

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

26  
2014*ревматология, травматология  
и ортопедия № 2***Клиническая эффективность**

Место иммунодепрессанта метаболического действия лефлуномида в терапии псориатического артрита

**Пилотное исследование**

Применение антиостеопоротических препаратов: первые результаты анкетирования врачей

**Медицинский форум**

Стратегия лечения остеоартроза с позиций этиопатогенеза и доказательной медицины

# Медицинский конгресс «Актуальные вопросы врачебной практики»

2–5 сентября 2014 г.

г. Ялта, ул. Дражинского, д. 50,  
отель «Ялта Интурист»

## В программе медицинского конгресса конференции для врачей следующих специальностей:

кардиологов, неврологов, психиатров, гастроэнтерологов, эндокринологов, пульмонологов, ревматологов, оториноларингологов, терапевтов, врачей общей практики, педиатров, акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, урологов, офтальмологов, анестезиологов-реаниматологов, инфекционистов, врачей КЛД, неонатологов, реабилитологов, хирургов.

На мероприятии планируются конференции, круглые столы, мастер-классы, выставочная экспозиция

## Основные темы конгресса

Актуальные вопросы эндокринологии, рациональная антимикробная терапия внебольничных инфекций дыхательных путей, новости медицинской техники, интенсивная терапия: сегодня и завтра, актуальные вопросы урологии, современные аспекты акушерства и гинекологии, управление в сфере здравоохранения, актуальные вопросы психиатрии, современные аспекты неонатологии и педиатрии, актуальные вопросы неврологии, реабилитации и ревматологии, современная офтальмология, клиническая лабораторная диагностика – современные возможности, современные аспекты гастроэнтерологии, актуальные вопросы терапии и кардиологии, актуальные вопросы инфектологии.

## В конгрессе примут участие 500 специалистов в области медицины:

- главные врачи, руководители структурных подразделений и практикующие врачи лечебно-профилактических и амбулаторно-поликлинических учреждений
- руководители и представители санаторно-курортных и оздоровительных учреждений, ведущие специалисты в области курортной и восстановительной медицины, реабилитации, лечебной физкультуры
- руководители и специалисты научных центров, научно-исследовательских институтов, образовательных учреждений
- российские и зарубежные компании, представляющие медицинское оборудование, фармацевтические препараты, медицинские изделия и технологии

**Организатор:** Министерство здравоохранения Республики Крым,  
Управление здравоохранения г. Севастополя

**Официальные партнеры:** журнал «Hi + Med. Высокие технологии в медицине»,  
журнал «Медицинский форум»

**Информационный партнер:** специализированный журнал «МЕДИЦИНА»

**Технический организатор:** Группа компаний «МЕДФОРУМ»



Контакты: 7 (495) 234-07-34 доб. 181, [m.osadskaja@webmed.ru](mailto:m.osadskaja@webmed.ru)

Эффективная  
фармакотерапия. 26/2014  
Ревматология, травматология  
и ортопедия. № 2

ISSN 2307-3586

**Главный редактор**

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

**Ответственный секретарь**

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

**Редакционная коллегия**

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

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

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

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

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

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

**Научный редактор направления**

«Ревматология, травматология и ортопедия»

докт. мед. наук, проф. В.В. БАДОКИН

**Редакционный совет направления**

«Ревматология, травматология и ортопедия»

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА,

Р.М. БАЛАБАНОВА, Б.С. БЕЛОВ,

В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ,

И.С. ДЫДЬКИНА, И.А. ЗБОРОВСКАЯ,

Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, Е.Г. ЗОТКИН,

Д.Е. КАРАТЕЕВ, О.М. ЛЕСНЯК,

Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,

Н.В. ЯРЫГИН

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СЕНИЧКИН

Руководитель направления

«Ревматология, травматология и ортопедия»

А. КОЧЕТКОВА (farmeffective@webmed.ru)

Выпускающий редактор Т. ЧЕМЕРИС

Корректоры Л. КОРОЛЕВА, Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер А. ВАСЮК

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство Юлис»

Тираж 8000 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

**Авторы, присылающие статьи для публикации,**

**должны быть ознакомлены с инструкциями**

**для авторов и публичным авторским договором.**

**Информация размещена на сайте [www.eftj.ru](http://www.eftj.ru)**

**Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен  
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)**

# Содержание

## Люди. События. Даты

### Медицинские новости

Более десяти кратких докладов о применении  
препарата Яквинус (тофацитиниба) при ревматоидном артрите  
представлены на ежегодном конгрессе EULAR-2014

4

## Клиническая эффективность

### В.В. БАДОКИН

Лефлуноמיד в современной патогенетической терапии  
псориатического артрита

8

## Пилотное исследование

### Н.В. ТОРОПЦОВА, О.А. НИКИТИНСКАЯ

Программа МАРК  
(приМенение Антиостеопоротических препаратов в Реальной  
Клинической практике): первые результаты анкетирования врачей

16

## Медицинский форум

### VI съезд ревматологов России

Сателлитный симпозиум компании «Дилео Фарма»

Остеоартроз: от патогенеза к реальной практике

22

### II Евразийский конгресс ревматологов

Сателлитный симпозиум компании «ГРБ Кемедика Интернешнл»

Современные возможности выбора терапии при остеоартрозе

32

Сателлитный симпозиум компании AbbVie

Новые возможности терапии в реальной клинической практике

40

**Editor-in-Chief**

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

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

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

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

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

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

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

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

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

**Scientific Editor for**

**Rheumatology, Traumatology & Orthopaedics**

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

**Editorial Council**

**Rheumatology, Traumatology & Orthopaedics**

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

V.V. BADOKIN, R.M. BALABANOVA,

B.S. BELOV, N.V. CHICHASOVA,

L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,

D.Ye. KARATEYEV, O.M. LESNYAK,

N.V. TOROPTSOVA, V.I. VASILYEV,

N.V. YARYGIN, N.V. ZAGORODNY,

I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

**General Manager**

A. SINICHKIN

**Advertising Manager**

A. KOCHETKOVA

farmeffective@webmed.ru

# Contents

## People. Events. Dates

### *Medical News*

- More Than 10 Brief Reports on Yakvinus (Tofacitinib)  
Used During Rheumatoid Arthritis Were Presented at 2014 EULAR Congress 4

## Clinical Efficacy

- V.V. BADOKIN  
Leflunomide for Up-to-Date Pathogenetic Therapy of Psoriatic Arthritis 8

## Pilot Study

- N.V. TOROPTSOVA, O.A. NIKITINSKAYA  
MARK Program (Antiosteoporotic Preparations in Real-Life Clinical Practice):  
First Results of Physicians' Survey 16

## Medical Forum

- VI Congress of Russian Rheumatologists*  
*Satellite Symposium by Dileo Pharma*  
Osteoarthritis: from Pathogenesis to Real-Life Practice 22
- II Eurasian Congress of Rheumatologists*  
*Satellite Symposium by TRB Chemedica International*  
Modern Opportunities for Therapeutic Choices under Osteoarthritis 32
- Satellite Symposium by AbbVie*  
New Opportunities for Therapy in Real-Life Clinical Practice 40



21-я  
Международная  
специализированная  
выставка



# аптека

МОСКВА

2014

8-11  
ДЕКАБРЯ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ДЕЛОВОЙ  
МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФОРУМ

Москва  
ЦВК «Экспоцентр»  
павильон № 7

16+

- лекарственные средства • изделия медицинского назначения • средства гигиены
- гомеопатия • фитотерапия • лечебная косметика • фармацевтические ингредиенты и сырье • диагностические тест-системы, химические реактивы, лабораторная диагностика • оборудование для контрольно-аналитических лабораторий, фармацевтических предприятий и аптек • биологически активные и пищевые добавки, натурпродукты • детское питание, товары для детей и новорожденных • минеральные воды: лечебные, столовые • медицинская техника • медицинская одежда и обувь, лечебный трикотаж, ортопедические изделия • мебель и оборудование для аптек • информационные технологии и услуги в фармацевтике • автоматизация и роботизация аптек и аптечных складов
- фармацевтическая и медицинская упаковка • ветеринария • стоматология

ОРГАНИЗАТОР

МОСКВА, РОССИЯ

ЕВРОЭКСПО



VIENNA, AUSTRIA

EUROEXPO

Exhibitions and Congress Development GmbH

[www.aptekaexpo.ru](http://www.aptekaexpo.ru)



## Более десяти кратких докладов о применении препарата Яквинус (тофацитиниба) при ревматоидном артрите представлены на ежегодном конгрессе EULAR-2014

Компания Pfizer Inc. заявила, что более десяти тезисов были приняты к презентации на ежегодном конгрессе Европейской антиревматической лиги (EULAR) (Париж, 11–14 июня 2014 г.). Семь из них посвящены дальнейшему изучению профиля безопасности препарата Яквинус (тофацитиниба) для лечения умеренно выраженного и тяжелого активного ревматоидного артрита.

**В** частности, доклад «Интегрированный анализ по вопросам безопасности применения тофацитиниба в рамках клинических исследованиях по ревматоидному артриту с общей экспозицией 12 664 пациенто-лет» был представлен в виде устного доклада на сессии (OP0154) 13 июня 2014 г. в 11.30 по центрально-европейскому летнему времени. Этот анализ основан на данных о безопасности применения препарата Яквинус (тофацитиниб) у больных, включенных в клинические исследования фазы I–II и открытые длительные расширенные исследования при ревматоидном артрите. Анализ охватывает 5671 пациента с медианой 2,4 года, в том числе свыше 500 пациентов, наблюдавшихся в течение более четырех лет.

«Компания Pfizer с гордостью демонстрирует продолжение изучения препарата Яквинус (тофацитиниб) с фокусом на изучение его профиля „риск/польза“ в лечении ревматоидного артрита – заболевания, которым страдают свыше 23 млн человек во всем мире», – заявил доктор Стивен РОМАНО, глава группы глобального развития медицинских препаратов подразделения глобального инновационного фармацевтического бизнеса компании Pfizer.

В настоящее время препарат Яквинус (тофацитиниб) одобрен более чем в 20 странах для лечения пациентов с умеренно выраженным и тяжелым активным ревматоидным артритом, у которых наблюдались неадекватный ответ на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Недавно министерство здравоохранения Канады одобрило применение препарата в дозировке 5 мг два раза в день в комбинации с метотрексатом для уменьшения признаков и симптомов у взрослых пациентов с умеренно выраженным и тяжелым ак-

тивным ревматоидным артритом, у которых отмечались неадекватный ответ на метотрексат или его непереносимость. В случае непереносимости метотрексата врачи могут рассматривать применение тофацитиниба в качестве монотерапии. Документы для получения одобрения на применение препарата Яквинус (тофацитиниб) для лечения умеренно выраженного и тяжелого ревматоидного артрита находятся на рассмотрении в регуляторных органах более чем 35 стран. Препарат одобрен в России, Швейцарии и Турции. Компания Pfizer предпринимает шаги, необходимые для повторной подачи заявки в Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA).

Для представления на ежегодном конгрессе EULAR-2014 были сформулированы тезисы, посвященные дальнейшему изучению профиля эффективности и безопасности препарата Яквинус (тофацитиниб).

### Безопасность и эпидемиология

- *Марриетт Кс., Кертис Дж.Р., Ли Э.Б. и др.* «Тофацитиниб, ингибитор янус-киназы: анализ случаев злокачественных опухолей в рамках клинической программы по ревматоидному артриту» (THU0147, 12 июня 2014 г., 11.45, стендовые доклады)
- *Танака Й., Такеюци Т., Яманака Х. и др.* «Тофацитиниб, ингибитор янус-киназы: анализ случаев злокачественных опухолей у пациентов из Японии в рамках клинической программы по ревматоидному артриту» (THU0148, 12 июня 2014 г., 11.45, стендовые доклады)
- *Стрэнд В., Айзекс Дж.Д., Бил Дж. и др.* «Связь изменений среднего значения лабораторных параметров безопасности с уровнем С-реактивного белка на исходном уровне и на 12-й неделе у пациентов с ревматоидным артритом, получающих



## Медицинские новости

тофацитиниб» (THU0145, 12 июня 2014 г., 11.45, стендовые доклады)

- Кремер Дж., Кивиц А.Дж., Саймон-Кампос Дж.А. и др. «Оценка воздействия тофацитиниба на скорость клубочковой фильтрации у пациентов с активным ревматоидным артритом» (THU0126, 13 июня 2014 г., 11.45, стендовые доклады)
- Болл Д.Дж., Кавабата Т., Фогел В.М. и др. «Изменения в субпопуляциях Т и В лимфоцитов при применении тофацитиниба не переносятся с неклинических видов на людей» (AB0474, только тезисы из книги)
- Гейер Дж., Сондерс К., Джи Рид Дж. «Контекстуализация конечных точек безопасности в программе разработки применения тофацитиниба для лечения ревматоидного артрита (РА): в сотрудничестве с регистром консорциума исследователей Северной Америки (CORRONA)» (AB1057, только тезисы из книги)

### Эффективность

- Алтен Р.Е., Стрэнд В., Флейшман Р. и др. «Эффективность применения тофацитиниба в виде монотерапии в сравнении с метотрексатом по оценке пациентов в рамках двухлетнего клинического исследования фазы III у пациентов с ревматоидным артритом, ранее не получавших метотрексат» (OP0152, 13 июня 2014 г., 11.10, устная презентация)

### Применение модифицированной формы один раз в день у здоровых добровольцев

- Ламба М., Ванг Р., Флетчер Т. и др. «Фармакокинетика, биодоступность и безопасность применения модифицированной формы тофацитиниба один раз в день у здоровых добровольцев» (THU0143, 12 июня 2014 г., 11.45, стендовые доклады)

### Фармакоэкономические показатели

- Рендас-Баум Р., Косински М., Сингх А. и др. «Примерные медицинские расходы среди пациентов с ревматоидным артритом, проходящих лечение тофацитинибом, оральным ингибитором янус-киназы» (FRI0178, 13 июня 2014 г., 11.45, стендовые доклады)

Данные о безопасности, собранные в рамках всей программы по применению препарата Яквинус (тофацитиниб) для лечения ревматоидного артрита, включают данные о других серьезных инфекциях, в том числе туберкулезе и опоясывающем герпесе, злокачественных опухолях, лимфомах, перфорации ЖКТ, снижении числа нейтрофилов и лимфоцитов, повышении уровня ферментов печени, повышении уровня липидов.

Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями были инфекции, в частности инфекции верхних дыхательных путей, а также головные боли, диарея и назофарингит.

### Тофацитиниб: информация для пользователей, одобренная регуляторными органами РФ

Тофацитиниб одобрен в более чем 20 странах мира для лечения умеренных и тяжелых форм ревматоидного артрита. Торговое название тофацитиниба в России – Яквинус. Выпускается в форме таблеток по 5 и 10 мг, одобрен для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом с неадекватным ответом на один или несколько БПВП.

Яквинус – рецептурный препарат, относящийся к классу ингибиторов янус-киназы. Данные о его безопасности и эффективности у пациентов с гепатитом В или С отсутствуют.

Яквинус не показан пациентам, страдающим тяжелыми заболеваниями печени.

Данных о безопасности и эффективности препарата Яквинус у детей нет.

### Важная информация о безопасности

Препарат Яквинус может снижать защитную функцию иммунной системы в борьбе с инфекциями. У ряда пациентов на фоне приема препарата были диагностированы серьезные инфекционные заболевания, в том числе туберкулез, а также бактериальные, вирусные, грибковые инфекции, носившие в ряде случаев системный характер. У некоторых пациентов эти заболевания привели к летальному исходу. До начала приема препарата необходимо пройти обследование на туберкулез. В ходе приема препарата надо тщательно отслеживать появление симптомов туберкулеза и других инфекционных заболеваний. Пациенты с любой инфекцией не должны начинать прием препарата Яквинус без одобрения лечащего врача.

Применение препарата Яквинус может повысить риск развития некоторых форм онкологических заболеваний, поскольку препарат влияет на иммунную систему организма. У пациентов, участвующих в клинических исследованиях с применением препарата Яквинус, наблюдались злокачественные новообразования.

Следует оценить соотношение рисков и пользы терапии до начала применения препарата Яквинус у пациентов с хроническими или рецидивирующими инфекциями, у людей, имевших контакт с больными туберкулезом, у пациентов с серьезными или оппортунистическими инфекциями в анамнезе, у тех, кто проживал в областях, эндемичных по туберкулезу или микозам, или путешествовал в этих областях, а также у людей с повышенным риском развития инфекции.

В клинических исследованиях с применением препарата Яквинус наблюдалась реактивация вирусов, включая вирус герпеса.

Необходимо избегать применения живых вакцин вместе с препаратом Яквинус. До начала терапии



## Медицинские новости

препаратом рекомендовано провести необходимую вакцинацию в соответствии с рекомендациями по вакцинации.

У ряда пациентов, принимавших Яквинус с другими препаратами для профилактики отторжения пересаженной почки, наблюдался неконтролируемый рост числа лейкоцитов (посттрансплантационная лимфо-пролиферация, вызванная вирусом Эпштейна – Барр). У пациентов, принимающих помимо Яквинуса нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды или метотрексат, может развиться перфорация желудка или кишечника. Пациентам необходимо незамедлительно сообщить лечащему врачу о таких симптомах, как высокая температура, постоянная боль в области живота или изменения в работе пищеварительной системы.

Прием препарата Яквинус может вызывать изменение лабораторных показателей, включая снижение числа клеток крови, а также повышение активности печеночных ферментов и уровня холестерина. Необходимо сделать анализ крови до начала терапии препаратом Яквинус и наблюдать за развитием побочных эффектов во время терапии. Нормальный уровень холестерина важен для обеспечения нормальной работы сердца. В случае изменения уровня

клеток крови или активности печени может потребоваться отмена терапии.

Яквинус не показан пациентам, страдающим тяжелыми заболеваниями печени.

Пациентки, которые планируют беременность или уже беременны, должны сообщить об этом лечащему врачу.

Данные о возможном вреде препарата для плода отсутствуют. Для выявления негативных последствий приема препарата Яквинус беременными ведется специальный регистр учета.

Пациентка, которая планирует кормить грудью или уже кормит, должна решить с лечащим врачом, принимать ей Яквинус или кормить грудью. Препарат Яквинус противопоказан в период грудного вскармливания.

У носителей вирусов гепатита В или С при приеме препарата Яквинус возможна активация вирусов. Следует сделать анализ крови до назначения препарата и в период его применения.

Среди часто наблюдаемых побочных эффектов отмечаются инфекции верхних дыхательных путей (простудные заболевания, синуситы), головные боли, диарея, заложенность носа, боль в горле и насморк (назофарингит). ☺

*Источник: пресс-релиз компании Pfizer*

# Интернет-магазин медицинской книги

[www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)



- Только **НОВИНКИ**
- Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- Ежедневное обновление
- Без регистрации
- ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.  
**Зайдите к нам!**





165  
лет

со дня рождения  
В.П. Образцова

- 11–12 сентября, Ставрополь  
**II Съезд терапевтов Северо-Кавказского федерального округа**  
[www.stavropol.rnmot.ru](http://www.stavropol.rnmot.ru)
- 18–19 сентября, Новосибирск  
**IV Съезд терапевтов Сибири и Дальнего Востока**  
[www.novosibirsk.rnmot.ru](http://www.novosibirsk.rnmot.ru)
- 2–3 октября, Екатеринбург  
**II Съезд терапевтов Уральского федерального округа**  
[www.ural.rnmot.ru](http://www.ural.rnmot.ru)
- 12–14 ноября, Москва  
**IX Национальный конгресс терапевтов**  
[www.congress.rnmot.ru](http://www.congress.rnmot.ru)

2024

Подробности на сайте [www.congress.rnmot.ru](http://www.congress.rnmot.ru)

**Оргкомитет:**

117420, Москва, а/я 1  
телефон: (495) 518-26-70  
электронная почта: [congress@nc-i.ru](mailto:congress@nc-i.ru)  
[www.congress.rnmot.ru](http://www.congress.rnmot.ru)

**Технический секретариат:**

ООО «КСТ Интерфорум»  
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57  
телефон: (495) 722-64-20  
электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
[www.congress.rnmot.ru](http://www.congress.rnmot.ru)



# Лефлуномид в современной патогенетической терапии псориатического артрита

В.В. Бадокин

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

*В статье рассматриваются характерные клинические проявления и патогенетические факторы псориатического артрита. Обсуждаются критерии диагностики и стратегии лечения этого заболевания.*

*На примере иммунодепрессанта метаболического действия лефлуномида обсуждается место базисных противовоспалительных средств в терапии псориатического артрита. Представлены результаты клинических исследований, свидетельствующих о высокой эффективности и хорошей переносимости лефлуномида при псориатическом артрите.*

**Ключевые слова:** псориатический артрит, псориаз, препараты базисной терапии ревматических заболеваний, лефлуномид

**П**сориатический артрит – воспалительное, ассоциированное с кожным псориазом [1] заболевание суставов и позвоночника, которое приводит к функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата, множественным системным проявлениям, повышению смертности и существенно ухудшает качество жизни пациента [2]. Клиническая картина псориатического артрита чрезвычайно разнообразна. В соответствии с ней выделяют отдельные субтипы заболевания. Характерные проявления псориатического артрита включают артрит дистальных межфаланговых суставов,

моно/олигоартрит, полиартрит (ревматоидоподобный), изолированный сакроилеит и/или спондилит, периферические энтезиты, дактилиты и мутилирующий артрит. Среди атипичных симптомов псориатического артрита, которые обычно встречаются у лиц молодого и среднего (до 50 лет) возраста, можно выделить изолированный энтезит, синдром SAPHO (назван по первым буквам основных симптомов: synovitis – синовит, acne – акне, pustulosis – пустулез, hyperostosis – гиперостоз и osteitis – остейт), синдром передней грудной клетки, хронический мультифокальный рецидивирующий остеомиелит,

онихо-пахидермопериостит, спондилодисцит, изолированные артралгии [3].

По тяжести течения псориатический артрит в целом схож с ревматоидным артритом. Причем на качество жизни больных оказывает существенное влияние не только суставной, но и кожный синдром. Хотя в целом функция опорно-двигательного аппарата при псориатическом артрите страдает меньше, чем при ревматоидном артрите, нередко с самого начала заболевание протекает с выраженными экссудативными явлениями в пораженных суставах, максимальной активностью воспалительного процесса, быстрым прогрессированием и приводит к развитию стойкой функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата уже в течение первых двух лет болезни. У большинства больных наблюдается полиартикулярное поражение (артрит пяти и более суставов), которое, как правило, сопровождается деструкцией суставных поверхностей и требует активной противовоспалительной терапии.

