
д. 8., корпус 7
Тел.: (495) 952-54-61



Д.Е. КАРАТЕЕВ, Е.Л. ЛУЧИХИНА

Современные принципы лечения ревматоидного артрита: акцент на раннюю агрессивную терапию

1. Ревматология: клинические рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 288 с.
2. Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 720 с.
3. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема // *Терапевт. архив*. Т. 76. 2004. № 5. С. 5–7.
4. Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? // *РМЖ*. 2002. Т. 10. № 22. С. 1009–1101.
5. Emery P. Therapeutic approaches for early rheumatoid arthritis. How early? How aggressive? // *Br. J. Rheumatol.* Vol. 34. 1995. № 2. P. 87–90.
6. Каратеев Д.Е., Иванова М.М., Балабанова Р.М., Акимова Т.Ф. Анализ летальных исходов ревматоидного артрита при длительном наблюдении // *Росс. ревматол.* 1998. № 1. С. 17–28.
7. Emery P, Breedveld F.C., Dougados M., Kalden J.R., Schiff M.H., Smolen J.S. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide // *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 61. 2002. № 4. P. 290–297.
8. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации // *РМЖ*. Т. 10. 2002. № 6. С. 294–302.
9. Каратеев Д.Е. Ретроспективная оценка многолетней базисной терапии у больных ревматоидным артритом // *Научно-практич. ревматол.* 2003. № 3. С. 32–36.
10. Каратеев Д.Е. Основные тенденции и вариабельность эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения // *Научно-практич. ревматол.* 2004. № 1. С. 8–14.
11. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В., Чемерис Н.А. Современные стандарты фармакотерапии ревматоидного артрита // *Клин. фармакол. тер.* 2005. № 1. С. 72–75.
12. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Тогузбаев Г. Современные принципы ведения больных ранним артритом // *РМЖ*. Т. 16. 2008. № 24. С. 1610–1614.
13. Smolen J.S., Aletaha D., Machold K.P. Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* Vol. 19. 2005. № 1. P. 163–177.
14. Каратеев Д.Е. Низкая активность и ремиссия при ревматоидном артрите: клинические, иммунологические и морфологические аспекты // *Научно-практич. ревматол.* 2009. № 5. С. 4–12.
15. Knevel R., Schoels M., Huizinga T.W., Aletaha D., Burmester G.R., Combe B., Landewé R.B., Smolen J.S., Sokka T., van der Heijde D.M. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 69. 2010. № 6. P. 987–994.
16. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W., Breedveld F.C., Boumpas D., Burmester G., Combe B., Cutolo M., de Wit M., Dougados M., Emery P., Gibofsky A., Gomez-Reino J.J., Haraoui B., Kalden J., Keystone E.C., Kvien T.K., McInnes I., Martin-Mola E., Montecucco C., Schoels M., van der Heijde D. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force // *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 69. 2010. № 4. P. 631–637.
17. Каратеев Д.Е. Академия ревматологии на российской земле // *Consilium medicum*. 2010. Экстравыпуск. С. 3–14.
18. Gaujoux-Viala C., Smolen J.S., Landewé R., Dougados M., Kvien T.K., Mola E.M., Scholte-Voshaar M., van Riel P., Gossec L. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 69. 2010. № 6. P. 1004–1009.
19. Gorter S.L., Bijlsma J.W., Cutolo M., Gomez-Reino J., Kouloumas M., Smolen J.S., Landewé R. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 69. 2010. № 6. P. 1010–1014.
20. Nam J.L., Winthrop K.L., van Vollenhoven R.F., Pavelka K., Valesini G., Hensor E.M., Worthy G., Landewé R., Smolen J.S., Emery P., Buch M.H. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA // *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 69. 2010. № 6. P. 976–986.
21. Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C., Dougados M., Emery P., Gaujoux-Viala C., Gorter S., Knevel R., Nam J., Schoels M., Aletaha D., Buch M., Gossec L., Huizinga T., Bijlsma J.W., Burmester G., Combe B., Cutolo M., Gabay C., Gomez-Reino J., Kouloumas M., Kvien T.K., Martin-Mola E., McInnes I., Pavelka K., van Riel P., Scholte M., Scott D.L., Sokka T., Valesini G., van Vollenhoven R., Winthrop K.L., Wong J., Zink A., van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs // *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 69. 2010. № 6. P. 964–975.
22. Roundtree A.K., Kallen M.A., Lopez-Olivo M.A., Kimmel B., Skidmore B., Ortiz Z., Cox V., Suarez-Almazor M.E. Poor reporting of search strategy and conflict of interest in over 250 narrative and systematic reviews of two biologic agents in arthritis: a systematic review // *J. Clin. Epidemiol.* Vol. 62. 2009. № 2. P. 128–137.
23. Furst D.E., Keystone E.C., Kirkham B., Fleischmann R., Mease P., Breedveld F.C., Smolen J.S., Kalden J.R., Burmester G.R., Braun J., Emery P., Winthrop K., Bresnihan B., De Benedetti F., Dörner T., Gibofsky A., Schiff M.H., Sieper J., Singer N., Van Riel P.L.C.M., Weinblatt M.E., Weisman M.H. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008 // *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 67. 2008. Suppl. 3. P. iii2–iii25.
24. Каратеев Д.Е. Этанерцепт при ревматоидном артрите // *Научно-практич. ревматол.* 2009. № 5. С. 53–57.
25. Emery P., Breedveld F.C., Hall S., Durez P., Chang D.J., Robertson D., Singh A., Pedersen R.D., Koenig A.S., Freundlich B. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial // *Lancet*. Vol. 372. 2008. № 9636. P. 375–382.
26. Anis A., Zhang W., Emery P., Sun H., Sato R., Singh A. et al. Work-related outcomes in early active rheumatoid arthritis: results from the COMET trial // *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 67. 2008. Suppl. 2. P. 79.



Литература

Е.Л. ЛУЧИХИНА

Возможно ли предотвратить развитие ревматоидного артрита у впервые заболевших?

1. Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? // РМЖ. 2002. Т. 10. № 22. С. 1009–1101.
2. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема // Терапевт. архив. 2004. Т. 76. № 5. С. 5–7.
3. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Тогизбаев Г. Современные принципы ведения больных ранним артритом // РМЖ. 2008. Т. 16. № 24. С. 1610–1614.
4. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* Vol. 31. 1988. № 3. P. 315–324.
5. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 69. 2010. № 9. P. 1580–1588.
6. Hülsemann J.L., Zeidler H. Undifferentiated arthritis in an early synovitis out-patient clinic // *Clin. Exp. Rheumatol.* Vol. 13. 1995. № 1. P. 37–43.
7. Machold K.P., Stamm T.A., Eberl G.J.M., Nell V.K.P., Dunky A., Uffmann M., Smolen J.S. Very recent onset arthritis – clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease // *J. Rheumatol.* Vol. 29. 2002. № 11. P. 2278–2287.
8. Jansen L.M.A., van Schaardenburg D., van der Horst-Bruinsma I.E., Dijkmans B.A.C. One year outcome of undifferentiated polyarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 61. 2002. № 8. P. 700–703.
9. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Тюрина Л.Н. и др. Возможности ранней диагностики ревматоидного артрита в клинической практике на современном этапе (результаты наблюдений за московской когортой больных ранним артритом в рамках программы РАДИКАЛ) // Терапевт. архив. 2008. Т. 80. № 5. С. 8–13.
10. Quinn M.A., Green M.J., Marzo-Ortega H., Proudman S., Karim Z., Wakefield R.J., Conaghan P.G., Emery P. Prognostic factors in a large cohort of patients with early undifferentiated inflammatory arthritis after application of a structured management protocol // *Arthritis Rheum.* Vol. 48. 2003. № 11. P. 3039–3045.
11. Van Aken J., van Bilsen J.H.M., Allaart C.F., Huizinga T.W.J., Breedveld F.C. The Leiden Early Arthritis Clinic // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2003. Vol. 21. № 5. Suppl. 31. P. 100–105.
12. Van der Helm-van Mil A.H., le Cessie S., van Dongen H., Breedveld F.C., Toes R.E.M., Huizinga T.W.J. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions // *Arthritis Rheum.* Vol. 56. 2007. № 2. P. 433–440.
13. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Ранняя диагностика ревматоидного артрита: проблемы и решения // *Росс. мед. вести.* 2007. № 4. С. 24–27.
14. Firestein G.S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis // *Nature.* 2003. Vol. 423. № 6937. P. 356–361.
15. Dixon W.G., Symmons D.P.M. Does early rheumatoid arthritis exist? // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* Vol. 19. 2005. № 1. P. 37–53.
16. Александрова Е.Н., Чемерис Н.А., Каратеев Д.Е. и др. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду при ревматоидном артрите // Терапевт. архив. 2004. Т. 76. № 12. С. 64–68.
17. Avouac J., Gossec L., Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review // *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 65. 2006. № 7. P. 845–851.
18. Svärd A., Kastbom A., Reckner-Olsson A., Skogh T. Presence and utility of IgA-class antibodies to cyclic citrullinated peptides in early rheumatoid arthritis: the Swedish TIRA project // *Arthritis Res. Ther.* Vol. 10. 2008. № 4. R75.
19. Каратеев Д.Е., Александрова Е.Н., Демидова Н.В. и др. Антицитруллиновые антитела и данные магнито-резонансной томографии суставов кисти у больных ранним артритом // Терапевт. архив. 2008. Т. 80. № 10. С. 72–77.
20. Van der Helm-van Mil A.H., Detert J., le Cessie S., Filer A., Bastian H., Burmester G.R., Huizinga T.W.J., Raza K. Validation of a prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: moving toward individualized treatment decision-making // *Arthritis Rheum.* Vol. 58. 2008. № 8. P. 2241–2247.
21. Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Прогнозирование развития ревматоидного артрита у больных с ранним недифференцированным артритом // *Научно-практич. ревматол.* 2009. № 2. С. 31–37.
22. Combe B., Landewe R., Lukas C., Bolosiu H.D., Breedveld F., Dougados M., Emery P., Ferraccioli G., Hazes J.M.W., Klareskog L., Machold K., Martin-Mola E., Nielsen H., Silman A., Smolen J., Yazici H. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT) // *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 66. 2007. № 1. P. 34–45.
23. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите (открытое рандомизированное контролируемое 4-недельное исследование эффективности высоких и среднетерапевтических доз нимесулида и диклофенака при раннем артрите) // РМЖ. 2006. Т. 14. № 25. С. 1805–1809.
24. Machold K.P., Landewé R., Smolen J.S., Stamm T.A., van der Heijde D.M., Verpoort K.N., Brickmann K., Vázquez-Mellado J., Karateev D.E., Breedveld F.C., Emery P., Huizinga T.W.J. Extended report: The Stop Arthritis Very Early (SAVE) trial, an international multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 69. 2010. № 3. P. 495–502.
25. Ревматология. Клинические рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
26. Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А. О классификации ревматоидного артрита // *Научно-практич. ревматол.* 2008. № 1. С. 5–16.
27. Van Dongen H., van Aken J., Lard L.R., Visser K., Ronday H.K., Hulsmans H.M.J., Speyer I., Westedt M.-L., Peeters A.J., Allaart C.F., Toes R.E.M., Breedveld F.C., Huizinga T.W.J. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* Vol. 56. 2007. № 5. P. 1424–1432.
28. Saleem B., Mackie S., Quinn M., S Nizam, Hensor E., Jarrett S., Conaghan P.G., Emery P. Does the use of tumour necrosis factor antagonist therapy in poor prognosis, undifferentiated arthritis prevent progression to rheumatoid arthritis? // *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 67. 2008. № 8. P. 1178–1180.
29. Emery P., Durez P., Dougados M., Legerton C.W., Becker J.-C., Vratsanos G., Genant H.K., Peterfy C., Mitra P., Overfield S., Qi K., Westhovens R. Extended report: Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial) // *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 69. 2010. № 3. P. 510–516.



Ю.А. ОЛЮНИН

Традиционная базисная терапия ревматоидного артрита

1. *Wilske K.R., Healey L.A.* Remodeling the pyramid – a concept whose time has come // *J. Rheumatol.* Vol. 16. 1989. № 5. P. 565–567.
2. *Wolfe F., Mitchell D.M., Sibley J.T., Fries J.F., Bloch D.A., Williams C.A., Spitz P.W., Haga M., Kleinheksel S.M., Cathey M.A.* The mortality of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* Vol. 37. 1994. № 4. P. 481–494.
3. *Pincus T., Sokka T., Kautiainen H.* Patients seen for standard rheumatoid arthritis care have significantly better articular, radiographic, laboratory, and functional status in 2000 than in 1985 // *Arthritis Rheum.* Vol. 52. 2005. № 4. P. 1009–1019.
4. *Aletaha D., Neogi T., Silman A.J., Funovits J., Felson D.T., Bingham C.O. 3rd, Birnbaum N.S., Burmester G.R., Bykerk V.P., Cohen M.D., Combe B., Costenbader K.H., Dougados M., Emery P., Ferraccioli G., Hazes J.M.W., Hobbs K., Huizinga T.W.J., Kavanaugh A., Kay J., Kvien T.K., Laing T., Mease P., Ménard H.A., Moreland L.W., Naden R.L., Pincus T., Smolen J.S., Stanislawski-Biernat E., Symmons D., Tak P.P., Upchurch K.S., Vencovsky J., Wolfe F., Hawker G.* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // *Arthritis Rheum.* Vol. 62. 2010. № 9. P. 2569–2581.
5. *Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M., Anuntiyo J., Finney C., Curtis J.R., Paulus H.E., Mudano A., Pisu M., Elkins-Melton M., Outman R., Allison J.J., Suarez Almazor M., Bridges S.L. Jr., Chatham W.W., Hochberg M., MacLean C., Mikuls T., Moreland L.W., O'Dell J., Turkiewicz A.M., Furst D.E.; American College of Rheumatology.* American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* Vol. 59. 2008. № 6. P. 762–784.
6. *Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C., Dougados M., Emery P., Gough-Jones V., Gorter S., Knevel R., Nam J., Schoels M., Aletaha D., Buch M., Gossec L., Huizinga T., Bijlsma J.W., Burmester G., Combe B., Cutolo M., Gabay C., Gomez-Reino J., Kouloumas M., Kvien T.K., Martin-Mola E., McInnes I., Pavelka K., van Riel P., Scholte M., Scott D.L., Sokka T., Valesini G., van Vollenhoven R., Winthrop K.L., Wong J., Zin A., van der Heijde D.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs // *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 69. 2010. № 6. P. 964–975.
7. *Nell V.P., Machold K.P., Eberl G., Stamm T.A., Uffmann M., Smolen J.S.* Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxf.)*. Vol. 43. 2004. № 7. P. 906–914.
8. *Сигидин Я.А., Лукина Г.В.* Базисная (патогенетическая) терапия ревматоидного артрита. М.: Novartis pharma services Inc., 2000. 100 с.
9. Ревматология: клинические рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова. М.: Гэотар-Медиа, 2010. 738 с.
10. *Emery P., Breedveld F.C., Lemmel E.M., Kaltwasser J.P., Dawes P.T., Gormor B., Van Den Bosch F., Nordstrom D., Bjorneboe O., Dahl R., Horslev-Petersen K., Rodriguez De La Serna A., Molloy M., Tikly M., Oed C., Rosenberg R., Loew-Friedrich I.* A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxf.)*. Vol. 39. 2000. № 6. P. 655–665.
11. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update // *Arthritis Rheum.* Vol. 46. 2002. № 2. P. 328–346.
12. *Олюнин Ю.А., Балабанова Р.М.* Определение активности ревматоидного артрита в клинической практике // *Терапевт. архив.* Т. 78. 2005. № 5. С. 23–26.
13. *Poór G., Strand V.* Leflunomide Multinational Study Group. Efficacy and safety of leflunomide 10 mg versus 20 mg once daily in patients with active rheumatoid arthritis: multinational double-blind, randomized trial // *Rheumatology (Oxf.)*. Vol. 43. 2004. № 6. P. 744–749.
14. *Siva C., Eisen S.A., Shepherd R., Cunningham F., Fang M.A., Finch W., Salisbury D., Singh J.A., Stern R., Zarabadi S.A.* Leflunomide use during the first 33 months after food and drug administration approval: experience with a national cohort of 3,325 patients // *Arthritis Rheum.* Vol. 49. 2003. № 6. P. 745–751.
15. *Martin K., Bentaberry F., Dumoulin C., Dehais J., Haramburu F., Bégaud B., Schaeffer T.* Effectiveness and safety profile of leflunomide in rheumatoid arthritis: actual practice compared with clinical trials // *Clin. Exp. Rheumatol.* Vol. 23. 2005. № 1. P. 80–84.
16. *Pisoni L., Murgo A., Paresce E., Zeni S., Fantini F.* Effectiveness and safety of leflunomide in the clinical practice. A different experience // *Clin. Exp. Rheumatol.* Vol. 25. 2007. № 1. P. 115.
17. *Smolen J.S., Kalden J.R., Scott D.L., Rozman B., Kvien T.K., Larsen A., Loew-Friedrich I., Oed C., Rosenberg R.* Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group // *Lancet.* Vol. 353. 1999. № 9149. P. 259–266.
18. *Strand V., Cohen S., Schiff M., Weaver A., Fleischmann R., Cannon G., Fox R., Moreland L., Olsen N., Furst D., Caldwell J., Kaine J., Sharp J., Hurley F., Loew-Friedrich I.* Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group // *Arch. Intern. Med.* Vol. 159. 1999. № 21. P. 2542–2550.
19. *Emery P., Breedveld F.C., Lemmel E.M., Kaltwasser J.P., Dawes P.T., Gormor B., Van Den Bosch F., Nordstrom D., Bjorneboe O., Dahl R., Horslev-Petersen K., Rodriguez De La Serna A., Molloy M., Tikly M., Oed C., Rosenberg R., Loew-Friedrich I.* A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxf.)*. Vol. 39. 2000. № 6. P. 655–665.
20. *White D.H.N., Lynskey N.V., Jones P.B.* Leflunomide use in New Zealand. A national prospective post-marketing study // *Intern. Med. J.* Vol. 39. 2009. № 2. P. 95–102.
21. *Kellner H., Bornholdt K., Hein G.* Leflunomide in the treatment of patients with early rheumatoid arthritis – results of a prospective non-interventional study // *Clin. Rheumatol.* Vol. 29. 2010. № 8. P. 913–920.
22. *Балабанова Р.М., Олюнин Ю.А., Насонов Е.Л.* Регистр пациентов с ранним ревматоидным артритом, впервые получающих монотерапию лефлуномидом (Аравой) в течение 48 недель (предварительные результаты) // IV Национальный конгресс терапевтов: Тезисы докладов. М., 2009. С. 22–23.