Причины возникновения псориаза и псориатического артрита не ясны. В то же время известны основные факторы (генетические, внешнесредовые, сосудистые



и иммунологические), играющие роль в развитии этого заболевания. При этом ведущая роль принадлежит наследственным и иммунологическим факторам [4, 5]. Патогенетической основой развития псориатического артрита является активация клеточного иммунитета у лиц с врожденной предрасположенностью. Основное значение при псориазе имеет гиперпролиферация эпидермиса с нарушением дифференциации клеток, а также воспалительная инфильтрация эпидермиса и дермы. Эти процессы опосредуются активированными Т-клетками или антигенпрезентирующими клетками, основными из которых являются клетки Лангерганса. Иммуногистохимический анализ псориатических папул показал, что инфильтрация Т-клетками предшествует появлению манифестного псориаза. При псориатическом артрите в основе иммунологических нарушений также лежит активация клеточного иммунного ответа с ведущей ролью Т-лимфоцитов. При этом заболевании наблюдается дисбаланс в распределении субпопуляций Т-лимфоцитов в биологических средах организма и органах-мишенях с преобладанием активированных CD8+Т-лимфоцитов, продуцирующих цитокины Th<sub>1</sub>-типа [6]. Роль иммунных нарушений в реализации псориатического синовита обосновывается:

- ✓ гиперпродукцией циркулирующих иммунных комплексов;
- ✓ депозитами иммуноглобулинов в синовии и пораженной коже;
- ✓ поликлональной гаммапатией;
- ✓ выраженной инфильтрацией

синовии, кожи и энтезов CD4+ и CD8+Т-лимфоцитами, макрофагами и плазматическими клетками;

- ✓ идентичностью Т-клеточного рецептора CD8+Т-лимфоцитов кожи и синовии;
- ✓ высоким уровнем провоспалительных цитокинов в синовиальной жидкости, синовиальной оболочке, сыворотке крови, воспаленных энтезах, очагах поражения крови;
- ✓ стимуляцией пролиферации кератиноцитов Т-лимфоцитами, выделенными из синовиальной оболочки;
- ✓ эффективностью селективных иммуносупрессантов;
- ✓ эффективностью моноклональных антител к цитокинам и их рецепторам.

Имеет значение также гиперпродукция циркулирующих иммунных комплексов, содержащих преимущественно IgA, поликлональная гаммапатия, стимуляция пролиферации кератиноцитов Т-лимфоцитами, выделенными из пораженной синовиальной оболочки больных псориатическим артритом, а также идентичность Т-клеточного рецептора CD8+Т-лимфоцитов при синовите и псориазе, что определяет взаимосвязь и взаимообусловленность основных синдромов псориатического артрита.

В патогенезе псориаза и псориатического артрита особое место занимает дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов с преобладанием последних в тканях и биологических жидкостях. В каскаде провоспалительных цитокинов ключевую роль играет фактор некроза опухоли (ФНО)

альфа, обладающий воспалительными и иммунорегуляторными свойствами [7]. Он активирует лимфоциты и пролиферацию фибробластов, стимулирует синтез простагландинов, лейкотриенов, оксида азота и матриксных металлопротеиназ, способствует хрящевой и костной деструкции, обуславливает повышение содержания С-реактивного белка и других острофазовых белков, индуцирует синтез свободных кислородных радикалов и тормозит апоптоз воспалительных клеток. ФНО-альфа запускает синтез многих провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины (ИЛ) 6 и 8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерферон-гамма. Содержание провоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке, в частности ФНО-альфа, ИЛ-2, интерферона-гамма и особенно ИЛ-10 при псориатическом артрите, выше, чем при ревматоидном [8]. Этот многофункциональный цитокин принимает активное участие в костном ремоделировании посредством остеокластогенеза зависящего от лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand – RANKL) и, по-видимому, ответствен за развитие внутрисуставного остеолита у больных псориатическим артритом.

Проведение рациональной терапии того или иного заболевания затруднительно без общепринятой классификации и диагностических критериев. Несмотря на существование большого количества диагностических критериев псориатического артрита, долгое время все они не были валидированы и не получили всеобщего признания. Лишь относительно недавно международная группа по исследованию и диагностике псориаза и псориатического артрита GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) предложила диагностические критерии, которые отвечают практическим за-

Лефлуномид является одним из ведущих базисных противовоспалительных препаратов в терапии не только ревматоидного, но и псориатического артрита. Препарат обладает уникальным механизмом действия, включающим иммуномодулирующий, противовоспалительный, противовирусный и противоопухолевый эффекты



просам и в настоящее время приняты сообществом ревматологов [9]. Критерии были составлены после изучения состояния 588 больных с псориатическим артритом и 536 с синдромосходными заболеваниями, среди которых 383 больных страдали ревматоидным артритом, 72 – анкилозирующим спондилитом, 38 – недифференцированным артритом, 14 – системными заболеваниями соединительной ткани и 28 – другими заболеваниями. Чувствительность и специфичность критериев составляет 91,4 и 98,7% соответственно. Введение этих критериев в клиническую практику имеет значение для разработки доказательной базы адекватной терапии псориатического артрита и получения сравнимых результатов исследования. Многообразие клинических симптомов псориатического арт-

рита определяет характер и объем дифференцированной терапии. Кроме того, тактика лечения псориатического артрита определяется и вторым после суставного основным синдромом этого заболевания – кожным, поскольку течение этих двух синдромов находится в тесной взаимосвязи и взаимообусловленности. Так, при относительно благоприятном олигоартритическом варианте редко назначается базисная противовоспалительная терапия, а положительного результата удается добиться назначением нестероидных противовоспалительных препаратов и особенно внутрисуставным введением топических кристаллических глюкокортикостероидов. Дистальный и особенно полиартритический (ревматоидоподобный) вариант требует неопределенно длительной базисной противовоспали-

тельной терапии. При спондилоартритическом варианте, когда наблюдается преимущественное поражение позвоночника с его функциональной недостаточностью, или остеолитическом типе с картиной мутилирующего (обезображивающего) артрита базисная противовоспалительная терапия неэффективна, а при остеолитическом варианте неэффективна и генно-инженерная биологическая терапия.

Таким образом, терапия псориатического артрита должна быть индивидуальной и дифференцированной. В каждом конкретном случае следует учитывать течение заболевания, его активность, распространенность, наличие и выраженность системных проявлений, функциональное состояние опорно-двигательного аппарата.

Современная терапия псориатического артрита носит патогенетический (иммунотропный) характер и обусловлена значением Т-лимфоцитов и цитокинов в инициации и прогрессировании основных ведущих синдромов заболевания. К основным иммуноактивным (базисным) противовоспалительным препаратам, применяющимся в терапии псориатического артрита, относятся иммунодепрессанты цитотоксического действия (метотрексат, циклоспорин А), другие иммуносупрессанты (азатиоприн, хлорамбуцил, микофеноловая кислота), лефлуномид, сульфасалазин, ароматические ретиноиды (изотретиноин), моноклональные антитела к конкретным клеткам, цитокинам и их рецепторам, а также устекинумаб и некоторые другие генно-инженерные биологические агенты. Кроме того, применяется комбинированная терапия: циклоспорин + метотрексат, метотрексат + сульфасалазин, метотрексат + лефлуномид, ингибиторы ФНО-альфа + метотрексат или лефлуномид.

Лефлуномид (Арава) является одним из ведущих базисных противовоспалительных препаратов в терапии не только ревматоидного [10, 11], но и псориа-

## NB

### Биологические эффекты лефлуномида при псориатическом артритe

- ✓ Ингибирует пролиферацию активированных Т-лимфоцитов в синовии, воспаленных энтезах и коже
- ✓ Блокирует стимулирующее действие цитокинов на пролиферацию Т-лимфоцитов
- ✓ Подавляет активность дегидрооротат дегидрогеназы
- ✓ Воздействует на экспрессию HLA-DR позитивных Т-лимфоцитов
- ✓ Тормозит клеточный цикл Т-лимфоцитов
- ✓ Модулирует экспрессию провоспалительных цитокинов Т-клетками и нейтрофилами
- ✓ Индуцирует синтез трансформирующего фактора роста бета
- ✓ Угнетает синтез циклооксигеназы 2 и снижает выработку провоспалительных простагландинов
- ✓ Блокирует экспрессию молекул клеточной адгезии
- ✓ Тормозит хемотаксис нейтрофилов
- ✓ Супрессирует синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами
- ✓ Ингибирует активацию NF-κB – потенциального ингибитора провоспалительных генов
- ✓ Снижает синтез матриксных металлопротеиназ
- ✓ Снижает экспрессию кислородных радикалов
- ✓ Тормозит синтез p53 – регулятора негативного клеточного цикла
- ✓ Снижает плазменные уровни ИЛ-6, ИЛ-1-бета, иммуноглобулинов, С-реактивного белка
- ✓ Обладает иммуномодулирующим, но не цитотоксическим действием



тического артрита. Применение лефлуномида обусловлено широким спектром общих признаков псориатического с ревматоидным артритом – основным заболеванием, при котором этот препарат используется. Однако эти заболевания имеют также существенные отличия. Например, в дебюте и развернутой стадии псориатического артрита нередко отмечаются моно- и олигоартрит, асимметричное поражение суставов. Кроме того, закономерно вовлекаются в патологический процесс дистальные межфаланговые суставы кистей и/или стоп, крестцово-подвздошные суставы и позвоночник, выявляются дактилиты и энтезиты на периферии и в осевом скелете. Для ревматоидного артрита характерно отсутствие псориатических эффузаций и поражения ногтей пластинок – псориатической онихопатии, играющей не менее важную роль, чем суставной синдром в клинической картине осложненного псориаза. Имеются существенные особенности и в результатах иммунологических тестов. Так, ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному белку выявляются при псориатическом артрите не чаще чем в 10% случаев и, как правило, в низком титре. Лефлуномид (препарат Арава) обладает уникальным механизмом действия, включающим иммуномодулирующий, противовоспалительный, противовирусный и противоопухолевый эффекты [7, 10–12]. Механизмы терапевтической активности препарата достаточно хорошо изучены. Лефлуномид проявляет активность на клеточном и тканевом уровнях. Основное действие препарата связано с его активным метаболитом А77 1726. Этот метаболит ингибирует митохондриальный фермент дегидрооратдегидрогеназу, занимающий ключевое положение в биосинтезе пиримидина *de novo*, а последний необходим для синтеза РНК и ДНК. Главными мишенями А77 1726 являются активированные

Т-лимфоциты. Можно предположить, что при псориатическом артрите препарат ингибирует пролиферацию Т-лимфоцитов в органах-мишенях, то есть в синовиальной оболочке, воспаленных энтезах и коже. Лефлуномид блокирует стимулирующее действие провоспалительных цитокинов на пролиферацию клонированных Т-лимфоцитов в завершающей фазе клеточного цикла. С этих позиций его можно рассматривать в качестве иммуномодулирующего агента.

Среди других биологических эффектов лефлуномида заслуживает внимания блокада экспрессии молекул клеточной адгезии и замедление хемотаксиса нейтрофилов, принимающих активное участие в воспалении. Он воздействует и на В-лимфоциты, хотя существенно в меньшей степени, чем на Т-лимфоциты, что приводит к супрессии синтеза иммуноглобулинов. Лефлуномид подавляет экспрессию матричных металлопротеиназ, тем самым уменьшая деградацию хряща и кости, что позволяет ожидать снижения прогрессирования различных типов костной деструкции, столь характерной для псориатического артрита. Активный метаболит лефлуномида А77 1726 ингибирует экспрессию ядерного фактора каппа-В (nuclear factor kappa B, NF-kB), который необходим для функционирования клеток иммунной системы, участвующих в воспалительном процессе. Он увеличивает продукцию иммуносупрессорного трансформирующего фактора роста бета-1 и ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов ФНО-альфа и ИЛ-1-бета. Кроме того, он ингибирует циклооксигеназу 2 в местах воспаления и синтез оксида азота. Особенностью лефлуномида является угнетение пролиферации эпидермальных клеток благодаря торможению синтеза p53 – регулятора негативного клеточного цикла, что имеет большое значение для псориаза, при котором закономерно наблюдается гиперпролиферация эпидермиса.

В одном из первых исследований лефлуномида изучалась его эффективность у пациентов с рефрактерным псориазом и псориатическим артритом, не ответивших хотя бы на один базисный противовоспалительный препарат [13]. Терапевтическая активность лефлуномида проявлялась в подавлении кожных симптомов псориаза и воспалительного процесса в суставах. Препарат назначался по 10–30 мг/сут в течение 8–31 месяца. Положительный эффект был достигнут у 66,6% больных. К концу наблюдения среднее количество болезненных суставов уменьшилось с 10 до 2,67, а воспаленных – с 4,67 до 2,0. Достоверной динамике подверглись выраженность утренней скованности и ее интенсивность, а также показатели воспалительной активности, причем положительная динамика у преобладающего большинства больных сохранялась в течение двух лет наблюдения. Дальнейшие рандомизированные клинические исследования показали, что лефлуномид в большинстве случаев способствует обратному развитию дерматоза. Он оказался эффективным как у больных, рефрактерных к активной мазевой терапии, так и у больных с наиболее тяжелым атипичным псориазом, например пустулезным.

В открытом рандомизированном исследовании с участием 32 больных активным псориатическим артритом с болезненными (тремя и более) и припухшими (тремя и более) суставами, длительностью псориаза 7,5 года и длительностью артрита 3,2 года шестимесячная терапия лефлуномидом привела к достоверному уменьшению числа болезненных и воспаленных суставов, сокращению длительности утренней скованности, изменению оценки активности заболевания, по мнению пациента и врача, замедлению скорости оседания эритроцитов, а также снижению индекса распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index – PASI), что свидетельствовало о разрешении кожных проявлений псориаза [14].



Как показали результаты ряда рандомизированных клинических исследований, лефлуноמיד в большинстве случаев способствует обратному развитию дерматоза. Препарат эффективен как у больных, рефрактерных к активной мазевой терапии, так и у пациентов с наиболее тяжелым атипичным псориазом, например пустулезным

В многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании по изучению эффективности и переносимости лефлуномида участвовало 190 больных с активным псориатическим артритом и прогрессирующей стадией распространенного (не менее 3% поражения поверхности тела) псориаза (Treatment of Psoriatic Arthritis Study – TOPAS) [15]. Длительность терапии составила 24 недели. К концу шестого месяца терапии число больных, соответствовавших критериям ответа на терапию при псориатическом артрите (Psoriatic Arthritis Response Criteria – PsARC), было почти в три раза выше на фоне приема лефлуномида, чем в контрольной группе (95 и 29,7% соответственно). Отмечена достоверная положительная динамика таких показателей, как ACR20, качество жизни (Health Assessment Questionnaire – HAQ) и качество жизни дерматологических больных (Dermatology Life Quality Index – DLQI). Положительная динамика наблюдалась и при псориазе. Так, если при лечении лефлуноמידом индекс PASI достоверно уменьшился у каждого второго больного, то в группе плацебо такая динамика не была выявлена ни в одном случае. В этом исследовании из нежелательных явлений наиболее часто наблюдалась диарея (24%), гриппоподобный синдром (12,5%), повышение активности аланинаминотрансфе-

разы (12,5%), кожная сыпь (11,5%) и реже обострение псориатического артрита, боль в животе, повышенная утомляемость.

А.О. Пчелинцева и соавт. изучали эффективность и переносимость лефлуномида у 63 больных с активным псориатическим артритом. Длительность приема препарата составила шесть месяцев [8]. К концу первого месяца лечения статистически достоверно уменьшилось число припухших и болезненных суставов. Эта тенденция наблюдалась на протяжении всего лечения, и к концу шестого месяца число припухших и болезненных суставов уменьшились в два раза. Оценка интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале и оценка активности болезни по пятибалльной шкале Likert также характеризовались высоко достоверными позитивными изменениями. Ответ на терапию по показателю PsARC достиг 62%. Индекс PASI, по которому оценивают динамику кожного синдрома, не продемонстрировал существенной динамики, но все же уменьшилось число больных с площадью поражения кожи менее 3%. Переносимость препарата оказалась удовлетворительной и сходной с таковой при лечении ревматоидного артрита.

Особый интерес вызывает масштабное европейское открытое наблюдательное исследование OSPAL (Observational Study of Psoriatic Arthritis Treated with Leflunomide) по оценке эффективности и переносимости лефлуномида у больных активным псориатическим артритом в реальной клинической практике, которое проводилось в 161 центре Германии, Словении и Чехии [16]. В нем приняли участие 440 больных активным псориатическим артритом, 89,2% участников исследования находилось в возрасте от 18 до 65 лет. Ранее пациенты принимали различные базисные противовоспалительные препараты (83,5%), чаще всего метотрексат (75,9%) и сульфасалазин (40,3%). Длительность тера-

пии составила 24 недели, причем в первые три дня лефлуноמיד назначался по 100 мг/сут, а затем по 10–20 мг/сут. Первичной конечной точкой являлся ответ на лечение через 24 недели, определенный с помощью критериев PsARC. Такой ответ был достигнут у 380 (86,4%) больных. По оценке пациентов, через 24 недели терапии наблюдалось достоверное снижение интенсивности боли в суставах (в 82,8% случаев) и утомляемости (в 66,8% случаев). Существенную динамику претерпел дактилит: к концу исследования он полностью разрешился у 66,8% больных, а у 27,2% стал менее выраженным. У 64,6% пациентов с кожным псориазом также наблюдалась положительная динамика. Эффективность терапии не коррелировала с полом, возрастом, воспалительным процессом в позвоночнике или предварительной терапией базисными противовоспалительными препаратами.

В этом исследовании было зарегистрировано 107 нежелательных явлений у 65 (12,5%) больных, из них 98 у 62 (12,1%) пациентов, связанных с приемом препарата. Побочные эффекты чаще проявлялись у женщин, чем у мужчин (13,5 и 10,7% соответственно), пациентов в возрасте от 18 до 65 лет (12,4% по сравнению с 9,1% среди пациентов старше 65 лет), а также у больных, которые ранее не принимали базисных противовоспалительных препаратов (15,3 и 11,4%). Чаще всего отмечались диарея (12,6%), алопеция (9,2%), кожный зуд (5,1%). В трех случаях наблюдались такие серьезные нежелательные явления, как гиперферментемия, гипертонический криз. Очень редко встречались астения, желудочная диспепсия, головная боль, головокружение, гипергидроз, тремор, апатия, аритмия. Большинство нежелательных явлений (60 из 98, 61,2%) полностью разрешились к концу лечения без каких-либо дополнительных мер. Добавление лефлуномида к уже проводимой терапии базисным противовоспа-



лительным препаратом не приводило к нарастанию частоты нежелательных явлений.

А.Н. Сеферова провела сравнительную оценку эффективности лефлуномида (20 мг/сут), сульфасалазина (3 г/сут), метотрексата (30 мг/нед.) и хлорамбуцила (6 мг/сут) у больных псориатическим артритом при шестимесячной терапии [17]. По сравнению с другими базисными противовоспалительными препаратами метотрексат обеспечивал более быструю положительную динамику суставного и кожного синдромов на начальных этапах лечения. Однако к концу шестого месяца эффективность лефлуномида по основным параметрам суставного синдрома оказалась такой же, как и у метотрексата, включая показатель PsARC (рис. 1 и 2). В то же время лефлуномид превосходил метотрексат по улучшению качества жизни. Следует отметить, что метотрексат оказывал более выраженное действие на кожные проявления псориаза. И лефлуномид, и метотрексат оказались эффективнее сульфасалазина и еще в большей степени хлорамбуцила. За шесть месяцев терапии лефлуномидом число воспаленных суставов уменьшилось с 25 до 7, индекс активности заболевания (Disease Activity Score – DAS) > 3,7 – с 75 до 15%, а индекс PASI – с 12,7 до 5,5 балла.

Приведенные данные свидетельствуют об отчетливом симптом-модифицирующем действии лефлуномида в отношении основных проявлений ассоциированного с псориазом артрита. Тормозит ли этот препарат развитие деструктивных изменений в пораженных суставах при псориатическом артрите? Если при ревматоидном артрите это положение является неоспоримым, что и предусмотрено современной тактикой лечения этого заболевания (лечение до достижения цели – treat to target) [18], то для доказательства модифицирующего болезнь действия лефлуномида при псориатическом артрите требуются длительные проспективные наблюдения.

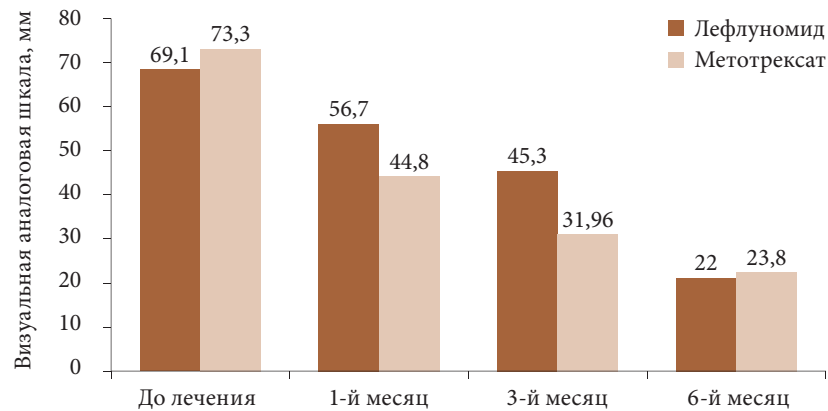


Рис. 1. Интенсивность боли в суставах по визуальной аналоговой шкале до лечения и в процессе терапии лефлуномидом (20 мг/сут) и метотрексатом (30 мг/нед) [17]

Имеются лишь единичные исследования по оценке его влияния на развитие деструктивного процесса в суставах. М. Cuchacovich и L. Sato [19] при лечении больных псориатическим артритом лефлуномидом наблюдали обратное развитие кистовидных просветлений костной ткани и деструкции суставных поверхностей, а также нарастание ширины суставной щели, что позволяет предполагать наличие у него влияния на темпы прогрессирования заболевания и его исходы.

Все приведенные выше клинические исследования были проведены на оригинальном препарате Арава. Таким образом, все преимущества лефлуномида со 100%-ной уверенностью можно отнести только к препарату Арава.

В 2012 г. группой авторов под эгидой Европейской лиги по борьбе с ревматическими заболеваниями (European League Against Rheumatism – EULAR) были опубликованы современные рекомендации по лечению псориатического артрита, основанные на имеющейся доказательной базе данных [20, 21]. Согласно этим рекомендациям применение лефлуномида наряду с метотрексатом и сульфасалазином может быть рассмотрено уже на ранней стадии псориатического артрита. Препараты показаны (уровень доказательности 1b) больным с умеренной и высокой воспалительной активностью, большим числом воспаленных суставов, структурными изменениями по типу эрозивного полиартрита,

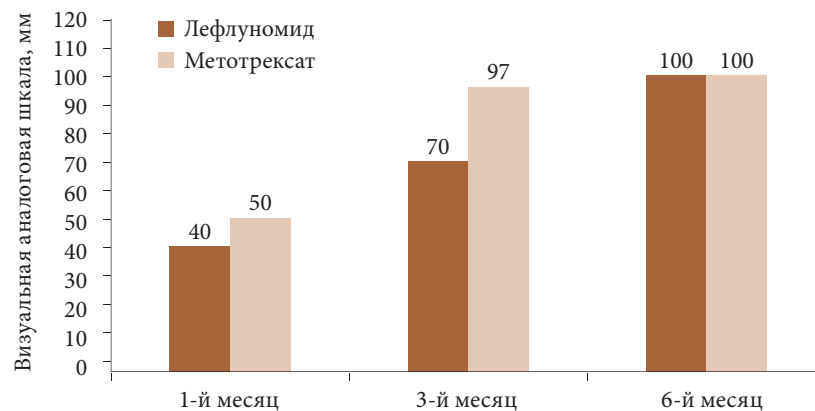


Рис. 2. Динамика критерия ответа на терапию при псориатическом артрите (PsARC) на фоне приема лефлуномида (20 мг/сут) и метотрексата (30 мг/нед) [17]

Ревматология



клинически значимыми экстраартикулярными проявлениями, высокими уровнями острофазовых показателей (скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка). В этих рекомендациях отмечается также эффективность базисных противовоспалительных препаратов в отношении обратного разрешения псориатических высыпаний, что относится в первую очередь к метотрексату, но наблюдается и на фоне лечения лефлуномидом, циклоспорином А и реже сульфасалазином. ☺

## Литература

1. Gladman D.D. Psoriatic arthritis // Kelley's textbook of rheumatology / ed. by E.D. Harris, R.C. Budd, M.C. Genovese et al. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2005. P. 1155–1164.
2. Gladman D.D., Brookbank J. Psoriatic arthritis // Expert Opin. Investig. Drugs. 2000. Vol. 9. № 7. P. 1511–1522.
3. McGonagle D., Conaghan P.G., Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on // Arthritis Rheum. 1999. Vol. 42. № 6. P. 1080–1086.
4. Veale D.J., Ritchlin C., FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis // Ann. Rheum. Dis. 2005. Vol. 64. Suppl. 2. P. 26–29.
5. FitzGerald O., Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy // Arthritis Res. Ther. 2009. Vol. 11. № 1. P. 214.
6. Ritchlin C.T., Fitzgerald O. Psoriatic and reactive arthritis. Philadelphia: Mosby, 2007.
7. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
8. Пчелинцева А.О., Коротаева Т.В., Годзенко А.А. и др. Результаты применения лефлуномида при псориатическом артрите // Терапевтический архив. 2007. № 8. С. 22–28.
9. Taylor W., Gladman D., Helliwell P. et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study // Arthritis Rheum. 2006. Vol. 54. № 8. P. 2665–2673.
10. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Чижова К.А. Перспективы применения лефлуномида в ревматологии // Русский медицинский журнал. 2004. № 20. С. 1147–1151.
11. Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. Лефлуномид в лечении ревматических заболеваний. М.: МегаПро, 2010.
12. Братцева Е.В., Сергеев Ю.В. Лефлуномид: перспективы применения // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2005. № 4. С. 6–18.
13. Liang G.C., Barr W.G. Open trial of leflunomide for refractory psoriasis and psoriatic arthritis // J. Clin. Rheumatol. 2001. Vol. 7. № 6. P. 366–370.
14. Asaduzzaman A.T., Sikder A, Mahmud M. et al. Efficacy and safety of leflunomide in psoriatic arthritis // J. Pakistan Ass. Dermatol. 2014. Vol. 24. № 1. P. 51–56.
15. Kaltwasser J.P., Nash P., Gladman D. et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial // Arthritis Rheum. 2004. Vol. 50. № 6. P. 1939–1950.
16. Behrens F., Finkenwirth F., Pavelka K. et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study // Arthritis Care Res. 2013. Vol. 65. № 3. P. 464–470.
17. Сеферова А.Н. Сравнительная оценка эффективности и переносимости болезнь-модифицирующих препаратов у больных псориатическим артритом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
18. Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M. et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 2008. Vol. 59. № 6. P. 762–784.
19. Cuchacovich M., Sato L. Leflunomide decreases joint erosion and induce reparative changes in patients with psoriatic arthritis // Ann. Rheum. Dis. 2002. Vol. 61. № 10. P. 942–943.
20. Gossec L., Smolen J.S., Gaujoux-Viala C. et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies // Ann. Rheum. Dis. 2012. Vol. 71. № 1. P. 4–12.
21. Ash Z., Gaujoux-Viala C., Gossec L. et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis // Ann. Rheum. Dis. 2012. Vol. 71. № 3. P. 319–326.

## Leflunomide for Up-to-Date Pathogenetic Therapy of Psoriatic Arthritis

V.V. Badokin

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

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

The article discusses typical clinical features and pathogenesis of psoriatic arthritis along with diagnosis criteria and treatment strategies. Using the example of metabolic immunosuppressor leflunomide the author analyses the role of basic anti-rheumatic drugs in the treatment of psoriatic arthritis. The results of clinical studies are presented demonstrating high efficacy and good tolerability of leflunomide in patients with psoriatic arthritis.

**Key words:** psoriatic arthritis, psoriasis, basic anti-rheumatic drugs, leflunomide





Препарат первого выбора  
базисной терапии  
ревматоидного  
и псориатического  
артрита\*



Реклама  
RULLEF 13.09.01

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АРАВА®**

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ЛЕФЛУНОМИД

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Содержит лефлуномид 10 мг, 20 мг или 100 мг и вспомогательные вещества. **Активное вещество:** Лефлуномид. **Фармакотерапевтическая группа:** иммунодепрессивное средство. Код АТХ: L04AA13. Регистрационный номер: П N013884/01 – 210812. **Показания к применению:** как базисное средство для лечения взрослых больных с активной формой ревматоидного артрита с целью уменьшения симптомов заболевания и задержки развития структурных повреждений суставов. Активная форма псориатического артрита. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к лефлуномиду или любому другому вспомогательному веществу. Нарушения функции печени. Тяжелый иммунодефицит. Серьезные нарушения костномозгового кровообращения или выраженная анемия, лейкопения, тромбоцитопения в результате других причин. Тяжелые неконтролируемые инфекции. Умеренная или тяжелая почечная недостаточность. Выраженная гипопротенемия. Беременность, детородный возраст у женщин. Беременность должна быть исключена перед началом лечения лефлуномида. Период кормления грудью. Мужчины, собирающиеся зачать ребенка. Во время лечения необходимо использовать надежные способы контрацепции. Возраст пациентов менее 18 лет. **С осторожностью:** пациенты с интерстициальными заболеваниями легких. Пациенты с анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией, нарушениями костномозгового кровообращения в анамнезе, недавно получавшие или получающие одновременно лекарственные препараты с иммуносупрессивным или гематотоксическим действием. Возраст более 60 лет, одновременный прием нейротоксических препаратов и сахарный диабет. Почечная недостаточность легкой степени. **Режим дозирования и способ применения:** Лечение ревматоидного артрита: обычно однократный прием 100 мг в течение 3 дней, поддерживающая доза 20 мг. Возможно исключение применения нагрузочной дозы, в также снижение поддерживающей дозы до 10 мг. Лечение псориатического артрита: однократный прием 100 мг в течение 3 дней, поддерживающая доза 20 мг. **Побочные действия** (см. полную инструкцию по применению. Указаны часто встречающиеся): повышение артериального давления, диарея. Тошнота, рвота, анорексия, поражение слизистой оболочки рта, боли в животе, слабое повышение КФК, снижение массы тела, головная боль, головокружение, парестезия, усиленное выпадение волос, экзема, зуд, сухость кожных покровов, легкие аллергические реакции, лейкопения, повышение печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, астения. **Передозировка:** Рекомендуется прием колестирамина, активированного угля. Гемодиализ не эффективен. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** Усиление побочных явлений в случае недавнего или сопутствующего применения гепатотоксических или гематотоксических и иммуносупрессивных препаратов. **Особые указания** (см. полную инструкцию по применению): Только после тщательного медицинского обследования. Перед началом лечения помнить о возможном увеличении числа побочных явлений у пациентов, ранее получавших базисно терапию препаратами с гепато- и гематотоксическими действиями. **Форма выпуска:** таблетки 10 мг, 20 мг в полиэтиленовом флаконе с навинчивающейся крышкой. Таблетки 100 мг по 3 таблетки в блистере из ламинированной алюминиевой фольги в картонной пачке. **Условия хранения:** при температуре не выше 25 °С в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

**Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.**

\* Singh J.A. et al. Arthritis Care & Research. 2012; Vol. 64, No. 5; p. 625–639  
Cossec L. et al. Ann Rheum Dis 2012; 71: 1 4-12



Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция)  
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22  
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11  
www.sanofi.ru



# Программа МАРК (применение Антиостеопоротических препаратов в Реальной Клинической практике): первые результаты анкетирования врачей

Н.В. Торопцова, О.А. Никитинская

Адрес для переписки: Оксана Анатольевна Никитинская, epid@iramn.ru

*В статье приведены результаты анкетирования врачей из разных регионов России, принявших участие в программе МАРК (применение антиостеопоротических препаратов в реальной клинической практике) по регистрации случаев остеопороза и методов, на основании которых они ставят диагноз, оценивают лечение и назначают антиостеопоротическую терапию.*

**Ключевые слова:** остеопороз, диагностика остеопороза, бисфосфонаты

**О**стеопороз (ОП) – хроническое прогрессирующее заболевание скелета, наиболее часто поражающее лиц пожилого возраста. ОП характеризуется снижением плотности и ухудшением качества кости, что приводит к увеличению риска переломов. Наиболее тяжелые из них переломы бедра и позвонков. В России отмечается рост показателей распространенности и первичной заболеваемости ОП, что свидетельствует об улучшении диагностики заболевания. Это в свою очередь обусловлено увеличением количества костных денситометров, позволяющих на раннем этапе выявлять снижение

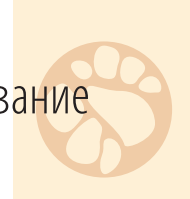
минеральной плотности кости (МПК).

В настоящее время отмечается рост доли населения в возрасте 50 лет и старше, и благодаря достижениям современной медицины эта тенденция сохранится. По данным переписи населения 2010 г., в России проживает 30,7 млн лиц пенсионного возраста, среди них свыше 18 млн в возрасте 65 лет и старше [1]. Как показали результаты эпидемиологического исследования, проведенного в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой в конце прошлого века, 34% женщин и 27% мужчин страдали ОП, причем с возрастом частота ОП увеличивалась [2].

Основная цель лечения ОП – снизить риск переломов с помощью лекарственных средств, эффективность которых доказана в ходе многоцентровых плацебоконтролируемых клинических исследований. Препаратами первого выбора для лечения ОП являются бисфосфонаты, моноклональные антитела – ингибиторы резорбции костной ткани (деносумаб) и аналог паратиреоидного гормона терипаратид, применяемый при тяжелом ОП. Препараты второго выбора – активные метаболиты витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) и стронция ранелат, назначаемый при тяжелом ОП.

Лечение патогенетическими препаратами проводится на фоне достаточного поступления в организм кальция как основного макроэлемента в составе костной ткани.

В ходе исследования, проведенного в нескольких регионах России (в городах Курске, Казани, Красноярске, Мурманске, Оренбурге, Московской области), отмечалось недостаточное потребление кальция с продуктами



питания как у женщин, так и мужчин –  $683 \pm 231$  мг и  $635 \pm 276$  мг в сутки соответственно ( $p < 0,01$ ). При этом 76% женщин и 68% мужчин получали его в дозе, меньшей, чем половина рекомендованной возрастной нормы потребления [3]. В мире аналогичная ситуация с потреблением кальция. Так, в девяти европейских странах женщины в постменопаузе потребляли с пищей в среднем 744 мг кальция в сутки, при этом только 6% обследованных – 1300 мг кальция [4]. В США 90% лиц в возрасте старше 50 лет потребляли менее 1200 мг кальция в день [5].

Витамин D активно участвует в регуляции процессов всасывания кальция в кишечнике и экскреции почками. Его недостаточность ассоциируется с отрицательным кальциевым балансом и снижением минерализации костной ткани, что приводит к остеопении и повышению риска переломов. Недостаточность витамина D широко распространена в мире. При этом в странах Южной Европы (Италии, Испании) и Ближнего Востока (Турции, Иране, Ливане и др.) частота гиповитаминоза выше, чем в странах Северной Европы [6]. Обследование коргорт женщины в постменопаузе, проживавших в г. Москве, показало, что около 65% из них имели дефицит и гиповитаминоз D. Колебания уровня витамина D зависели от сезона взятия крови [7]. Согласно рекомендациям Европейского общества по клиническому и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis – ESCEO) концентрация 25(OH)D в крови, являющаяся одним из лучших клинических индикаторов достаточного поступления в организм витамина D, должна быть не менее 20 нг/мл (50 нмоль/л), а при высоком риске переломов и падений – не менее 30 нг/мл (75 нмоль/л) [8]. В настоящее время появились лекарственные препараты, одна таблетка которых содержит антирезорбтивный препарат и ви-

тамин D или в одной упаковке которых содержатся блистеры с патогенетическим средством, а также с кальцием и витамином D или только с витамином D. Это позволяет достичь лучшего терапевтического результата и повысить приверженность пациентов лечению.

Программа MAPK предусматривала оценку регистрации случаев остеопороза и методов, на основании которых ставился диагноз и оценивались результаты лечения, а также анализ назначения антиостеопоротической терапии врачами различных специальностей из разных регионов страны.

В пилотном исследовании были проанкетированы 120 врачей с помощью специально разработанного вопросника. В него были включены разделы, посвященные методам диагностики, используемым врачами для постановки диагноза, регистрации данного заболевания в талонах статистической отчетности, и лечению ОП. В анкетировании участвовали:

- 35 (29%) респондентов из Центрального федерального округа, в частности 21 (18%) специалист из Москвы;
- 30 (25%) – из Сибирского;
- 21 (18%) – из Уральского;
- 19 (16%) – из Приволжского федерального округа.

Северо-Западный регион представляли семь (6%) специалистов, Южный – шесть (5%), Дальневосточный – один (1%) от общего числа врачей.

Среди опрошенных 38% были ревматологи, 33% – эндокринологи, 18% – терапевты. На долю кардиологов, неврологов, травматологов, нефрологов и гинекологов суммарно пришлось 11%.

Опрос по применяемым препаратам для лечения ОП относился к месяцу, предшествовавшему анкетированию.

Как показало анкетирование, в среднем в месяц врачи принимали 20 (12, 40) пациентов с ОП, но диагноз данного заболевания в формы статистической отчетности выносили только 95 (79%) специалистов.

Результаты денситометрического обследования для постановки диагноза использовали 96% врачей, 88% респондентов оценивали клинические проявления заболевания, такие как переломы в анамнезе, изменение осанки, боли в спине. С той же целью проводили рентгенографию позвоночника 69% участников опроса и 64% оценивали десятилетнюю вероятность остеопоротических переломов на основании факторов риска заболевания с помощью модели FRAX (Fracture Risk Calculator – калькулятор риска переломов). Таким образом, хотя российская модель FRAX для определения десятилетнего абсолютного риска остеопоротических переломов появилась только в 2012 г., более половины анкетированных врачей уже использовали этот метод для принятия решения о начале лечения ОП у больных в реальной клинической практике. Данные лабораторных исследований, включавшие маркеры костного обмена, общий и биохимические анализы крови, для верификации диагноза ОП применяли 66 (55%) специалистов.

Нами установлено, что продолжительность противоостеопоротической терапии, назначенной большинством врачей (78%), составляла год и более. Однако 22% респондентов указали, что продолжительность рекомендованного ими лечения может быть меньше – от трех месяцев до года. Контроль терапии, рекомендованной по поводу ОП, через год проводят 53 (46%) врача. Большинство специалистов мониторят назначенное лечение чаще. Так, через месяц мониторинг осуществляют четыре (3%) доктора, через три месяца – 21 (19%), через шесть месяцев – 17 (15%), каждые три месяца – пять (4%) и каждые полгода – 15 (13%) врачей. Пять врачей не ответили на данный вопрос.

Для оценки результатов проводимого лечения 108 (93%) докторов, назначавших лечение, использовали повторное денситометрическое обследование. Лабораторные показатели и био-

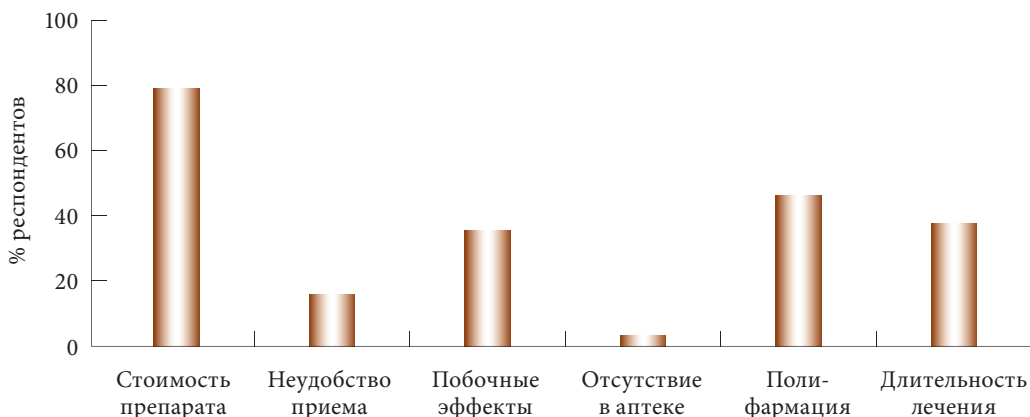


Рис. 1. Мнение врачей о причинах отказа от лечения пациентов

химические маркеры в данном качестве врачи применяли реже – 33 (29%) и 39 (34%) соответственно. Более редкое использование маркеров костного обмена в качестве суррогатных признаков эффективности лечения уже на ранних сроках (например, через три месяца после начала терапии), вероятно, связано с высокой стоимостью этих исследований или невозможностью их проведения в ряде регионов.

Для получения информации о препаратах, назначаемых врачами в реальной практике, был предложен список торговых названий лекарственных средств для лечения ОП. Респондентов просили ответить, как они назначали перечисленные препа-

раты в течение месяца до проводимого опроса – редко, часто или никогда. Среди часто назначаемых противоостеопоротических препаратов оказались Акласта (золедроновая кислота) для внутривенного введения и Бонвива (ибандроновая кислота) для перорального приема. Их отметили по 12% врачей. Бивалос (стронция ранелат) часто рекомендовали 11%, Осталон Кальций-Д (алендроновая кислота + колекальциферол + кальция карбонат) – 9%, Форозу и другие препараты алендроновой кислоты – по 8% врачей. Среди препаратов, никогда не назначаемых врачами в течение последнего месяца, были Резорба (золедроновая кислота) (9%), Аlostин (кальцитонин) (8%), Вепрена (синтетический кальцитонин лосося) (8%), Ризендрос (ризедроновая кислота) (8%), Резокластин ФС (золедроновая кислота) (7%) и Остерепар (алендроновая кислота) (7%). Отдельно оценивалось назначение препаратов кальция и витамина D. Врачи наиболее часто рекомендовали Кальций-Д<sub>3</sub> Никомед (32%), альфа Д<sub>3</sub>-Тева (28%), Кальцеин Адванс (20%), реже Компливит кальций Д<sub>3</sub> (12%) и Этальфу (8%). Как показал опрос, 98 (82%) врачей чаще назначали кальций с витамином D вместе с препаратами патогенетической терапии. В то же время 29 (24%) специалистов часто использовали их в качестве монотерапии ОП.

В анкете были указаны возможные причины отказа пациентов от лечения ОП: стоимость препарата, неудобство приема, отсутствие препарата в аптеке, побочные явления, суждение больного о своем состоянии, большое количество других принимаемых лекарств, длительность лечения. Это позволило врачам выбрать те факторы, которые, по их мнению, могли повлиять на приверженность пациента терапии. Кроме того, респондентам предлагали назвать другие причины отказа пациента от терапии, не поименованные в анкете. 82% респондентов отметили стоимость лечения, 51% – большое количество других принимаемых препаратов, 40% – суждение больных о своем состоянии. 38% опрошенных считали, что на приверженность лечению пациента с ОП способны влиять длительность планируемой терапии и побочные реакции. Только 18% назвали неудобство приема рекомендуемых препаратов (рис. 1).

Бисфосфонаты являются препаратами первого выбора. Для лечения ОП их применяют с середины 1990-х гг., но и сегодня они не утратили актуальности. Их можно применять перорально, парентерально, один раз в неделю или месяц, один раз в три или 12 месяцев.

Среди бисфосфонатов наиболее часто врачи рекомендовали алендронат (61%). Оригинальный препарат (Фосамакс) назначали 12% врачей (рис. 2).

Отдельные препараты сочетают в одной таблетке бисфосфонат и витамин D для приема один раз в неделю (Фосаванс). Кроме того, имеются упаковки, содержащие блистеры с бисфосфонатом (алендронат) и кальцием с нативным витамином D (Осталон Кальций-Д) или активным метаболитом витамина D (Тевабон). На вопрос, знают ли врачи препараты, которые в одной упаковке содержат и противоостеопоротический патогенетический препарат, и кальций и/или витамин D, шесть (5%) специалистов не ответили, 16 (13%) указали, что

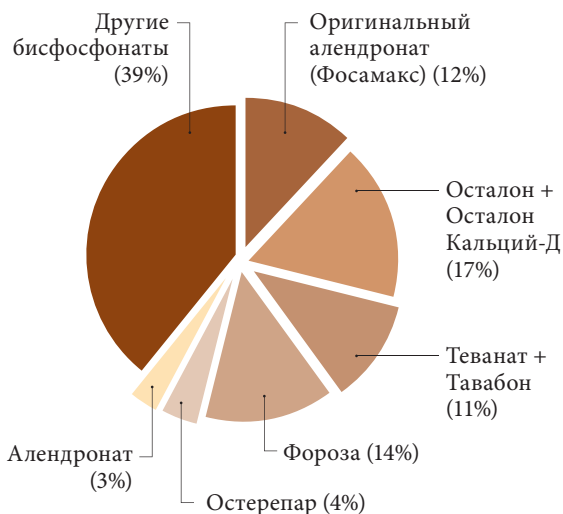


Рис. 2. Частота назначения бисфосфонатов

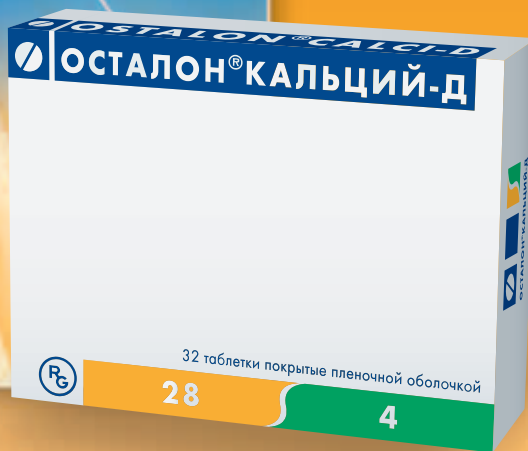
# ОСТАЛОН® КАЛЬЦИЙ-Д

70 мг алендроната

600 мг кальция

400 МЕ витамина Д<sub>3</sub>

Три компонента комплексной  
терапии остеопороза!



- Соответствует Российским и Европейским рекомендациям по лечению остеопороза
- Достоверно снижает риск остеопоротических переломов
- Обеспечивает высокую приверженность пациентов к лечению



ГЕДЕОН РИХТЕР

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



таких препаратов не знают, а еще девять (8%) назвали препараты, содержащие только кальций и витамин D.

Среди всех лиц, указавших правильно названия комбинированных препаратов, лишь 75% врачей назначали их, а 25% отметили, что такие препараты на практике не применяли. Среди назначавших такие препараты большинство докторов предпочитали рекомендовать пациентам Осталон Кальций-Д, который наряду с четырьмя таблетками алендроната по 70 мг для приема один раз в неделю содержит еще 28 таблеток кальция в дозе 600 мг с 400 МЕ нативного витамина D. Данная доза кальция и витамина D позволяет принимать этот препарат длительно и не проводить конт-

роль уровня кальция в крови и моче. Однако метаанализы последних лет показали, что для профилактики падений и переломов необходимы более высокие дозы витамина D (800–1000 МЕ), поэтому пациентам, принимающим Осталон Кальций-Д, может потребоваться дополнительный прием витамина.

Препарат Осталон – дженерик алендроната, который прошел постмаркетинговые клинические исследования как в стране, где был произведен – Венгрии, так и в России.

В открытом сравнительном исследовании эффективности и переносимости Осталона отмечено увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника на 5,9%, а в шейке бедра – на 2,9% через

12 месяцев лечения. Это статистически достоверно по сравнению с показателями контрольной группы [9] и сопоставимо с результатами аналогичного исследования, проведенного в НИИ ревматологии с использованием оригинального препарата [10].