Литература

А.Е. КАРАТЕЕВ

Целекоксиб, эторикоксиб, мелоксикам и нимесулид: достоинства и недостатки

1. Ревматология: клинические рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.
2. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). М.: Анко, 2000. 142 с.
3. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б., Кукушкин М.Л., Дроздов В.Н., Исаков В.А., Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 167 с.
4. Ziegler S., Huscher D., Karberg K., Krause A., Wassenberg S., Zink A. Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997–2007: results from the National Database of the German Collaborative Arthritis Centers // *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 69. 2010. № 10. P. 1803–1808.
5. Bingham C.O., Sebba A.I., Rubin B.R., Ruoff G.E., Kremer J., Bird S., Smugar S.S., Fitzgerald B.J., O'Brien K., Tershakovec A.M. Efficacy and safety of etoricoxib 30 mg and celecoxib 200 mg in the treatment of osteoarthritis in two identically designed, randomized, placebo-controlled, non-inferiority studies // *Rheumatology (Oxf.)*. Vol. 46. 2007. № 3. P. 496–507.
6. Moore R.A., Derry S., McQuay H.J. Discontinuation rates in clinical trials in musculoskeletal pain: meta-analysis from etoricoxib clinical trial reports // *Arthritis Res. Ther.* Vol. 10. 2008. № 3. R53.
7. Shi W., Wang Y.M., Cheng N.N., Chen B.Y., Li D. Meta-analysis on the effect and adverse reaction on patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. Vol. 24. 2003. № 11. P. 1044–1048.
8. Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L. et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study // *JAMA*. Vol. 284. 2000. № 10. P. 1247–1255.
9. Hawkey C., Kahan A., Steinbrück K., Alegre C., Baumelou E., Bégaud B., Dequeker J., Isomäki H., Littlejohn G., Mau J., Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment // *Br. J. Rheumatol.* Vol. 37. 1998. № 9. P. 937–945.
10. Singh G., Fort J.G., Goldstein J.L., Levy R.A., Hanrahan P.S., Bello A.E., Andrade-Ortega L., Wallemark C., Agrawal N.M., Eisen G.M., Stenson W.F., Triadafilopoulos G. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study // *Am. J. Med.* Vol. 119. 2006. № 3. P. 255–266.
11. Moore R.A., Derry S., Makinson G.T., McQuay H.J. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports // *Arthritis Res. Ther.* Vol. 7. 2005. № 3. P. 644–665.
12. Simon L.S., Weaver A.L., Graham D.Y., Kivitz A.J., Lipsky P.E., Hubbard R.C., Isakson P.C., Verburg K.M., Yu S.S., Zhao W.W., Geis G.S. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial // *JAMA*. Vol. 282. 1999. № 20. P. 1921–1928.
13. Emery P., Zeidler H., Kvien T.K., Guslandi M., Naudin R., Stead H., Verburg K.M., Isakson P.C., Hubbard R.C., Geis G.S. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison // *Lancet*. Vol. 354. 1999. № 9196. P. 2106–2111.
14. Singh G., Triadafilopoulos G., Agrawal N., Makinson G., Li C., Nguyen H. Safety without borders: upper and lower gastrointestinal safety of celecoxib in a pooled analysis of 52 prospective, randomised, double-blinded, parallel-group clinical trials [abstract] // *Arthritis Rheum.* Vol. 62. 2010. Suppl. 10. P. 2205.
15. Chan F.K., Lanos A., Scheiman J., Berger M.F., Nguyen H., Goldstein J.L. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial // *Lancet*. Vol. 376. 2010. № 9736. P. 173–179.
16. Goldstein J.L., Eisen G.M., Lewis B., Gralnek I.M., Zlotnick S., Fort J.G. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* Vol. 3. 2005. № 2. P. 133–141.
17. Ramey D.R., Watson D.J., Yu C., Bolognese J.A., Curtis S.P., Reicin A.S. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis // *Curr. Med. Res. Opin.* Vol. 21. 2005. № 5. P. 715–722.
18. Hunt R.H., Harper S., Watson D.J., Yu C., Quan H., Lee M., Evans J.K., Oxenius B. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events // *Am. J. Gastroenterol.* Vol. 98. 2003. № 8. P. 1725–1733.
19. Cannon C.P., Curtis S.P., FitzGerald G.A., Krum H., Kaur A., Bolognese J.A., Reicin A.S., Bombardier C., Weinblatt M.E., van der Heijde D., Erdmann E., Laine L. 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*. Vol. 368. 2006. № 9549. P. 1771–1781.
20. Laine L., Curtis S.P., Cryer B., Kaur A., Cannon C.P. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison // *Lancet*. Vol. 369. 2007. № 9560. P. 465–473.
21. Laine L., Curtis S.P., Langman M., Jensen D.M., Cryer B., Kaur A., Cannon C.P. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac // *Gastroenterology*. Vol. 135. 2008. № 5. P. 1517–1525.
22. Dequeker J., Hawkey C., Kahan A., Steinbrück K., Alegre C., Baumelou E., Bégaud B., Isomäki H., Littlejohn G., Mau J., Papazoglou S. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis // *Br. J. Rheumatol.* Vol. 37. 1998. № 9. P. 946–951.
23. Yocum D., Fleischmann R., Dalgin P., Caldwell J., Hall D., Roszko P. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled trial.