Таким образом, пилотный опрос показал, что врачи достаточно часто выявляли больных ОП, однако 21% из них не регистрировали данное заболевание в талонах статистической отчетности. Это искусственно может занижать распространенность и приводить к недооценке социальной значимости ОП в России. 87% врачей рекомендовали бисфосфонаты (оригинальные препараты и дженерики), а 82% – их комбинации с кальцием и витамином D. ☺

### Литература

1. www.gks.ru.
2. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Эпидемиология остеопороза и переломов. Руководство по остеопорозу / под ред. Л.И. Беневоленской. М.: БИНОМ, 2003.
3. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Социальная программа «Остеоскрининг Россия» в действии // Фарматека. 2012. № 6. С. 90–93.
4. Bryere O., Malaise O., Neuprez A. et al. Calcium daily food intake in European postmenopausal women. Abstr. Sixth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis // Osteoporosis Int. 2006. Vol. 17. P. S101.
5. Boonen S., Magowan S., Zhou X. et al. Prevalence of low calcium intake in post-menopausal osteoporotic women: the need for supplementation. Abstr. Sixth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis // Osteoporosis Int. 2006. Vol. 17. P. S104.
6. Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2007. Vol. 103. № 3–5. P. 620–625.
7. Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Беневоленская Л.И. Новый взгляд на профилактику остеопороза: фокус на Кальций-Д3 Никомед // Современная ревматология. 2007. № 1. С. 64–68.
8. Rizzoli R., Boonen S., Brandi M.L. et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // Curr. Med. Res. Opin. 2013. Vol. 29. № 4. P. 305–313.
9. Торопцова Н.В., Никитинская О.А. Лечение остеопороза: клинический опыт применения дженерического препарата // Современная ревматология. 2011. № 1. С. 28–32.
10. Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Демин Н.В. и др. Результаты изучения эффективности еженедельного приема алендроната (Фосамакс®) у больных первичным остеопорозом // Остеопороз и остеопатии. 2006. № 1. С. 22–25.

### MARK Program (Antiosteoporotic Preparations in Real-Life Clinical Practice): First Results of Physicians' Survey

N.V. Toroptsova, O.A. Nikitinskaya

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology of the Russian Academy of Medical Sciences

Contact person: Oksana Anatolyevna Nikitinskaya, epid@irramn.ru

*The article addresses the results of the physician interview survey MARK Program (antiosteoporotic preparations in real-life clinical practice). In this program, physicians in different regions of Russia were interviewed on their methods of diagnosis and reporting of osteoporosis, estimating of treatment effects and choice of antiosteoporotic therapy.*

**Key words:** osteoporosis, osteoporosis diagnosis, bisphosphonates



# КОНГРЕСС РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ РАДИОЛОГОВ

6-8 ноября 2014 г.

МОСКВА  
«RADISSON SLAVYANSKAYA»

Конгресс проводится в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ №146 от 31.03.2014

## ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Российская ассоциация радиологов

## ПРИ УЧАСТИИ И ПОДДЕРЖКЕ

- European Society of Radiology
- Cardiovascular and Interventional Radiological Society
- European Society of Thoracic Imaging
- European Society of Cardiac Radiology
- Ассоциация медицинских физиков России
- Национальное общество нейрорадиологов
- Общество интервенционных онкорadiологов
- Общество специалистов по сердечно-сосудистой радиологии
- Общество торакальных радиологов
- Российская ассоциация маммологов
- Российское общество ядерной медицины

## В РАМКАХ КОНГРЕССА

Юбилейная конференция, посвященная 90-летию  
Российского научного центра рентгенорадиологии

Международная научно-практическая конференция  
«Торакальная радиология» при поддержке ESTI



Конференция общества специалистов по ядерной медицине

Научные сессии, школы, мастер-классы

## ЗАСЕДАНИЯ И КРУГЛЫЕ СТОЛЫ

- Совещание Профильной комиссии по лучевой диагностике  
Экспертного совета Минздрава России
- Круглый стол: Непрерывное медицинское образование  
в лучевой диагностике
- Заседания рабочих групп: Клинические рекомендации  
в лучевой диагностике

## ШКОЛЫ И МАСТЕР-КЛАССЫ ДЛЯ ВРАЧЕЙ И РЕНТГЕНОЛАБОРАНТОВ



## НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

## ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ

- Медицинская визуализация:
  - маммология, женское здоровье
  - неврология и нейрохирургия
  - неотложная диагностика
  - онкология
  - педиатрия
  - пульмонология и фтизиатрия
  - сердечно-сосудистые заболевания
  - системные заболевания
- Интервенционная радиология
- Радиотерапия
- Ультразвуковая диагностика
- Ядерная медицина
- Медицинская физика, радиационная гигиена
- Информационные технологии, телемедицина
- Непрерывное медицинское образование
- Школа рентгенолаборантов
- Организация лучевой диагностики

## ВАЖНЫЕ ДАТЫ

### ДО 15 СЕНТЯБРЯ 2014 Г.

Оплата льготной аккредитации.  
Бронирование и оплата проживания в отеле

### ДО 25 ОКТЯБРЯ 2014 Г.

Стандартная предварительная аккредитация

В РАМКАХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРОХОДИТ ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВКА. ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ

## КОНГРЕСС-ОПЕРАТОР И ТЕХНИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ



МОО «Человек и его здоровье»:  
191025, Россия, Санкт-Петербург, а/я 2  
Тел.: +7 (812) 380 3155; +7 (812) 380 3156  
ph@peterlink.ru, www.congress-ph.ru



# Остеоартроз: от патогенеза к реальной практике

*Остеоартроз – распространенное гетерогенное заболевание, с наибольшей частотой встречающееся у пожилых людей и характеризующееся выраженным болевым синдромом, нарушением функции суставов и наличием признаков воспалительного процесса. Лечение остеоартроза заключается прежде всего в купировании болевого синдрома с помощью нефармакологических и фармакологических средств. На сегодняшний день в мировой клинической практике существует множество препаратов для терапии остеоартроза, направленных не только на лечение его симптомов, но и на коррекцию катаболических и анаболических процессов, связанных с повреждением хряща. Пиаскледин, содержащий биологически активные компоненты, является эффективным препаратом для лечения остеоартроза различных локализаций. В ходе сателлитного симпозиума «Остеоартроз: от патогенеза к реальной практике» (Москва, 21 мая 2014 г.) ведущие специалисты в области ревматологии обсудили проблемы современной ревматологии и терапевтические подходы к купированию болевого синдрома при остеоартрозе.*



Д.м.н.  
А.Е. Каратеев

Симпозиум открыл д.м.н. Андрей Евгеньевич КАРАТЕЕВ (Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой РАМН). Он рассмотрел вопросы фармакотерапии остеоартроза с позиции эффективности и безопасности.

Болевой синдром – основное проявление хронических заболеваний суставов и позвоночника, которое определяет функциональные на-

## Фармакотерапия остеоартроза: оценка соотношения пользы и риска

рушения и ухудшение качества жизни пациента. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) традиционно используются для лечения заболеваний суставно-мышечного аппарата и относятся к симптоматической терапии, направленной на временное улучшение состояния и качества жизни пациентов. Применение анальгетической терапии для купирования боли по-прежнему распространено среди больных остеоартрозом, несмотря на высокий риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Однако, чтобы выбрать метод терапии остеоартроза, необходимо выяснить, насколько высок риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и ЖКТ на фоне приема обезболивающих препаратов и можно ли его снизить.

В НИИ ревматологии проведено исследование КОРОНА (количественная оценка риска осложнений у нуждающихся в анальгетиках). Целью исследования стала оценка распространенности заболеваний костно-мышечной системы в общей популяции пациентов, обращающихся за амбулаторной помощью к врачам разных специальностей в России и СНГ, а также рисков сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных осложнений у данной группы пациентов. Критериями отбора пациентов для участия в исследовании были наличие диагноза ревматического заболевания и потребность в НПВП (боль > 4 баллов по десятибалльной шкале). В исследовании участвовало 21 185 больных, из них с диагнозом «остеоартроз» 4978 (23,5%) пациентов (59,1% женщин и 40,9% мужчин). Средний возраст составил  $58,53 \pm 12,06$  года.





## Сателлитный симпозиум компании «Дилео Фарма»

Установлены следующие факторы риска со стороны ЖКТ: каждый третий больной получал низкие дозы аспирина, 30,4% имели диспепсию, 12,7% – язвенный анамнез, 2% пережили желудочно-кишечные кровотечения и 31,8% были в возрасте старше 75 лет. Анализ факторов риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы показал, что 56,6% пациентов имели артериальную гипертензию, 30,3% – ишемическую болезнь сердца, 10,5% перенесли острые сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, инсульт), 14% имели сахарный диабет 2-го типа.

Докладчик отметил, что, к сожалению, факторы риска сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных осложнений очень часто присутствуют у пожилых больных остеоартрозом, нуждающихся в активной обезболивающей терапии. В лечении пожилых пациентов с коморбидными заболеваниями на первый план выходят вопросы безопасности терапии.

А.Е. Каратеев подробно рассмотрел препараты, широко применяемые в лечении остеоартроза, с позиции безопасности. Как известно, НПВП могут вызывать серьезные побочные эффекты со стороны верхних отделов ЖКТ, характеризующиеся появлением эрозий, язв, гастроинтестинальных катастроф – кровотечения и перфорации (0,5 ± 1 на 100 пациенто-лет). Риск сердечно-сосудистых осложнений у лиц, регулярно принимающих НПВП, составляет 1–2 на 100 пациенто-лет. Однако не только применение НПВП при лечении остеоартроза может способствовать развитию осложнений. Например, опиоидные препараты, такие как трамадол, широко применяемые в США и Западной Европе, не могут считаться безопасной альтернативой НПВП.

Их эффективность при длительном использовании у больных остеоартрозом вполне сопоставима с эффективностью НПВП, но они могут вызывать серьезные побочные эффекты.

В американском исследовании (1999–2005 гг.) с участием 12 840 больных остеоартрозом, получавших НПВП или опиоиды, частота госпитализаций у пациентов, принимавших опиоиды, была существенно выше, чем у пациентов, получавших НПВП. Сердечно-сосудистые осложнения отмечались чаще у больных, принимавших опиоиды, по сравнению с теми, кто получал традиционные НПВП. Применение опиоидов при остеоартрозе повышает риск падений и переломов в 4,5 раза по сравнению с больными, принимающими НПВП<sup>1</sup>.

Распространенным методом симптоматического лечения остеоартроза является внутрисуставное введение препаратов, как правило глюкокортикостероидов (ГКС), для эффективного подавления локального воспаления и уменьшения суставной боли. Однако серьезной проблемой при внутрисуставном введении препаратов является риск развития инфекционных осложнений – гнойного артрита. В Великобритании и Ирландии при опросе 759 врачей выявили 68 случаев за год гнойного артрита после внутрисуставных инъекций ГКС. Частота этого осложнения составила от 1 до 10 на 10 000 инъекций. Гнойные осложнения внутрисуставных инъекций – редкая, но серьезная проблема в клинической ревматологической практике. Докладчик подчеркнул, что гнойные осложнения могут стать следствием ошибки специалиста – введения инъекций без одноразовых перчаток. Поэтому необходимо помнить о соблюдении правил асептики во время процедуры.

При внутрисуставном введении препаратов гиалуроновой кислоты также существует риск возникновения осложнений. В одном из самых крупных исследований эффективности и безопасности гиалуроновой кислоты при лечении остеоартроза с участием 4253 пациентов 840 врачами проведено суммарно 12 699 инъекций препарата гиалуроновой кислоты гилана G-F. Частота осложнений после пункции и внутрисуставного введения препарата составила 4,2%. В 2,4% случаев отмечен суставной выпот, в 1,3% – отек сустава, в 1,2% – артралгия, в 0,3% – стойкая эритема. По данным исследований, препараты гиалуроновой кислоты с низким молекулярным весом обладают более высоким уровнем безопасности<sup>2</sup>.

Докладчик обратил внимание слушателей на то, что в последние годы в западных странах отмечается тенденция к негативному отношению к лечению остеоартроза медленно действующими симптоматическими средствами – хондропротекторами.

Европейским медицинским агентством были изданы рекомендации по ограничению использования стронция ранелата, а также предложения остановить продажу препарата, содержащего диациреин, из-за побочных эффектов. Однако результаты датского исследования, в котором 1798 больных остеоартрозом получали стронция ранелат, а группа контроля (65 636 пациентов) – алендронат/ризендронат, показали, что четко очерченный коронарный синдром развивался реже при терапии стронция ранелатом<sup>3</sup>.

В масштабном британском исследовании с участием 112 445 женщин, принимавших различные антиостеопоретические препара-

<sup>1</sup> Solomon D., Rassen J., Glynn R. et al. The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis // Arch. Intern. Med. 2010. Vol. 170. № 22. P. 1968–1976.

<sup>2</sup> Kemper F., Gebhardt U., Meng T. et al. Tolerability and short-term effectiveness of hylan G-F 20 in 4253 patients with osteoarthritis of the knee in clinical practice // Curr. Med. Res. Opin. Vol. 21. № 8. P. 1261–1269.

<sup>3</sup> Svanström H., Pasternak B., Hviid A. Use of strontium ranelate and risk of acute coronary syndrome: cohort study // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 6. P. 1037–1043.

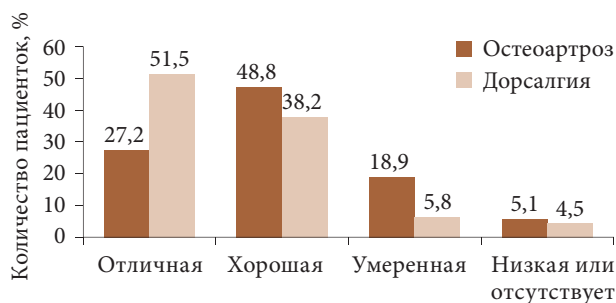


Рис. 1. Субъективная оценка эффективности терапии кетопрофеном

раты, доказано отсутствие повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне их приема<sup>4</sup>.

В настоящее время результаты исследований эффективности и безопасности диацереина достаточно противоречивы. Так, в кокрановском обзоре, включавшем результаты десяти рандомизированных клинических исследований, отмечена низкая приверженность лечению из-за побочных эффектов в виде диареи и небольшого терапевтического эффекта<sup>5</sup>. В трехлетнем исследовании эффективности диацереина по сравнению с плацебо у 507 больных коксартрозом показан положительный терапевтический эффект после приема препарата. Однако отмечен высокий процент случаев отмены терапии (25 против 12% в группе плацебо), связанный с нежелательными явлениями<sup>6</sup>.

Другая работа была посвящена оценке сравнительной эффективности препарата неомыляемого соединения авокадо и сои Пиаскледина (300 мг один раз в день) и хондроитина сульфата (400 мг три раза в день) при остеоартрозе коленных суставов. Активная терапия продолжалась шесть месяцев. В течение последующих двух месяцев за состоянием пациентов наблюдали. Результаты исследования показа-

ли, что Пиаскледин и хондроитина сульфат одинаково эффективны, хотя, по мнению пациентов и врачей, однократный прием первого препарата удобнее.

А.Е. Каратеев отметил, что в мире не ослабевает интерес к неселективным НПВП, используемым для лечения острой и хронической боли при остеоартрозе. Кетопрофен – НПВП с доказанным терапевтическим действием и относительной безопасностью несколько десятков лет используется в клинической практике. Проведенное в конце 1980-х гг. европейское наблюдательное исследование, в котором участвовало свыше 19 880 пациентов с остеоартрозом, продемонстрировало хорошую переносимость препарата. Побочные эффекты были зарегистрированы в 13,5% случаев, причем частота осложнений со стороны ЖКТ составила 0,03%.

Ряд исследований оценки риска развития инфаркта миокарда у больных, принимавших НПВП, показал низкий риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с остеоартрозом при приеме кетопрофена по сравнению с другими НПВП.

В ходе отечественного исследования КУЛОН (Кетопрофен: удовлетворенность лечением и оценка нежелательных явлений) в реальной клинической практике оценивали эффективность и переносимость кетопрофена (препарат Артрозилен) у амбулаторных пациентов с заболеваниями или травмами опорно-двигательного аппарата и выраженной болью.

Период наблюдения составил две недели. Анализу были подвергнуты данные о применении препарата у 4609 амбулаторных больных. Среди пациентов преобладали женщины среднего

и пожилого возраста с дорсалгией и остеоартрозом крупных суставов. Эффективность терапии определяли по динамике выраженности боли и удовлетворенности лечением.

Прием Артрозилена способствовал значительному уменьшению боли и улучшению самочувствия у большинства пациентов (51,5%) (рис. 1).

Из нежелательных явлений чаще отмечали осложнения со стороны ЖКТ. Побочные эффекты были зарегистрированы у 61 (1,3%) больного, в частности у 40 пациентов – диспепсия, у одного – язва желудка, у 16 – дестабилизация артериальной гипертензии, у двух – множественные эрозии слизистой оболочки органов ЖКТ, у двух – кожная реакция, у двух – локальная боль.

Таким образом, кетопрофен является препаратом выбора для кратковременной симптоматической терапии остеоартроза, особенно при повышенном риске сердечно-сосудистых осложнений. Риск осложнений со стороны ЖКТ может быть существенно снижен при тщательном наблюдении за пациентами и своевременном назначении гастропротективных препаратов.

Завершая выступление, А.Е. Каратеев подчеркнул, что большинство больных остеоартрозом имеют серьезную коморбидную патологию, которая является фактором риска развития лекарственных осложнений. Многие средства для лечения остеоартроза потенциально небезопасны. Все лекарственные препараты имеют побочные эффекты, поэтому проводить индивидуализированную терапию при остеоартрозе следует только с учетом баланса эффективности, безопасности и стоимости лечения.

<sup>4</sup> Cooper C., Fox K.M., Borer J.S. Ischaemic cardiac events and use of strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis: a nested case-control study in the CPRD // Osteoporos. Int. 2014. Vol. 25. № 2. P. 737–745.

<sup>5</sup> Fidelix T.S.A., Macedo C.R., Maxwell L.J. et al. Diacerein for osteoarthritis // Cochrane Database Syst. Rev. 2014.

<sup>6</sup> Dougados M., Nguyen M., Berdah L. et al. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the Chondromodulating Effect of Diacerein in OA of the Hip // Arthritis Rheum. 2001. Vol. 44. № 11. P. 2539–2547.



## Сателлитный симпозиум компании «Дилео Фарма»

### Стратегии лечения остеоартроза с позиций этиопатогенеза и доказательной медицины. Обзор международных и российских исследований

**Д**октор медицинских наук, профессор Людмила Ивановна АЛЕКСЕЕВА (Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой РАМН) в своем выступлении рассмотрела проблему лечения остеоартроза с точки зрения доказательной медицины.

Первые рекомендации по лечению остеоартроза были опубликованы в 1995 г. и в процессе накопления новых исследовательских данных дополнялись и изменялись. Рекомендации включают различные фармакологические, нефармакологические и хирургические методы. Поскольку выбор метода терапии при остеоартрозе основан на доказательной базе, рекомендации по лечению заболевания базируются на данных метаанализов, систематических обзоров практически одних и тех же исследовательских работ. Однако выраженная гетерогенность пациентов, включенных в исследование, влияет на оценку исходов заболевания. Именно поэтому метаанализы часто дают неоднозначные результаты.

В патогенезе остеоартроза задействованы различные механизмы. Остеоартроз – гетерогенная группа заболеваний суставов различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими исходами. Поэтому на оценку и эффективность проводимой терапии остеоартроза влияют такие факторы, как фенотип заболевания, стадия (структурная или симптоматическая), наличие коморбидных заболеваний, индивидуальные особенности (пол, возраст, психосоциальный компонент).

Профессор Л.И. Алексеева отметила, что, несмотря на избыток

рекомендаций, в мире не все больные получают лечение по поводу остеоартроза, что приводит к ранней инвалидизации и снижению качества жизни (рис. 2).

Оценка выполнения рекомендаций Международной ассоциации по изучению остеоартрита – OARSI (Osteoarthritis Research Society International) в общей клинической практике по нефармакологическим и фармакологическим методам лечения пациентов с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов, подвергшихся артропластике, показала, что большинство больных эти рекомендации в полном объеме не выполняли. Только 43% пациентов получили рекомендации по снижению избыточной массы тела, 23–67% – рекомендации по выполнению комплекса упражнений, 64% – по применению неселективных НПВП, из них 43% без гастропротекции, 5% – селективных НПВП, 19% – ГКС внутрисуставно. Таким образом, большинство пациентов, которые подверглись тотальному эндопротезированию суставов, рекомендации OARSI в полном объеме не выполняли<sup>7</sup>.

В этом году опубликован систематический обзор рекомендаций по ведению больных остеоартрозом, в котором проанализированы различные подходы к лечению заболевания. По данным обзора, целесообразно назначение НПВП из группы селективных ингибиторов и при необходимости неселективных НПВП в сочетании с гастропротективными средствами при наличии факторов риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ. Имеются данные об эффективности применения локальных НПВП при остеоартрозе. Успешность обезболивания



Профессор  
Л.И. Алексеева

пациентов с остеоартрозом зависит от ряда индивидуальных факторов, таких как история заболевания, механизм формирования боли, коморбидные состояния, побочные эффекты. Таким образом, выбор препарата определяется не селективностью НПВП, а селекцией больных.

Внутрисуставное введение ГКС в настоящее время рассматривается как метод систематического лечения остеоартроза. Внутрисуставное введение ГКС значительно снижает выраженность симптомов остеоартроза, однако при применении ГКС следует учитывать индивидуальные особенности пациента, наличие синовита.

Группа препаратов замедленного действия, обладающих симптоматическим и структурно-модифицирующим эффектами (глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат, диацереин, неомыляемые соединения сои и авокадо, препараты гиалуроновой кислоты), появилась в рекоменда-



Рис. 2. Количество больных, получающих лечение

<sup>7</sup> Beadle C., Howie C.R., Nuki G. et al. OARSI Recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: which treatments are being used? Audit of patients coming to arthroplasty in Scotland // Osteoarthritis Cartilage. 2010. Vol. 18. № 2. P. S45–S256. Abstr. 343.



циях Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) в 2003 г. Европейские рекомендации по ведению больных с гонартрозом отмечают симптом-модифицирующий эффект препаратов замедленного действия и наличие у препаратов этой группы структурно-модифицирующего действия, а в рекомендациях EULAR по ведению больных с коксартрозом отмечено, что эти средства имеют симптоматический эффект и низкую токсичность, но структурно-модифицирующий эффект достоверно не установлен.

В данных обзора применения гиалуроновой кислоты для лечения пациентов с остеоартрозом наблюдаются расхождения во мнениях экспертов, что скорее всего обусловлено затруднениями в проведении рандомизированных исследований в связи с физическими свойствами гиалуроновой кислоты. Одни авторы говорят о низкой эффективности гиалуроновой кислоты в отношении симптомов остеоартроза, другие утверждают, что повторный курс препарата может отсрочить операцию по эндопротезированию. Препараты гиалуроновой кислоты эффективно уменьшают симптомы при остеоартрозе коленных суставов, в частности боль, припухлость и скованность. Задача врачей-ревматологов – замедлить прогрессирование заболевания, предотвратить необходимость хирургических вмешательств. Однако, по словам Л.И. Алексеевой, количество операций по эндопротезированию в нашей стране и за рубежом растет в геометрической прогрессии.

Несмотря на то что эффективность и безопасность моно- и комбинированных препаратов глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата при лечении остеоартроза доказаны в многочисленных исследованиях, в международных рекомендациях имеется некоторое разночтение. В европейских рекомендациях, например, отмечается

наличие у хондроитина сульфата симптоматического и структурно-модифицирующего действия, хотя его эффект считают невыраженным.

Неомыляемые соединения авокадо и сои (НСАС) также рекомендуются для лечения остеоартроза. Они уменьшают боль и улучшают функцию суставов. В последнее время интерес к этим препаратам постоянно растет. Одним из препаратов, имеющих доказанную эффективность, является Пиаскледин – неомыляемые соединения бобов сои и авокадо, полученные из экстрактов этих продуктов после гидролиза. Пиаскледин ингибирует интерлейкин 1, стимулирует синтез коллагена и протеогликанов. В хондроцитах человека также угнетает синтез коллагеназы, стромелизина, интерлейкинов 6 и 8, простагландина E2.

При выборе оптимальной терапии больным остеоартрозом современные международные рекомендации предписывают учитывать особенности заболевания.

В связи с гетерогенностью остеоартроза эксперты OARSI предлагают подразделять заболевание на четыре группы в зависимости от фенотипа (остеоартроз коленных суставов с коморбидностью и без нее, генерализованный остеоартроз с коморбидностью и без нее). На сегодняшний день OARSI рекомендует в первую очередь в рамках нехирургического лечения пациентов с остеоартрозом применять основные обязательные лечебные методы, подходящие для всех больных, – лечебную физкультуру, в том числе в воде, снижение веса, самоконтроль и самообразование. Профессор Л.И. Алексеева подчеркнула важность снижения массы тела у пациентов с остеоартрозом и отметила, что уменьшить его симптомы можно только при снижении массы тела более чем на 10% от исходной. Исследования показали, что снижение веса приводит к уменьшению боли и улучшению функционального состояния суставов.

Среди медикаментозных средств терапии остеоартроза в данных рекомендациях указан дулоксетин, не только являющийся антидепрессантом, но и обладающий в низких дозах анальгетическим эффектом. Как известно, боль в суставе при остеоартрозе обусловлена структурными изменениями и механизмами периферической и центральной боли. Поэтому рекомендации по лечению остеоартроза включают применение препаратов, воздействующих на эти механизмы.

При остеоартрозе коленных суставов у пациентов с коморбидностью рекомендации OARSI предлагают такие способы лечения, как использование биомеханики, трости для облегчения нагрузки на воспаленные суставы, локальных НПВП, внутрисуставных стероидов. При генерализованном остеоартрозе с коморбидностью пациентам рекомендованы бальнеотерапия, биомеханика, внутрисуставные инъекции стероидов, селективные НПВП, дулоксетин. Однако, несмотря на четкие рекомендации, при разработке терапевтической стратегии для лечения больных остеоартрозом необходимо учитывать индивидуальные особенности каждого пациента.

Подводя итог, профессор Л.И. Алексеева подчеркнула необходимость персонализированного подхода к ведению пациентов. Диагностика остеоартроза должна быть предельно точной и учитывать предикторы прогрессирования заболевания. Для достижения эффективности терапии больных остеоартрозом надо правильно оценивать прогноз, мониторировать активность и прогрессирование болезни, подбирать препараты с оптимальной терапевтической доступностью, минимизируя нежелательные явления и экономические затраты. Создание препаратов, действие которых направлено на определенные патогенетические механизмы остеоартроза, расширяет перспективы терапии заболевания.



Сателлитный симпозиум компании «Дилео Фарма»

**Хроническая боль в суставах и позвоночнике:  
опыт лечения при различных локализациях**

Доктор медицинских наук, профессор кафедры ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Наталья Владимировна ЧИЧАСОВА посвятила свой доклад лечению остеоартроза препаратом Пиаскледин и привела данные нескольких исследований, подтверждающих его эффективность.

Экстракты масла авокадо и бобов сои (НСАС) содержит биологически активные компоненты. Они представляют собой комплекс активных фитостеролов, способных ингибировать всасывание холестерина. Исследования терапевтического действия НСАС были начаты в 1950 г. Результаты показали эффективность соединения при лечении заболеваний кожи и хряща. В 1971 г. НСАС были определены как вещества, способные активировать физиологические процессы, в частности, в эпидермисе. В 1972–1978 гг. результаты исследований продемонстрировали анальгетические свойства препарата при остеоартрозе тазобедренных и коленных суставов, а также возможное влияние на замедление прогрессирования заболевания.

Препарат НСАС Пиаскледин выпускается по европейскому стандарту качества и позиционируется как препарат, назначаемый при остеоартрозе и остеоартрите. Он применяется в Европе с 1978 г. как безопасное средство защиты и лечения суставов и позвоночника.

Пиаскледин продемонстрировал способность влиять на патологические процессы, приводящие к деградации хряща. Препарат вызывает достоверное снижение активности стромелизина, экспрессии интерлейкинов 6

и 8 и активности коллагеназы. Антикатаболическое действие Пиаскледина приводит к стимуляции продукции коллагена и протеогликана за счет увеличения синтеза трансформирующего фактора роста (ТФР) бета, а также ингибитора активатора плазминогена 1, участвующего в процессе повреждения хряща. Пиаскледин снижает катаболизм хряща за счет уникального состава сложной молекулы с возможностью влиять на провоспалительные медиаторы<sup>8</sup>.

Анаболические эффекты НСАС реализуются вследствие повышения экспрессии ТФР-бета-1 и -бета-2 в виде торможения деградации хряща, регуляции синтеза макромолекул межклеточного вещества. По данным исследований, Пиаскледин вызывает значительное повышение уровня ТФР в синовиальной жидкости коленного сустава при разных дозировках. Причем ТФР-бета-2 прогрессивно нарастает к третьему месяцу, ТФР-бета-1 начинает снижаться после второго месяца, но его концентрация остается значимой для предотвращения деградации хряща (рис. 3)<sup>9</sup>.

В нашей стране и за рубежом проведен ряд исследований, посвященных эффективности Пиаскледина в лечении остеоартроза крупных суставов.

В рандомизированном клиническом плацебоконтролируемом исследовании оценивали динамику количественных показателей, отражавших боль при остеоартрозе за шесть месяцев терапии у 164 больных остеоартрозом коленных (114) и тазобедренных (50) суставов, принимавших Пиаскледин 300 мг/сут, по сравнению с плацебо. Сохранение эф-



Профессор  
Н.В. Чичасова

фекта фиксировали в течение двух месяцев наблюдения по окончании приема препаратов. Пиаскледин показал по сравнению с плацебо достоверное уменьшение боли. Действие препарата нарастало в течение шести месяцев. Наблюдалось уменьшение потребности в НПВП в течение двух месяцев после отмены лечения, подтверждавшее наличие у Пиаскледина длительного и выраженного последствия<sup>10</sup>.

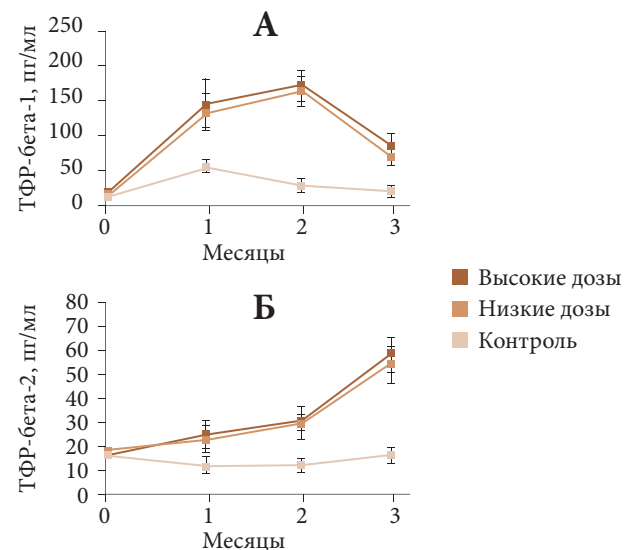


Рис. 3. Уровни ТФР-бета-1 (А) и ТФР-бета-2 (Б) в синовиальной жидкости

<sup>8</sup> Henrotin Y.E., Sanchez C., Deberg M.A. et al. Avocado/soybean unsaponifiables increase aggrecan synthesis and reduce catabolic and proinflammatory mediator production by human osteoarthritis chondrocytes // J. Rheumatol. 2003. Vol. 30. P. 1825–1834.

<sup>9</sup> Altinel L., Saritas Z.K., Kose K.C. et al. Treatment with unsaponifiable extracts of avocado and soybean increases TGF-beta1 and TGF-beta2 levels in canine joint fluid // Tohoku J. Exp. Med. 2007. Vol. 211. № 2. P. 181–186.

<sup>10</sup> Maheu E., Mazieres B., Valat J.-P. et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip // Arthritis Rheum. 1998. Vol. 41. P. 81–91.



Аналогичные результаты были получены в ходе отечественного открытого исследования, в котором 92 пациента с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов были разделены на две равные группы. В первую группу вошли пациенты, принимавшие Пиаскледин, во вторую – те, кто получал НПВП. Длительность терапии составила шесть месяцев. На фоне приема Пиаскледина через три месяца терапии интенсивность боли значительно уменьшалась. В большей степе-

ни при приеме НПВП снижалась интенсивность утренней скованности. Показано, что анальгетический эффект Пиаскледина определяется не только противовоспалительным действием, но и многогранным влиянием на опосредованные цитокинами патологические процессы при остеоартрозе (рис. 4)<sup>11</sup>.

В ходе недавнего отечественного восьминедельного исследования терапевтических свойств Пиаскледина с контролем НПВП у больных с хронической дорсалгией отмечены значимое снижение выраженного мышечного синдрома на 4 балла, отчетливый эффект улучшения показателей жизнедеятельности по оценке Освестровского индекса (минимальное нарушение)<sup>12</sup>.

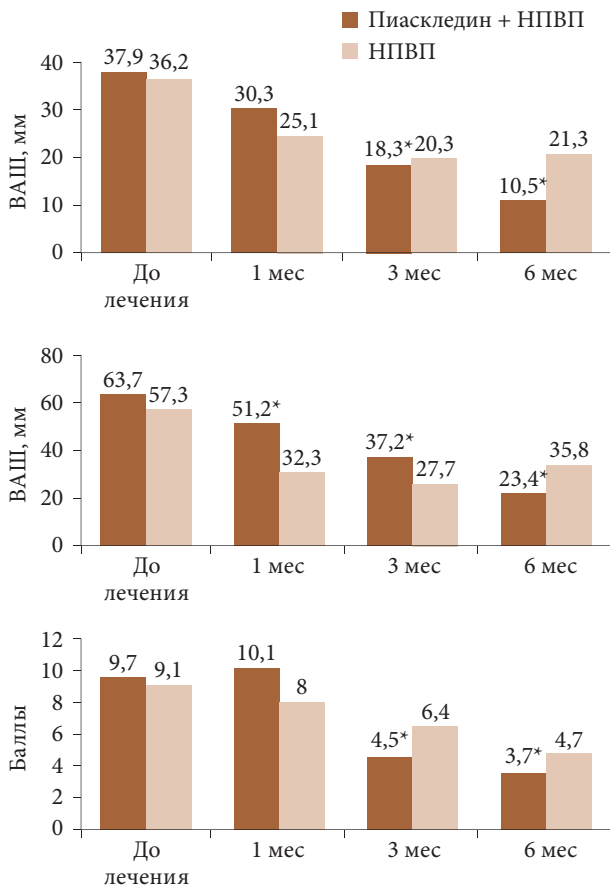
Профессор Н.А. Шостак и соавт. провели открытое рандомизированное исследование эффективности и безопасности Пиаскледина в комбинации с НПВП по сравнению с монотерапией НПВП у 30 больных старше 40 лет с умеренными и выраженными болями в нижней части спины, вызванными спондилоартрозом. Пациенты основной группы получали Пиаскледин (одна капсула 300 мг/сут) в комбинации с нимесулидом в дозе 200 мг/сут в течение 24 недель. Обследования проводили до лечения, спустя один, три и шесть месяцев от начала терапии. На фоне комбинированной терапии с использованием Пиаскледина у пациентов достоверно уменьшались боли (на 74,2%), расширялась функциональная активность позвоночника, появлялась возможность значительно больше двигаться. По оценкам пациентов, применение Пиаскледина существенно улучшило их качество жизни<sup>13</sup>.

Значительное снижение показателей болевого синдрома в спине,

улучшение функционального состояния позвоночника после терапии Пиаскледином позволяет рекомендовать его для лечения синдрома болей в спине.

Было отмечено положительное влияние терапии Пиаскледином на больных узелковым артрозом, у которых уменьшалось число болезненных узелков и выраженность болевого синдрома.

Оценка влияния Пиаскледина на выраженность симптомов остеоартроза с локализацией в мелких суставах ранее не проводилась, поэтому на базе НИИ ревматологии и кафедры ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова проведено исследование эффективности и безопасности НСАС (Пиаскледина) при остеоартрозе суставов кистей при длительном наблюдении. В исследовании участвовало 40 пациентов с остеоартрозом суставов кистей. Длительность наблюдения составила четыре месяца. У части больных терапия Пиаскледином продолжалась еще восемь месяцев (всего 12 месяцев). Основная группа (20 больных) получала Пиаскледин 300 мг/сут и ибупрофен 1200 мг/сут, группа сравнения (20 больных) – ибупрофен 1200 мг/сут. Достоверные показатели уменьшения боли были зарегистрированы у всех больных через два месяца терапии и сохранялись до конца лечебного периода. Через четыре месяца терапии улучшение отмечалось у всех больных, получавших Пиаскледин и ибупрофен, по сравнению с 65% пациентов из группы ибупрофена. Выраженное влияние Пиаскледина на боль и восстановление функциональной активности суставов наблюдались через шесть – восемь месяцев терапии в основной группе больных. В конце продленной фазы исследования (через год)



\* p < 0,05.

Рис. 4. Динамика боли в покое (А), при движении (Б) и динамика индекса Леккена (В) у больных остеоартрозом на фоне приема пиаскледина и НПВП

<sup>11</sup> Бадюкин В.В. Пиаскледин – хондропротективный препарат с антицитокиновой активностью // Consilium medicum. 2007. Т. 9. № 8. С. 147–152.

<sup>12</sup> Меркулова Д.М., Онсин А.А., Меркулов Ю.А. Пиаскледин в терапии хронической дорсалгии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. № 9. С. 18–22.

<sup>13</sup> Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Дегенеративное поражение позвоночника: представления о болезни, подходы к терапии (собственные данные) // Современная ревматология. 2008. № 3. С. 30–36.

10 ЛЕТ УСПЕШНОГО  
ПРИМЕНЕНИЯ В РОССИИ

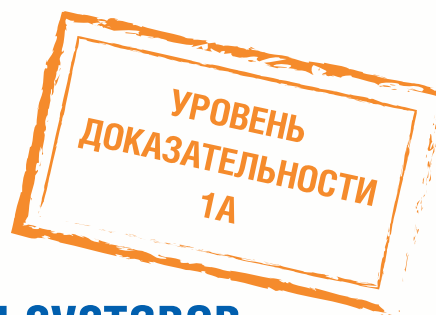


## ПИАСКЛЕДИН® 300

Пероральный хондропротектор с антицитокиновой активностью  
для симптоматического лечения остеоартроза

Рекомендован EULAR для:

- уменьшения боли
- восстановления функции суставов
- замедления прогрессирования остеоартроза



Reg. номер: П N015127/01-2003

более 1 млн упаковок  
в России в 2013 году

1 капсула в день  
3-6 месяцев



Таблица. Результаты анализа изменения суставной щели на рентгенограммах таза или тазобедренных суставов с использованием мануальной радиохондрометрии и числа прогрессирующих за три года больных

Параметр	Плацебо	Пиаскледин	p	Разница	95% ДИ
Изменение суставной щели, мм (средн.)	-0,672 (0,066)	-0,638 (0,070)	0,723	0,034 (0,096)	-0,156 до 0,224
Прогрессирующие больные, %	50,3	40,4	0,040	1,63	1,023 до 2,543

100% больных оценили свое состояние как улучшение. Достоверные показатели уменьшения боли сохранялись у всех больных через 12 месяцев терапии. Таким образом, Пиаскледин продемонстрировал симптом-модифицирующий эффект при лечении остеоартроза. Структурно-модифицирующий эффект Пиаскледина также оценивали в многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях. В исследовании с участием 163 пациентов с коксартрозом обязательным критерием включения было рентгенологически регистрируемое сужение щели тазобедренного сустава. Постоянную боль в пораженных суставах продолжительностью не менее шести месяцев отмечали все пациенты. Они были разделены на две группы: 85 больных весь срок исследования получали 300 мг/сут Пиаскледина, 78 больных – плацебо. В целом в обеих группах отмечалась сходная динамика изменения ширины суставной щели. Но среди больных, имевших ширину суставной щели в начале исследования, равную или менее 2,45 мм, прием Пиаскледина снизил отрицательную динамику по сравнению с плацебо практически в два раза: при приеме Пиаскледина уменьшение ширины суставной щели в год составило 0,24 мм, на фоне плацебо – 0,47 мм ( $p < 0,05$ )<sup>14</sup>. В другом трехлетнем исследовании участвовало 399 больных коксартрозом с постоянной или рецидивирующей болью. Оценка изменения ширины суставной щели тазобедренного сустава была первичной конечной точкой и про-

водилась независимым экспертом в соответствии с последними рекомендациями. В исследование включались пациенты с передне-латеральным или передне-медиальным поражением. Величина суставной щели должна была варьировать от 1 до 4 мм. Поскольку международный консенсус не рекомендовал использовать изменение ширины суставной щели в качестве первичной конечной точки в связи с трудностью трактовки такого изменения, дополнительно в группах больных, получавших Пиаскледин или плацебо, оценивали число больных с рентгенологическим прогрессированием. Прогрессирование деструкции регистрировалось, если уменьшение суставной щели было  $\geq 0,5$  мм за три года. Среди пациентов, закончивших исследование (по 170 пациентов в каждой группе), уменьшение суставной щели за три года составило -0,67 мм в группе плацебо и -0,64 мм в группе больных, получавших активный препарат (разница 0,034 мм, 95% доверительный интервал [-0,156 до 0,225]), различия недостоверны ( $p = 0,72$ ). При этом, как видно из таблицы, достоверно меньше было больных с рентгенологическим прогрессированием сужения суставной щели при лечении Пиаскледином (40,4%), чем в группе плацебо (50,3%) ( $p = 0,040$ )<sup>15</sup>. Во всех клинических исследованиях отмечен высокий уровень безопасности препарата Пиаскледин. Не зарегистрировано значимого числа побочных эффектов при длительном применении, препа-

рат хорошо переносится пациентами, в том числе с коморбидными заболеваниями. В заключение профессор Н.В. Чичасова отметила, что Пиаскледин является эффективным препаратом для лечения остеоартроза и предназначен для широкого применения в клинической ревматологической практике.

### Заключение

Обезболивающее и структурно-модифицирующее действие Пиаскледина связано со снижением синтеза интерлейкинов 1 и 6, подавлением активности агрессивных ферментов коллагеназы и стромелизина, а также стимуляцией репаративных процессов в хондроцитах путем усиления синтеза фактора роста. Пиаскледин относится к группе растительных препаратов, положительно влияющих на обмен хрящевой и костной ткани. Результаты исследований продемонстрировали хорошую переносимость, высокую эффективность и безопасность Пиаскледина у больных остеоартрозом различных локализаций. Он удобен в применении, поскольку применяется один раз в день (одна капсула – 300 мг). Сочетание Пиаскледина с любыми лекарственными средствами не вызывает увеличения частоты побочных эффектов. Это позволяет считать перспективным использование Пиаскледина в терапии остеоартроза даже у пожилых больных с коморбидными состояниями. ☺

<sup>14</sup> Lequesne M., Maheu E., Cadet C. et al. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of hip // Arthritis Care Research. 2002. Vol. 47. P. 50–58.

<sup>15</sup> Maheu E., Cadet C., Marty M. et al. Randomised, controlled trial of avocado-soybean unsaponifiables (Piaskledine) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the ERADIAS study // Ann. Rheum. Dis. 2013.





# X Юбилейный Всероссийский съезд травматологов-ортопедов

Москва, 16-19 сентября 2014 г.

На съезде будет работать выставка современного медицинского оборудования  
и лекарственных препаратов.

Приглашаем компании к спонсорству и участию!

## ВАЖНЫЕ ДАТЫ

- до 1 июня 2014 г. – льготная аккредитация
- до 1 июня 2014 г. – подача заявок на устное сообщение  
и публикацию тезисов
- до 1 августа 2014 г. – бронирование гостиницы
- до 30 августа 2014 г. – последний день регистрации  
делегатов

## Место проведения 16 сентября 2014 г.

Центральный академический театр  
Российской армии  
(Суворовская площадь, д. 2, ст. м. «Достоевская»)

## Место проведения 17-19 сентября 2014 г.

Конгресс-центр здания правительства Москвы  
(Новый Арбат, д. 36/9, ст. м. «Краснопресненская»)

## ОРГАНИЗАТОРЫ

- ◆ Министерство здравоохранения России
- ◆ Правительство Москвы
- ◆ Российская ассоциация травматологов-ортопедов

- ◆ Центральный научно-исследовательский институт  
травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова
- ◆ МОО «Человек и его здоровье»

## В ПРОГРАММЕ СЪЕЗДА

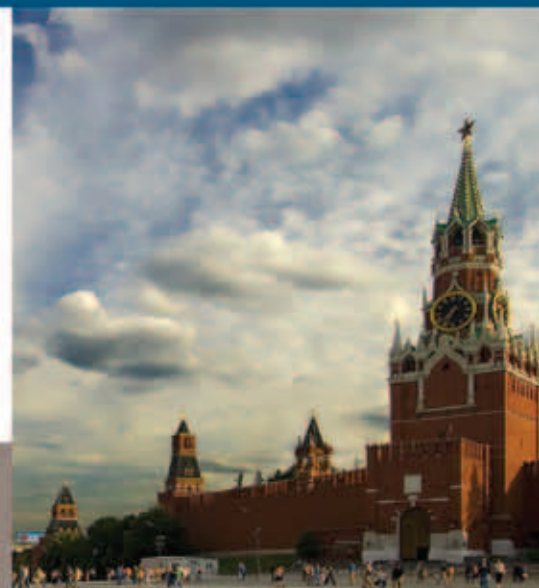
- ◆ Торжественное заседание в Центральном академическом  
театре Российской армии
- ◆ Пленарные заседания
- ◆ Секционные заседания
- ◆ Заседание правления Российской ассоциации травматологов-ортопедов
- ◆ Конкурс молодых ученых
- ◆ Круглые столы
- ◆ Мастер-классы
- ◆ Выставка образцов медицинского оборудования и лекарственных средств

Технический комитет



МОО «Человек и его здоровье»  
(812) 380 3155; 380 3156  
ph@peterlink.ru

[www.congress-ph.ru](http://www.congress-ph.ru)





# Современные возможности выбора терапии при остеоартрозе

*Остеоартроз – одно из наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата. Причем с возрастом распространенность заболевания увеличивается. В патогенезе остеоартроза участвуют факторы, вызывающие повреждение суставного хряща. Основная задача врача – помочь пациенту решить проблемы, связанные с заболеванием. Очень важно своевременно выявить остеоартроз и назначить адекватное лечение, позволяющее замедлить прогрессирование разрушения суставного хряща и сохранить функции сустава. Современным направлениям в диагностике и терапии остеоартроза был посвящен симпозиум, организованный компанией «ТРБ Кемедика Интернешнл» в рамках II Евразийского конгресса ревматологов.*



Профессор  
Л.И. Алексеева

**Д**октор медицинских наук, профессор Людмила Ивановна АЛЕКСЕЕВА (Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой РАМН) посвятила свое выступление современным представлениям о патогенезе и фармакотерапии остеоартроза. Остеоартроз – распространенное хроническое заболевание суставов, которое влечет за собой утрату работоспособности, частое обращение за медицинской помощью и значительные экономические затраты на лечение. Патогенез заболевания сложен и до конца не изучен. Сегодня российские ученые рассматривают вопрос о принятии терминологии заболевания в соответствии с международной классификацией и переименовании остеоартроза в остеоартрит. Дело в том, что согласно результатам последних исследований в па-

## Остеоартроз или остеоартрит? Современное представление о болезни и ее лечении

тогенезе заболевания существенная роль принадлежит персистирующему воспалению с прогрессированием морфологических дегенеративных изменений в тканях.