Литература

- The Meloxicam Osteoarthritis Investigators // Arch. Intern. Med. Vol. 160. 2000. № 19. P. 2947–2954.
24. Furst D.E., Kolba K.S., Fleischmann R., Silverfield J., Greenwald M., Roth S., Hall D.B., Roszko P.J. Dose response and safety study of meloxicam up to 22.5 mg daily in rheumatoid arthritis: a 12 week multicenter, double blind, dose response study versus placebo and diclofenac // J. Rheumatol. Vol. 29. 2002. № 3. P. 436–446.
25. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam // Am. J. Med. Vol. 117. 2004. № 2. P. 100–106.
26. Lückner P.W., Pawlowski C., Friedrich I., Faiella F., Magni E. Double-blind, randomised, multi-centre clinical study evaluating the efficacy and tolerability of nimesulide in comparison with etodolac in patients suffering from osteoarthritis of the knee // Eur. J. Rheumatol. Inflamm. Vol. 14. 1994. № 2. P. 29–38.
27. Huskisson E.C., Macciocchi A., Rahlfs V.W., Bernstein R.M., Brenner A.D., Doyle D.V., Molloy M.G., Burton A.E. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study // Curr. Ther. Res. Vol. 60. 1999. № 5. P. 253–265.
28. Kriegel W., Korff K.J., Ehrlich J.C., Lehnhardt K., Macciocchi A., Morosino C., Pawlowski C. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis // Int. J. Clin. Pract. Vol. 55. 2001. № 8. P. 510–514.
29. Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice // Int. J. Clin. Pract. Vol. 58. 2004. Suppl. s144. P. 27–32.
30. Минушкин О.Н. Использование препарата Найз у больных, страдающих сочетанной патологией суставов и поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Науч.-практич. ревматол. 2003. № 5. С. 72–76.
31. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Насонов Е.Л., Багирова Г.Г., Барсукова Н.А., Воеводина Т.С., Волкорезов И.А., Коновалова Н.В., Негметзянова Е.С., Пешехонова Л.К., Ребров А.П., Фадиенко Г.Р., Якушин С.С. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите (открытое рандомизированное контролируемое 4-недельное исследование эффективности высоких и среднетерапевтических доз нимесулида и диклофенака при раннем артрите: предварительные данные) // РМЖ. Т. 14. 2006. № 25. С. 1805–1809.
32. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Гастроуденальная переносимость нимесулида (НИМЕСИЛ, Berlin Chemie) у больных с язвенным анамнезом: первое проспективное исследование безопасности селективных ЦОГ-2 ингибиторов у больных с высоким риском развития НПВП-индуцированных гастропатий // Науч.-практич. ревматол. 2003. № 1. С. 45–48.
33. White W.B., West C.R., Borer J.S., Gorelick P.B., Lavange L., Pan S.X., Weiner E., Verburg K.M. Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: a meta-analysis of randomized clinical trials // Am. J. Cardiol. Vol. 99. 2007. № 1. P. 91–98.
34. White W.B., Kent J., Taylor A., Verburg K.M., Lefkowitz J.B., Whelton A. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors // Hypertension. Vol. 39. 2002. № 4. P. 929–934.
35. Sowers J.R., White W.B., Pitt B., Whelton A., Simon L.S., Winer N., Kivitz A., van Ingen H., Brabant T., Fort J.G. The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus // Arch. Intern. Med. Vol. 165. 2005. № 2. P. 161–168.
36. Curtis S.P., Ko A.T., Bolognese J.A., Cavanaugh P.F., Reicin A.S. Pooled analysis of thrombotic cardiovascular events in clinical trials of the COX-2 selective Inhibitor etoricoxib // Curr. Med. Res. Opin. Vol. 22. 2006. № 12. P. 2365–2374.
37. Combe B., Swergold G., McLay J., McCarthy T., Zerbini C., Emery P., Connors L., Kaur A., Curtis S., Laine L., Cannon C.P. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study) // Rheumatology (Oxf.). Vol. 48. 2009. № 4. P. 425–432.
38. Chen Y.F., Jobanputra P., Barton P., Bryan S., Fry-Smith A., Harris G., Taylor R.S. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation // Health Technol. Assess. Vol. 12. 2008. № 11. P. 1–278.
39. Laporte J.R., Ibáñez L., Vidal X., Vendrell L., Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents // Drug Saf. Vol. 27. 2004. № 6. P. 411–420.
40. Massó González E.L., Patrignani P., Tacconelli S., García Rodríguez L.A. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding // Arthritis Rheum. Vol. 62. 2010. № 6. P. 1592–1601.
41. MacDonald T.M., Morant S.V., Goldstein J.L., Burke T.A., Pettitt D. Channelling bias and the incidence of gastrointestinal haemorrhage in users of meloxicam, coxibs, and older, non-specific non-steroidal anti-inflammatory drugs // Gut. Vol. 52. 2003. № 9. P. 1265–1270.
42. Turajane T., Wongbunnak R., Patcharatrakul T., Ratansumawong K., Poigampetch Y., Songpatanasilp T. Gastrointestinal and cardiovascular risk of non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors in elderly patients with knee osteoarthritis // J. Med. Assoc. Thai. Vol. 92. 2009. Suppl. 6. P. 19–26.
43. Fosbøl E.L., Folke F., Jacobsen S., Rasmussen J.N., Sørensen R., Schramm T.K., Andersen S.S., Rasmussen S., Poulsen H.E., Køber L., Torp-Pedersen C., Gislason G.H. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs among healthy individuals // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. Vol. 3. 2010. № 4. P. 395–405.
44. Singh G., Mithal A., Triadafilopoulos G. Both selective COX-2 inhibitors and non-selective NSAIDs increase the risk of acute myocardial infarction in patients with arthritis: selectivity is with the patient, not the drug class [abstract] // Ann. Rheum. Dis. Vol. 64. 2005. Suppl. 3. № 85.
45. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R., Grönroos J.M., Klaukka T., Idänpään-Heikkilä J.E., Huupponen R. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland // Eur. Heart J. Vol. 27. 2006. № 14. P. 1657–1663.
46. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2 // JAMA. Vol. 296. 2006. № 13. P. 1633–1644.
47. Layton D., Hughes K., Harris S., Shakir S.A.W. Comparison of the incidence rates of thromboembolic events reported for patients prescribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using Prescription-Event Monitoring (PEM) data // Rheumatology (Oxf.). Vol. 42. 2003. № 11. P. 1354–1364.



Я.И АШИХМИН, О.М. ДРАПКИНА

Лечение болевого синдрома с позиции эффективности и безопасности

1. Ашихмин Я.И., Драпкина О.М. Резистентность к антиромботическому действию аспирина и пути ее преодоления // Российские медицинские вести. 2008. Т. 13. № 2. С. 19–29.
2. Kapoor J.R. Enteric coating is a possible cause of aspirin resistance // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 52. № 15. P. 1276–1277.
3. Törüner M. Aspirin and gastrointestinal toxicity // Anadolu. Kardiyol. Derg. 2007. Vol. 7. Suppl. 2. P. 27–30.
4. Rang F., Dale M. et al. Rang & Dale's Pharmacology // Elsevier. 2007. 844 p.
5. Ding C., Cicuttini F., Jones G. Do NSAIDs affect longitudinal changes in knee cartilage volume and knee cartilage defects in older adults? // Am. J. Med. 2009. Vol. 122. № 9. P. 836–842.
6. Драпкина О.М., Ашихмин Я.И. Воздействие нестероидных противовоспалительных средств и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 на сердечно-сосудистую систему // Российские медицинские вести. 2007. Т. 12. № 3. С. 62–67.
7. Bombardier C. et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group // New Engl. J. Med. 2000. Vol. 343. № 21. P. 1520–1528.
8. Juni P., Nartey L., Reichenbach S. et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis // Lancet. 2004. Vol. 364. P. 2021–2029.
9. Hinz B., Brune K. Cyclooxygenase-2. 10 Years Later // Pharmacology. 2002. Vol. 300. № 2. P. 367–375.
10. Katori M., Majma M. Cyclooxygenase-2: its rich diversity of roles and possible application of its selective inhibitors // Inflamm. Res. 2000. Vol. 49. P. 367–392.
11. Engelhardt G. Pharmacology of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug with an improved safety profile through preferential inhibition of COX-2 // Br. J. Rheumatol. 1996. Vol. 35. P. 4–12.
12. De Menezes S.A., Cury P.R. Efficacy of nimesulide versus meloxicam in the control of pain, swelling and trismus following extraction of impacted lower third molar // Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2010. Vol. 39. № 6. P. 580–584.
13. Aithal G.P., Day C.P. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity // Clin. Liver Dis. Vol. 11. 2007. № 3. P. 563–575.
14. European Medicines Agency recommends restricted use of nimesulide-containing medicinal products. Press release. London, 21 September 2007. Doc. Ref. EMEA/432604/2007 // www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/43260407en.pdf.
15. Norris W., Paredes A.H., Lewis J.H. Drug-induced liver injury in 2007 // Curr. Opin. Gastroenterol. Vol. 24. 2008. № 3. P. 287–297.
16. Mackenzie I.S., Coughtrie M.W.H., MacDonald T.M., Wei L. Antiplatelet drug interactions // J. Intern. Med. Vol. 268. 2010. № 6. P. 516–529.
17. García Rodríguez L.A., Hernández-Díaz S., de Abajo F.J. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies // Br. J. Clin. Pharmacol. Vol. 52. 2001. № 5. P. 563–571.
18. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine / Ed. by D.P. Zipes, E. Braunwald (7 ed.). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. 2280 p.
19. Ito T., Jensen R.T. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium // Curr. Gastroenterol. Rep. Vol. 12. 2010. № 6. P. 448–457.
20. Singh G., Lanes S., Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam // Am. J. Med. Vol. 117. 2004. № 2. P. 100–106.
21. Ferguson J.J. 3rd, Gonzalez E.R., Kannel W.B., Olin J.W., Raps E.C. Clinical safety and efficacy of clopidogrel – implications of the Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE) study for future management of atherosclerotic disease // Clin. Ther. Vol. 20. 1998. Suppl. B. P. B42–B53.
22. Lipscomb G.R., Wallis N., Armstrong G., Rees W.D. Gastrointestinal tolerability of meloxicam and piroxicam: a double-blind placebo-controlled study // Br. J. Clin. Pharmacol. Vol. 46. 1998. № 2. P. 133–137.

О.М. ДРАПКИНА, Я.И. АШИХМИН

Стратегия снижения риска повреждения печени у пациентов, получающих нестероидные противовоспалительные средства

1. Казьмин В.Д. Керосин. Лечение и очищение организма. Просто, эффективно, безопасно. М.: Рипол Классик / Ростов: Баро-Пресс, 2004. 128 с.
2. Формулярный комитет РАМН. Доклад о состоянии лекарственного обеспечения населения в Российской Федерации (2008 г.) / Под ред. П.А. Воробьева, М.В. Суры, В.В. Власова, О.В. Борисенко. М.: НЬЮДИАМЕД, 2009. 80 с.
3. Kashani A., Phillips C.O., Foody J.M., Wang Y., Mangalmurti S., Ko D.T., Krumholz H.M. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials // Circulation. Vol. 114. 2006. № 25. P. 2788–2797.
4. Llanos L., Moreu R., Ortin T., Peiró A.M., Pascual S., Bellot P., Barquero C., Francés R., Such J., Pérez-Mateo M., Horga J.F., Zapater P. The existence of a relationship between increased serum alanine aminotransferase levels detected in premarketing clinical trials and postmarketing published hepatotoxicity case reports // Aliment. Pharmacol. Ther. Vol. 31. 2010. № 12. P. 1337–1345.
5. Vasudevan A.R., Hamirani Y.S., Jones P.H. Safety of statins: effects on muscle and the liver // Cleve. Clin. J. Med. Vol. 72. 2005. № 11. P. 990–993, 996–1001.
6. Norris W., Paredes A.H., Lewis J.H. Drug-induced liver injury in 2007 // Curr. Opin. Gastroenterol. Vol. 24. 2008. № 3. P. 287–297.
7. Elinav E., Pinsky G., Safadi R., Pappo O., Bromberg M., Anis E., Keinan-Boker L., Broide E., Ackerman Z., Kaluski D.N., Lev B., Shouval D. Association between consumption of Herbalife® nutritional supplements and acute hepatotoxicity // J. Hepatol. Vol. 47. 2007. № 4. P. 514–520.