Остеоартроз характеризуется фокальным разрушением суставного хряща, изменениями в субхондральной кости, синовиальной оболочке, образованием остеофитов. Новые данные о развитии остеоартроза способствовали появлению гипотезы нарушенного равновесия в его патогенезе. Раньше считалось, что нормальный метаболизм хрящевой ткани изменяется с преобладанием катаболических процессов над анаболическими. Теперь есть основания утверждать, что нарушается равновесие между провоспалительными (интерлейкинами (ИЛ) 1-бета, 6, 11, 17, 18, фактором некроза опухоли (ФНО) альфа) и противовоспалительными (ИЛ-4, -10, -13, тканевыми ингибиторами металлопротеиназ, факторами роста) цитокинами. Роль провоспалительных цитокинов в патофизиологии остеоартроза активно изучается. Известно, что повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа, является основным звеном в развитии остеоартроза и вызывает дегенеративные процессы в хрящевой

ткани, воспаление в синовиальной оболочке и патологические процессы в субхондральной кости.

Повреждение сустава начинается с воспаления синовиальной оболочки (синовита). Продукты дегенерации хряща фагоцитируются синовиальными клетками, провоцируя синовиальное воспаление. В свою очередь активированные синовиальные клетки продуцируют катаболические и провоспалительные медиаторы, инициирующие избыточную продукцию протеолитических ферментов. Воспаление усиливается активированными синовиальными Т- и В-клетками, инфильтрованными макрофагами. Синовит рассматривается как один из признаков остеоартроза, который встречается почти у половины больных. Наличие синовита определяется по ряду диагностических признаков: припухлости суставов, локальным признакам воспаления, внезапному усилению боли, ночной и утренней скованности. При инструментальных методах диагностики (магнитно-резонансной томографии, ультразвуковом исследовании, артроскопии) у больных определяется увеличение объема синовиальной жидкости. При гистологическом исследовании наблюдаются гипертрофия и гиперплазия синовиальной оболочки, инфильтрация



## Сателлитный симпозиум компании «ТРБ Кемедика Интернешнл»

моноклеарными клетками (моноцитами, макрофагами, активированными Т- и В-лимфоцитами), усиление ангиогенеза, адаптивный иммунный ответ Т- и В-лимфоцитов в отношении фрагментов внеклеточного матрикса. Исследования на молекулярном уровне отражают синтез провоспалительных цитокинов, образование простагландина E2 и оксида азота, увеличение экспрессии молекул адгезии синовиальной ткани, усиление активности матриксных металлопротеиназ (ММП) 1, 3, 9, 13, синтез адипокинов.

Наличие синовита при остеоартрозе подтверждают биохимические маркеры. Как известно, повышенный уровень С-реактивного белка в анализах крови – признак воспаления. Увеличение уровня ММП-3 и -9 в синовиальной ткани отмечается при быстром прогрессировании коксартрита. Следует отметить, что основными мишенями ММП становятся структурные компоненты экстрацеллюлярного матрикса (протеогликаны и коллаген 2-го типа).

В ходе однолетнего артроскопического исследования 422 пациентов с остеоартрозом показано, что больные синовитом исходно имели в три раза более высокую вероятность прогрессирования повреждения хряща. Это подтверждает, что воспаление – фактор прогрессирования остеоартроза<sup>1</sup>.

В возникновении воспаления при остеоартрозе особую роль играют процессы в субхондральной кости. Докладчик подчеркнула, что согласно результатам исследований патологические изменения в субхондральной кости опережают изменения в хряще. Изменения в субхондральной кости свидетельствуют о ее воспалении, которое предшествует манифестации заболевания.

В настоящее время в мире активно изучают связь ожирения с остеоартрозом. Увеличение массы тела не только способствует воз-

растанию механической нагрузки на сустав, но и сопровождается воспалением с увеличенной продукцией адипокинов и провоспалительных цитокинов, вызывающих поражение хряща, кости и синовиальной оболочки.

Как правило, остеоартроз сопровождается взаимосвязанными компонентами метаболического синдрома – гипертензией, дислипидемией, гипергликемией, ожирением. Гипертензия вызывает ишемию субхондральной кости, то есть активацию ремоделирования всех процессов. Дислипидемия приводит к нарушению метаболизма липидов, что в свою очередь провоцирует патологические изменения в суставе. Ожирение инициирует выброс адипокинов, участвующих в процессе воспаления. С увеличением числа компонентов метаболического синдрома остеоартроз приобретает более стремительное и тяжелое течение.

Лечение остеоартроза направлено прежде всего на уменьшение боли, улучшение функции суставов, ограничение прогрессирования заболевания. Применяются нефармакологические, фармакологические и хирургические методы лечения. Чтобы назначить адекватную терапию, необходимо не только провести тщательную диагностику, но и оценить распространенность и тяжесть суставного процесса, общий статус больного и наличие сопутствующих заболеваний.

Известен ряд фармакологических средств для лечения больных остеоартрозом, воздействующих на разные звенья хронической боли. Это препараты быстрого (анальгетики, миорелаксанты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)) и замедленного (антиостеопоретические препараты, глюкозамин, хондроитина сульфат, диацереин) действия. Гетерогенность остеоартроза способна влиять на эффективность фар-

макотерапии. При выборе терапии следует учитывать фенотип заболевания – локализацию поражения, происхождение боли, структурное или симптоматическое состояние. Кроме того, определяют наличие отека костного мозга, синовита, интенсивность боли, ограничение подвижности. Коморбидность при различных нозологиях (ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, депрессия) увеличивает степень тяжести остеоартроза. Необходимо также учитывать индивидуальные факторы риска развития остеоартроза – пол, возраст, психосоциальные факторы.

Профессор Л.И. Алексеева отметила, что в этом году Международным обществом по изучению остеоартроза (Osteoarthritis Research Society International – OARSI) предложены рекомендации для лечения больных остеоартрозом в зависимости от фенотипа и наличия коморбидности<sup>2</sup>. Докладчик подчеркнула, что рекомендовать препараты больным необходимо в соответствии с их индивидуальными особенностями. Препарат диацереин относится к симптоматическим средствам замедленного действия. Эффективность и безопасность диацереина при гонартрозе и коксартрозе оценена в метаанализе контролируемых клинических исследований. Проанализированы результаты лечения 2637 пациентов, период лечения и длительность последствия препарата (один – три месяца). Данные метаанализа показали, что диацереин активно купирует болевой синдром по сравнению с плацебо и НПВП, обладает выраженным эффектом последствия, как все хондропротекторы. Структурномодифицирующий эффект препарата доказан в лечении остеоартроза тазобедренных суставов<sup>3</sup>.

Диацереин не только влияет на анаболизм или катаболизм хряща. Препарат ингибирует деструк-

Ревматология

<sup>1</sup> Ayral X., Pickering E.H., Woodworth T.G. et al. Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis – results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients // Osteoarthritis Cartilage. 2005. Vol. 13. № 5. P. 361–367.

<sup>2</sup> McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2014. Vol. 22. № 3. P. 363–388.

<sup>3</sup> Leeb B.F., Rintelen B. Systematic meta-analysis trials with Diacerein in osteoarthritis // Osteoarth. Cartilage. 2005. Vol. 13. Suppl. A. S. 68.



## II Евразийский конгресс ревматологов

цию кости, уменьшает экспрессию RANKL (tumor necrosis factor ligand superfamily member – лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа В), снижает уровень глюкозы натощак при сахарном диабете 2-го типа, массу тела у пациентов с ожирением.

Таким образом, препарат диацереин можно рекомендовать пациентам, страдающим остеоартрозом при наличии коморбидных состояний.

В заключение профессор Л.И. Алексеева еще раз акцентировала внимание собравшихся на том, что

определение «остеоартроз» устарело. Новый взгляд на патогенез заболевания позволяет называть его остеоартритом, при котором происходит системное высвобождение провоспалительных медиаторов, обуславливающих дегенеративные изменения тканей.



Профессор  
Е.В. Жильев

**П**рофессор кафедры ревматологии Российской медицинской академии последипломного образования, заведующий Московским городским ревматологическим центром ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова», главный ревматолог Департамента здравоохранения г. Москвы Евгений Валерьевич ЖИЛЯЕВ рассказал о применении препаратов гиалуроновой кислоты при повреждениях сухожильно-мышечного аппарата.

Гиалуроновая кислота (ГК) содержится в соединительной ткани млекопитающих и представляет собой длинноцепочечный полисахарид, состоящий из чередующихся единиц N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой. Молекулярная масса ГК – 4–5 млн Дальтон (Да). ГК в высоких концентрациях содержится в синовиальных полостях и отличается высокой скоростью обмена – 3–5 г/сут.

В последнее десятилетие представления о роли ГК в лечении заболеваний суставов изменились. ГК, будучи высокоактивным биологическим соединением, участвует в регуляции ряда процессов. Она выступает как воспалитель-

### Периартикулярная терапия: новая жизнь препаратов гиалуроновой кислоты

ный или противовоспалительный агент в зависимости от состояния, регулирует процессы репарации, то есть является первичным наполнителем дефектов тканей и проводником мигрирующих клеток. Воздействуя на окружающие и мигрирующие клетки, ГК способствует восстановлению соединительно-тканного матрикса, стимуляции роста и размножению клеток. ГК управляет поведением стволовых клеток различных тканей, обеспечивая морфогенез в период эмбрионального развития.

ГК имеет собственные специфические рецепторы для проведения сигнала. Классический рецептор, который связывается только с ГК, – CD44. Он имеет характерный тирозинкиназный привод, может выступать как ко-рецептор и молекула адгезии. Рецептор CD44 представлен на иммунных клетках, лейкоцитах, фибробластах, гладкомышечных, эпителиальных, стволовых клетках. Еще один специфический рецептор ГК – CD168, молекула которого задействована в ряде репаративных реакций. Этот рецептор взаимодействует с другими цитокинами и рецепторами фактора роста, функционально экспрессируется на многих клетках (эндотелиальных, гладкомышечных, макрофагах). Рецептору CD168 принадлежит особая роль в процессе заживления повреждений. Еще один специфический рецептор ГК – ФНО-индуцированный белок 6, появляющийся на поверхности иммунных клеток при воспалении. Он подавляет миграцию

нейтрофилов совместно с CD44. Известны и другие молекулы, взаимодействующие с высокомолекулярной ГК и запускающие различные внутриклеточные процессы.

Еще один путь взаимодействия ГК с клетками – Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors – TLR). В связи с тем что ГК входит в состав клеточной стенки ряда бактерий, в первую очередь стрептококков, она может распознаваться как признак инфекции через TLR2 и TLR4 макрофагами и дендритными клетками.

При взаимодействии с клеткой высокомолекулярная ГК демонстрирует три важных свойства. Во-первых, взаимодействует с T-регуляторами – особой группой T-лимфоцитов (CD4 и CD25), функция которых заключается в подавлении и торможении воспалительных реакций. Во-вторых, ГК способна блокировать острый воспалительный ответ и предотвращать миграцию лейкоцитов. В-третьих, ГК взаимодействует с мезенхимальными стволовыми клетками. Это свойство ГК открывает широкие перспективы для ее использования.

В ходе последних исследований продемонстрированы противовоспалительные эффекты ГК в суставах. Она подавляет продукцию ядерного фактора каппа В и ИЛ-6 макрофагами в условиях стимуляции их микробными липополисахаридами, снижает активность и продукцию ММП в клетках субхондральной кости, хондроцитах и фибробластоподобных синовиоцитах. ГК подавляет продукцию наиболее важных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1-бета, ИЛ-8,



## Сателлитный симпозиум компании «ТРБ Кемедика Интернешнл»

ФНО-альфа), снижает концентрацию ИЛ-6 в синовиальной жидкости у пациентов с остеоартрозом.

Синовиоциты человека под действием препаратов ГК значительно наращивают экспрессию факторов роста – соединительно-тканного, трансформирующего, васкулярно-эндотелиального.

Высокомолекулярная ГК через CD44-рецептор обеспечивает хемотаксис мезенхимальных стволовых клеток в зону повреждения/репарации.

Сегодня благодаря уникальным свойствам ГК появились новые направления в ее применении. Это разработка средств для заживления язв и ран, блокирования образования рубцов, спаек после хирургических вмешательств на брюшной полости и в малом тазу, а также использование ГК в качестве каркаса для конструирования тканей, который впоследствии заполняется клетками-прекурсорами. ГК можно использовать в качестве носителя различных веществ (факторов роста, антибиотиков, ингибиторов металлопротеиназ) для активации репаративных процессов.

Докладчик остановился на одном из методов лечения остеоартроза – периартикулярной терапии, направленной на устранение боли. Мишенями периартикулярной терапии являются энтезы, сухожилия, скандинозы, связки, мышцы. Энтезы – места прикрепления к кости сухожилий, связок, суставных капсул. Энтезы являются источником боли при остеоартрозе и спондилоартрите, посттравматических и идиопатических энтезопатиях, миофасциальных синдромах.

Поскольку энтезопатии сопровождаются спазмами, цель периартикулярной терапии – миорелаксация (расслабление мышц). Кроме того, такая терапия направлена на восстановление структуры поврежденного энтеза, что особенно важно при посттравматических осложнениях.

Технология периартикулярной терапии заключается в проведении иглы до кости или вдоль костной поверхности. При введении препаратов ГК желательно использовать путь шприц или вводить иглу под ультразвуковым контролем (рис. 1).

В настоящее время ГК широко используют для периартикулярного введения. Первым опытом стало введение ГК при повреждениях дельтовидной связки подворачивания стопы, показавшее хороший эффект. В открытом рандомизированном исследовании, в ходе которого ГК вводили в места крепления задней группы вращающей манжеты, продемонстрирована высокая эффективность метода. Два двойных слепых рандомизированных исследования по введению ГК в субакромиальную сумку при синдроме вращающей манжеты также показали положительные результаты<sup>4</sup>.

Интересные данные были получены при введении натрия гиалуроната в область наружных надмыщелков плеча. Отмечен длительный эффект – до шести месяцев, несмотря на однократное введение относительно низкомолекулярного препарата<sup>5</sup>. В целом введение ГК большим остеоартрозом сопровождается выраженным уменьшением тяжести патологического процесса.

Другими перспективными локализациями для проведения периартикулярной терапии могут быть сухожилия длинной головки бицепса, собственная связка надколенника, сухожилие разгибателя большого пальца при болезни де Кервена (de Quervain), пяточные шпоры, энтезы большого вертела и др.

В настоящее время для периартикулярной терапии в основном используются глюкокортикостероиды, характеризующиеся быстрым началом действия. Однако гиалуроновую кислоту отличают свойства, которых нет у глюкокортикостероидов. ГК обладает длительным эф-

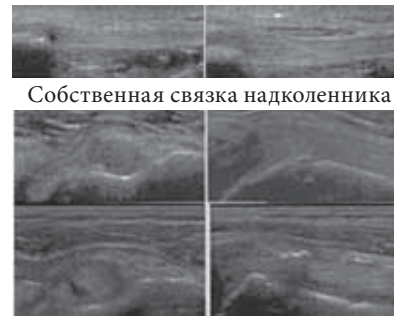


Рис. 1. Ультразвуковой контроль

фектом, не является допингом, при ее введении отсутствует риск разрыва сухожилия. В ближайшей перспективе препараты ГК будут активно использоваться для периартикулярной терапии.

На фармацевтическом рынке появился новый швейцарский препарат, показанный при боли и ограничении подвижности при поражениях сухожилий, – Ост Тендон (OST® TENDON) (натрия гиалуронат 2% + маннитол) в дозировке 40 мг/2 мл в шприце, в состав которого входит нативная химически немодифицированная гиалуроновая кислота, полученная методом бактериальной ферментации и пос-

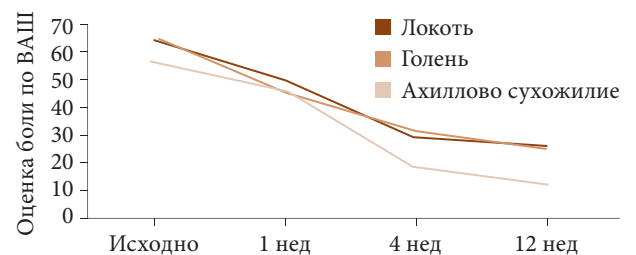


Рис. 2. Эффективность и безопасность гиалуроната натрия 2% в лечении болевой тендинопатии

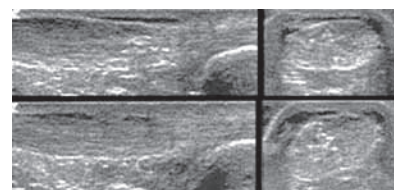


Рис. 3. Ультразвуковой контроль при лечении болевой тендинопатии

<sup>4</sup> Chou W.Y., Ko J.Y., Wang F.S. et al. Effect of sodium hyaluronate treatment on rotator cuff lesions without complete tears: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // J. Shoulder Elbow Surg. 2010. Vol. 19. № 4. P. 557–563.

<sup>5</sup> Petrella R.J., Cogliano A., Decaria J. et al. Management of Tennis Elbow with sodium hyaluronate periarticular injections // Sports Med. Arthrosc. Rehabil. Ther. Technol. 2010. Vol. 2. P. 2–4.



## II Евразийский конгресс ревматологов

ледующей очистки. Предполагается двукратное введение препарата с интервалом одна неделя.

Постоянное длительное перенапряжение может привести к микротравматизации сухожилий, что сопровождается повреждением волокон и клеток. Это приводит к повреждению сухожилия, его перестройке, замещению упорядоченных коллагеновых волокон грубой рубцовой тканью. Поверхность сухожилия становится шероховатой, что повышает трение при движениях и еще больше способствует травматизации и развитию воспаления. Как следствие – боль и огра-

ничение подвижности сухожилий. Введение препарата Ост Тендон (OST® TENDON) высокой молекулярной массы и высокой концентрации (2%, 1,6 мДа) способствует более длительному терапевтическому эффекту<sup>6</sup>.

Повторная инъекция препарата Ост Тендон (OST® TENDON) позволяет поддерживать высокую концентрацию ГК в зоне поражения. Возможно одновременное введение препарата в несколько сухожилий. Эффективность данной терапевтической схемы лечения подтверждена в клиническом исследовании препарата Ост Тендон (OST® TENDON)<sup>7</sup>.

В открытом неконтролируемом исследовании участвовало 35 пациентов. Пациенты с тендинопатией средней части ахиллова сухожилия (n = 19), латеральным эпикондилитом (n = 14) и тендинопатией малоберцовых мышц (n = 2) в течение шести недель получали по две инъекции OST® TENDON с интервалом одна неделя между инъекциями (рис. 2 и 3). Терапевтический эффект наблюдался уже через неделю, достигалось быстрое купирование боли, которое сохранялось до конца исследования, а также спустя три месяца после окончания лечения.



Профессор  
Р.М. Балабанова

**В** своем докладе д.м.н., профессор Римма Михайловна БАЛАБАНОВА (Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой РАМН) подробно рассказала о результатах лечения остеоартроза препаратом диацереин.

При остеоартрозе поражаются практически все части сустава – от синовиальной оболочки до связочного аппарата и околосуставных мышц. В патогенезе заболевания важную роль играют ИЛ-1 и ФНО-альфа. Катаболическое действие ИЛ-1 проявляется в его способности стимулировать выработку хондроцитами и синовиоцитами окси-

да азота, который повреждает внеклеточный матрикс. Кроме того, оксид азота, снижая концентрацию антагониста рецептора ИЛ-1, активирует последний. Действие оксида азота также проявляется в процессах апоптоза хондроцитов. ИЛ-1-бета наиболее агрессивный, конституционально не экспрессируется, вырабатывается только при воспалении. Выявлена определенная корреляция между ИЛ-1-бета и активностью течения остеоартроза.

Препарат диацереин известен ревматологам с начала 2000-х гг. Диацереин является ацетилированной формой реина. Сырьем для препарата служит эмодин, получаемый из алоэ.

При остеоартрозе диацереин влияет на ИЛ-1, трансформирующий фактор роста (ТФР), активные формы кислорода (АФК). Диацереин подавляет индуцированную ИЛ-1 экспрессию ферментов, вызывающих деграцию хряща, таких как агреканаза, ММП, глюкозидаза.

Еще один механизм действия препарата – усиление экспрессии ТФР-

бета-1 и -бета-2. Как следствие, активируется синтез протеогликанов и коллагена, снижается уровень ферментов, разрушающих хрящ, активация простагландинов. АФК стимулируют апоптоз хондроцитов и ингибируют синтез матрикса, а диацереин блокирует эти механизмы. В результате воздействия диацереина происходит стимуляция пролиферации хондроцитов, увеличивается объем матрикса и восстанавливаются свойства синовиальной жидкости и синтез гиалуроновой кислоты. Профессор Р.М. Балабанова привела результаты ряда исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности диацереина.

В многоцентровом исследовании определяли оптимальную терапевтическую дозу диацереина. 484 пациента с гонартрозом получали препарат в трех дозах – 50, 100 и 150 мг/сут в течение 16 недель. Применение всех трех доз имело преимущество перед плацебо по всем клиническим параметрам (боль, индекс WOMAC), но побочные явления (послабление стула) развивались чаще при приеме дозы

### Клиническая эффективность диацереина при лечении остеоартроза коленных и тазобедренных суставов

<sup>6</sup> Hagberg L., Tengblad A., Gerdin B. Elimination of exogenously injected sodium-hyaluronate from rabbit flexor tendon sheaths // J. Orthop. Res. 1991. Vol. 9. № 6. P. 792–797.

<sup>7</sup> Lynen N. Treatment of chronic tendinopathies with peritendinous hyaluronan injections under sonographic guidance – an international, prospective, single-arm, multicenter study ordrhein Orthopaedics and Traumatology Practice Centre, Aachen, Germany DOI 10.3238/oup.2012.0400–0404.

ИНГИБИТОР ИНТЕРЛЕЙКИНА-1

# Артродарин®

диацереин

## ОРИГИНАЛЬНЫЙ ДИАЦЕРЕИН

- Лечение первичного и вторичного остеоартроза
- Прямо и избирательно подавляет активность Интерлейкина-1
- Производится из растительного сырья методом высокотехнологичной обработки
- Включен в международные рекомендации лечения остеоартроза (EULAR, OARSI, ESCEO)
- Уровень клинической доказательности 1B



**TRB CHEMEDICA**

ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ В РОССИИ  
ТРБ КЕМЕДИКА ИНТЕРНЕШНЛ

[www.artrodarin.ru](http://www.artrodarin.ru), [www.diacerein.ru](http://www.diacerein.ru)

РУ № ЛСР-005403/08 от 14.07.2008 для СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ

РЕКЛАМА



150 мг/сут<sup>8</sup>. Таким образом, наиболее эффективная доза диацереина – 100 мг/сут. Дозу препарата увеличивать не следует.

Профессор Р.М. Балабанова отметила, что купирование боли у пациентов с артрозом, принимающих диацереин, достигается при дозе 100 мг/сут. Побочный эффект препарата в виде послабления стула в большинстве случаев носит временный характер (в первые две недели) и впоследствии нивелируется. Под действием препарата изменяется цвет мочи. Об этом надо обязательно предупреждать пациентов. Результаты клинического исследования структурно-модифицирующего эффекта диацереина при коксартрозе показали (кривая Каплана – Мейера) более высокую долю пациентов без выявленного рентгенологического прогрессирования остеоартроза в группе диацереина по сравнению с группой плацебо.

Особое внимание докладчик обратила на результаты рандомизированного исследования с участием 507 пациентов с первичным коксартрозом. Способность диацереина замедлять прогрессирующее сужение суставной щели в тазобедренном суставе оценивали на протяжении трех лет. Рентгенографию суставов для оценки ширины суставной щели проводили до начала исследования, а затем ежегодно. Средняя прогрессия сужения суставной щели была стабильной в группе плацебо (0,19 мм/год) в отличие от группы диацереина. У пациентов, принимавших диацереин, по мере увеличения длительности приема препарата отмечалось замедление сужения суставной щели: в первый год – на 0,18 мм, во второй – на 0,14 мм, в третий – на 0,13 мм. В группе диацереина

протективное действие на хрящ составило 32%, снизилась также необходимость в тотальном протезировании тазобедренного сустава<sup>9</sup>. В пятимесячном наблюдении за 168 пациентами с остеоартрозом коленных суставов отмечался выраженный период (два месяца) последействия диацереина по окончании терапии (по сравнению с эффектом плацебо). Переносимость препарата была хорошей, статистически значимых нежелательных явлений не наблюдалось<sup>10</sup>.

В сравнительном исследовании 171 больной гонартрозом получала диацереин 100 мг/сут или пироксикам 20 мг/сут в течение 16 недель. В последующие восемь недель терапию отменяли. Анальгетический эффект, достигнутый к моменту окончания лечения, сохранялся в течение еще двух месяцев у больных, принимавших диацереин, и отсутствовал у тех, кто получал пироксикам<sup>11</sup>.

В кохрановском обзоре (2006) обобщены данные семи рандомизированных контролируемых исследований с участием свыше 2000 пациентов. Метаанализ продемонстрировал невысокую, но постоянную эффективность диацереина при остеоартрозе (остеоартрите). Диацереин достоверно значительно уменьшал боль по сравнению с плацебо при остеоартрозе (остеоартрите) коленных и тазобедренных суставов. Структурно-модифицирующий эффект доказан при остеоартрозе тазобедренных суставов.

Таким образом, согласно результатам клинических исследований диацереин является перспективным препаратом для лечения различных форм остеоартроза. Препарат улучшает функции опорно-двигательного аппарата как в период активного приема, так и в период

последующего наблюдения за больными. В отношении уменьшения боли диацереин так же эффективен, как НПВП, но не вызывает побочных эффектов, характерных для НПВП. Большинство больных остеоартрозом относятся к старшей возрастной группе с высоким процентом коморбидных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых. Поэтому при лечении таких пациентов необходимо учитывать возможные осложнения. Обезболивающий и структурно-модифицирующий эффект препарата диацереин, его эффективность и безопасность способствуют повышению качества жизни пациентов с остеоартрозом.

### Заключение

**П**репарат диацереин, представляющий собой ацетилированную форму реина, характеризуется симптом-модифицирующими и структурно-модифицирующими свойствами. Механизм его действия связан с ингибированием синтеза и блокированием активности ИЛ-1. После приема внутрь диацереин быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта и полностью деацетилируется до реина. Прием препарата одновременно с пищей увеличивает биодоступность на 25%.

В клинических исследованиях продемонстрирована эффективность диацереина в отношении влияния на боль и функциональное состояние суставов. Клинический эффект препарата, проявляющийся уменьшением боли и улучшением функции суставов, развивается со второй – четвертой недели лечения и сохраняется после прекращения приема препарата в течение одного – трех месяцев. ☉

<sup>8</sup> Pelletier J.P., Yaron M., Haraoui B. et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group // *Arthritis. Rheum.* 2000. Vol. 43. № 10. P. 2339–2348.

<sup>9</sup> Dougados M., Nguyen M., Berdahl L. et al. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the chondromodulating effect of Diacerein in OA of the hip // *Arthritis Rheum.* 2001. Vol. 44. № 11. P. 2539–2547.

<sup>10</sup> Pavelka K., Trc T., Karpas K. et al. The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period // *Arthritis Rheum.* 2007. Vol. 56. № 12. P. 4055–4064.

<sup>11</sup> Louthrenoo W., Nilganuwong S., Aksaranugraha S. et al. The efficacy, safety and carry-over effect of diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, NSAID-controlled study // *Osteoarthritis Cartilage.* 2001. Vol. 15. № 6. P. 605–614.





# XIV

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ  
КОНФЕРЕНЦИЯ ПО РЕВМАТОЛОГИИ



## МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Санкт-Петербург, 18-19 сентября 2014 года  
Конгресс-центр гостиницы «Санкт-Петербург»

В рамках программы планируются пленарные и секционные заседания, спутниковые симпозиумы, круглые столы и клинические разборы.

Во время конференции будет проходить выставка достижений в области разработки лекарственных препаратов, диагностического оборудования и средств реабилитации.

В конференции примут участие около 500 специалистов из стационарных и амбулаторно-поликлинических медицинских учреждений различного профиля и научно-исследовательских медицинских учреждений, научных и клинических центров Санкт-Петербурга, Москвы и различных регионов Российской Федерации.

### ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Правительство Санкт-Петербурга
- Северо-западное отделение РАМН
- Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова
- НИИ Ревматологии им. В.А. Носовой РАМН
- Ассоциация ревматологов России
- Межрегиональная общественная организация «Человек и его здоровье»

### ТЕМАТИКА

- Эпидемиология ревматических заболеваний в Северо-Западном регионе Российской Федерации
- Новые методы диагностики ревматических заболеваний
- Современные подходы к терапии системных аутоиммунных заболеваний
- Актуальные проблемы кардиологии и кардиохирургии в ревматологии, ортопедии
- Актуальные вопросы диагностического и лечебного оборудования средств реабилитации
- Актуальные вопросы ревматологии в педиатрии
- Профилактика и социальные аспекты ревматических заболеваний
- Актуальные проблемы ортопедии в ревматологии
- Актуальные вопросы ревматологии в педиатрии
- Профилактика и социальные аспекты ревматических заболеваний



Организационный комитет конференции:

МОО «Человек и его здоровье»  
(812) 380-31-52, (812) 380-31-53

[www.congress-ph.ru](http://www.congress-ph.ru)

[ph@peterlink.ru](mailto:ph@peterlink.ru)



# Новые возможности терапии в реальной клинической практике

Современной стратегии ведения пациентов с ревматоидным артритом, направленной на достижение клинической ремиссии в сжатые сроки, был посвящен симпозиум компании AbbVie, состоявшийся в рамках II Евразийского конгресса ревматологов (Москва, 21 мая 2014 г.). На симпозиуме были рассмотрены основные положения рекомендаций EULAR-2013 и проекта национальных российских рекомендаций по ревматоидному артриту, а также возможность их применения в клинической практике. Были представлены данные немецкого регистра RABBIT о безопасности биологических препаратов, проанализированы результаты исследований эффективности и безопасности комбинированной терапии адалимумабом и метотрексатом.



Профессор  
Д.Е. Каратеев

В своем докладе заместитель директора ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой РАМН, д.м.н., профессор Дмитрий Евгеньевич КАРАТЕЕВ проанализировал последние рекомендации по лечению ревматоидного артрита Европейской антиревматической лиги (The European League Against Rheumatism – EULAR),

## Рекомендации EULAR-2013: возможности практического применения

разработанные в 2013 г., и возможности их применения в российской клинической практике.

Прежде всего докладчик отметил, что, как и в предыдущих, в новых рекомендациях (EULAR-2013) алгоритм ведения больных ревматоидным артритом (РА) основан на стратегии «лечение до достижения цели» (treat to target, T2T).

После постановки диагноза РА лечение заболевания с использованием базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) необходимо начинать как можно раньше. Это первая рекомендация. Она не вызывает сомнений.

Вторая рекомендация о том, что во всех случаях лечение должно быть направлено на достижение ремиссии или низкой активности РА, по мнению профессора Д.Е. Каратеева, требует более де-

тального рассмотрения: «Дело в том, что ремиссия и низкая активность – разные состояния и определяются по-разному. Данные многочисленных зарубежных исследований демонстрируют хорошие результаты лечения по принципу T2T. Как минимум достижение состояния ремиссии у половины больных ревматоидным артритом представляется вполне реалистичной задачей. Конечно, при условии, что терапия подобрана с учетом индивидуальных особенностей пациента». В стратегическом исследовании DREAM (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring remission induction cohort study) впервые в условиях реальной клинической практики применили принцип T2T у пациентов с ранним РА. Результаты оказались впечатляю-



## Сателлитный симпозиум компании AbbVie

щими: за два года терапии адалимумабом клинической ремиссии достигли 64% больных, а через три года – 59,8%. Эти показатели почти в два раза превысили данные, полученные у пациентов на фоне обычной терапии, причем весьма дорогостоящей (34,7 и 35% соответственно). Однако даже при активном лечении с применением биологической терапии достичь 100%-ной клинической ремиссии пока не удается.

Согласно предварительным данным Общероссийского регистра больных ревматоидным артритом, из 1826 больных РА клиническая ремиссия на момент включения в регистр отмечалась лишь у 0,5% пациентов, низкая активность – у 7,6%. Между тем анализ показателей активности заболевания у больных РА за последние полтора года демонстрирует снижение количества пациентов с выраженными функциональными нарушениями и рост числа больных, достигших клинической ремиссии, – с 0,5 до 5%, рост числа пациентов с низкой активностью – с 1,5 до 13,5%. «Суммарно около 19% пациентов на начало декабря 2013 г. находились в состоянии низкой активности заболевания и клинической ремиссии. Из этого можно сделать вывод: скорее всего мы можем рассчитывать на низкую активность болезни у подавляющего большинства пациентов. Клиническая ремиссия – это наша цель, но мы должны понимать, что у всех больных ее достичь не удастся», – констатировал докладчик. Третья рекомендация EULAR-2013 сводится к тому, что у пациентов с активным РА мониторинг эффективности терапии должен быть регулярным (каждые три месяца). По достижении цели мониторинг можно проводить реже (каждые 6–12 месяцев). Отличие от предыдущих рекомендаций состоит в том, что эффекта лечения

необходимо добиваться как можно быстрее. Если через три месяца терапии состояние не улучшается или через шесть месяцев цель лечения не достигнута (ремиссия/низкая активность), терапию следует изменить.

Метотрексат считается основным препаратом стратегии первой линии в лечении активного РА. В рекомендациях 2010 г. комбинированная терапия БПВП не рассматривалась. В рекомендациях EULAR-2013 сказано, что у пациентов, не получающих БПВП, необходимо применять монотерапию или комбинированную терапию стандартными БПВП.

Профессор Д.Е. Каратеев также обратил внимание на то, что в новых рекомендациях в качестве компонента стратегии лечения в первые шесть месяцев болезни рассматриваются низкие дозы глюкокортикостероидов (ГКС) в комбинации с одним или несколькими БПВП. Причем ГКС надо отменять как можно быстрее. «Мы не стремимся к массированному применению ГКС. Например, включение в схему лечения биологической терапии ингибиторов фактора некроза опухоли альфа демонстрирует хороший результат. Это подтверждают и данные нашего исследования эффективности адалимумаба у 100 больных активным ревматоидным артритом. Через две недели от начала терапии после первой инъекции адалимумаба низкой активности РА достигли 4% больных, а через восемь недель – 18%<sup>1</sup>», – отметил докладчик.

Проект национальных российских рекомендаций по ревматологии, в частности по ревматоидному артриту, возможно, наиболее приближен к практике российского здравоохранения. В нем, в частности, подробно описано, как и в каких случаях применять ГКС, как подбирать схему лечения

и с какой частотой проводить обследование.

В проекте российских рекомендаций нашел отражение еще один важный момент. При выборе терапии БПВП или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) следует учитывать длительность заболевания (менее шести месяцев – ранний РА, более шести месяцев – развернутая стадия) и наличие факторов неблагоприятного прогноза.

В рекомендациях EULAR-2013 приведено следующее утверждение: «Если при применении стратегии первой линии цель лечения не достигнута, то при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза следует использовать другую стратегию стандартными БПВП, а при наличии факторов неблагоприятного прогноза рассмотреть возможность назначения ГИБП». В качестве ГИБП предлагается использовать ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), а также абатацепт, тоцилизумаб, при особых показаниях ритуксимаб. В случае неэффективности ГИБП не исключено использование тофацитиниба.

Более подробную информацию для практических врачей предоставляет проект национальных российских рекомендаций по ревматоидному артриту. В проекте также рекомендуется применение ГИБП при недостаточной эффективности монотерапии метотрексатом или комбинированной терапии метотрексатом и другими БПВП, а в качестве препаратов выбора приведены ингибиторы ФНО-альфа. При недостаточной эффективности первого ингибитора ФНО-альфа целесообразно назначение ГИБП с иными механизмами действия, другого ингибитора ФНО-альфа либо метотрексата (у пациентов, не принимавших его). Например, в проекте отечественных рекомендаций

Ревматология

<sup>1</sup> Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л., Лучихина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность лечения адалимумабом больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: результаты Российского национального исследования // Терапевтический архив. 2012. Т. 84. № 8. С. 22–28.



сказано, каким пациентам и по какой схеме назначать ритуксимаб, как его разводить и вводить пациенту. Что касается нового препарата тофацитиниб, в клинических испытаниях он показал хорошую эффективность. Правда, отмечалось увеличение количества пациентов с инфекционными процессами. Тем не менее российские эксперты рекомендуют назначать тофацитиниб при РА умеренной и высокой активности после неадекватного ответа на БПВП, включая метотрексат и ингибиторы ФНО-альфа.

Согласно данным Общероссийского регистра больных ревматоидным артритом, анализ использования основных классов антиревматических препаратов в динамике за последние полтора года демонстрирует тенденцию к росту числа пациентов, получающих терапию ГИБП, – с 14,5 (декабрь 2012 г.) до 20,1%

(март 2014 г.), а также к снижению числа пациентов, принимающих ГКС, – с 60,6 до 57,6%. Что касается выбора ГИБП, 59% больных РА из числа получавших когда-либо ГИБП применяют ингибиторы ФНО-альфа, 21% – ритуксимаб, 12% – абатацепт и 8% – тоцилизумаб.

В соответствии с рекомендациями EULAR-2013 у пациентов, находящихся в состоянии ремиссии после отмены ГКС, можно прекратить лечение ГИБП и снизить стандартную дозу БПВП. Кроме того, при выборе терапии необходимо оценивать выраженность деструкции суставов.

«Отечественные национальные рекомендации также содержат положения об отмене ГИБП, но не конкретизируют, как снижать дозы и отменять терапию. Однако результаты многочисленных исследований последних лет показывают, что это возможно», – отметил

докладчик. В качестве примера он привел данные исследования OPTIMA (Optimizing Treatment in Rheumatoid Arthritis), демонстрирующие, что у большинства пациентов с ранним РА при ранней индукции ремиссии ее можно сохранить после отмены биологической терапии. Конечно, при условии, что терапия включала комбинацию адалимумаба и метотрексата<sup>2</sup>.

Завершая выступление, профессор Д.Е. Каратеев подчеркнул, что лечение больных РА должно проводиться врачами-ревматологами с привлечением специалистов других медицинских специальностей и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента. Это пожелание также было учтено при подготовке проекта национальных российских рекомендаций по ревматологии и РА. По мнению докладчика, этот проект должен быть внимательно изучен ревматологами.



Д-р  
К. Баралиакос

**А**спектам безопасности терапии РА генно-инженерными биологическими препаратами в клинической практике был посвящен доклад консультанта ревматологического центра Рурского университета (Германия), доктора Ксенофона БАРАЛИАКОСА (Xenophon BARALIAKOS). Докладчик, ос-

### Терапия ревматоидного артрита в реальной клинической практике: уроки регистра RABBIT

новываясь на данных немецкого регистра биологических препаратов RABBIT (Rheumatoid Arthritis Observation of Biologic Therapy), проанализировал влияние ГИБП на частоту развития инфекций, сердечной недостаточности, лимфомы, смертности у больных РА. Именно в регистре RABBIT аккумулируются сведения о профиле безопасности биологического препарата, применяемого в реальной клинической практике. Причем это, как правило, сравнительный анализ между группой, получающей ГИБП, и группой контроля, не использующей терапию биологическими препаратами. В регистр стараются включать сведения о пациентах с РА на ранних стадиях. Это позволяет получать объективные данные о положительном или

нежелательном воздействии препаратов.

В мировой популяции сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующие позиции среди причин, приводящих к летальному исходу. Как заметил д-р К. Баралиакос, подобная тенденция прослеживается и среди больных РА. Согласно данным регистра RABBIT, поздняя диагностика заболевания, несвоевременно назначенное лечение, а также мужской пол становятся факторами риска развития сердечной недостаточности и смертности у больных РА. Свой вклад в повышение сердечно-сосудистой заболеваемости и риска летального исхода вносит длительное применение высоких доз ГКС (> 10 мг). «Данные нашего регистра показывают, что применение ГКС при активной

<sup>2</sup> Smolen J.S., Fleischmann R., Emery P. et al. The OPTIMA study of methotrexate and adalimumab: 78-week outcomes in early rheumatoid arthritis patients based on achieving a low DAS28 target after 26 weeks. London, UK, EULAR, 2011. Abstr. THU0243.



## Сателлитный симпозиум компании AbbVie

форме РА связано с повышением смертности. И на фоне терапии ГКС этот показатель выше, чем на фоне терапии антагонистами ФНО-альфа. Следовательно, мы можем снизить летальность, назначая антагонисты ФНО-альфа пациентам, отвечающим на терапию данными препаратами, и ограничивая применение ГКС», – пояснил докладчик.

Особую настороженность при назначении антагонистов ФНО-альфа вызывает риск развития злокачественных новообразований. По мнению д-ра К. Баралиакоса, данные литературы о развитии лимфомы на фоне терапии анти-ФНО-альфа весьма противоречивы. Между тем анализ сведений регистра RABBIT демонстрирует отсутствие статистически достоверных различий между применением БПВП, анти-ФНО-альфа и других ГИБП и повышением риска развития рака у больных РА ( $p = 0,06$ ). Очень важным с точки зрения безопасности антагонистов ФНО-альфа в отношении риска развития онкологических заболеваний считается своевременное назначение этих препаратов тем больным, которые в них нуждаются. «Как

показывают данные регистра, откладывая назначение антагонистов ФНО-альфа более чем на семь лет, мы способствуем увеличению риска возникновения онкологических заболеваний. Но назначая анти-ФНО-альфа в первые семь лет заболевания, мы можем реиндуцировать риск онкологических изменений», – констатировал д-р К. Баралиакос.

С точки зрения безопасности лечения антагонистами ФНО-альфа особое клиническое значение имеет развитие инфекций. По данным регистра RABBIT, к факторам риска развития инфекций относятся пожилой возраст ( $> 60$  лет) и наличие сопутствующих заболеваний. Максимально опасен прием больших доз ГКС при высокой активности РА. Между тем назначение пожилым пациентам с РА терапии антагонистами ФНО-альфа позволяет сократить дозу ГКС, а значит, снизить риск развития инфекций.

Согласно данным регистра, в целом летальность у больных РА составляет 14,8 на 1000 пациенто-лет (всего 31 378 пациенто-лет). Докладчик подчеркнул, что летальность связана прежде всего с высокой активностью заболева-

ния и использованием высоких доз ГКС. Применение антагонистов ФНО-альфа позволяет уменьшить дозу ГКС, снизить частоту сердечно-сосудистых заболеваний и в конечном итоге риск смерти. Данные о влиянии биологической терапии на организм беременных пациенток с РА в немецком регистре RABBIT отсутствуют, поскольку в Германии действует запрет на применение ГИБП у женщин с РА в период беременности.

В заключение д-р К. Баралиакос затронул проблему сохранения ремиссии после отмены биологической терапии. Как правило, при длительно текущем РА отмена ГИБП сопряжена с вероятностью утраты клинической ремиссии у большинства пациентов. Однако последние данные регистра RABBIT свидетельствуют о том, что сохранение эффекта в течение 12 месяцев было выше у пациентов, не получавших антагонисты ФНО-альфа до включения в регистр. Вероятно, дальнейшие исследования позволят определить стратегические подходы к длительному сохранению ремиссии после отмены не только биологических препаратов, но и других лекарственных средств у пациентов с РА.

### Ремиссия после отмены ГИБП: миф или реальность?

**З**аведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, академик РАМН, д.м.н., профессор Вадим Иванович МАЗУРОВ подробно рассмотрел возможности длительного поддержания ремиссии у больных РА после отмены биологической терапии.

Как известно, современная стратегия предусматривает лечение РА до достижения цели, а значит, до достижения состояния стой-

кой ремиссии. По словам академика РАМН В.И. Мазурова, в клинической практике достичь цели, особенно при раннем РА, позволяет терапия ингибиторами ФНО-альфа. Это подтверждают данные многочисленных исследований, согласно которым использование адалимумаба, инфликсимаба, этанерцепта при неэффективности метотрексата способствует поддержанию ремиссии более чем у половины пациентов в течение года после отмены препаратов<sup>3</sup>.

В наибольшей степени длительному контролю над заболеванием



Профессор  
В.И. Мазуров

способствует комбинированная терапия ГИБП и метотрексата. Кроме того, подобная терапия

<sup>3</sup> Tanaka Y., Hirata S., Saleem B., Emery P. Discontinuation of biologics in patients with rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. 2013. Vol. 31. № 4. Suppl. 78. P. S22–27.



позволяет изменить тактику ведения пациентов с последующим переводом их с комбинации «ГИБП + метотрексат» на монотерапию метотрексатом по достижении ремиссии.

В исследовании OPTIMA пациенты с ранним РА, достигшие после 26-недельной комбинированной терапии «адалимумаб + метотрексат» низкой активности РА, были рандомизированы на две группы. Пациенты первой группы продолжили терапию адалимумабом и метотрексатом еще 52 недели. У пациентов второй группы отменили прием адалимумаба, и они продолжили терапию метотрексатом в течение того же срока. Пациенты обеих групп продемонстрировали хорошие показатели по поддержанию клинической ремиссии: в группе терапии адалимумабом в сочетании с метотрексатом 86% сохраняли ремиссию по критериям DAS28 ( $DAS \leq 2,6$ ), в группе монотерапии метотрексатом – 66%<sup>4</sup>.

Вместе с тем при сравнении данных в группах в течение всего исследования (78 недель) оказалось, что более высокие результаты продемонстрировали пациенты группы комбинированной терапии (адалимумаб + метотрексат) по сравнению с пациентами группы метотрексата и плацебо – 77 и 60% с показателем ACR70 ( $p=0,006$ ), 86 и 66% с показателем DAS28  $< 2,6$  ( $p=0,002$ )<sup>2</sup>. В целом исследование OPTIMA показало, что при ранней индукции ремиссии с использованием адалимумаба и метотрексата ремиссию

можно поддерживать и после отмены биологической терапии при раннем РА.

Можно ли сохранить ремиссию после отмены ГИБП при длительно текущем РА?