8. Navarro V.J., Senior J.R. Drug-related hepatotoxicity // *N. Engl. J. Med.* Vol. 354. 2006. № 20. P. 2191–2193.
9. Russo M.W., Scobey M., Bonkovsky H.L. Drug-induced liver injury associated with statins // *Semin. Liver Dis.* Vol. 29. 2009. № 4. P. 412–422.
10. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: what is the actual risk of liver damage? // *World J. Gastroenterol.* Vol. 16. 2010. № 45. P. 5651–5661.
11. Дранкина О.М., Ашихмин Я.И. Воздействие нестероидных противовоспалительных средств и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 на сердечно-сосудистую систему // *Российские медицинские вести.* Т. 12. 2007. № 3. С. 62–67.
12. Bolder U., Trang N.V., Hagey L.R., Scheingart C.D., Ton-Nu H.T., Cerrè C., Elferink R.P., Hofmann A.F. Sulindac is excreted into bile by a canalicular bile salt pump and undergoes a cholehepatic circulation in rats // *J. Gastroenterol.* Vol. 117. 1999. № 4. P. 962–971.
13. Verma S., Kaplowitz N. Diagnosis, management and prevention of drug-induced liver injury // *Gut.* Vol. 58. 2009. № 11. P. 1555–1564.
14. Rang H., Dale M., Ritter J., Flower R., Henderson G. Rang & Dale's Pharmacology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2007. 844 p.
15. Suleyman H., Cadirci E., Albayrak A., Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug // *Curr. Med. Chem.* Vol. 15. 2008. № 3. P. 278–283.
16. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R., Abraha I., Menniti-Ippolito F., Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs // *BMJ.* Vol. 327. 2003. № 7405. P. 18–22.
17. Lapeyre-Mestre M., de Castro A.M.R., Bareille M.-P., del Pozo J.G., Requejo A.A., Arias L.M., Montastruc J.-L., Carvajal A. Non-steroidal anti-inflammatory drug-related hepatic damage in France and Spain: analysis from national spontaneous reporting systems // *Fundam. Clin. Pharmacol.* Vol. 20. 2006. № 4. P. 391–395.
18. Merlani G., Fox M., Oehen H.P., Cathomas G., Renner E.L., Fattinger K., Schneemann M., Kullak-Ublick G.A. Fatal hepatotoxicity secondary to nimesulide // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* Vol. 57. 2001. № 4. P. 321–326.
19. Tan H.H., Ong W.M., Lai S.H., Chow W.C. Nimesulide-induced hepatotoxicity and fatal hepatic failure // *Singapore Med. J.* Vol. 48. 2007. № 6. P. 582–585.
20. Aithal G.P., Day C.P. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity // *Clin. Liver Dis.* Vol. 11. 2007. № 3. P. 563–575.
21. Maciá M.A., Carvajal A., del Pozo J.G., Vera E., del Pino A. Hepatotoxicity associated with nimesulide: data from the Spanish Pharmacovigilance System // *Clin. Pharmacol. Ther.* Vol. 72. 2002. № 5. P. 596–597.
22. Van Steenberghe W., Peeters P., De Bondt J., Staessen D., Büscher H., Lajtha T., Roskams T., Desmet V. Nimesulide-induced acute hepatitis: evidence from six cases // *J. Hepatol.* Vol. 29. 1998. № 1. P. 135–141.
23. Rodrigo L., de Francisco R., Pérez-Pariente J.M., Cadahia V., Tojo R., Rodríguez M., Lucena M.I., Andrade R.J. Nimesulide-induced severe hemolytic anemia and acute liver failure leading to liver transplantation // *Scand. J. Gastroenterol.* Vol. 37. 2002. № 11. P. 1341–1343.
24. Schattner A., Sokolovskaya N., Cohen J. Fatal hepatitis and renal failure during treatment with nimesulide // *J. Intern. Med.* Vol. 247. 2000. № 1. P. 153–155.
25. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernández M.C., González M. Fatal hepatitis associated with nimesulide // *J. Hepatol.* Vol. 32. 2000. № 1. P. 174.
26. Chitturi S., George J. Hepatotoxicity of commonly used drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs // *Semin. Liver Dis.* Vol. 22. 2002. № 2. P. 169–183.
27. Dastis S.N., Rahier J., Lerut J., Geubel A.P. Liver transplantation for non-steroidal anti-inflammatory drug-induced liver failure: nimesulide as the first implicated compound // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* Vol. 19. 2007. № 11. P. 919–922.
28. European Medicines Agency recommends restricted use of nimesulide-containing medicinal products. Press release. London, 21 September 2007. Doc. ref. EMEA/432604/2007 // www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/43260407en.pdf.
29. Asteria C.R., Batignani G., Garcea A., Tonelli F. Multiple enterocolic perforations and their possible association with prolonged intake of nimesulide: report of two cases // *Dig. Dis. Sci.* Vol. 50. 2005. № 9. P. 1647–1653.
30. Davis R., Brogden R.N. Nimesulide. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy // *Drugs.* Vol. 48. 1994. № 3. P. 431–454.
31. Teixeira M., Silva E., Selores M. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by nimesulide // *Dermatol. Online J.* Vol. 12. 2006. № 6. P. 20.
32. Katoulis A.C., Bozi E., Kanelleas A., Makris M., Alevizou A., Panagiotides I., Stavrianeas N.G. Psoriasisiform fixed drug eruption caused by nimesulide // *Clin. Exp. Dermatol.* Vol. 34. 2009. № 7. P. e360–e361.
33. Perng D.W., Su H.T., Tseng C.W., Lee Y.C. Pulmonary infiltrates with eosinophilia induced by nimesulide in an asthmatic patient // *Respiration.* Vol. 72. 2005. № 6. P. 651–653.
34. Questions and answers on the outcome of the review of nimesulide-containing medicines / European Medicines Agency. London, 16 October 2009. Doc. ref. EMEA/263700/2008 // www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Nimesulide_107/WC500089310.pdf.

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Е.П. ШАРАПОВА, Е.М. ЗАЙЦЕВА, Н.Г. КАШЕВАРОВА, Е.С. ЦВЕТКОВА, И.В. МЕНЬШИКОВА,
Е.И. ШМИДТ, Л.Н. ДЕНИСОВ

Результаты многоцентрового годичного исследования препарата Дьюралан

1. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: руководство для практикующих врачей / Под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. Т. 3. Гл. 12. М.: ЛитТерра, 2003.
2. 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 (ES-CISIT) // *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 62. 2003. № 12. P. 1145–1155.
3. Osteoarthritis: clinical and experimental aspects / Ed. by J.Y. Reginster, J.-P. Pelletier, J. Martel-Pelletier, Y. Henrotin. Berlin: Springer-Verlag, 1999.
4. Lajeunesse D., Massicotte F., Pelletier J.-P., Martel-Pelletier J. Subchondral bone sclerosis in osteoarthritis: not just an innocent bystander // *Mod. Rheumatol.* Vol. 13. 2003. № 1. P. 7–14.



Литература

5. *Balazs E.A.* The physical properties of synovial fluid and the special role of hyaluronic acid // Helfet A.J. Disorders of the knee (2nd ed.). Philadelphia, Pa: J.B. Lippincott Company, 1983. P. 61–74.
6. *Adams M.E.* Viscosupplementation as articular therapy // The chemistry, biology, and medical applications of hyaluronan and its derivatives / Ed. by T.C. Laurent. London: Portland Press Ltd., 1998. P. 243–253.
7. *Pelletier J.-P., Martel-Pelletier J.* The pathophysiology of osteoarthritis and the implication of the use of hyaluronan and hylan as therapeutic agents in viscosupplementation // *J. Rheumatol.* Vol. 20. 1993. Suppl. 39. P. 19–24.
8. *Balazs E.A., Denlinger J.L.* Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis // *J. Rheumatol.* Vol. 20. 1993. Suppl. 39. P. 3–9.
9. *Hardingham T.E., Muir E.* The specific interaction of hyaluronic acid with cartilage proteoglycans // *Biochem. Biophys. Acta.* 1972. Vol. 279. P. 401–405.
10. *Ialenti A., Di Rosa M.* Hyaluronic acid modulates acute and chronic inflammation // *Agents Actions.* 1994. Vol. 43. P. 44–47.
11. *Peluso G.F., Perbellini A., Tayana G.F.* The effect of high and low molecular weight hyaluronic acid in mytogen-induced lymphocyte proliferation // *Curr. Ther. Res.* 1990. Vol. 47. P. 437–443.
12. *Cortivo R., Gonovi E., De Galateo A., Brun P.* Hyaluronate reverses inhibition of proteoglycan synthesis by oxygen free-radicals in cultured chick embryonic cartilage // *Eur. J. Cell Biol.* Vol. 49. 1989. Suppl. 28. P. 18.
13. *Abatangelo G., O'Regan M.* Hyaluronan: biological role and function in articular joints // *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* 1995. Vol. 15. P. 9–16.
14. *Tamoto K., Tada M., Shimada S., Nochi H., Mori Y.* Effects of high-molecular-weight hyaluronates on the functions of guinea pig polymorphonuclear leukocytes // *Semin. Arthritis Rheum.* Vol. 22. 1993. № 6. Suppl. 1. P. 4–8.
15. *Tobetto K., Yasui T., Ando T., Hayaishi M., Motohashi N., Shinogi M., Mori I.* Inhibitory effects of hyaluronan on [14C]arachidonic acid release from labeled human synovial fibroblasts // *Jpn J. Pharmacol.* Vol. 60. 1992. № 2. P. 79–84.
16. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology subcommittee on osteoarthritis guidelines // *Arthritis Rheum.* Vol. 43. 2000. № 9. P. 1905–1915.
17. *Pendleton R., Arden N., Dougados M. et al.* EULAR recommendations for 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.* Vol. 59. 2000. № 12. P. 936–944.
18. *Bellamy N., Campbell J., Welch V., Gee T.L., Bourne R., Wells G.A.* Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. № 2. CD005321.
19. *Wang C.-T., Lin J., Chang C.-J., Lin Y.-T., Hou S.-M.* Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Bone Joint Surg. Am.* Vol. 86. 2004. № 3. P. 538–545.
20. *Goldberg V.M., Buckwalter J.A.* Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity // *Osteoarthritis Cartilage.* Vol. 13. 2005. № 3. P. 216–224.
21. *Lundsgaard C., Dufour N., Fallentin E., Winkel P., Gluud C.* Intra-articular sodium hyaluronate 2 mL versus physiological saline 20 mL versus physiological saline 2 mL for painful knee osteoarthritis: a randomized clinical trial // *Scand. J. Rheumatol.* Vol. 37. 2008. № 2. P. 142–150.
22. *Medina J.M., Thomas A., Denegar C.R.* Knee osteoarthritis: should your patient opt for hyaluronic acid injection? A meta-analysis of hyaluronic acid's effects on pain, stiffness, and disability // *J. Fam. Pract.* Vol. 55. 2006. № 8. 669–675.
23. *Divine J.G., Zazulak B.T., Hewett T.E.* Viscosupplementation for knee osteoarthritis: a systematic review // *Clin. Orthop. Relat. Res.* Vol. 455. 2007. № 2. P. 113–122.
24. *Altman R.D., Åkermark C., Beaulieu A.D., Schnitzer T.* Efficacy and safety of a single intra-articular injection of non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA) in patients with osteoarthritis of the knee // *Osteoarthritis and Cartilage.* Vol. 12. 2004. № 8. P. 642–649.
25. *Åkermark C., Berg P., Björkman A., Malm P.* Non-animal stabilised hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee: a tolerability study // *Clin. Drug Invest.* Vol. 22. 2002. № 3. P. 157–166.
26. *Berg P., Olsson U.* Intra-articular injection of non-animal stabilised hyaluronic acid (NASHA) for osteoarthritis of the hip: A pilot study // *Clin. Exp. Rheumatol.* Vol. 22. 2004. № 3. P. 300–306.

Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, В.В. ЗАР

Эффективность и безопасность лечения остеоартроза коленного сустава Нолтрексом – полимером с перекрестными связями

1. *Bellamy N., Campbell J., Robinson V., Gee T., Bourne R., Wells G.* Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee // *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2005. № 2. Art. No.: CD005321. DOI: 10.1002/14651858.CD005321.
2. *Samson D.J., Grant M.D., Ratko T.A., Bonnell C.J., Ziegler K.M., Aronson N.* Treatment of primary and secondary osteoarthritis of the knee. Evidence Report/Technology Assessment No. 157 (Prepared by Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0026) // AHRQ Publication No. 07-E012. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2007.
3. *Balazs E.A.* Ultrapure hyaluronic acid and use thereof. US Patent No. 4,141,973. 1979.
4. *Day R., Brooks P., Conaghan P.G., Petersen M.* A double blind, randomized, multicenter, parallel group study of the effectiveness and



Литература

- tolerance of intraarticular hyaluronan in osteoarthritis of the knee // *J. Rheumatol.* Vol. 31. 2004. № 4. P. 775–782.
5. Wang C.T., Lin J., Chang C.J., Lin Y.T., Hou S.M. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Bone Joint Surg. Am.* Vol. 86-A. 2004. № 3. P. 538–545.
 6. Altman R.D., Moskowitz R. A randomized clinical trial of intra-articular sodium hyaluronate in patients with osteoarthritis of the knee: a summary // *Am. J. Orthop.* Vol. 28. 1999. № 11 (Suppl.). P. 3–4.
 7. Wobig M., Dickhut A., Maier R., Vetter G. Viscosupplementation with hylan G-F 20: a 26-week controlled trial of efficacy and safety in the osteoarthritic knee // *Clin. Ther.* Vol. 20. 1998. № 3. P. 410–423.
 8. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 16. 1957. № 4. P. 485–493.
 9. Pham T., Van der Heijde D., Lassere M., Altman R.D., Anderson J.J., Bellamy N., Hochberg M., Simon L., Strand V., Woodworth T., Dougados M. Outcome variables for osteoarthritis clinical trials: the OMERACT-OARSI set of responder criteria // *J. Rheumatol.* Vol. 30. 2003. № 7. P. 1648–1654.
 10. Altman R., Brandt K., Hochberg M., Moskowitz R., Bellamy N., Bloch D.A., Buckwalter J., Dougados M., Ehrlich G., Lequesne M., Lohmander S., Murphy W.A. Jr, Rosario-Jansen T., Schwartz B., Trippel S. Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. Results from a workshop // *Osteoarthritis Cart.* Vol. 4. 1996. № 4. P. 217–243.
 11. Bellamy N. Osteoarthritis // *Musculoskeletal clinical metrology* / Ed. by N. Bellamy. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1993.
 12. Hyalgan [package insert]. Washington, DC: Fidia Pharmaceutical Corporation. 2001.
 13. Synvisc [package insert]. Ridgefield, NJ: Biomatrix Inc. 2003.
 14. Adam N., Ghosh P. Hyaluronan molecular weight and polydispersity in some commercial intra-articular injectable preparations and in synovial fluid // *Inflamm. Res.* Vol. 50. 2001. № 6. P. 294–299.
 15. Goldberg V.M., Coutts R.D. Pseudo-septic reactions to hylan viscosupplementation: diagnosis and treatment // *Clin. Orthop. Relat. Res.* Vol. 419. 2004. № 2. P. 130–137.
 16. Pullman-Moore S., Moore P., Sieck M., Clayburne G., Schumacher H.R. Are there distinctive inflammatory flares after hylan g-f 20 intra-articular injections? // *J. Rheumatol.* Vol. 29. 2002. № 12. P. 2611–2614.
 17. Leopold S.S., Warme W.J., Pettis P.D., Shott S. Increased frequency of acute local reaction to intra-articular hylan GF-20 (synvisc) in patients receiving more than one course of treatment // *J. Bone Joint Surg. Am.* Vol. 84-A. 2002. № 9. P. 1619–1623.
 18. Chen A.L., Desai P., Adler E.M., Di Cesare P.E. Granulomatous inflammation after Hylan G-F 20 viscosupplementation of the knee: a report of six cases // *J. Bone Joint Surg. Am.* Vol. 84-A. 2002. № 7. P. 1142–1147.
 19. Zardawi I.M., Chan I. Synvisc perisynovitis // *Pathology.* Vol. 33. 2001. № 4. P. 519–520.
 20. Morton A.H., Shannon P. Increased frequency of acute local reaction to intra-articular Hylan G-F 20 (Synvisc) in patients receiving more than one course of treatment (letter) // *J. Bone Joint Surg. Am.* Vol. 85-A. 2003. № 10. P. 2050.
 21. Wolfe M.M., Lichtenstein D.R., Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs // *N. Engl. J. Med.* Vol. 340. 1999. № 24. P. 1888–1899.
 22. Solomon D.H., Schneeweiss S., Glynn R.J., Kiyota Y., Levin R., Mogun H., Avorn J. Relationship between selective cyclooxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults // *Circulation.* Vol. 109. 2004. № 17. P. 2068–2073.

В.В. БАДОКИН

Взаимосвязь и взаимообусловленность болевого синдрома и мышечного гипертонуса при анкилозирующем спондилите

1. Khan M.A. HLA-B27 and its subtypes in world populations // *Curr. Opin. Rheumatol.* Vol. 7. 1995. № 4. P. 263–269.
2. Laval S.H., Timms A., Edwards S., Bradbury L., Brophy S., Milicic A., Rubin L., Siminovich K.A., Weeks D.E., Calin A., Wordsworth B.P., Brown M.A. Whole-genome screening in ankylosing spondylitis: evidence of non-MHC genetic susceptibility loci // *Am. J. Hum. Genet.* Vol. 68. 2001. № 4. P. 918–926.
3. Tam L.S., Gu J., Yu D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis // *Nat. Rev. Rheumatol.* Vol. 6. 2010. № 7. P. 399–405.
4. Dougados M., Dijkmans B., Khan M., Maksymowych W., van der Linden S., Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 61. 2002. № 11. Suppl. 3. P. 40–50.
5. Braun J., Davis J., Dougados M., Sieper J., van der Linden S., van der Heijde D. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 65. 2006. № 3. P. 316–320.
6. Алексеев В.В. Диагностика и лечение болей в спине // *Consilium medicum.* 2002. Т. 4. № 2. С. 96–102.
7. Ward M.M. Health-related quality of life in ankylosing spondylitis: a survey of 175 patients // *Arthritis Care Res.* Vol. 12. 1999. № 4. P. 247–255.
8. Wanders A., van der Heijde D., Landewé R., Béhier J.-M., Calin A., Olivieri I., Zeidler H., Dougados M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial // *Arthritis Rheum.* Vol. 52. 2005. № 6. P. 1756–1765.
9. Amor B., Dougados M., Lustrat V., Menkes C.J., Roux H., Benhamou C., Blotman F., Pattin S., Paolaggi J.B., Duquesnoy B. Are classification criteria for spondylarthropathy useful as diagnostic criteria? // *Rev. Rhum. Engl. Ed.* Vol. 62. 1996. № 1. P. 10–15.
10. Насонова В.А. Ацеклофенак (аэртал) в практике ревматолога // *Терапевт. архив.* 2005. № 5. С. 87–90.



Литература

11. Aceclofenac. Almirall Prodespharma S.A. Barcelona, 2003. 120 p.
12. Grau M., Guasch J., Montero J.L., Felipe A., Carrasco E., Juliá S. Pharmacology of the potent new non-steroidal anti-inflammatory agent aceclofenac // *Arzneimittelforschung*. Vol. 41. 1991. № 12. P. 1265–1276.
13. Murherjee P., Rachita C., Aisen P.S., Pasinetti G.M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs protect against chondrocyte apoptotic death // *Clin. Exp. Rheumatol.* Vol. 19. 2001. Suppl. 22. P. 7–11.
14. Pasero G., Marcolongo R., Serni U., Parnham M.J., Ferrer F. A multicentre, double-blind comparative study of the efficacy and safety of aceclofenac and diclofenac in the treatment of rheumatoid arthritis // *Curr. Med. Res. Opin.* Vol. 13. 1995. № 6. P. 305–315.
15. Kornasoff D., Maisenbacher J., Bowdler J., Raber A. The efficacy and tolerability of aceclofenac compared to indomethacin in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.* Vol. 15. 1996. № 6. P. 225–230.
16. Pasero G., Ruju G., Macolongo R. et al. Aceclofenac versus naproxen in the treatment of ankylosing spondylitis: a double-blind, controlled study // *Curr. Ther. Res.* Vol. 55. 1994. № 7. P. 833–842.
17. Batlle-Gualda E., Figueroa M., Ivorra J., Raber A. The efficacy and tolerability of aceclofenac in the treatment of patients with ankylosing spondylitis: a multicentre controlled clinical trial. Aceclofenac Indomethacin Study Group // *J. Rheumatol.* Vol. 23. 1996. № 7. P. 1200–1206.
18. Calin A., Murrey F.E. Aceclofenac: side effects and safety // *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* Vol. 16. 1996. № 1. P. 13–16.
19. Dooley M., Spencer C.M., Dunn C.J. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease // *Drugs*. Vol. 61. 2001. № 9. P. 1351–1378.
20. Airtal. Product monograph. 2001. 106 p.
21. Huskisson E.G., Irani M., Murray F. A large prospective open-label, multicentre SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease // *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* Vol. 17. 2000. № 1. P. 1–7.
22. Diaz C., Rodriguez de la Serna A., Geli C., Gras X. Efficacy and tolerability of aceclofenac versus diclofenac in the treatment of knee osteoarthritis. A multicenter study // *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* Vol. 16. 1996. № 1. P. 17–22.
23. Pérez Busquier M., Calero E., Rodríguez M. et al. Comparison of aceclofenac with piroxicam in the treatment of osteoarthritis // *Clin. Rheumatol.* Vol. 16. 1997. № 2. P. 154–159.
24. Ward D.E., Veys E.M., Bowdler J.M., Roma J. Comparison of aceclofenac with diclofenac in the treatment of osteoarthritis // *Clin. Rheumatol.* Vol. 14. 1995. № 6. P. 656–662.
25. Lemmel E.-M., Leeb B., De Bast J., Aslanidis S. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (Experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice) // *Curr. Med. Res. Opin.* Vol. 18. 2002. № 3. P. 146–153.
26. Waddell G., Feder G., McIntosh A., Lewis M., Hutchinson A. Low back pain evidence review. London: Royal College of General Practitioners, 1996.

Н.Г. КЛЮКВИНА

Современная патогенетическая терапия системной красной волчанки

1. Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 720 с.
2. Abu-Shakra M., Urowitz M.B., Gladman D.D., Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death // *J. Rheumatol.* Vol. 22. 1995. № 7. P. 1259–1264.
3. Chatham W.W., Kimberly R.P. Treatment of lupus with corticosteroids // *Lupus*. Vol. 10. 2001. № 3. P. 140–147.
4. Parker B.J., Bruce I.N. High dose methylprednisolone therapy for the treatment of severe systemic lupus erythematosus // *Lupus*. Vol. 16. 2007. № 6. P. 387–393.
5. Ревматология: клинические рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова (2-е изд., испр. и доп.). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
6. Лечение ревматических заболеваний ударными дозами метилпреднизолона: пособие для врачей / Под ред. В.А. Насоновой. Киев, 2006.
7. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Торгашина А.В. Интенсифицированная терапия аутоиммунных ревматических заболеваний // *PMЖ*. Т. 18. 2010. № 11. С. 748–751.
8. Bertias G., Ioannidis J.P.A., Boletis J., Bombardieri S., Cervera R., Dostal C., Font J., Gilboe I.M., Houssiau F., Huizinga T., Isenberg D., Kallenberg C.G.M., Khamashta M., Piette J.C., Schneider M., Smolen J., Sturfelt G., Tincani A., van Vollenhoven R., Gordon C., Boumpas D.T. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics // *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 67. 2008. № 2. P. 195–205.
9. Houssiau F. Thirty years of cyclophosphamide: assessing the evidence // *Lupus*. Vol. 16. 2007. № 3. P. 212–216.
10. Nossent H.C., Koldingsnes W. Long-term efficacy of azathioprine treatment for proliferative lupus nephritis // *Rheumatology (Oxf.)*. Vol. 39. 2000. № 9. P. 969–974.
11. Насонов Е.Л. Метотрексат. Перспективы применения в ревматологии. М.: Филоматис, 2005. С. 154–179.
12. Sugiyama M., Ogasawara H., Kaneko H., Hishikawa T., Sekigawa I., Iida N., Hashimoto H., Hirose S. Effect of extremely low dose cyclosporine treatment on the thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus // *Lupus*. Vol. 7. 1998. № 1. P. 53–56.
13. Toubi E., Kessel A., Shoenfeld Y. High-dose intravenous immunoglobulins: an option in the treatment of systemic lupus erythematosus // *Hum. Immunol.* Vol. 66. 2005. № 4. P. 395–402.
14. Rudnicki R.D., Greshman G.E., Rothfield N.F. The efficacy of antimalarials in systemic lupus erythematosus // *J. Rheumatol.* Vol. 2. 1975. № 3. P. 323–330.
15. Ruiz-Irastorza G., Egurbide M., Pijoan J., Garmendia M., Villar I., Martinez-Berriotxo A., Erdozain J.G., Aguirre C. Effects of antima-



Литература

- larials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus // *Lupus*. Vol. 15. 2006. № 9. P. 577–583.
16. *Ruiz-Iratorza G., Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Khamashita M.A.* Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review // *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 69. 2010. № 1. P. 20–28.
 17. *Ginzler E.M., Wofsy D., Isenberg D., Gordon C., Lisk L., Dooley M.-A.* Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis: Findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial // *Arthritis Rheum.* Vol. 62. 2010. № 1. P. 211–221.
 18. *Moore R.A., Derry S.* Systematic review and meta-analysis of randomized trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis // *Arthritis Res. Ther.* Vol. 8. 2006. № 6. P. R182.
 19. *Tse K.C., Tang C.S.O., Lio W.I., Lam M.F., Chan T.M.* Quality of life comparison between corticosteroid and mycophenolate mofetil and corticosteroid and oral cyclophosphamide in the treatment of severe lupus nephritis // *Lupus*. Vol. 15. 2006. № 6. P. 371–379.
 20. *Appel G.B., Contreras G., Dooley M.A., Ginzler E.M., Isenberg D., Jayne D., Li L.S., Mysler E., Sánchez-Guerrero J., Solomons N., Wofsy D.; Aspreva Lupus Management Study Group.* Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis // *J. Am. Soc. Nephrol.* Vol. 20. 2009. № 5. P. 1103–1112.
 21. *Chambers S.A., Isenberg D.A.* Anti-B cell therapy (Rituximab) in the treatment of autoimmune disease // *Lupus*. Vol. 14. 2005. № 3. P. 210–214.
 22. *Насонов Е.Л., Соловьев С.К.* Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при воспалительных ревматических заболеваниях // *Научно-практич. ревматол.* 2007. № 1. С. 4–8.
 23. *Hughes G.* Rituximab: an update // *Lupus*. Vol. 16. 2007. № 7. P. 529–530.
 24. *Tam L.-S., Li E.K., Wong C.-K., Lam C.W.K., Li W.-C., Szeto C.-C.* Safety and efficacy of leflunomide in the treatment of lupus nephritis refractory or intolerant to traditional immunosuppressive therapy: an open label trial // *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 65. 2006. № 3. P. 417–418.
 25. *Bertsias G.K., Salmon J.E., Boumpas D.T.* Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade // *Ann. Rheum. Dis.* Vol. 69. 2010. № 9. P. 1603–1611.
 26. *Lockshin M.D., Derksen R.H.W.M.* New developments in lupus-associated antiphospholipid syndrome // *Lupus*. Vol. 17. 2008. № 5. P. 443–446.
 27. *Haubitz M.* Exploring new territory: the move towards individualized treatment // *Lupus*. Vol. 16. 2007. № 3. P. 227–231.

Н.В. ЯРЫГИН, Е.И. КАРАМЫШЕВА, А.И. ЛУКУТИНА

Использование препарата Тенотен в комплексном лечении пациентов с множественной и сочетанной травмой опорно-двигательного аппарата

1. *Зилов В.Г., Судаков К.В., Эпштейн О.И.* Элементы информационной биологии и медицины. М.: МГУЛ, 2000. 247 с.
2. *Мягкова М.А.* Естественные антитела к низкомолекулярным соединениям. М.: МГУЛ, 2001. 261 с.
3. *Эпштейн О.И., Штарк М.Б., Дыгай А.М., Сергеева С.А., Гольдберг Е.Д., Петров В.И., Воронина Т.А., Старостина М.В.* Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. М.: Изд-во РАМН, 2005. 226 с.
4. *Сергеева С.А.* Тенотен: новое в терапии тревоги у больных с соматическими заболеваниями // *Поликлиника*. 2006. № 2. С. 88–89.
5. *Смулевич А.Б.* Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: МИА, 2003. 432 с.
6. *Попова Т.Д.* *Materia Medica*. Гомеопатические лекарства: Справочник. М.: Academia, 1992. С. 5–10.
7. *Парцернак С.А., Юнацкевич П.И.* Вегетозы: болезни стресса: Учебное пособие. СПб.: Изд. дом «Сентябрь», 2002. С. 113–117.
8. *Краснов В.М.* Психиатрические расстройства в общей медицинской практике // *РМЖ*. 2002. Т. 25. № 144. С. 1187–1191.
9. *Кент Дж.Т.* Лекции по гомеопатической *Materia Medica*. Т. 1. М.: Гомеопатическая медицина, 1999.
10. *Духина И.А.* Особенности антистрессорного действия тенотена (антитела к мозгоспецифическому белку S-100) в зависимости от типа эмоционально-стрессовой реакции (экспериментальное и клиническое исследования): Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. Старая Купавна, 2006. 23 с.

ГРУППА КОМПАНИЙ МЕДФОРУМ

Группа компаний
«Медфорум»
работает
на фармацевтическом
рынке России
с 1997 года
и является
экспертом
в области
образовательных
программ
(конференций, лекций,
тренингов),
освещения сателлитных
симпозиумов
на конгрессах,
консалтинга
и промоакций
для врачей
основных
специализаций.

- ◆ В рамках национального проекта «Здоровье» Группой компаний «Медфорум» совместно с Министерством здравоохранения России, ведущими медицинскими научно-исследовательскими институтами и вузами страны создан постоянно действующий оргкомитет по проведению профессиональных образовательных программ.
- ◆ К сфере реализации данного проекта относится организация профессиональных медицинских форумов с международным участием в Москве, Санкт-Петербурге и регионах России.
- ◆ Издательский дом «Медфорум» с 2005 года выпускает журналы «Вестник семейной медицины» для практикующих врачей, «Аптечный бизнес» для провизоров и фармацевтов, а также линию журналов «Эффективная фармакотерапия», которые выходят по всем направлениям медицины. С 2010 года выходит журнал «Hi+Med. Высокие технологии в медицине».
- ◆ Солидный научный уровень изданий, актуальная тематика, доступность изложения, современная форма подачи материала помогают практикующему врачу всегда находиться на высоком профессиональном уровне.

Профессионалы выбирают высокий уровень услуг Группы компаний «МЕДФОРУМ»!



МОВАЛИС

МЕЛОКСИКАМ

15



таблетки 15 мг

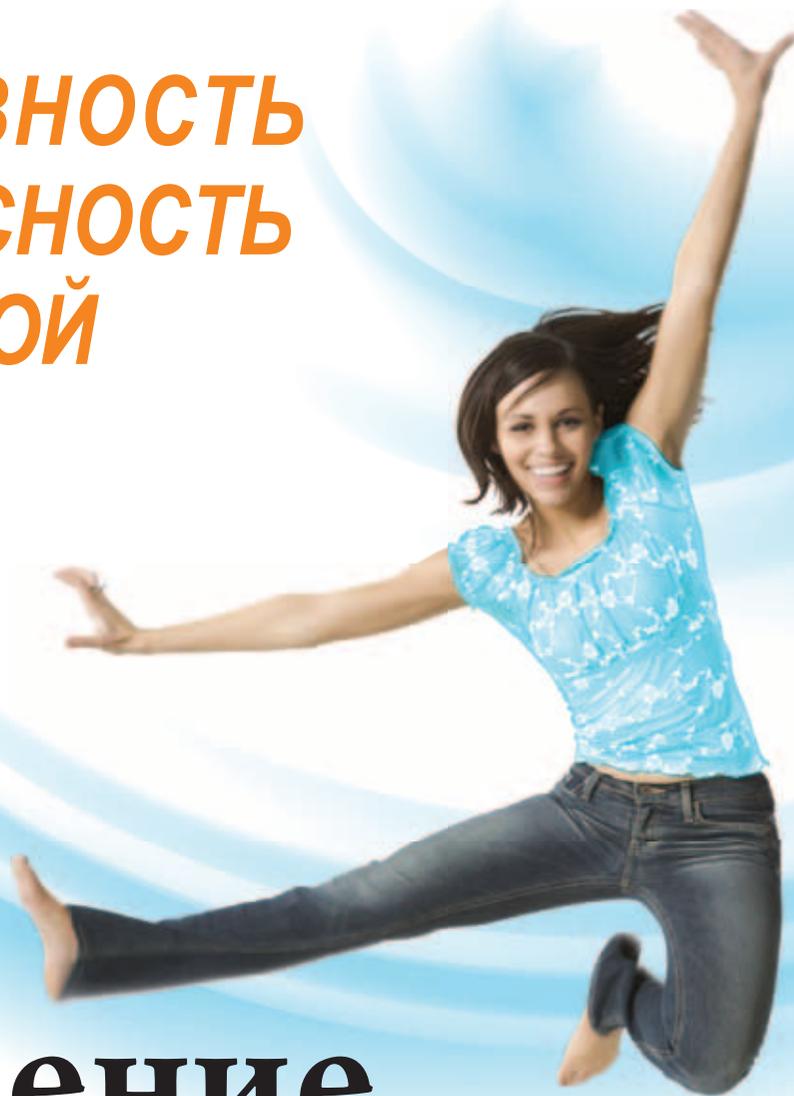


суппозитории 15 мг



ампулы 15 мг/1,5 мл

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ
И БЕЗОПАСНОСТЬ
ДЛИТЕЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ**



Движение



без боли