Как отметил академик РАМН В.И. Мазуров, результаты исследований ADMIRE, HONOR, DOSERA демонстрируют, что отмена биологической терапии у больных с длительно текущим РА в большей степени, чем у пациентов с ранним РА, сопряжена с вероятностью утраты клинической ремиссии<sup>5-7</sup>.

Накопленный клинический опыт свидетельствует об эффективности терапии ингибиторами ФНО-альфа в достижении клинической ремиссии у больных с ранним и длительно текущим РА при адекватном и своевременном назначении этих препаратов. Так, по словам профессора В.И. Мазурова, результаты собственных исследований продемонстрировали, что при раннем назначении биологических препаратов достижение ремиссии больными РА по показателю DAS28 ( $\leq 2,6$  балла) отмечалось уже к 12-й неделе лечения, особенно в группах адалимумаба и этанерцепта. «Однако реальная клиническая практика свидетельствует о том, что, если генно-инженерный препарат отменяется, не исключено нарастание активности процесса, правда, не достигается показатель высокой активности», – уточнил докладчик. В качестве примера он привел данные исследования эффективности комбинирован-

ной терапии инфликсимабом и метотрексатом у 129 больных РА с длительностью заболевания около 9,8 года.

Во время динамического наблюдения на фоне первоначального снижения активности заболевания наблюдался период повышения показателей активности (DAS28 – 5,1 балла, скорость оседания эритроцитов – 34,8 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) – 25 мг/л) между 48-й и 94-й неделей лечения. В этот период терапия инфликсимабом не проводилась, что и способствовало нарастанию активности РА.

Академик РАМН В.И. Мазуров, основываясь на данных СЗГМУ им. И.И. Мечникова, проанализировал частоту побочных эффектов у больных РА, получавших биологическую терапию. Самая высокая частота нежелательных явлений (НЯ) в виде вирусных инфекций (20 случаев) и инфекций мочевых путей (12 случаев) наблюдалась в группе инфликсимаба. Причем на фоне терапии инфликсимабом регистрировалось наибольшее число случаев неэффективности препарата и его отмены. Значительно меньше случаев НЯ продемонстрировал адалимумаб. Его применение не сопровождалось серьезными побочными эффектами, которые потребовали бы отмены терапии.

Резюмируя сказанное, академик РАМН В.И. Мазуров подчеркнул: «На сегодняшний день имеются реальные возможности в отношении поддержания клинической ремиссии после отмены ген-

<sup>4</sup> Kavanaugh A.E.P., Fleischmann R., van Vollenhoven R.F. et al. Withdrawal of adalimumab in early rheumatoid arthritis patients who attained stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate: results of a phase 4, double-blind, placebo-controlled trial // Arthritis Rheum. 2011. Vol. 63. Suppl. 10. Abstr. 1699.

<sup>5</sup> Chatzidionysiou K., Turesson C., Telemann A. et al. A multicenter, randomized, controlled, open-label pilot study of the feasibility of discontinuation of adalimumab in rheumatoid arthritis patients in stable clinical remission // Arthritis Rheum. 2012. Vol. 64. Suppl. 10. Abstr. 776.

<sup>6</sup> Tanaka Y., Hirata S., Fukuyo S. et al. Discontinuation of adalimumab without functional and radiographic damage progression after achieving sustained remission in patients with rheumatoid arthritis (the HONOR study): 1-year results // Arthritis Rheum. 2012. Vol. 64. Suppl. 10. Abstr. 771.

<sup>7</sup> Van Vollenhoven R.F., Ostergaard M., Leirisalo-Repo M. et al. In rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity on methotrexate plus etanercept, continuation of etanercept 50 mg weekly or 25 mg weekly are both clinically superior to discontinuation: Results from a randomized, 3-armed, double-blind clinical trial // Arthritis Rheum. 2012. Vol. 64. Suppl. 10. Abstr. L10.



## Сателлитный симпозиум компании AbbVie

но-инженерной терапии. Прежде всего это ранний ревматоидный артрит, своевременное начало и адекватное лечение раннего

ревматоидного артрита с применением генно-инженерной терапии в комбинации с метотрексатом. Это те две составляющие,

которые и определяют возможность поддержания ремиссии после отмены генно-инженерной терапии».

### Новые подходы к комбинированной терапии ревматоидного артрита

**П**рофессор кафедры ревматологии факультета послевузовского профессионального образования врачей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Наталья Владимировна ЧИЧАСОВА акцентировала внимание участников симпозиума на эффективности и безопасности комбинированной терапии ингибиторами ФНО-альфа и метотрексатом с учетом подбора наиболее оптимальных доз последнего. «Как известно, комбинация с метотрексатом увеличивает эффективность всех ингибиторов ФНО-альфа. Согласно данным шведского регистра SCQMRA, которые базируются на анализе 2384 пациентов, добавление к терапии метотрексата снижает риск отмены ингибиторов ФНО-альфа», – отметила она. Более высокая эффективность комбинированной терапии может быть обусловлена потенциальной иммуногенностью ряда генно-инженерных препаратов, которая зависит от дозы и способа применения лекарственного средства, метода его введения, а также от совокупности клинических факторов, связанных с заболеванием пациента. Доказано, что у больных РА, получающих комбинацию «адалимумаб + метотрексат», антитела к ингибитору ФНО-альфа образуются реже, чем у пациентов на фоне монотерапии адалимумабом ( $p = 0,003$ ).

Способность ингибиторов ФНО-альфа индуцировать нежелательный иммунный ответ с образованием антител различна. В наибольшей степени это характерно для инфликсимаба как химерного антитела к ФНО-альфа. Препарат адалимумаб (Хумира) – полностью человеческое рекомбинантное моноклональное антитело к ФНО-альфа – характеризуется более низкой иммуногенностью, которая в комбинации с метотрексатом может составлять 1%.

При хронических иммуновоспалительных заболеваниях иммуногенные эффекты ГИБП ассоциируются с изменением фармакокинетики и уменьшением сывороточной концентрации лекарственных средств данной группы<sup>8</sup>.

Как предотвратить снижение терапевтической эффективности ГИБП, связанное с образованием антител?

Можно увеличить разовую дозу препарата либо кратность введения. Однако, как показывают результаты исследования, увеличение дозы или кратности введения ингибиторов ФНО-альфа не всегда способствует повышению эффективности, но может приводить к увеличению риска возникновения побочных эффектов<sup>9</sup>. «Мы понимаем, что любой ингибитор ФНО-альфа, в большей степени это относится к химерным препаратам, может индуци-



Профессор  
Н.В. Чичасова

ровать у пациента нежелательный иммунный ответ с образованием антител. И это сопровождается ухудшением клинического ответа, увеличением частоты отмены терапии и нарастанием реакций гиперчувствительности к данному препарату», – констатировала профессор Н.В. Чичасова.

Далее докладчик подробно рассмотрела возможности повышения эффективности комбинированной терапии «ГИБП + метотрексат» с помощью оптимизации дозы последнего. Профессор Н.В. Чичасова ознакомила участников симпозиума с результатами исследования CONCERTO<sup>10</sup>.

В двойном слепом 26-недельном исследовании III фазы в параллельных группах участвовали 395 больных РА, ранее не получавших метотрексат, с длительностью заболевания менее года. Критерии включения: мужчины и женщины  $\geq 18$  лет, диагноз РА по диагностическим крите-

<sup>8</sup> Radstake T.R., Svenson M., Eijsbouts A.M. et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68. № 11. P. 1739–1745.

<sup>9</sup> Combe B. Impact of dosing on treatment with TNF inhibitors: managing dose adjustment // Clin. Exp. Rheumatol. 2010. Vol. 28. № 3. Suppl. 59. P. S13–17.

<sup>10</sup> Burmester G.R., Kivitz A.J., Kupper H. et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial // Ann. Rheum. Dis. 2014. 18 Feb (EPub).



риям 1987 г. или 2010 г., DAS28 (СРБ)  $\geq 3,2$ , длительность заболевания менее года, наличие хотя бы одного из следующих критериев – одной и более эрозии, положительного ревматоидного фактора, положительного анти-ССР (антитела к циклическому цитруллинированному пептиду). Первичные конечные точки: доля пациентов, достигших низкой активности заболевания по DAS28(СРБ)  $< 3,2$  балла на 26-й неделе в каждой группе. Вторичные конечные точки: клинический ответ по критериям ACR 20/50/70/90/100, динамика рентгенологических изменений по общему счету Шарпа, доля больных без рентгенологического прогрессирования, возможность достижения ремиссии по DAS28, динамика HAQ-DI, доля пациентов, которые демонстрировали минимальное клинически значимое улучшение функции по индексу HAQ-DI.

Все участники ( $n = 395$ ) на протяжении исследования получали адалимумаб в дозе 40 мг один раз в две недели. Они были разделены на четыре группы. Первая группа ( $n = 98$ ) получала адалимумаб + метотрексат в дозе 2,5 мг/нед, вторая ( $n = 100$ ) – адалимумаб + метотрексат в дозе 5 мг/нед, третья ( $n = 99$ ) – адалимумаб + метотрексат в дозе 10 мг/нед, четвертая ( $n = 98$ ) – адалимумаб + метотрексат в дозе 20 мг/нед (дозу метотрексата увеличивали постепенно с 10 мг/нед на 2,5 мг до достижения дозы 20 мг/нед). Пациенты демонстрировали высокую приверженность лечению: к концу исследования терапия была отменена лишь у 10% из них. У выбывших пациентов дозозависимых тенденций не отмечалось.

Согласно данным исследования, к 26-й неделе низкой активности заболевания по DAS28 на фоне предложенной комбинированной терапии достигли 42,9% пациен-

тов первой группы, 44% пациентов второй, 56,6% третьей и 60,2% четвертой группы. Статистически достоверная разница ( $p = 0,005$ ) отмечалась между первыми двумя группами, принимавшими адалимумаб (40 мг два раза в неделю) в сочетании с метотрексатом в дозе 2,5 и 5 мг/нед, и пациентами четвертой группы, принимавшими адалимумаб и метотрексат в дозе 20 мг/нед. При этом достоверная тенденция была зарегистрирована уже на 12-й неделе и сохранялась до конца исследования. «Большинство пациентов достигли не только низкой активности заболевания, но и клинической ремиссии по DAS28 и CDAI на более высоких дозах метотрексата. Статистические различия отмечались между субклиническими и высокими дозами препарата. Между использованием доз препарата 10 и 20 мг один раз в неделю достоверной разницы не выявлено», – уточнила докладчик.

Интересные данные были получены при изучении изменения фармакокинетики препаратов в разных группах. Показано, что истинная концентрация адалимумаба в равновесном состоянии менялась в зависимости от дозы метотрексата: доза адалимумаба увеличивалась одновременно с увеличением дозы метотрексата в диапазоне от 2,5 до 10 мг. Однако она не различалась в группах метотрексата 10 мг и метотрексата 20 мг. Более высокая иммуногенность отмечалась на фоне приема более низких доз метотрексата: количество больных с антителами к адалимумабу было почти в два раза выше в первых двух группах (21,4 и 13%) по сравнению с пациентами третьей и четвертой групп (6,12%).

Доля пациентов без рентгенологического прогрессирования была высокой во всех группах и достоверно не различалась (изменение mTSS от начала ис-

следования до 26-й недели  $\leq 0,5$ ). Это объясняется способностью адалимумаба тормозить прогрессирование структурных нарушений в суставах. В то же время увеличение дозы метотрексата достоверно связано с увеличением доли пациентов, достигших комплексного контроля заболевания (Comprehensive Disease Control – CDC). Примерно треть пациентов из четвертой группы (адалимумаб + метотрексат 20 мг) достигли CDC по показателю низкой активности заболевания по сравнению с 20% больных из первых трех групп. 26,5% пациентов четвертой группы (адалимумаб + метотрексат 20 мг) достигли CDC по параметру клинической ремиссии по сравнению с 15% пациентов из групп более низких доз метотрексата.

Значительное улучшение HAQ-DI у исследованных пациентов отмечалось от начала исследования до четвертой недели и поддерживалось до его окончания<sup>11</sup>. Улучшение функций, как и улучшение по оценке общей активности заболевания, которое наступало к восьмой неделе и поддерживалось в течение всего последующего срока исследования, не зависело от дозы метотрексата, в чем, безусловно, заслуга адалимумаба. Не зависела от дозы метотрексата и динамика ментальной (MCS) и физической (PCS) составляющей опросника SF-36 по оценке качества жизни, как и качество сна (опросник MOS-SS): улучшение сна отмечалось у всех пациентов начиная с восьмой недели и поддерживалось до 26-й недели исследования. В ходе исследования было показано, что увеличение дозы метотрексата не приводит к росту частоты нежелательных явлений, за исключением нетяжелых инфекций. Это подтвердили и лабораторные данные, согласно которым отличий в динамике показателей

<sup>11</sup> R.M. Fleischmann, Kivitz A., van Vollenhoven R.F. et al. No differences in patient-reported outcomes by methotrexate dose among early rheumatoid arthritis patients treated concomitantly with adalimumab: results from the CONCERTO trial. Sat0006, EULAR 2013.







гематокрита, количества тромбоцитов, активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы от исходного уровня к 26-й неделе в группах зарегистрировано не было.

Таким образом, в исследовании CONCERTO продемонстрирован статистически значимый тренд повышения эффективности терапии пропорционально увеличению дозы метотрексата с 2,5 до 20 мг в неделю в комбинации с адалимумабом у пациентов с ранним РА. Сывороточная активность адалимумаба была выше в группах метотрексата 10 и 20 мг. Следует отметить, что при применении метотрексата в дозах 10 и 20 мг/нед отмечались сходные данные в отношении рентгенологического ответа и функциональной активности через 26 недель лечения. Частота нетяжелых инфекций регистрировалась чаще при высоких дозах метотрексата. В целом соотношение «риск/польза» при приеме метотрексата в дозах 10 и 20 мг/нед в комби-

нации с адалимумабом позволяет предположить, что стартовая доза метотрексата 10 мг/нед адекватна.

Целью другого двойного слепого рандомизированного исследования в параллельных группах MUSICA стала оценка влияния дозы метотрексата на исход заболевания и ультразвуковую динамику у больных тяжелым и среднетяжелым РА с предшествующей неэффективностью БПВП, получавших комбинацию адалимумаба и метотрексата<sup>12</sup>.

В исследовании участвовали 309 пациентов, не ответивших на терапию метотрексатом. Их разделили на две группы. Пациенты первой группы (n = 154) получали адалимумаб в дозе 40 мг два раза в неделю в комбинации с метотрексатом в дозе 20 мг один раз в неделю, больные второй группы (n = 155) – адалимумаб (40 мг два раза в неделю) и метотрексат в дозе 7,5 мг/нед. Как показали результаты исследования, достоверная разница в группах была

достигнута только по такому показателю, как число припухших суставов ( $9,6 \pm 12,8$  против  $7,7 \pm 10,5$ ;  $p = 0,028$ ), а также по оценке активности заболевания врачом ( $23,7 \pm 21,3$  против  $19 \pm 17,4$ ;  $p = 0,035$ ). По ACR 20/50/70, HAQ, оценке боли пациентом, синовиальной гипертрофии, синовиальной васкуляризации, эрозий кости достоверная разница не отмечалась.

Редкие нежелательные явления были связаны с применением метотрексата. «Частота некоторых нежелательных явлений, таких как инфекции и выпадение волос, нарастала по мере увеличения дозы метотрексата. Поэтому идея использования минимально эффективных доз метотрексата в комбинации с адалимумабом у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ревматоидным артритом, не ответивших на терапию метотрексатом, имеет право на существование», – подчеркнула профессор Н.В. Чичасова в заключение.

### Заключение

**Ш**ирокое внедрение рекомендаций EULAR-2013, нашедшее отражение в проекте национальных российских рекомендаций по ревматоидному артриту, в клиническую практику призвано улучшить результаты терапии РА и в целом его прогноз.

Согласно рекомендациям EULAR-2013 в случае неэффективности традиционных БПВП через три – шесть месяцев лечения следует назначать ГИБП. Препаратами выбора являются ингибиторы ФНО-альфа в комбинации с метотрексатом.

Данные немецкого регистра RABBIT показывают, что применение ингибиторов ФНО-альфа в первые семь лет заболевания

способствует реиндукции риска онкологических изменений, а своевременное назначение ингибиторов ФНО-альфа при активном РА позволяет уменьшить дозу ГКС, а следовательно, частоту сердечно-сосудистых заболеваний и летальных исходов.

Основной задачей являются достижение клинической ремиссии и возможность ее сохранения даже после отмены биологической терапии. Данные исследования OPTIMA демонстрируют, что у большинства пациентов с ранним РА при ранней индукции ремиссии клиническую ремиссию можно сохранить и после отмены биологической терапии. Конечно, если терапия включала адалимумаб и метотрексат.

Иммуногенность ряда ингибиторов ФНО-альфа может стать причиной снижения их терапевтической эффективности.

Результаты исследования CONCERTO показывают, что назначение больным ранним РА адалимумаба в дозе 40 мг два раза в неделю в комбинации с метотрексатом в дозе 10–20 мг один раз в неделю способствует повышению эффективности терапии и достижению низкой активности/ремиссии у большинства пациентов.

Согласно данным исследования MUSICA, применение комбинации адалимумаба в дозе 40 мг два раза в неделю с более низкими дозами метотрексата (7,5 мг/нед) позволяет достичь хороших результатов терапии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым РА, не ответивших на терапию метотрексатом. ☺

<sup>12</sup> Kaeley G.S., Evangelisto A.M., Nishio M.J. et al. Impact of methotrexate dose reduction upon initiation of adalimumab on clinical and ultrasonographic parameters in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis // Rheumatology. 2014. Abstr. Vol. 53. Suppl. 1. P. i86–i87.



# МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ «Человек и его здоровье»

## ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ II ПОЛУГОДИЕ 2014 ГОДА

### 5-6 СЕНТЯБРЯ

**ESOR** (European School of Radiology)  
Galen Advanced Course  
Москва,  
«Radisson SAS Slavyanskaya»

---

### 16-19 СЕНТЯБРЯ

**X Юбилейный Всероссийский  
съезд травматологов-ортопедов**  
Москва,  
16 сентября Театр Российской армии МО РФ  
17-19 сентября здание правительства Москвы

---

### 18-19 СЕНТЯБРЯ

XIV Северо-западная научно-практическая  
конференция «**Междисциплинарный подход  
в диагностике и лечении ревматических  
заболеваний**»  
Санкт-Петербург,  
гостиница «Санкт-Петербург»

---

### 25-26 СЕНТЯБРЯ

Научно-практическая конференция  
с международным участием  
«**Дети и ВИЧ: проблемы и перспективы**»  
Санкт-Петербург,  
отель «Краун Плаза Аэропорт»

---

### 30 СЕНТЯБРЯ – 1 ОКТЯБРЯ

Всероссийская научно-практическая  
конференция с международным участием  
«**Давиденковские чтения**»  
Санкт-Петербург,  
отель «Парк Инн Пулковская»

---

### 3-4 ОКТЯБРЯ

IV Международная конференция  
«**Фундаментальные и прикладные аспекты  
восстановления сознания после травмы мозга:  
междисциплинарный подход**»  
Санкт-Петербург,  
отель «Краун Плаза Аэропорт»

---

### 17-18 ОКТЯБРЯ

Всероссийский ежегодный конгресс  
«**Инфекционные болезни у детей:  
диагностика, лечение и профилактика**»  
Санкт-Петербург,  
отель «Парк Инн Пулковская»

---

### 23-24 ОКТЯБРЯ

XIX Российский национальный конгресс  
«**Человек и его здоровье**»  
(ортопедия – протезирование – реабилитация)

---

Санкт-Петербург,  
отель «Парк Инн Пулковская»

---

### 30 ОКТЯБРЯ – 1 НОЯБРЯ

VIII Российская научно-практическая  
конференция с международным участием  
«**Санкт-Петербургские дерматологические чтения**»

---

Санкт-Петербург,  
отель «Парк Инн Пулковская»

---

### 6-8 НОЯБРЯ

**Конгресс Российской ассоциации радиологов**  
Международная научно-практическая конференция  
«**Торакальная радиология**»

---

Москва,  
«Radisson SAS Slavyanskaya»

---

### 20-21 НОЯБРЯ

Международная научно-практическая конференция  
«**Эндовидеохирургия в условиях многопрофильного  
стационара**». Посвящается 20-летию Городского центра  
эндовидеохирургии Елизаветинской больницы

---

Санкт-Петербург,  
отель «Парк Инн Пулковская»

---

### 22-30 НОЯБРЯ

Коллективная поездка  
Всероссийской гильдии протезистов-ортопедов  
на азиатский конгресс по ортопедии **APOSM 2014**

---

Тайпей, Тайвань

---

### 11-12 ДЕКАБРЯ

Научно-практическая конференция  
«**Нерешенные вопросы этиотропной  
терапии актуальных инфекций**»

---

Санкт-Петербург,  
гостиница «Санкт-Петербург»

---

В рамках мероприятий проходят тематические выставки. Приглашаем компании к участию

# 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 РФ, 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.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,  
Союз реабилитологов России, Российская ассоциация по спортивной медицине и реабилитации больных и инвалидов  
при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Федерального медико-биологического агентства,  
Клуба инвесторов фармацевтической и медицинской промышленности



## XII Международный конгресс «РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ» ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ

### Основные направления работы конгресса

- Развитие системы медицинской помощи, организационно-методические основы разработки и внедрения инновационных технологий в медицинскую реабилитацию
- Применение клеточных и биотехнологий в медицинской реабилитации
- Использование виртуальной реальности в медицинской реабилитации
- Нормативно-правовое регулирование медицинской помощи по медицинской реабилитации
- Актуальные вопросы кардиореабилитации
- Медицинская реабилитация лиц с заболеваниями печени и желудочно-кишечного тракта
- Современные технологии медицинской реабилитации при гинекологических и урологических заболеваниях
- Мультидисциплинарный подход в реабилитации онкологических больных
- Актуальные вопросы медицинской реабилитации детей и подростков
- Подготовка кадров для совершенствования системы оказания медицинской помощи по медицинской реабилитации
- Презентация новых медицинских технологий медицинской реабилитации

### Оргкомитет конгресса

E-mail: [expo.ieu@gmail.com](mailto:expo.ieu@gmail.com)

Тел: (495) 617-36-43/44; (499) 758-36-44/43

Тел./факс: (495) 617-36-44; (499) 758-36-79

Технический организатор:



г. Москва

**25-26 сентября  
2014 года**

Место проведения конгресса: **Москва,**  
**здание мэрии г. Москвы (ул. Новый Арбат, 36)**  
Проезд до ст. метро «Арбатская»,  
«Смоленская», «Краснопресненская»

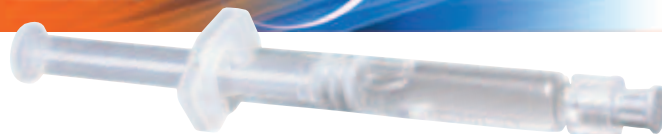
# Новый препарат!



Гиалуронат натрия 2%

## Восстановление функций сухожильно-мышечного аппарата

- Вязкоэластичный раствор гиалуроната натрия для околосухожильного введения и введения во влагалище сухожилия
- Улучшение вязкоэластичных свойств синовиальной жидкости, восстановление ее смазывающих и ударопоглощающих свойств
- Сочетание высококонцентрированной гиалуроновой кислоты (НА) и маннитола для более длительного эффекта



Реклама

 TRV CHEMEDICA

ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ В РОССИИ:  
Представительство ТРБ Кемедика Интернешнл С.А.  
107065, Москва, Алтайская ул., д.5, тел.: (495) 210-9827  
РУ № РЗН 2013/579 от 20.05.2013

Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией