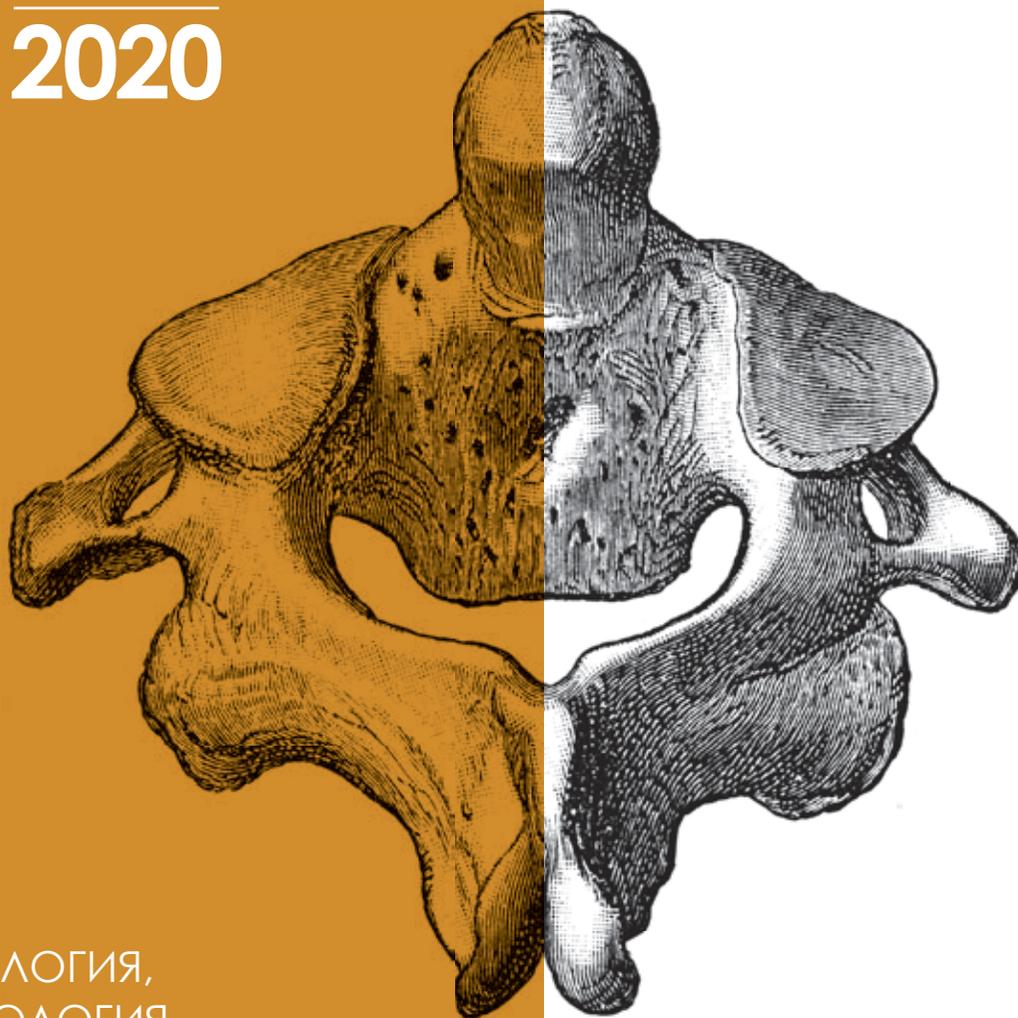


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я  
**ФАРМАКО**

**ТЕРАПИЯ**

№ **13** **ТОМ 16**  
**2020**



РЕВМАТОЛОГИЯ,  
 ТРАВМАТОЛОГИЯ  
 И ОРТОПЕДИЯ №2

Выбор миорелаксанта  
 при болевом синдроме

16

Уратснижающая терапия  
 у пациентов со сниженной  
 функцией почек

24

Пиаскледин 300:  
 влияние на метаболизм  
 хряща, синовии  
 и субхондральной кости

42



umedp.ru

Свежие выпуски  
 и архив журнала

# Аденурик®

фебуксостат

< 360  
мкмоль/л

Сывороточную концентрацию  
мочевой кислоты следует  
поддерживать на уровне  
ниже 6 мг/дл (360 мкмоль/л)  
на протяжении всей жизни<sup>1</sup>



#### Не рекомендуется

Лечение пациентов с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью препаратом Аденурик® не рекомендуется.<sup>2</sup>

1. Richette, P., et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1–14 [Epub ahead of print].  
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденурик® ЛП-003746-130120.

**Сокращенная информация по применению препарата Аденурик®.** Фармакодинамика: в результате селективного ингибирования фебуксостатом ксантиноксидазы (окисленной и восстановленной форм) происходит снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. **Показания к применению:** Хроническая гиперурикемия при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч., в анамнезе). Лечение и профилактика гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитостатической химиотерапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (только для дозировки 120 мг). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (класс С по шкале Чайлд-Пью (10–15 баллов)); почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина <30 мл/мин); детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. **С осторожностью:** печеночная недостаточность средней степени тяжести класс В по шкале Чайлд-Пью (7–9 баллов); аллергические реакции в анамнезе; ишемическая болезнь сердца; застойная сердечная недостаточность; заболевания щитовидной железой; одновременное применение с меркаптопурином/азатиоприном; состояния после трансплантации органов; синдром Леша-Нихана. **Побочное действие:** Наиболее частыми побочными эффектами у пациентов с подагрой при применении фебуксостата являлись: приступ подагры, нарушение функции печени, диарея, тошнота, головная боль, кожная сыпь и отеки. **Особые указания:** Применение препарата Аденурик® не рекомендуется у пациентов с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью. Начало применения препарата Аденурик® может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из тканевых депо и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Применение препарата Аденурик® следует начинать только после купирования острого приступа подагры. Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.

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

Реклама





| Артроскопическая хирургия | Спортивная медицина | Реабилитация |

## VI Международный конгресс АСТАОР

10–11 сентября 2020

Москва, РОССИЯ



| Arthroscopic surgery | Sports medicine | Rehabilitation |

## VI International ASTAOR Congress

September 10–11, 2020

Moscow, RUSSIA

реклама



### Научные темы

#### ▶ ПЛЕЧЕВОЙ СУСТАВ

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

#### ▶ ТАЗОБЕДРЕННЫЙ СУСТАВ

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



#### ▶ КОЛЕННЫЙ СУСТАВ

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



#### ▶ ГОЛЕНОСТОПНЫЙ СУСТАВ

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

#### ▶ ВСЕ ВОКРУГ ХРЯЩА

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

#### ▶ РЕАБИЛИТАЦИЯ

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



#### ▶ КУРС МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР

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



#### ▶ МАСТЕР-КЛАССЫ И ЖИВАЯ ХИРУРГИЯ

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



#### ▶ КОНКУРС СТЕНДОВЫХ ДОКЛАДОВ

#### ▶ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА

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



### Контакты

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

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

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

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

### Место проведения

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

## ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НЕЙРОФОРУМА 2020

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

## КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ КОНГРЕССА В 2020 ГОДУ

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

## ОРГАНИЗАТОРЫ

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

## КОНТАКТЫ

КОЗЕЕВА ЕЛЕНА

Тел. +7 (495) 646-01-55, доб. 179

Моб. +7 (929) 674-74-97

Email: [info@myneurology.ru](mailto:info@myneurology.ru)

Эффективная фармакотерапия. 2020.  
Том 16. № 13.  
Ревматология,  
травматология и ортопедия

ISSN 2307-3586

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

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

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

## Редакционная коллегия

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

Effective Pharmacotherapy. 2020.  
Volume 16. Issue 13.  
Rheumatology,  
Traumatology & Orthopaedics

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency  
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation  
Phone: 7-495-2340734  
www.medforum-agency.ru

Scientific Editor  
for 'Rheumatology, Traumatology & Orthopaedics'  
D.Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD

Advertising Manager  
'Rheumatology, Traumatology & Orthopaedics'  
A. RODIONOVA  
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

## Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),  
Prof., MD, PhD (Moscow)  
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)  
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)  
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)  
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)  
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)  
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)  
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)  
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)  
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

## Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)  
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)  
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)  
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)  
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

## Редакционный совет

### Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,  
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,  
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,  
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,  
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

### Аллергология и иммунология

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

### Гастроэнтерология

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

### Дерматовенерология и дерматокосметология

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

### Кардиология и ангиология

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

### Неврология и психиатрия

#### Неврология

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

#### Психиатрия

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

## Editorial Board

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

## Editorial Council

### Obstetrics and Gynecology

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

### Allergology and Immunology

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

### Gastroenterology

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

### Dermatovenereology and Dermatocosmetology

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

### Cardiology and Angiology

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

### Neurology and Psychiatry

#### Neurology

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

#### Psychiatry

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

### **Онкология, гематология и радиология**

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

### **Офтальмология**

О.А. КИСЕЛЕВА

### **Педиатрия**

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

### **Пульмонология и оториноларингология**

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

### **Ревматология, травматология и ортопедия**

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

### **Урология и нефрология**

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

### **Эндокринология**

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

### **Эпидемиология и инфекции**

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

## Редакция

**Шеф-редактор** Т. ЧЕМЕРИС

**Выпускающие редакторы** А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

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

**Фотосъемка** Е. ДЕЙКУН, И. ЛУКЬЯНЕНКО

### **Oncology, Hematology and Radiology**

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

### **Ophthalmology**

O.A. KISELYOVA

### **Pediatrics**

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

### **Pulmonology and Otorhinolaryngology**

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

### **Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics**

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

### **Urology and Nephrology**

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

### **Endocrinology**

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

### **Epidemiology and Infections**

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

## Editorial Staff

**Editor-in-Chief** T. CHEMERIS

**Commissioning Editors** A. KYAZHINA, N. FROLOVA

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

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

**Photography** Ye. DEYKUN, I. LUKYANENKO

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

Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть  
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским  
договором. Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

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

Free subscription to the journal electronic version  
on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

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

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

The information is available on the website [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru).

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

# Содержание

## Клиническая эффективность

И.С. ДЫДЫКИНА, Д.А. ДИБРОВ, К.С. НУРБАЕВА,  
П.С. КОВАЛЕНКО, А.А. КОВАЛЕНКО, Е.Г. ЗОТКИН  
Неденатурированный коллаген II типа: строение,  
физиологическая роль, возможность медикаментозной  
коррекции при остеоартрите коленных суставов 8

## Обзор

Е.В. ДОВГАНЬ  
Клиническая фармакология миорелаксантов 16

## Лекции для врачей

А.М. НОВИКОВА, М.С. ЕЛИСЕЕВ  
Терапия подагры при сниженной функции почек 24

Г.И. ГРИДНЕВА  
Пациент-ориентированная терапия нимесулидом:  
безопасность и оптимальная лекарственная форма 30

## Медицинский форум

От клинических рекомендаций к новым возможностям  
в достижении ремиссии ревматоидного артрита 36

Лечение остеоартрита сегодня:  
взгляд ревматолога и ортопеда,  
опыт европейских коллег 42

# Contents

## Clinical Efficacy

I.S. DYDYKINA, D.A. DIBROV, K.S. NURBAEVA,  
P.S. KOVALENKO, A.A. KOVALENKO, E.G. ZOTKIN  
Undenaturated Collagen Type II: Structure,  
Physiological Role, Possibility of Drug  
Correction in Knee Osteoarthritis

## Review

Ye.V. DOVGAN  
Clinical Pharmacology of Muscle Relaxants

## Clinical Lectures

A.M. NOVIKOVA, M.S. YELISEYEV  
Treatment of Gout with Reduced Kidney Function

G.I. GRIDNEVA  
Patient-Oriented Therapy with Nimesulide:  
Safety and Optimal Dosage Form

## Medical Forum

From Clinical Recommendations to New Opportunities  
in Achieving Remission of Rheumatoid Arthritis

Treatment of Osteoarthritis Today:  
the Point of View of a Rheumatologist and Orthopedist,  
the Experience of European Colleagues

# ПРЕВОСХОДЯ ДОСТИЖЕНИЯ

Упадацитиниб – новый пероральный селективный ингибитор JAK1 для лечения ревматоидного артрита умеренной и высокой активности у взрослых пациентов в дозе 15 мг/сутки<sup>1</sup>

## Доказанное ПРЕВОСХОДСТВО vs адалимумаб + МТ

- РАНВЭК + МТ превосходит адалимумаб + МТ по ACR50, индексу функциональной активности HAQ-DI и уменьшению боли к 3-му месяцу<sup>2</sup>

## Достоверно выше уровень РЕМИССИИ

- РАНВЭК – первый селективный ингибитор JAK1<sup>1</sup>, достоверно показавший выше частоту ремиссии в комбинации с МТ vs адалимумаб + МТ<sup>2\*</sup>

## Улучшенный ПРОФИЛЬ ПОЛЬЗА / РИСК

- Сопоставимый профиль безопасности с адалимумабом<sup>#</sup> + МТ при более высокой эффективности<sup>2,3</sup>
- Неизменная частота ремиссии по линиям терапии<sup>2, 4-7</sup>
- Предотвращение рентген-прогрессирования как в комбинированной терапии<sup>4</sup>, так и в монотерапии<sup>7</sup>

\*Данные исследования SELECT-COMPARE, ремиссия оценивалась по индексам DAS28-CP5, SDAI, CDAI, Boolean.  $p < 0,001$  для РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ (для индекса DAS28-CP5 < 2,6 к 3 месяцу);  $p \leq 0,01$  для РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ (для индекса CDAI  $\leq 2,8$  к 3 месяцу);  $p \leq 0,05$  для РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ (для индекса SDAI  $\leq 3,3$  к 3 месяцу);  $p \leq 0,01$  РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ (для Boolean ремиссии). Сравнения РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ являлись неранжированными конечными точками без поправки на множественные сравнения. Приведено номинальное значение  $p$ .

<sup>#</sup>Сравнение профиля безопасности РАНВЭК vs адалимумаб по данным SELECT-COMPARE, кроме частоты Herpes Zoster, лимфопении и повышения АЛТ/АСТ, КФК.

МТ - метотрексат; ACR50 – Американская коллегия ревматологов, улучшение на 50% по критериям ACR; HAQ-DI – опросник состояния здоровья

1. Инструкция по медицинскому применению препарата РАНВЭК. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=46482d22-59ab-45de-bb33-1db07f96b110&=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=46482d22-59ab-45de-bb33-1db07f96b110&=) Доступ выполнен 31.01.2020. 2. Fleischmann RM, et al. Ann Rheum Dis 2019;0:1–9. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215764. 3. Stanley B. Cohen et al. Ann Rheum Dis 2019;78:357. 4. Burmester GR et al. Lancet. 2018;391(10139):2503-2512. 5. Smolen JS et al. Lancet. 2019 May 23. pii: S0140-6736(19)30419-2. 6. Genovese MC et al. Lancet. 2018;391(10139):2513-2524. 7. Vollenhoven RV, et al. THU0197 Annals of the Rheumatic Diseases 2019;78:376-377

### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата РАНВЭК

**Регистрационный номер:** ЛП-005946. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** Упадацитиниб. **Лекарственная форма:** Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакологические свойства:** Упадацитиниб – селективный обратимый ингибитор JAK1. **Показания для применения:** Лечение ревматоидного артрита умеренной и высокой активности у взрослых пациентов. **Противопоказания:** • Гиперчувствительность к компонентам препарата; • Беременность и период грудного вскармливания • Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены).

**С осторожностью:** • Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата РАНВЭК у пациентов, получающих длительное лечение мощными ингибиторами СYP3A. • Не рекомендуется совместное применение с другими сильными иммунодепрессантами, такими как азатиоприн, циклоспорин, такролимус и ГИБП, или другими ингибиторами JAK. • Следует избегать применения у пациентов с активной тяжелой инфекцией, включая локализованные инфекции. **Способ применения и дозы:** Для приема внутрь. Таблетку следует глотать целиком, не разжевывая, не ломая и не измельчая. Рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в сутки независимо от приема пищи. Препарат может применяться в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими традиционными БЛВП. Не рекомендуется начинать терапию у пациентов с абсолютным числом лимфоцитов менее 500 клеток/мм<sup>3</sup>, абсолютным числом нейтрофилов менее 1000 клеток/мм<sup>3</sup> или с уровнем гемоглобина менее 8 г/дл. Терапию необходимо прекратить в случае развития у пациента тяжелой инфекции на время, пока не будет обеспечен контроль инфекции. Информация о необходимости прекращения терапии в связи с отклонениями лабораторных показателей, а также информация о применении препарата у особых групп пациентов представлена в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **Побочное действие:** Инфекции верхних дыхательных путей, тошнота, кашель, лихорадка, пневмония, опоясывающий герпес, простой герпес, кандидоз полости рта. При длительном наблюдении частота всех инфекций составила 93,7/100 пациенто-лет (ПЛ), тяжелых – 3,8/100 ПЛ. Наиболее частые виды тяжелых инфекций - пневмония и флегмона. При продолжительном применении препарата частота развития тяжелых инфекций не нарастала. Подробная информация - см. инструкцию по медицинскому применению препарата. **Особые указания:** Следует учитывать риски и преимущества проведения терапии до начала применения препарата у пациентов: • с хронической или рецидивирующей инфекцией; • находившихся в контакте с пациентом с туберкулезом;

• с указаниями на тяжелую или оппортунистическую инфекцию в анамнезе; • которые проживали или путешествовали в районах с повышенным риском инфицирования туберкулезом или эндемическим микозом; • с сопутствующими заболеваниями, увеличивающими риск развития инфекции. В случае развития у пациента тяжелой или оппортунистической инфекции следует прервать прием препарата. Перед началом терапии препаратом следует провести обследование пациентов на предмет наличия туберкулеза. Не следует назначать терапию пациентам с активной формой туберкулеза. При наличии у пациентов ранее не леченной латентной формы туберкулеза перед началом терапии следует рассмотреть применение противотуберкулезной терапии. Более подробную информацию об особых указаниях см. в полной инструкции по применению. **Форма выпуска:** Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг. По 7 таблеток в блистере. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в пачке картонной. **Условия хранения:** При температуре не выше 25 °С. Информация только для медицинских и фармацевтических работников. Для получения более подробной информации о препарате, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата или обратитесь в ООО «ЭббВи», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, БЦ «Белые Сады», здание «А», тел. (495) 258 42 77, факс (495) 258 42 87.



<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# Неденатурированный коллаген II типа: строение, физиологическая роль, возможность медикаментозной коррекции при остеоартрите коленных суставов

И.С. Дыдыкина, к.м.н.<sup>1</sup>, Д.А. Дибров<sup>1</sup>, К.С. Нурбаева<sup>1</sup>, П.С. Коваленко, к.м.н.<sup>1</sup>, А.А. Коваленко, к.м.н.<sup>2</sup>, Е.Г. Зоткин, д.м.н.<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Ирина Степановна Дыдыкина, dydykina\_is@mail.ru

Для цитирования: Дыдыкина И.С., Дибров Д.А., Нурбаева К.С. и др. Неденатурированный коллаген II типа: строение, физиологическая роль, возможность медикаментозной коррекции при остеоартрите коленных суставов // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 13. С. 8–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-13-8-14

*Неденатурированный коллаген II типа – основной структурный белок хрящевой ткани. Дегградация и уменьшение количества коллагена II типа ассоциируются с развитием остеоартрита.*

*В статье рассматривается возможность профилактической коррекции указанных процессов с помощью биологически активной добавки неденатурированного коллагена II типа (Сустафлекс®), получаемого из хряща грудины цыплят (UC-II®). Полный цикл производства данного средства осуществляется во Франции, что гарантирует высокое качество. Терапевтические свойства неденатурированного коллагена II типа, входящего в состав Сустафлекса, подтверждены в клинических исследованиях, отвечающих требованиям надлежащей медицинской практики. Указывается на возможность использования Сустафлекса в комплексной терапии, а также в качестве альтернативного метода лечения остеоартрита.*

**Ключевые слова:** неденатурированный коллаген II типа, остеоартрит, гонартроз, биологически активные добавки, механизм оральной толерантности

**Х**рящ является специализированной аваскулярной и иннервируемой тканью, состоящей из хондроцитов и синтезируемых ими компонентов экстрацеллюлярного матрикса (коллагена, протеогликана, неколлагеновых белков). Хондроциты – клетки мезенхимального происхождения, функцией которых является не только синтез, но и регуляция экстрацеллюлярного матрикса, а также обеспечение регенерации в случае повреждения хряща. Форма, количество и синтетическая активность хондроцитов

варьируются в зависимости от активируемых сигнальных каскадов: Wnt- $\beta$ -катенина, трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), фактора роста фибробластов, костного морфогенетического протеина (BMP) и др. [1–3].

Протеогликаны имеют гидрофильные гликозаминогликановые цепи, которые образуют связи с молекулами воды и обеспечивают компрессионную устойчивость хряща. Основным протеогликаном считается агрекан, на его долю приходится 25% сухой массы хряща. Связывающий белок

стабилизирует связь агрекана и гиалуроновой кислоты, что позволяет формировать крупные комплексы, включающие до 100 мономеров агрекана [4].

Коллагеновые волокна представлены преимущественно волокнами II, IX и XI типов. За счет образования прочных ковалентных межмолекулярных связей они формируют в матриксе полимерные сети. Коллагеновые волокна обеспечивают прочность и растяжение хряща.

Синтез коллагена преимущественно происходит внутри фибробласта, за исключением ряда стадий, протекающих вне фибробласта. Важный момент синтеза – реакции гидроксилирования, после которых возможны дальнейшие модификации, необходимые для созревания коллагена. Катализируют реакции гидроксилирования специфические ферменты. Так, образование 4-гидроксипролина (входит в состав коллагена) катализирует пролингидроксилаза, в активном центре которой содержится железо. Фермент активен, если железо находится в двухвалентной форме, что обеспечивается аскорбиновой кислотой (витамин С). Дефицит аскорбиновой кислоты нарушает процесс гидроксилирования, что влияет на дальнейшие стадии синтеза коллагена. В результате синтезируется аномальный, более рыхлый коллаген. Эти изменения лежат в основе развития такого заболевания, как цинга.



У взрослых более 90% хрящевого матрикса представлено коллагеном II типа. Это спиралевидная белковая молекула, состоящая из трех идентичных  $\alpha$ -цепей [4–6]. Указанные цепи кодируются геном COL2A1, при альтернативном сплайсинге которого могут синтезироваться разные изоформы коллагена II типа [7–9]. Сплайсинг – процесс вырезания участков молекулы РНК на уровне транскрипта, при котором получают белки, частично тождественные, а частично измененные.

В 1999 г. было установлено, что изоформа проколлагена IIA типа может взаимодействовать своим аминокислотным концом с TGF- $\beta$  и BMP-2 [10]. В здоровой хрящевой ткани признаки синтеза коллагена IIA отсутствуют. Однако у пациентов с остеоартритом (ОА) обнаруживается экспрессия проколлагена IIA, наиболее выраженная в средней и глубокой зонах хряща [11]. Мутации в гене COL2A1 ассоциируются с широким спектром фенотипических проявлений: синдромом Книста, синдромом Стиклера, внутриматочной гибелью плода в результате ахондроплазии, а также ранними формами ОА [12, 13].

Важная роль в развитии ОА отводится также коллагеназам – ферментам, которые синтезируются хондроцитами. Они разрезают волокна коллагена II типа на фрагменты, равные трем четвертым и одной четвертой общей длины [14].

Именно деградация и уменьшение количества коллагена II типа связаны с возникновением ОА. Продукт деградации коллагена II типа, такой как С-телопептид коллагена II типа (СТХ-II), является одним из важнейших маркеров деструкции хряща [15]. Исходя из сказанного выше, интерес к коллагену II типа при ОА очевиден. Для профилактики развития и комплексного лечения ОА в Российской Федерации зарегистрирована биологически активная добавка (БАД) неденатурированного коллагена II типа, получаемого из хряща грудины цыплят (UC-II®) – Сустафлекс®. Полный цикл производства данного средства организован во Франции, что гарантирует высокое европейское качество. Доказательства его эффек-

тивности и безопасности получены при соблюдении надлежащей медицинской практики.

В состав БАД входят неденатурированный коллаген II типа (UC-II® 40 мг), витамин С (аскорбиновая кислота 80 мг), витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол 5 мкг), медь (бисглицинат меди 1 мг), марганец (цитрат марганца 2 мг).

Сустафлекс® выпускается в капсулах небольшого размера. Режим применения – один раз в день.

Необходимо отметить, что БАД занимают промежуточное положение между фармакологией (лекарственными средствами) и диетологией (продуктами питания), используются как дополнительный источник пищевых и биологически активных веществ для оптимизации разных видов обмена веществ, нормализации и/или улучшения функционального состояния органов и систем, снижения риска заболеваний, нормализации микрофлоры желудочно-кишечного тракта и др. Эта область знаний имеет несколько названий, в том числе фармаконутрициология. В настоящее время ей уделяется все большее внимание во всем мире.

БАД не признаны в полной мере лекарственными средствами, поэтому не подпадают под юридические акты, контролируемые оборот препаратов. Нет и глобальных документов, в которых четко сформулированы требования и указания к разработке, выпуску и контролю БАД. Например, мелатонин в США рассматривается как добавка к пище. Однако в Австралии он является полноценным рецептурным препаратом. Безрецептурные препараты хондроитина и глюкозамина, а также их комбинации в большинстве стран относятся к БАД и продаются в продуктовых магазинах. В нашей стране они зарегистрированы как симптоматические лекарственные средства замедленного действия для лечения остеоартрита и продаются только в аптеках.

В настоящее время США занимают лидирующее место как по производству, так и по потреблению БАД – около 90 000 продуктов с объемом рынка примерно 30 млрд долларов. На страны Европы приходится примерно 24% общего количества потребляемых

БАД, на Японию – 13%. В США добавки к пище употребляет практически половина совершеннолетнего населения. В Японии 78% жителей включают их в рацион и считают незаменимым элементом питания [16, 17]. Определенную сложность представляет анализ рынка БАД в странах Востока. Алиментарная коррекция является одним из фундаментальных принципов традиционной восточной медицины и прочно связана с социально-культурными особенностями региона. Тем не менее ежегодный прирост мирового рынка БАД на 7% связывают с постоянно увеличивающимся спросом на них в экономически активно развивающихся странах, таких как Индия и Китай.

В Российской Федерации рынок БАД с 2001 по 2012 г. увеличился в 20 раз. В 2018 г. он составил порядка 50 млрд рублей с тенденцией к увеличению темпов продаж в среднем на 4–8% в месяц. При этом наибольший интерес потребители проявляют к витаминно-минеральным комплексам и общеукрепляющим средствам [16, 18].

Приходится констатировать, что на данный момент нет единой общепринятой международной терминологической базы для определения БАД. В то же время существуют разные классификации БАД – в зависимости от состава и физиологического действия, способов получения и формы производства.

В России при применении БАД ориентируются на Реестр лекарственных средств (РЛС) [19], Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов [20], методические указания «Пищевые продукты и пищевые добавки. Определение безопасности и эффективности биологически активных добавок к пище» [21], а также классификацию District Sales Manager (ЗАО «Группа ДСМ»). Данная группа на территории нашей страны осуществляет мониторинг всех секторов фармацевтики, отслеживает продажи в аптеках нелекарственных товаров – лечебной косметики и парафармацевтики (БАД, диагностические приборы, средства личной гигиены, изделия медицинского назначения и т.д.) [18].



Следует отметить, что в ревматологии накоплен многолетний опыт использования БАД, в состав которых входит хондроитин, или гликозамин, или их комбинация. В настоящее время они рассматриваются как симптоматические лекарственные средства замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis – SYSADOA), хотя изначально расценивались как пищевые добавки. В 2014 г. эксперты Европейского общества по клиническому и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита впервые предложили, а в 2019 г. доработали единый пошаговый алгоритм лечения ОА, который успешно внедрен во многих странах, в том числе в России [22–24]. Справедливости ради следует отметить, что в недавно опубликованных (февраль 2020 г.) рекомендациях Американского колледжа ревматологов по ведению больных ОА суставов рук, коленных и тазобедренных суставов использование гликозамина, хондроитина сульфата, а также метотрексата и гидроксихлорохина не рекомендуется [25].

Однако анальгетическая активность SYSADOA не вызывает сомнений. Оценке эффективности и безопасности хондроитина и гликозамина при ОА посвящены систематические обзоры независимого общества Кохрейн. Так, анальгетический эффект хондроитина был доказан в большинстве плацебоконтролируемых исследований. Из этого можно сделать вывод, что разница между конвенциональными (согласованными) терапевтическими средствами и альтернативными заключается в степени подкрепления информацией, накопленной в клинических исследованиях и систематических обзорах [26].

Терапевтические свойства неденатурированного коллагена II типа (UC-II®), входящего в состав Сустафлекса, оценены в целом ряде исследований – на животных моделях, добровольцах и пациентах с гонартрозом первой и второй стадии по классификации Келлгрена – Лоуренса. Так, при исследовании острой токсичности крысы Sprague Dawley получали указанный выше продукт в дозе 5000 мг/кг в течение 14 дней. Гибели животных, клинических признаков токсичности и па-

тологических изменений со стороны внутренних органов не выявлено. При изучении субхронической токсичности крысы Sprague Dawley получали исследуемый продукт в дозе 30, 300 или 1000 мг/кг в течение 90 дней. Все животные выжили. Существенных изменений массы тела и патологических изменений внутренних органов при гистопатологическом исследовании не обнаружено [27, 28].

На животных моделях остеоартрита продемонстрировано, что после воздействия повреждающего фактора применение неденатурированного коллагена приводит к сохранению целостности губчатого вещества кости, повышению способности выдерживать нагрузку весом и уменьшению формирования остеофитов, разрушения хряща [29]. В другой работе, также проведенной на крысах, было показано, что прием неденатурированного коллагена II типа в течение 13 дней способствует достоверно значимому снижению уровня СТХ-II в плазме и моче, а также повышению порога болевой чувствительности [30].

Предполагаемый механизм действия неденатурированного коллагена II типа (UC-II®) связан с феноменом оральной толерантности [31].

Иммунологическая толерантность – состояние, при котором не развивается иммунный ответ на собственные или чужеродные антигены. Выделяют центральную и периферическую иммунную толерантность. Центральная реализуется на этапе развития лимфоцитов в тимусе или костном мозге путем уничтожения Т- и В-лимфоцитов, которые «узнают» собственные антигены организма. Периферическая толерантность развивается в лимфатических узлах или других органах и тканях путем инактивации (анергии) или деплеции зрелых лимфоцитов, которые покинули центральные органы иммунной системы [32].

Оральная толерантность – одна из форм периферической толерантности, которая представляет собой состояние специфического подавления клеточного и гуморального иммунного ответа на антигены, поступившие, как правило, пероральным путем. Считается, что данный феномен является защитным механизмом, который

предотвращает развитие реакций гиперчувствительности на «безопасные» антигены пищи и бактерии микробиоты кишечника. Дисрегуляция этого процесса может привести к развитию пищевой аллергии и целиакии [33]. Первое описание оральной толерантности дано Н.Г. Wells и Т.В. Osborne в 1911 г. Так, у морских свинок, которые получали большое количество кукурузы, не развивалась анафилактическая реакция к зеину, основному белку кукурузы, в отличие от морских свинок с другим рационом. В последующем было выполнено немало исследований в этой области. В них продемонстрировано, что предварительное поступление антигенов в организм *per os* приводит к подавлению реакций гиперчувствительности к этим же антигенам, но введенным парентерально [34]. Несмотря на то что подавляющее большинство макромолекул, потребляемых в пищу, распадаются в желудочно-кишечном тракте, часть антигенов остаются интактными и поглощаются в количестве, достаточном для того, чтобы вызвать значительные изменения в иммунной системе – угнетается как клеточный, так и гуморальный иммунитет [35].

Точные механизмы развития оральной толерантности изучены не до конца. Главная роль принадлежит интестинальной иммунной системе, которая подразделяется на индуктивную и эффекторную. Индуктивная включает пейеровы бляшки и изолированные лимфоидные фолликулы (GALT-лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником), собственную пластинку слизистой оболочки (*lamina propria*) и мезентеральные лимфатические узлы. Эффекторная – эпителий кишечника, а также *lamina propria*, где расположены активированные Т-клетки и плазматические клетки, секретирующие антитела. В индуктивную зону антигены поступают из просвета кишечника через специализированные М-клетки GALT-системы или посредством диффузии, транцитоза. В дальнейшем антигены поглощают дендритными клетками. Ключевую роль в развитии оральной толерантности играют CD103<sup>+</sup>-дендритные клетки собственной пластинки слизистой оболочки, которые фагоцитируют



антигены, а затем мигрируют в мезентеральные лимфатические узлы. В мезентеральных лимфатических узлах CD103<sup>+</sup>-дендритные клетки продуцируют ретиноевую кислоту, которая индуцирует экспрессию кишечных хоминговых рецепторов  $\alpha 4\beta 7$ -интегринов и С-С хемокинового рецептора 9 на антиген-специфических Т-клетках и способствует TGF- $\beta$ -зависимой дифференцировке наивных CD4<sup>+</sup>-Т-клеток в Foxp3<sup>+</sup>-индуцированные регуляторные Т-клетки. Т-регуляторные клетки мигрируют в собственную пластинку слизистой оболочки, где подавляют развитие иммунного ответа путем ингибирования пролиферации Т-клеток и образования провоспалительных цитокинов. Т-регуляторные клетки могут оказывать и системный эффект, когда покидают *lamina propria* и поступают в кровотоки [29, 35–40].

Эффективность и безопасность неденатурированного коллагена II типа (UC-II<sup>®</sup>) доказаны в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, в которое было включено 55 добровольцев. Участники исследования не страдали остеоартритом, однако испытывали дискомфорт в коленных суставах при значительной физической нагрузке. Случайным образом их разделили на две группы: первая (n = 27) в течение четырех месяцев получала неденатурированный коллаген II типа в дозе 40 мг, вторая (n = 28) – плацебо. Эффективность терапии оценивали по степени сгибания и разгибания коленных суставов, а также времени возникновения дискомфорта в коленных суставах при нагрузке. В группе неденатурированного коллагена отмечено статистически значимое улучшение разгибания в коленных суставах по сравнению с группой плацебо (p = 0,011). Кроме того, зафиксировано значимое улучшение разгибания в коленных суставах относительно исходных данных (p = 0,002). Время между началом физической нагрузки и возникновением дискомфорта в коленных суставах также увеличилось (p = 0,019). В группе плацебо статистически достоверной разницы не обнаружено. За время приема препарата побочные эффекты терапии не зарегистрированы [41].

D.C. Crowley и соавт. сравнили эффективность комбинации хондроитина и гликозамина и неденатурированного коллагена II типа у 52 больных остеоартритом. Их рандомизировали на две группы. В течение трех месяцев первая группа получала 40 мг/сут неденатурированного коллагена II типа (UC-II<sup>®</sup>), вторая – 1200 мг/сут хондроитина сульфата с 1500 мг/сут гликозамина хлорида. В группе UC-II<sup>®</sup> зарегистрировано большее снижение индекса выраженности ОА Университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index – WOMAC), чем в группе «хондроитин и гликозамин» (33 vs 14%). Значимое улучшение по WOMAC отмечено как после первого, так и после второго и третьего месяцев лечения (p < 0,005). В группе «хондроитин и гликозамин» значимое улучшение зафиксировано только после первого (p < 0,005) и второго месяца (p < 0,5) лечения. Помимо этого у получавших неденатурированный коллаген II типа значительно повысилась толерантность к физической нагрузке по сравнению с принимавшими хондроитин и гликозамин. Между группами не было достоверной разницы в отношении неблагоприятных реакций [42].

В мультицентровом двойном слепом рандомизированном исследовании, проведенном J.P. Lugo и соавт., сравнивалась эффективность неденатурированного коллагена II типа (UC-II<sup>®</sup>) в дозе 40 мг/сут, плацебо и комбинации гликозамина хлорида в дозе 1500 мг/сут с хондроитина сульфатом в дозе 1200 мг/сут у 191 пациента с гонартрозом. Длительность лечения составила шесть месяцев. В качестве первичной конечной точки выбрано изменение индекса WOMAC, вторичной конечной точки – изменение функционального индекса Лекена, степени боли по визуальной аналоговой шкале, WOMAC. На фоне приема неденатурированного коллагена II типа статистически значимо снизился общий показатель WOMAC по сравнению с плацебо (p = 0,002) и комбинацией хондроитина сульфата и гликозамина хлорида (p = 0,04). Прием UC-II<sup>®</sup> также ассоциировался со значимыми изменениями всех трех показателей

WOMAC: боли (p = 0,0003 vs плацебо, p = 0,016 vs комбинация хондроитина и гликозамина), скованности (p = 0,004 vs плацебо, p = 0,044 vs комбинация хондроитина и гликозамина), двигательных функций (p = 0,007 vs плацебо). Профиль безопасности был сопоставим между группами [43]. На основании результатов проведенных исследований, подтвердивших безопасность неденатурированного коллагена II типа (UC-II<sup>®</sup>), Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США зарегистрировало неденатурированный коллаген II типа как пищевую добавку для профилактики ОА и комплексной терапии гонартроза. В настоящее время Сустафлекс<sup>®</sup> – единственный зарегистрированный в Российской Федерации препарат, содержащий уникальную комбинацию неденатурированного коллагена II типа (UC-II<sup>®</sup>), витамина С, витамина D<sub>3</sub> и минералов, участвующих в синтезе эндогенного коллагена II типа. Прием препарата один раз в сутки обеспечивает высокую комплаентность лечению, а небольшая по размеру капсула – удобство в применении. Сустафлекс<sup>®</sup> может рассматриваться как альтернатива комбинации хондроитина и гликозамина.

Научно-технический прогресс и, как следствие, изменение образа жизни привели к тому, что средняя суточная энергетическая потребность человека снизилась до 2000–2500 ккал. Однако потребность в микронутриентах осталась прежней. Изменение структуры питания – преобладание жиров и углеводов, уменьшение потребления белков животного и растительного происхождения, а также овощей и фруктов – негативно сказывается на поступлении микроэлементов в организм. Поэтому пищевое поведение может рассматриваться как причина возникновения или обострения хронических, в том числе коморбидных, заболеваний или как способ коррекции течения болезней на фоне медикаментозной терапии. В связи с этим в медицинском сообществе возрастает интерес к обособанному и гармоничному поддержанию нутритивного статуса, в том числе с помощью БАД [44]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в 2010 г.



хронические неинфекционные заболевания (за счет снижения трудоспособности населения, затрат семейных ресурсов и нагрузки на здравоохранение) привели к потере 48% валового внутреннего продукта, в 2030 г. таковая может составить 30 трлн долларов США. Проведенные расчеты позволили утверждать, что не терапевтиче-

ская, а профилактическая стратегия, в том числе на основе пищевой коррекции, позволит снизить затраты на 24 млрд долларов в год и перераспределить средства на актуальные цели и задачи [45]. Качественные БАД являются перспективным направлением не только в профилактике, но и в лечении хронических заболеваний, в том

числе ОА. Они могут применяться как в комплексной терапии ОА, так и в качестве альтернативного лечения, что особенно актуально у больных пожилого возраста, имеющих большой спектр сопутствующих заболеваний, ограничивающих возможность назначения традиционных обезболивающих средств. ☺

## Литература

1. Akiyama H., Lefebvre V. Unraveling the transcriptional regulatory machinery in chondrogenesis // *J. Bone Miner. Metab.* 2011. Vol. 29. № 4. P. 390–395.
2. Wang W., Rigueur D., Lyons K.M. TGF $\beta$  signaling in cartilage development and maintenance // *Birth. Defects Res. C Embryo Today.* 2014. Vol. 102. № 1. P. 37–51.
3. Xin W., Heilig J., Paulsson M., Zaucke F. Collagen II regulates chondrocyte integrin expression profile and differentiation // *Connect. Tissue Res.* 2015. Vol. 56. № 4. P. 307–314.
4. Firestein G.S., Budd R.C., Gabriel S.E. et al. *Kelley & Firestein's Textbook of Rheumatology.* Elsevier, 2017.
5. Eyre D.R. The collagens of articular cartilage // *Semin. Arthritis Rheum.* 1991. Vol. 21. № 3. Suppl. 2. P. 2–11.
6. Eyre D.R. Collagens and cartilage matrix homeostasis // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2004. Vol. 427. Suppl. P. S118–122.
7. McAlinden A., Traeger G., Hansen U. et al. Molecular properties and fibril ultrastructure of types II and XI collagens in cartilage of mice expressing exclusively the  $\alpha 1$ (IIA) collagen isoform // *Matrix Biol.* 2014. Vol. 34. P. 105–113.
8. McAlinden A. Alternative splicing of type II procollagen: IIB or not IIB? // *Connect. Tissue Res.* 2014. Vol. 55. № 3. P. 165–176.
9. McAlinden A., Johnstone B., Kollar J. Expression of two novel alternatively spliced COL2A1 isoforms during chondrocyte differentiation // *Matrix Biol.* 2008. Vol. 27. № 3. P. 254–266.
10. Zhu Y., Oganessian A., Keene D.R. Type IIA procollagen containing the cysteine-rich amino propeptide is deposited in the extracellular matrix of prechondrogenic tissue and binds to TGF $\beta$ 1 and BMP-2 // *J. Cell. Biol.* 1999. Vol. 144. № 5. P. 1069–1080.
11. Aigner T., Zhu Y., Chansky H.H. Reexpression of type IIA procollagen by adult articular chondrocytes in osteoarthritic cartilage // *Arthritis Rheum.* 1999. Vol. 42. № 7. P. 1443–1450.
12. Vikkula M., Metsäranta M., Ala-Kokko L. Type II collagen mutations in rare and common cartilage diseases // *Ann. Med.* 1994. Vol. 26. № 2. P. 107–114.
13. Kannu P., Bateman J., Savarirayan R. Clinical phenotypes associated with type II collagen mutations // *J. Paediatr. Child. Health.* 2012. Vol. 48. № 2. P. E38–43.
14. Eyre D.R., Weis M.A., Wu J.J. Articular cartilage collagen: an irreplaceable framework? // *Eur. Cell. Mater.* 2006. Vol. 12. P. 57–63.
15. Charni-Ben Tabassi N., Desmarais S., Bay-Jensen A.C. et al. The type II collagen fragments Helix-II and CTX-II reveal different enzymatic pathways of human cartilage collagen degradation // *Osteoarthritis Cartilage.* 2008. Vol. 16. № 10. P. 1183–1191.
16. Петренко А.С., Пономарева М.Н., Суханов Б.П. Законодательное регулирование обращения биологически активных добавок к пище в Европейском союзе и отдельных странах Европы. Часть 1 // *Вопросы питания.* 2014. Т. 83. № 3. С. 32–40.
17. Manson J.E., Bassuk S.S. Vitamin and mineral supplements: what clinicians need to know // *JAMA.* 2018. Vol. 319. № 9. P. 859–860.
18. Фармацевтический рынок России, 2018 // <https://www.dsm.ru/marketing/free-information/analytic-reports/>.
19. Энциклопедия лекарств 2020 / под ред. Г.Л. Вышковского. 28-й выпуск. М.: ВЕДАНТА, 2019.
20. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. СанПиН 2.3.2.1078-01.
21. Пищевые продукты и пищевые добавки. Определение безопасности и эффективности биологически активных добавок к пище. МУК 2.3.2.721-98. 2.3.2.
22. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // *Semin. Arthritis Rheum.* 2014. Vol. 44. № 3. P. 253–263.
23. Денисов Л.Н., Цветкова Е.С., Голубев Г.Ш. и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в Российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту // *Научно-практическая ревматология.* 2016. Т. 54. № 6. С. 641–653.
24. Bruyère O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) // *Semin. Arthritis Rheum.* 2019. Vol. 49. № 3. P. 337–350.
25. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2020. Vol. 72. № 2. P. 149–162.

НОВИНКА  
NEW!

# КОЛЛАГЕН ДЛЯ СУСТАВОВ



## НЕДЕНАТУРИРОВАННЫЙ КОЛЛАГЕН II ТИПА

- ДОКАЗАНО ПРЕИМУЩЕСТВО ПЕРЕД ГЛЮКОЗАМИНОМ И ХОНДРОИТИНОМ<sup>1</sup>
- СПОСОБСТВУЕТ:
  - увеличению гибкости суставов<sup>1</sup>
  - сохранению двигательной функции суставов
- УПАКОВКА РАССЧИТАНА НА 2 МЕСЯЦА НЕПРЕРЫВНОГО ПРИЕМА



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

<sup>1</sup> Lugo JP et al., "Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study," Nutrition Journal, vol. 15, no. 1 (January 2016): 15-14

UC-II® и логотип являются товарными знаками компании Lonza или ее дочерних предприятий.

Pain-03-092019

alium

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ



26. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 1. ID CD005614.
27. Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment. COT statement 2009/01 // <http://cot.food.gov.uk/pdfs/cotstatementgluco200901.pdf> (15.01.10).
28. Schauss A.G., Merkel D.J., Glaza S.M., Sorenson S.R. Acute and subchronic oral toxicity studies in rats of a hydrolyzed chicken sternal cartilage preparation // Food Chem. Toxicol. 2007. Vol. 45. № 2. P. 315–321.
29. Bagi C.M., Berryman E.R., Teo S., Lane N.E. Oral administration of undenatured native chicken type II collagen (UC-II) diminished deterioration of articular cartilage in a rat model of osteoarthritis (OA) // Osteoarthritis Cartilage. 2017. Vol. 25. № 12. P. 2080–2090.
30. Di Cesare Mannelli L., Micheli L., Zanardelli M., Ghelardini C. Low dose native type II collagen prevents pain in a rat osteoarthritis model // BMC Musculoskelet. Disord. 2013. Vol. 14. ID 228.
31. Prabhoo R., Billa G. Undenatured collagen type II for the treatment of osteoarthritis: a review // Int. J. Res. Orthop. 2018. Vol. 4. № 5. P. 684–689.
32. Wambre E., Jeong D. Oral tolerance development and maintenance // Immunol. Allergy Clin. North Am. 2018. Vol. 38. № 1. P. 27–37.
33. Pabst O., Mowat A.M. Oral tolerance to food protein // Mucosal. Immunol. 2012. Vol. 5. № 3. P. 232–239.
34. Rezende R.M., Weiner H.L. History and mechanisms of oral tolerance // Semin. Immunol. 2017. Vol. 30. P. 3–11.
35. Jaensson E., Uronen-Hansson H., Pabst O. et al. Small intestinal CD103+ dendritic cells display unique functional properties that are conserved between mice and humans // J. Exp. Med. 2008. Vol. 205. № 9. P. 2139–2149.
36. Sun C.M., Hall J.A., Blank R.B. et al. Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3 T reg cells via retinoic acid // J. Exp. Med. 2007. Vol. 204. № 8. P. 1775–1785.
37. Iwata M., Hirakiyama A., Eshima Y. et al. Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T cells // Immunity. 2004. Vol. 21. № 4. P. 527–538.
38. Weiner H.L., da Cunha A.P., Quintana F., Wu H. Oral tolerance // Immunol. Rev. 2011. Vol. 241. № 1. P. 241–259.
39. Kim K.S., Hong S.W., Han D. et al. Dietary antigens limit mucosal immunity by inducing regulatory T cells in the small intestine // Science. 2016. Vol. 351. № 6275. P. 858–863.
40. Kim K.S., Surh C.D. Induction of immune tolerance to dietary antigens // Adv. Exp. Med. Biol. 2015. Vol. 850. P. 93–118.
41. Lugo J.P., Saiyed Z.M., Lau F.C. et al. Undenatured type II collagen (UC-II®) for joint support: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers // J. Int. Soc. Sports Nutr. 2013. Vol. 10. № 1. P. 48.
42. Crowley D.C., Lau F.C., Sharma P. et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial // Int. J. Med. Sci. 2009. Vol. 6. № 6. P. 312–321.
43. Lugo J.P., Saiyed Z.M., Lane N.E. et al. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study // Nutr. J. 2016. Vol. 15. ID 14.
44. Позняковский В.М., Суханов Б.П. Биологически активные добавки в современной нутрициологии // Техника и технология пищевых производств. 2009. № 2. С. 44–49.
45. Carnauba R.A., Lajolo F.M., Cyrillo D.C. Economic outcomes of nutritional interventions with functional bioactive compounds // [https://www.researchgate.net/publication/334385706\\_Economic\\_outcomes\\_of\\_nutritional\\_interventions\\_with\\_functional\\_bioactive\\_compounds](https://www.researchgate.net/publication/334385706_Economic_outcomes_of_nutritional_interventions_with_functional_bioactive_compounds).

## Undenatured Collagen Type II: Structure, Physiological Role, Possibility of Drug Correction in Knee Osteoarthritis

I.S. Dydykina, PhD<sup>1</sup>, D.A. Dibrov<sup>1</sup>, K.S. Nurbaeva<sup>1</sup>, P.S. Kovalenko, PhD<sup>1</sup>, A.A. Kovalenko, PhD<sup>2</sup>, E.G. Zotkin, MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Irina S. Dydykina, [dydykina\\_is@mail.ru](mailto:dydykina_is@mail.ru)

*Undenatured type II collagen is one of the main structural proteins of cartilage tissue. Degradation and reduction of type II collagen is associated with the development of osteoarthritis.*

*The article considers the possibility of preventive correction of these processes with the help of the biologically active supplement of undenatured type II collagen (Sustaflex®), obtained from chicken breast cartilage (UC-II®). The full production cycle of this product is carried out in France, which guarantees its high quality. The therapeutic properties of non-denatured type II collagen, which is part of Sustaflex®, have been confirmed in clinical studies that meet the requirements of good medical practice.*

*It is indicated the possibility of Sustaflex® use in complex therapy, as well as in the form of alternative method of osteoarthritis treatment.*

**Key words:** undenatured collagen type II, osteoarthritis, gonarthrosis, biologically active additives, mechanism of oral tolerance

**ТРАВМА**  
**2020**  
**TRAUMA**

**INTERNATIONAL CONFERENCE**

**TRAUMA 2020: MULTIDISCIPLINARY APPROACH**  
**13<sup>TH</sup> - 14<sup>TH</sup> NOVEMBER 2020**  
**RUSSIA, MOSCOW**  
**2020.TRAUMA.PRO**

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

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

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

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

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

Конференция будет аккредитована по системе НМО.

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

реклама

### **В ПРОГРАММЕ КОНФЕРЕНЦИИ:**

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

### **ТЕМЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ САМЫЕ АКТУАЛЬНЫЕ:**

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

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

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

Следите за нашими новостями на сайте:

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

По вопросам участия обращайтесь:

[info@trauma.pro](mailto:info@trauma.pro)

**ДО ВСТРЕЧИ НА КОНФЕРЕНЦИИ «ТРАВМА 2020»!**

# Клиническая фармакология миорелаксантов

Е.В. Довгань, к.м.н.

Адрес для переписки: Евгений Валерьевич Довгань, [dovganrus@mail.ru](mailto:dovganrus@mail.ru)

Для цитирования: Довгань Е.В. Клиническая фармакология миорелаксантов // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 13. С. 16–22.  
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-13-16-22

*Миорелаксанты на сегодняшний день широко используются в терапии спастичности и различных болевых синдромов. Данная статья посвящена обзору клинической фармакологии трех миорелаксантов – тизанидина, баклофена и толперизона. Особое внимание уделено вопросам безопасности и переносимости этих препаратов.*

**Ключевые слова:** миорелаксанты, тизанидин, баклофен, толперизон

## Введение

Миорелаксанты широко используются в комплексном лечении спастичности при рассеянном склерозе или после инсульта, а также болевых синдромов.

Ученые из США установили, что лишь у 16% пациентов с рассеянным склерозом спастичность отсутствовала, в 31% случаев она была выражена в минимальной степени, в 19% – в легкой, в 17% – средней, в 13% – тяжелой, в 4% случаев – носила тотальный характер, делая невозможной повседневную активность [1].

Еще одну группу пациентов, которым требуется назначение миорелаксантов, составляют перенесшие инсульт [2]. Так, в первые три месяца после инсульта, чаще геморрагического, спастичность наблюдалась у 17–25% больных [3].

Миорелаксанты также применяются при боли в нижней части спины, преимущественно острой и ассоциированной с мышечным спазмом [4]. Согласно данным разных исследователей, распространенность боли в нижней части спины варьируется от 1,4 до 20,0% [5]. В Российской Федерации, по данным Всемирной организации здравоохранения, боль в нижней части спины среди лиц старше 50 лет встречается в 56% случаев [6]. В то же время установлено,

что от 50 до 80% взрослого населения сталкивается с такой болью хотя бы раз в жизни [7, 8].

Для сравнения эффективности миорелаксантов при боли в нижней части спины R. Chou и соавт. провели систематический обзор [9]. Ученые отметили, что для оценки таковой недостаточное качественных клинических исследований [9].

Поскольку наиболее эффективный миорелаксант при лечении боли в нижней части спины не определен, при выборе препарата следует уделять внимание его переносимости и профилю безопасности.

Особенно важна хорошая переносимость при лечении в амбулаторных условиях, так как развитие нежелательных лекарственных реакций может сопровождаться снижением комплаентности и даже прекращением приема препарата [10].

В статье рассмотрена фармакология наиболее изученных и широко применяемых в клинической практике миорелаксантов: тизанидина, баклофена и толперизона.

## Фармакодинамика и фармакокинетика

### Тизанидин

Тизанидин относится к миорелаксантам центрального действия. Препарат является агонистом альфа-2-адренергических рецепторов.

Их стимуляция в области пресинаптической мембраны приводит к уменьшению секреции аминокислот (глутамата и аспартата), активирующих мотонейроны спинного мозга [11, 12]. Как следствие, угнетаются полисинаптические рефлексы спинного мозга, ответственные за гипертенус мышц. Наряду с этим ингибирование межнейрональной активности, также вызванное стимуляцией альфа-2-адренергических рецепторов, обуславливает дополнительную антиноцицептивную и противосудорожную активность [12].

Фармакокинетический профиль тизанидина изучался в ряде клинических исследований как с участием здоровых добровольцев, так и с участием пациентов с повреждением спинного мозга или рассеянным склерозом. Установлено, что при пероральном приеме тизанидин быстро абсорбируется (53–66% принятой дозы). Максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) при однократном пероральном приеме в дозах 5 и 8 мг варьируется от 3,2 до 25,8 мкг/л соответственно [13]. Время достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) в плазме крови составляет 0,75–2,00 часа (табл. 1) [13].

В исследовании с участием здоровых добровольцев продемонстрировано, что прием пищи не оказывал значимого влияния на фармакокинетическую тизанидина [13].

Абсолютная биодоступность тизанидина при пероральном приеме составляет от 20 до 34%, что обусловлено выраженным эффектом



первого прохождения через печень [12].

Метаболизируется тизанидин в печени путем окисления при участии изоферментов системы цитохрома P450 (CYP1A2) с образованием неактивных метаболитов, 19–23% из которых выводятся с фекалиями, 53–66% – с мочой. В неизмененном виде с мочой выводится менее 3% дозы тизанидина [14].

В большинстве клинических исследований показано, что период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) тизанидина составляет 2,1–4,2 часа [13]. При нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 1,5 л/ч (25 мл/мин)) период полувыведения при однократном приеме в дозе 4 мг увеличивается до 13,6 часа [13].

### Баклофен

Баклофен также относится к миорелаксантам центрального действия. Препарат является липофильным производным гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и имеет высокую аффинность с ее В-рецепторами. Он активизирует рецепторы В к ГАМК на моно- и полисинаптических нейронах спинного и головного мозга. Воздействуя на В-рецепторы, баклофен вызывает уменьшение спастичности.

Как известно, ГАМК влияет на два типа рецепторов – А и В [15]. Рецепторы А являются ионотропными. При связывании с ними ГАМК в мембране нервной клетки открывается ионный канал, ионы хлора проникают в клетку, снижая ее реактивность. Данный тип рецепторов является мишенью бензодиазепинов, барбитуратов, летучих анестетиков и алкоголя [15]. Рецепторы В относятся к метаболитическим. Опосредованно, через систему G-белков, они снижают уровень возбуждения в клетке. Уменьшение чувствительности клетки к возбуждающему воздействию обеспечивается благодаря влиянию на кальциевые и калиевые каналы. В-рецепторы могут располагаться как пресинаптически, так и постсинаптически [16].

Считается, что тормозящее влияние на головной мозг при активации В-рецепторов реализуется за

Таблица 1. Фармакокинетические характеристики тизанидина при пероральном приеме в разных популяциях больных

Характеристика популяции	Доза, мг	$C_{max}$ , мкг/л	$T_{max}$ , ч	$T_{1/2}$ , ч	AUC, мкг/л × ч
Здоровые добровольцы: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ n = 4, возраст от 64 до 80 лет</li> <li>■ n = 6, возраст от 21 до 48 лет</li> <li>■ n = 6, возраст от 21 до 48 лет</li> <li>■ n = 6, возраст от 20 до 37 лет</li> </ul>	4 (однократно)	НД	0,75–1,00	2,5	НД
	5 (однократно)	3,2	0,75	2,8	13,0
	20 (однократно)	11,0	1,30	3,2	54,0
	12 (четыре дня)	5,7	1,00	2,1	13,0
Пациенты с рассеянным склерозом, n = 16*, возраст от 24 до 58 лет	2 (однократно)	4,4	1,50	НД	НД
	4 (однократно)	8,4	1,50	НД	НД
	8 (однократно)	15,2	2,00	НД	НД
Пациенты с повреждением спинного мозга, n = 10, возраст от 18 до 45 лет	8 (однократно)	25,8	1,30	2,7	69,7

\* Перекрестное исследование.

Примечание. НД – нет данных.

счет уменьшения высвобождения возбуждающих клетку аминокислот (например, глутамата), а также за счет гиперполяризации постсинаптических нейронов [16].

Следует отметить, что для баклофена характерен синдром отмены. Это может проявляться в виде галлюцинации, дезориентации, спутанности сознания, тахикардии, тремора, судорог и ригидности мышц, а также в виде гипертензии и гипертермии. Развитие данных состояний обусловлено быстрым прекращением тормозящего воздействия препарата на рецепторы ГАМК. Факторами риска возникновения синдрома отмены считаются прием высоких доз, длительная терапия и быстрая ее отмена [17].

При пероральном применении баклофен быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, биодоступность составляет 70–85% [18]. Однако при увеличении дозы абсорбция может снижаться. При однократном пероральном приеме в дозе 50 мг  $C_{max}$  у здоровых добровольцев составляла 737,6 нг/мл,  $T_{max}$  – 1,9 ± 0,3 часа [19].

Необходимо отметить, что результаты проспективного исследования, в котором принимали участие 15 добровольцев мужского пола

в возрасте от 19 до 30 лет [20], позволили предположить отсутствие значимых фармакокинетических взаимодействий между баклофеном и тизанидином. Исследование состояло из трех периодов: первый – прием тизанидина по 4 мг три раза в сутки в течение семи дней, второй – прием баклофена по 10 мг три раза в сутки в течение семи дней, третий – совместный прием тизанидина и баклофена в вышеперечисленных дозах также в течение семи дней. Между данными периодами проводились периоды отмычки длительностью четыре дня.  $C_{max}$  баклофена при его отдельном приеме достигала 211 нг/мл, при совместном с тизанидином – 208 нг/мл [20]. Баклофен обладает относительно коротким  $T_{1/2}$  – от двух до шести часов.

Около 15% баклофена метаболизируется в печени путем дезаминирования. В клинических исследованиях с использованием меченого радиоактивным изотопом препарата установлено, что порядка 85% выводится в неизмененном виде преимущественно с мочой, а также с фекалиями [18].

Полное выведение препарата из организма отмечается через 72 часа после приема.

## Толперизон

Толперизон – миорелаксант центрального действия, схожий по химической структуре с местными анестетиками (лидокаином). Препарат преимущественно применяется в странах Европы. В США он не зарегистрирован.

Механизм действия толперизона до конца не изучен. Однако установлено, что он блокирует потенциал-зависимые натриевые и калиевые каналы на уровне спинного мозга, вызывая торможение пресинаптического высвобождения нейромедиаторов [21]. Кроме того, препарат подавляет моно- и полисинаптические рефлексы на уровне спинного мозга, оказывает лидокаиноподобное обезболивание и стабилизирует мембраны нервных клеток [21]. Наряду с этим толперизон усиливает периферический кровоток, облегчает произвольные мышечные движения [21].

Толперизон быстро и практически полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. За счет эффекта первого прохождения через печень его абсолютная биодоступность составляет 17–20% [21, 22]. Время достижения максимальной концентрации – от 0,5 до 1,0 часа [21]. Период полувыведения в среднем составляет 1,7 часа [22].

Отличительной чертой толперизона является значительная вариабельность фармакокинетических параметров в зависимости от генетических особенностей. Так, в исследовании М. Pawlowska и соавт. (2015 г.) [22] приняли участие 28 здоровых мужчин европеоидной расы в возрасте 27,3 ± 7,7 года [22]. Добровольцы однократно перорально получили толперизон в дозе 150 мг. С помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального

времени у них было выявлено носительство аллелей генов CYP2D6 и CYP2C19 цитохрома P450, которые ответственны за метаболизм толперизона.

$C_{max}$  препарата варьировалась от 4,47 до 336,43 нг/мл, в среднем она составляла 90,88 ± 86,04 нг/мл (табл. 2) [22].

В исследовании также было установлено, что частота генетических полиморфизмов генов, обеспечивающих медленный/замедленный метаболизм толперизона, у здоровых добровольцев для изоферментов CYP2D6 и CYP2C19 составляла 46,43 и 0% соответственно [22]. Результаты исследования Z. Desta и соавт. свидетельствуют, что количество лиц европеоидной расы с генетически обусловленным медленным метаболизмом толперизона не превышает 6% [23]. Для получения точной информации требуется более широкое изучение проблемы в разных популяциях и странах.

Аналогичные данные о вариабельности фармакокинетических параметров толперизона представили J.W. Вае и соавт. (2007 г.) [24]. Исследование проводилось с участием 15 здоровых добровольцев монголоидной расы (корейцы). Средний возраст мужчин – 23,6 ± 1,3 года. Толперизон назначался внутрь в дозе 450 мг однократно.  $C_{max}$  варьировалась от 64,2 до 784,9 нг/мл. Площадь под фармакокинетической кривой (AUC), начиная с нулевого значения до бесконечности ( $AUC_{0-\infty}$ ), – от 125,9 до 1241,3 нг × ч/мл [24].

Таким образом, в зависимости от генетических особенностей человека максимальная концентрация толперизона в плазме крови может значительно колебаться. Как след-

ствие, либо неэффективность терапии (при низких концентрациях, обусловленных высоким уровнем метаболизма толперизона), либо высокий риск развития нежелательных и токсических реакций (при низком уровне метаболизма, приводящем к высоким концентрациям препарата в крови).

Выводится толперизон преимущественно почками (85%). При этом 98% препарата элиминируется из организма в течение 24 часов после приема [21].

## Нежелательные реакции

### Тизанидин

Тизанидин, как правило, хорошо переносится. Согласно результатам клинических исследований, у пациентов со спастичностью, принимавших тизанидин ≤ 36 мг/сут, наиболее частыми нежелательными реакциями были сухость во рту (23–57%), сонливость (24–48%), мышечная слабость (18–48%) и головокружение (10–19%). В 5–7% случаев отмечалось клинически значимое повышение уровня печеночных ферментов, разрешавшееся после отмены препарата [25–27].

В сравнительных исследованиях среди наиболее частых побочных эффектов на фоне приема тизанидина ≤ 32 мг/сут также указывались сонливость, сухость во рту и мышечная слабость [13]. При этом частота развития сонливости у получавших тизанидин и принимавших баклофен была сопоставимой – от 15 до 67% (табл. 3) [13].

Следует отметить, что наиболее высокой частота отмены препарата в связи с мышечной слабостью была у баклофена (0–25%), далее по уменьшению показателя следовали диазепам (4–6%) и тизанидин (0–6%) (табл. 4) [28–33].

Серьезные нежелательные реакции на фоне терапии тизанидином зафиксированы у 0,18% пациентов [34]. Таковые были представлены галлюцинациями и тяжелыми нарушениями функции печени. В большинстве случаев поражение печени на фоне терапии тизанидином проявляется в виде повышения уровня печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы и ас-

Таблица 2. Фармакокинетические характеристики толперизона при однократном приеме в дозе 150 мг

Характеристика толперизона	Среднее	Диапазон значений
$AUC_0-t$ , нг × ч/мл	148,00 ± 159,47	8,63–663,39
$AUC_{0-\infty}$ , нг × ч/мл	151,92 ± 161,62	9,95–682,03
$C_{max}$ , нг/мл	90,88 ± 86,04	4,47–336,43
$T_{max}$ , ч	0,86 ± 0,46	0,50–2,50
$T_{1/2}$ , ч	2,70 ± 1,24	1,37–7,47



партатаминотрансферазы) – 5% больных.

Помимо профиля безопасности важной характеристикой любого препарата считается переносимость. Опрос пациентов со спастичностью, получавших тизанидин, показал, что общая переносимость препарата была хорошей или превосходной в 44–100% случаев (табл. 5) [13].

В сравнительных исследованиях переносимость тизанидина была лучше, чем баклофена и диазепама, что может влиять на приверженность терапии, особенно в амбулаторных условиях [13].

### Баклофен

Частота нежелательных реакций при пероральном приеме баклофена колеблется от 10 до 75% [35]. К наиболее распространенным относятся сонливость, чрезмерная общая слабость, выраженная мышечная слабость и головокружение.

Пациентам с нарушенной функцией почек препарат должен назначаться с осторожностью в связи с более высоким риском развития нежелательных реакций. Данные об этом были получены F.T. Muanda и соавт. при проведении крупного ретроспективного когортного исследования с участием 15 942 пожилых пациентов (66 лет и старше), имевших хроническую болезнь почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), но не находившихся на гемодиализе [36]. Ученые оценивали 30-дневный риск развития энцефалопатии на фоне приема баклофена в дозах ≥ 20 и < 20 мг/сут. Среди включенных в исследование 61% были женщины. Средний возраст участников – 77 лет. Стартовая доза баклофена 20 мг/сут и более назначена 61% пациентов, менее 20 мг/сут – 39%. Частота госпитализаций по причине энцефалопатии среди принимавших баклофен в дозе 20 мг/сут и более составила 1,11%, менее 20 мг/сут – 0,42% [36]. Частота госпитализаций увеличивалась по мере ухудшения функции почек. При рСКФ 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> она составляла 0,42%, рСКФ 30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 1,23%, рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 2,90%.

Таблица 3. Частота наиболее распространенных нежелательных реакций у пациентов со спастичностью при использовании тизанидина, баклофена или диазепама

Нежелательная реакция	Частота возникновения, %		
	тизанидин ≤ 32 мг/сут	баклофен ≤ 80 мг/сут	диазепам ≤ 30 мг/сут
Сонливость	15–67	15–67	44–82
Сухость во рту	11–36	3–20	3–18
Мышечная слабость	2–47	15–79	18–47

Таблица 4. Прямые сравнительные исследования безопасности тизанидина и баклофена у пациентов со спастичностью

Авторы исследования, год	Средне-суточная доза, мг	Сонливость/усталость, %	Слабость, %	Головокружение/предобморочное состояние, %	Сухость во рту, %	Частота отмены лечения из-за нежелательных реакций, %
V. Bass и соавт., 1988 [28]	Тизанидин – 17	29	21	НД	23	8
	Баклофен – 35	19	35	НД	14	25
M. Eyssette и соавт., 1988 [29]	Тизанидин – 24	30	НД	НД	28	6
	Баклофен – 60	20	20	НД	НД	6
M. Hoogstraten и соавт., 1988 [30]	Тизанидин – от 12 до 24	57	33	14	36	11
	Баклофен – от 15 до 60	29	57	14	14	14
M. Medici и соавт., 1989 [31]	Тизанидин – 20	33	0	0	7	0
	Баклофен – 50	9	7	7	0	20
P. Newman и соавт., 1982 [32]	Тизанидин – 16	15	8	8	0	6
	Баклофен – 40	19	15	15	4	17
U. Rinne, 1980 [33]	Тизанидин – 11	62 (шесть тяжелых)	19 (ноль тяжелых)	25 (ноль тяжелых)	50	6
	Баклофен – 51	80 (20 тяжелых)	38 (40 тяжелых)	60 (13 тяжелых)	27	6

Примечание. НД – нет данных.

Таблица 5. Общая переносимость тизанидина, баклофена и диазепама в сравнительных клинических исследованиях у пациентов со спастичностью, % пациентов

Препарат и его суточная доза	Переносимость		
	плохая	средняя	хорошая/превосходная
Тизанидин ≤ 36 мг	0–19	0–50	44–100
Баклофен ≤ 90 мг	0–38	0–56	38–90
Диазепам ≤ 30 мг	27–28	18–53	20–54

Сравнивали также относительный риск госпитализаций по причине энцефалопатии у принимавших и не принимавших баклофен (n = 284 263). Взвешенный относительный риск госпитализаций на фоне приема препарата в дозе менее 20 мг/сут составил 5,9 (при 95%-ном доверительном интерва-

ле (ДИ) 3,59–9,70), в дозе 20 мг/сут и более – 19,8 (95% ДИ 14,0–28,0). Таким образом, было установлено, что у пациентов с нарушением функции почек баклофен в течение первых 30 дней приема способствовал развитию энцефалопатии, требующей госпитализации, поэтому при его назначении таким больным сле-

дует оценить соотношение «польза/риск» [36].

### Толперизон

Наиболее часто на фоне терапии толперизоном наблюдаются слабость и боль в мышцах, головокружение, крапивница, тошнота, рвота, сухость во рту [21]. Данные реакции обычно нивелируются после отмены препарата. Однако в литературе описаны и тяжелые нежелательные реакции, такие как анафилактический шок [37]. Следует отметить, что толперизон не обладает седативным эффектом [6].

Согласно данным пострегистрационных исследований и системы спонтанных сообщений, примерно в 50% случаев возникали аллергические реакции, далее следовали нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта [38]. Среди аллергических реакций наиболее часто отмечались крапивница (5,1%), зуд (4,8%), одышка (4,2%), ангионевротический отек (3%), эритема (2,6%), сыпь (1,8%) и анафилактический шок (1,2%). Порядка 30% аллергических реакций развивались при

применении толперизона с другими препаратами, наиболее часто с нестероидными противовоспалительными препаратами [38]. Аллергические реакции на фоне терапии толперизоном стали основанием для Европейского медицинского агентства рекомендовать воздержаться от назначения пероральных форм толперизона, за исключением взрослых пациентов со спастичностью после инсульта (2012 г.) [39]. Это заявление было сделано после оценки соотношения «польза/риск» при разных заболеваниях.

Данные пострегистрационных исследований и системы спонтанных сообщений также позволили выявить серьезные побочные эффекты в виде реакций гиперчувствительности, а также недостаток данных, подтверждающих эффективность толперизона при лечении ряда заболеваний. В связи с этим эксперты Европейского медицинского агентства рекомендовали ограничить применение перорального толперизона, за исключением лечения спастичности после инсульта, при которой польза от применения

препарата перевешивает потенциальный риск [39].

### Заключение

На сегодняшний день миорелаксанты широко применяются в лечении спастичности различной природы и боли в нижней части спины. Данные клинических исследований не позволяют достоверно выделить наиболее эффективный миорелаксант, в связи с чем одним из ключевых факторов при выборе препарата становится профиль безопасности и переносимость. Следует отметить, что выбирать миорелаксант следует индивидуально, учитывая спектр возможных нежелательных реакций, переносимость и наличие сопутствующей патологии, предрасполагающей к развитию нежелательных лекарственных реакций. Одним из наиболее изученных и обладающих благоприятным профилем безопасности миорелаксантов является тизанидин (Сирдалуд®), который при постепенной титрации дозы, как правило, хорошо переносится пациентами и не вызывает серьезных нежелательных реакций. ☺

### Литература

1. Rizzo M.A., Hadjimichael O.C., Preininggerova J., Vollmer T.L. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients // *Mult. Scler.* 2004. Vol. 10. № 5. t 589–595.
2. Bethoux F. Spasticity management after stroke // *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2015. Vol. 26. № 4. P. 625–639.
3. Katoozian L., Tahan N., Zoghi M., Bakhshayesh B. The onset and frequency of spasticity after first ever stroke // *J. Natl. Med. Assoc.* 2018. Vol. 110. № 6. P. 547–552.
4. Abdel Shaheed C., Maher C.G., Williams K.A., McLachlan A.J. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Pain.* 2017. Vol. 21. № 2. P. 228–237.
5. Fatoye F., Gebrye T., Odeyemi I. Real-world incidence and prevalence of low back pain using routinely collected data // *Rheumatol. Int.* 2019. Vol. 39. № 4. P. 619–626.
6. Csiba L., Zhussupova A.S., Likhachev S.A. et al. A systematic review of using myorelaxants in treatment of low back pain // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. im. S.S. Korsakova.* 2018. Vol. 118. № 12. P. 100–113.
7. Rubin D.I. Epidemiology and risk factors for spine pain // *Neurol. Clin.* 2007. Vol. 25. № 2. P. 353–371.
8. Volinn E. The epidemiology of low back pain in the rest of the world. A review of surveys in low- and middle-income countries // *Spine (Phila Pa 1976).* 1997. Vol. 22. № 15. P. 1747–1754.
9. Chou R., Peterson K., Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review // *J. Pain Symptom Manage.* 2004. Vol. 28. № 2. P. 140–175.
10. Roose S.P. Tolerability and patient compliance // *J. Clin. Psychiatry.* 1999. Vol. 60. Suppl. 17. P. 14–17.
11. Tao Y.X., Gu J., Stephens R.L.Jr. Role of spinal cord glutamate transporter during normal sensory transmission and pathological pain states // *Mol. Pain.* 2005. Vol. 1. ID 30.
12. Ghanavatian S., Derian A. Tizanidine // *StatPearls.* Treasure Island (FL), 2019.
13. Wagstaff A.J., Bryson H.M. Tizanidine. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of spasticity associated with cerebral and spinal disorders // *Drugs.* 1997. Vol. 53. № 3. P. 435–452.
14. Koch P., Hirst D.R., von Wartburg B.R. Biological fate of sirdalud in animals and man // *Xenobiotica.* 1989. Vol. 19. № 11. P. 1255–1265.

# Сирдалуд®

## БОЛЬШЕ ЖИЗНИ, МЕНЬШЕ БОЛИ

### УМЕНЬШАЕТ МЫШЕЧНЫЙ СПАЗМ И ОБЛАДАЕТ СОБСТВЕННЫМ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИМ ЭФФЕКТОМ<sup>1</sup>



## Сирдалуд®

- Потенцирует анальгетический эффект НПВП, значительно сокращает срок терапии<sup>2,3</sup>
- Обеспечивает возможность индивидуального подбора дозы<sup>1,3</sup>
- 8 пациентов из 10 отметили переносимость терапии, как хорошую<sup>4</sup>

25  
ЛЕТ  
В РОССИИ

**SANDOZ** A Novartis  
Division

**Краткая инструкция по применению препаратов СИРДАЛУД®, СИРДАЛУД МР.** РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П1 N012947/01, LC-002605. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: тизанидин. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: Сирдалуд® таблетки 2 мг, 4 мг; Сирдалуд МР капсулы с модифицированным высвобождением 6 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Сирдалуд®, болезненный мышечный спазм, связанный со спастическими или функциональными заболеваниями позвоночника (шейный и поясничный синдром); болезненный мышечный спазм после хирургических вмешательств, например, по поводу грыжи межпозвоночного диска или остеартроза тазобедренного сустава. Сирдалуд®, Сирдалуд МР. Спастичность скелетных мышц при неврологических заболеваниях, например, при рассеянном склерозе, хронической миопатии, дегенеративных заболеваниях спинного мозга, последствиях нарушений мозгового кровообращения, и после хирургического паралича (пациенты старше 18 лет). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к тизанидину или к любому другому компоненту препарата. Нарушение функции печени тяжелой степени. Одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP2D6, такими как флуоксетин или цитрофлорксалин. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, так как лекарственная форма содержит лактозу. **Возраст пациентов младше 18 лет. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗА:** болезненный мышечный спазм. Сирдалуд®: 2-4 мг 3 раза в сутки с постепенной титрацией дозы. Спастичность скелетных мышц, вызванная неврологическими заболеваниями. Сирдалуд®: начальная суточная доза не должна превышать 6 мг, разделенных на 3 приема. Дозу можно повышать постепенно, на 2-4 мг, с интервалами от 3-4 до 7 дней. Как правило, оптимальный терапевтический эффект достигается при суточной дозе от 12 до 24 мг, разделенной на 3 или 4 приема через равные промежутки времени. Не следует превышать дозу 36 мг в сутки. Сирдалуд МР: Рекомендуемая начальная доза составляет 6 мг (1 капсула) в сутки, при необходимости суточная доза может быть увеличена пошагово с шагом 6 мг (1 капсула) с интервалами 3-7 дней. Обычно диапазон доз составляет от 6 мг до 24 мг один раз в сутки. Для большинства пациентов оптимальная доза составляет 12 мг один раз в сутки (2 капсулы). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Сирдалуд®, Сирдалуд МР: сонливость, головокружение, бессонница, нарушения сна, снижение АД, желудочно-кишечные расстройства, сухость во рту, тошнота, мышечная слабость, повышенная утомляемость, повышение активности печеночных трансаминаз. **МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:** у пациентов с нарушением функции печени средней тяжести и пациентов в возрасте старше 65 лет рекомендуется начинать терапию с минимальной дозы. Лечение пациентов с почечной недостаточностью (КК менее 25 мл/мин) рекомендуется начинать с дозы 2 мг 1 раз в день. При прекращении терапии препаратом Сирдалуд® и Сирдалуд МР следует медленно снижать дозу до полной отмены препарата, в особенности у пациентов, получающих высокие дозы препарата в течение длительного времени. Не рекомендуется применять тизанидин одновременно с другими ингибиторами изофермента CYP2D6 – антиаритмическими препаратами (амлодипин, флекайин, пропафенон, циметидин), некоторыми формональными (эноксидин, педофлексин, морфолоксин), дофаминскими, периферическими холинергическими, тиклопидином. Соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Сирдалуд® и Сирдалуд МР с сизапридом, амтриптилином, азитромицином (ид. препаратами, удлиняющими интервал QT), гипогликемическими препаратами (возможно выраженное снижение АД, рифацитиним) (возможно снижение терапевтического действия тизанидина). Курение табака снижает выносливость тизанидина, что может потребовать увеличения дозы препарата. Избегать приема алкоголя во время терапии препаратом, из-за повышенного риска нежелательных явлений. Во время применения препарата, а также в течение 1 суток после прекращения приема пациентам с сохраненными репродуктивными потенциалами следует использовать надежные способы контрацепции. Седативные, снотворные препараты, антигистаминные препараты, могут усиливать седативный эффект тизанидина. Следует избегать приема препарата с другими агонистами альфа2-адренорецепторов (например, клонидин). Пациентам, у которых на фоне применения препарата отмечен сонливость, головокружение или качение признали артериальной гипотензии следует воздержаться от видов деятельности, требующих высокой концентрации внимания и быстрой реакции, например, управления транспортными средствами и механизмами.

<sup>1</sup> Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Сирдалуд®. 2. Berry H, Hutchinson DR. Tizanidine and ibuprofen in acute low-back pain: Results of a double-blind multicenter study in general practice // J Intern. Med. Res. 1988; 16: 83-91. 3. Данчиков А.Б. Применение тизанидина (Сирдалуд) в лечении боли и спазма // РМЖ. – 2012. – Т. 20. – № 31. – С. 1543-1547. 4. Berry H, Hutchinson DR. A multicenter double-blind study in general practice to evaluate the efficacy and safety of tizanidine in acute low-back pain. // J Intern. Med. Res. 1988; 16: 75-82.

Дизайн исследования: многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое параллельное исследование. 112 пациентов с болью в спине. Режим дозирования: 4 мг тизанидина 3 раза в день или плацебо. Длительность лечения: 7 дней. Оценка симптомов исходно, через 3 и 7 дней лечения. Результат: оценка боли в покое, боли в ночное время, ограничения в движении и боли при движении предопределило, что тизанидин может способствовать улучшению состояния в более короткие сроки. К 7 дню терапии пациенты, принимавшие тизанидин показали более выраженное улучшение боли в покое, чем в группе плацебо (p=0.032). Не было выявлено клинически значимых различий в группе тизанидин и плацебо в уменьшении ночной боли, ограничения в движении и боли при движении. Не было выявлено серьезных побочных эффектов, изменений в биохимических и гематологических показателях, связанных с приемом препарата. 84% пациентов в группе тизанидина и 98% пациентов в группе плацебо продемонстрировали хорошую переносимость. Сонливость была выявлена у 22% пациентов (p = 0.003), принимавших тизанидин.

15. *Froestl W.* Chemistry and pharmacology of GABAB receptor ligands // *Adv. Pharmacol.* 2010. Vol. 58. P. 19–62.
16. *Agabio R., Preti A., Gessa G.L.* Efficacy and tolerability of baclofen in substance use disorders: a systematic review // *Eur. Addict. Res.* 2013. Vol. 19. № 6. P. 325–345.
17. *Alvis B.D., Sobey C.M.* Oral baclofen withdrawal resulting in progressive weakness and sedation requiring intensive care admission // *Neurohospitalist.* 2017. Vol. 7. № 1. P. 39–40.
18. *Ghanavati S., Derian A.* Baclofen // *StatPearls.* Treasure Island (FL), 2019.
19. *Foroutan S.M., Shafaati A., Zarghi A., Khoddam A.* Bioequivalence studies of two formulations of baclofen tablet in healthy volunteers // *Iranian Journal of Pharmaceutical Research.* 2003. Vol. 2. № 3. P. 153–155.
20. *Shellenberger M.K., Groves L., Shah J., Novack G.D.* A controlled pharmacokinetic evaluation of tizanidine and baclofen at steady state // *Drug Metab. Dispos.* 1999. Vol. 27. № 2. P. 201–204.
21. *Vora A.* Tolperisone // *J. Assoc. Physicians. India.* 2010. Vol. 58. P. 127–128.
22. *Pawlowska M., Bogiel M., Duda J., Sieradzki E.* Influence of CYP2D6 and CYP2C19 genetic polymorphism on the pharmacokinetics of tolperisone in healthy volunteers // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2015. Vol. 71. № 6. P. 699–705.
23. *Desta Z., Zhao X., Shin J.G., Flockhart D.A.* Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism // *Clin. Pharmacokinet.* 2002. Vol. 41. № 12. P. 913–958.
24. *Bae J.W., Kim M.J., Park Y.S. et al.* Considerable interindividual variation in the pharmacokinetics of tolperisone HCl // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 45. № 2. P. 110–113.
25. *Smith C., Birnbaum G., Carter J.L. et al.* Tizanidine treatment of spasticity caused by multiple sclerosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. US Tizanidine Study Group // *Neurology.* 1994. Vol. 44. № 11. Suppl. 9. P. S34–42.
26. *Lapierre Y., Bouchard S., Tansy C. et al.* Treatment of spasticity with tizanidine in multiple sclerosis // *Can. J. Neurol. Sci.* 1987. Vol. 14. № 3. Suppl. P. 513–517.
27. *Nance P.W., Bugaresti J., Shellenberger K. et al.* Efficacy and safety of tizanidine in the treatment of spasticity in patients with spinal cord injury. North American Tizanidine Study Group // *Neurology.* 1994. Vol. 44. № 11. Suppl. 9. P. S44–51.
28. *Bass B., Weinschenker B., Rice G.P. et al.* Tizanidine versus baclofen in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis // *Can. J. Neurol. Sci.* 1988. Vol. 15. № 1. P. 15–19.
29. *Eyssette M., Rohmer F., Serratrice G. et al.* Multi-centre, double-blind trial of a novel antispastic agent, tizanidine, in spasticity associated with multiple sclerosis // *Curr. Med. Res. Opin.* 1988. Vol. 10. № 10. P. 699–708.
30. *Hoogstraten M.C., van der Ploeg R.J., vd Burg W.* Tizanidine versus baclofen in the treatment of spasticity in multiple sclerosis patients // *Acta Neurol. Scand.* 1988. Vol. 77. № 3. P. 224–230.
31. *Medici M., Pebet M., Ciblis D.* A double-blind, long-term study of tizanidine ('Sirdalud') in spasticity due to cerebrovascular lesions // *Curr. Med. Res. Opin.* 1989. Vol. 11. № 6. P. 398–407.
32. *Newman P.M., Nogues M., Newman P.K. et al.* Tizanidine in the treatment of spasticity // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1982. Vol. 23. № 1. P. 31–35.
33. *Rinne U.K.* Tizanidine treatment of spasticity in multiple sclerosis and chronic myelopathy // *Curr. Ther. Res.* 1980. Vol. 28. P. 827–836.
34. *Wallace J.D.* Summary of combined clinical analysis of controlled clinical trials with tizanidine // *Neurology.* 1994. Vol. 44. № 11. Suppl. 9. P. S60–68.
35. *Dario A., Tomei G.* A benefit-risk assessment of baclofen in severe spinal spasticity // *Drug Saf.* 2004. Vol. 27. № 11. P. 799–818.
36. *Muanda F.T., Weir M.A., Bathini L. et al.* Association of baclofen with encephalopathy in patients with chronic kidney disease // *JAMA.* 2019.
37. *Quasthoff S., Möckel C., Zieglängsberger W., Schreibmayer W.* Tolperisone: a typical representative of a class of centrally acting muscle relaxants with less sedative side effects // *CNS Neurosci. Ther.* 2008. Vol. 14. № 2. P. 107–119.
38. Assessment report for tolperisone-containing medicinal products. EMA, 2013.
39. Benefit-risk profile for oral tolperisone considered positive only for adults with post-stroke spasticity and negative for injectable tolperisone. EMA, 2012.

## Clinical Pharmacology of Muscle Relaxants

Ye.V. Dovgan, PhD

*Smolensk Regional Clinical Hospital*

Contact person: Yevgeny V. Dovgan, dovganrus@mail.ru

*Muscle relaxants are currently widely used in the treatment of spasticity and various pain syndromes. This article reviews the clinical pharmacology of three muscle relaxants, such as: tizanidine, baclofen and tolperisone. Special attention is paid to the safety and tolerability of these drugs.*

**Key words:** muscle relaxants, tizanidine, baclofen, tolperisone

**27–28** августа  
2020 г.

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

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

XII Международный конгресс

**НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ**

2020

**«БОЛЕЗНЬ НЕ ПРИГОВОР»**

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

реклама

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА

ООО «ДИАЛОГ» | [dialog2008@inbox.ru](mailto:dialog2008@inbox.ru)  
[tv\\_press@inbox.ru](mailto:tv_press@inbox.ru)  
[www.expodialog.ru](http://www.expodialog.ru)



# Терапия подагры при сниженной функции почек

А.М. Новикова, М.С. Елисеев, к.м.н.

Адрес для переписки: Максим Сергеевич Елисеев, elimax@yandex.ru

Для цитирования: Новикова А.М., Елисеев М.С. Терапия подагры при сниженной функции почек // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 13. С. 24–29.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-13-24-29

*Подагра часто сочетается с заболеваниями почек. При этом сама патология и сопутствующая ей гиперурикемия рассматриваются в качестве независимых нефротоксических факторов.*

*Уратснижающая терапия подагры способна нивелировать патогенное действие мочевой кислоты, предотвращая развитие и прогрессирование хронической болезни почек. Однако у пациентов со сниженной функцией почек ее выбор должен быть более тщательным. Важно подобрать не только оптимальный уратснижающий препарат, но и режим его дозирования. В данной популяции определенные сложности вызывает также установление целей лечения и методов оценки его эффективности. При наличии патологии почек наиболее перспективными представляются ингибиторы ксантиноксидазы.*

**Ключевые слова:** подагра, хроническая болезнь почек, фебуксостат, аллопуринол

Связь между подагрой и патологией почек установлена давно и общепризнана. В крупных исследованиях последних лет доказана роль подагры и гиперурикемии в качестве независимых факторов риска развития хронической болезни почек (ХБП) [1–5]. В то же время известно, что по мере снижения функции почек экскреция мочевой кислоты (МК) с мочой уменьшается, что способствует гиперурикемии и тем самым увеличению вероятности возникновения подагры, а также препятствует достижению целевых уровней МК при уже развившемся заболевании. Парадигмой подагры считается воспаление, возникающее в местах отложения кристаллов натриевой соли МК и проявляющееся острыми приступами артрита [6]. Образование кристаллов возможно только в условиях гиперурикемии.

При нормализации уровня МК кристаллы растворяются [7], что позволяет рассматривать подагру как потенциально излечимое заболевание [8].

Механизм развития микрокристаллического воспаления при подагре универсален вне зависимости от места его локализации, в том числе в случае отложения кристаллов МК в почках [9]. Клинические проявления и последствия острых приступов артрита и хронического воспаления при подагре напрямую связаны со стимуляцией кристаллами моноурата натрия инфламмосомы NLR3 с последующей секрецией путем активации каспазы 1 и высвобождением провоспалительных цитокинов, прежде всего интерлейкина (ИЛ) 1 $\beta$ , являющегося триггером воспалительного каскада [10, 11]. Этот механизм непрерывен, стоек и приводит к хроническому

субклиническому воспалению, сохраняющемуся в суставах и других местах отложения кристаллов моноурата натрия в период ремиссии [11, 12]. Рецидивы острых приступов подагрического артрита, характеризующиеся сильнейшей болью, локальной гипертермией, нередко лихорадкой, непредсказуемостью, свидетельствуют о наличии в организме кристаллов [13].

В растворенном виде МК обладает достаточным провоспалительным потенциалом, чтобы индуцировать воспалительный процесс в почках [14–17].

МК оказывает аутокринное, паракринное и эндокринное воздействие. Высокая внутриклеточная концентрация уратов помимо транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B стимулирует сигнальные пути митоген-активируемой протеинкиназы и факторы роста, вазоконстрикторы (ангиотензин II, тромбоксан, эндотелин), хемокины, способствует развитию митохондриальной дисфункции [17–20]. Гиперурикемия влияет на функцию эндотелиальных клеток за счет ингибции их пролиферации и миграции, уменьшения биодоступности оксида азота в эндотелии [19, 21–23].

Подобный механизм развития воспаления при подагре приводит к развитию острого и хронического заболевания почек с повреждением почечных канальцев и формированием тубулоинтерстициального фиброза [9, 14].

Недавний метаанализ, включавший восемь исследований, продемонстрировал, что ХБП третьей стадии и более развивается у 24% (95%-ный



доверительный интервал (ДИ) 19–28) пациентов с подагрой [24]. Согласно результатам ретроспективного когортного исследования A.G. Stack и соавт., в котором приняло участие 68 897 пациентов с подагрой и 554 964 человека из группы контроля, ХБП при подагре развивалась существенно чаще – 8,54 на 1000 пациенто-лет (95% ДИ 8,26–8,83) против 4,08 (95% ДИ 4,00–4,16) [2].

Необходимо отметить, что в общей популяции распространенность ХБП значительна и непрерывно увеличивается с возрастом. По данным глобального метаанализа, включавшего около сотни исследований, ХБП страдают от 11 до 13% населения, наиболее часто встречается ХБП третьей стадии – до 7,6% (более половины всех больных ХБП). При этом женщины болеют чаще, чем мужчины, – 14,6 против 12,8%. С возрастом распространенность ХБП возрастает, однако соотношение стадий не изменяется [25]. Частота встречаемости ХБП у пациентов с подагрой значительно выше. Таковая может достигать 20% [26]. При этом существенно повышается риск прогрессирования ХБП до терминальной стадии [1, 27].

Как было отмечено ранее, вероятность развития подагры при ХБП возрастает из-за уменьшения выведения МК. Распространенность подагры в когорте пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> составляет 16%, с расчетной СКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – 35,6%, то есть почти в два раза больше [28]. E. Mohammed и соавт. установили, что частота встречаемости подагры увеличивается по мере повышения стадии ХБП – с 7,5% при ХБП первой и второй стадий до 22,8% при ХБП четвертой и пятой стадий ( $p < 0,005$ ) [29].

Хроническая болезнь почек оказывает существенное влияние на курацию пациентов с подагрой. Необходимо учитывать ограничения при выборе препарата и подборе дозы, а также потенциальное влияние такой терапии на прогрессирование и прогноз ХБП [30, 31]. Лечение подагры предполагает использование препаратов для купиро-

вания острого приступа артрита (нестероидные противовоспалительные препараты, колхицин, глюкокортикостероиды и ингибиторы ИЛ-1) и уратснижающих препаратов для поддержания сывороточного уровня МК, при котором приступы становятся маловероятными, а отложения кристаллов МК постепенно растворяются [8]. Поддерживать целевой уровень МК в крови следует пожизненно. Курсового лечения уратснижающими препаратами для этого будет недостаточно.

Каковы особенности назначения уратснижающей терапии пациентам с подагрой при ХБП?

В настоящий момент времени уратснижающая терапия представлена ингибиторами ксантинооксидазы, урикозуриками и препаратами пегилированной уриказы [32]. Наиболее часто используются ингибиторы ксантинооксидазы: аллопуринол и фебуксостат, которые снижают уровень МК за счет подавления ее образования.

Урикозурические препараты, такие как пробенецид, бензбромарон, сульфинпиразон и лезинурад, влияют на реабсорбцию МК и увеличивают ее выведение почками. Однако применение большей части урикозурических препаратов противопоказано или неэффективно при значительном снижении функции почек – СКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Лезинурад нельзя применять при СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Только бензбромарон имеет ограничение по СКФ 20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [30]. Однако ни лезинурад, ни бензбромарон в Российской Федерации не зарегистрированы. Препараты данного класса, как правило, назначают в комбинации с ингибиторами ксантинооксидазы при их недостаточной эффективности.

Препараты пегилированной уриказы (пеглотиказы) превращают МК в аллантоин, резко снижая ее уровень в крови. Пеглотиказы, которые можно применять у пациентов с ХБП вне зависимости от ее стадии и которые не снижают СКФ [33], зарегистрированы к применению не во всех странах и также имеют ряд ограничений [34]. Возможность их использования ограничена из-за

высокой стоимости и плохой переносимости.

Таким образом, основными препаратами для лечения подагры остаются ингибиторы ксантинооксидазы. Они способны оказывать положительное влияние на функцию почек за счет снижения сывороточного уровня МК [35, 36]. Потенциальный нефропротективный эффект также может быть связан со снижением окислительного стресса, воспаления, профилактикой развития гломерулярной гипертензии и утолщения стенок артериол [37, 38].

Согласно данным метаанализа, проведенного A. Pisano и соавт., в группе ингибиторов ксантинооксидазы существенно снижался риск прогрессирования ХБП до терминальной стадии по сравнению с контрольной группой (относительный риск (ОР) 0,42 (95% ДИ 0,22–0,80)) [39].

Препаратом первой линии терапии признан аллопуринол. Для лечения подагры его применяют более 50 лет. В организме аллопуринол превращается в активный метаболит – оксипуринол, который конкурентно ингибирует ксантинооксидазу, в результате чего снижается уровень ксантина и гипоксантина, а также выработка МК. Оксипуринол выводится почками преимущественно в неизменном виде. При нормальной их функции период полувыведения составляет до 30 часов. При тяжелой ХБП время его выведения снижается параллельно с уменьшением СКФ и может увеличиваться до недели [40].

Максимальная доза аллопуринола при сохранной функции почек может составлять 900 мг/сут, но это небезопасно при выраженном снижении клиренса креатинина [41]. Основные риски при назначении аллопуринола связаны с развитием синдрома гиперчувствительности и тяжелых кожных реакций. Чаще это происходит при стартовой дозе 400 мг/сут и более, чем при дозе 100 мг/сут. В первом случае риск повышается в 23 раза [42].

У больных ХБП назначение аллопуринола сопряжено с более высокой частотой развития реакции гиперчувствительности, особенно если при инициации терапии доза



не откорректирована в соответствии с СКФ [43]. В ряде исследований было продемонстрировано, что даже применение стандартных доз аллопуринола (200–400 мг/сут) у пациентов с ХБП повышает риск тяжелых кожных реакций. Таковые обусловлены накоплением оксипуринола и наиболее часто отмечаются в первые 60 дней лечения [41]. Таким образом, стартовая доза аллопуринола не должна превышать 100 мг/сут, дальнейшая ее эскалация проводится постепенно (50–100 мг/сут каждые две-четыре недели). Доза препарата должна лимитироваться в соответствии с показателями клиренса креатинина (таблица). Дозы аллопуринола представлены исходя из средней суточной дозы (300 мг/сут), максимально допустимая доза составляет 800–900 мг/сут (в зависимости от национальных рекомендаций). Терапия аллопуринолом способна снизить риск развития ХБП. А.В. Vargas-Santos и соавт. доказали, что применение аллопуринола не менее 300 мг/сут ассоциировано с более низким риском прогрессирования ХБП до третьей стадии и более (ОР 0,87 (95% ДИ 0,77–0,97)) [44]. S. Golmohammadi и соавт. в плацебоконтролируемом исследовании с участием пациентов с ХБП третьей и четвертой стадий установили, что назначение аллопуринола в дозе 100 мг/сут в течение 12 месяцев достоверно снижало уровень МК ( $p = 0,004$ ) [45]. Среди пациентов с более выраженным снижением

расчетной СКФ не отмечалось прогрессирования ХБП. При умеренном нарушении функции почек уровень креатинина даже снижался и расчетная СКФ увеличивалась ( $p < 0,001$ ). В группе плацебо аналогичного эффекта не наблюдалось.

Однако результаты других исследований не столь однозначны. Так, данные метаанализа восьми крупнейших исследований эффективности и безопасности аллопуринола при ХБП, в которые были включены пациенты с нарушением функции почек и гиперурикемией, не подтвердили выраженного влияния аллопуринола на функцию почек [46]. В пяти исследованиях из восьми динамика прогрессирования ХБП в группах аллопуринола и контроля достоверно не различалась ( $p = 0,1$ ). Важно подчеркнуть, что доза аллопуринола, назначенная исходя из клиренса креатинина, будет безопасна для пациентов, но зачастую не будет решать основную задачу – достижение целевого уровня МК. Так, при соблюдении данной стратегии дозирования вероятность достижения целевого уровня МК не превышает 50% [47]. В случае назначения аллопуринола пациентам с исходно сниженной СКФ, даже при ХБП менее третьей стадии, в связи с лимитированием дозы (часто в пределах 100–200 мг/сут) уровень МК снижается недостаточно, целевого уровня достигают менее 30% [48]. У пациентов с ХБП при высоком риске развития тяжелых кожных реакций, недостижении целевого уровня МК на фоне максимально допустимых доз аллопуринола возникает необходимость в назначении других уратснижающих препаратов, в частности фебуксостата (рисунок). Фебуксостат, во-первых, чаще позволяет достигать целевого уровня МК, в том числе у большей части больных с неэффективностью аллопуринола, особенно при наличии сниженной функции почек [49], во-вторых, имеет преимущество перед аллопуринолом в отношении динамики СКФ в условиях почечной недостаточности [50, 51].

Среди возможных причин, обуславливающих большую эффективность фебуксостата у пациентов с ХБП, –

преобладание метаболизма в печени (до 70%), то есть отсутствие зависимости от клиренса креатинина, а также ингибирование двух изоформ ксантиноксидазы [52].

Фебуксостат может применяться у пациентов с подагрой и ХБП в дозах 80 и 120 мг/сут без коррекции в зависимости от СКФ. Получены также данные об успешности применения в данной популяции фебуксостата в дозе 240 мг/сут, что превышает максимально рекомендованную суточную дозу. В исследовании H.R. Schumacher и соавт. пациенты, получавшие фебуксостат в любой дозе (80, 120 или 240 мг/сут), достоверно чаще достигали целевого уровня МК, чем принимавшие аллопуринол в дозах 100 или 300 мг/сут (корригировались в зависимости от функции почек) ( $p < 0,05$ ) [53].

Результаты двойного слепого рандомизированного исследования CONFIRM, включавшего более двух тысяч пациентов с подагрой, показали, что при применении фебуксостата в дозе 80 мг/сут целевого уровня МК достигали 71,6% пациентов, тогда как при назначении аллопуринола в дозе 300 или 200 мг/сут при расчетной СКФ от 30 до 89 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> таковых было только 42,3% [50].

Согласно данным X. Zhang и соавт., у пациентов с подагрой и ХБП, получавших фебуксостат, уровень МК был достоверно ниже, чем у применявших аллопуринол ( $p = 0,02$ ). При этом риск снижения СКФ более чем на 10% от исходной был существенно меньше – 17,9 против 34,1% ( $p = 0,025$ ) [51].

В когортном исследовании, проведенном H.W. Chou и соавт., 874 пациента были разделены на три группы: первая ( $n = 337$ ) получала аллопуринол, вторая ( $n = 138$ ) – фебуксостат, третья ( $n = 399$ ) – бензбромарон [54]. В ходе исследования было показано, что фебуксостат эффективнее снижал уровень МК, чем аллопуринол и бензбромарон. Кроме того, применение фебуксостата и бензбромарона ассоциировалось с более низким риском развития терминальной почечной недостаточности, чем прием аллопуринола.

### Подбор дозы аллопуринола в зависимости от клиренса креатинина

Клиренс креатинина, мл/мин	Доза аллопуринола, мг/сут
140	400
120	350
100	300
80	250
60	200
40	150
20	100
10	100 каждые два дня
0	100 каждые три дня



J.W. Lee и соавт. провели ретроспективное исследование, в которое был включен 141 пациент с ХБП третьей стадии и гиперурикемией [55], 30 из них получали фебуксостат, 40 – аллопуринол, 71 пациент не принимал уратснижающей терапии (контрольная группа). За период наблюдения ( $55,9 \pm 31,8$  месяца) средний уровень МК был значительно ниже в группе фебуксостата, чем в группе аллопуринола и контрольной группе, –  $5,7 \pm 1,0$ ,  $7,1 \pm 1,2$  и  $8,0 \pm 0,8$  мг/дл соответственно ( $p < 0,001$ ). Данный показатель очень важен в отношении прогрессирования ХБП. Так, в группе фебуксостата время без прогрессирования оказалось более длительным – 87,7 месяца (95% ДИ 71,2–104,2). Оно было достоверно больше, чем на фоне применения аллопуринола и в отсутствие уратснижающей терапии, – 77,6 месяца (95% ДИ 60,2–94,9;  $p < 0,001$ ) и 48,7 месяца (95% ДИ 39,3–58,1;  $p < 0,001$ ). Метаанализ 11 исследований с участием 1317 пациентов показал, что расчетная СКФ была достоверно выше среди пациентов с ХБП третьей и четвертой стадий, получавших фебуксостат [56]. В исследовании EXCEL назначение фебуксостата по сравнению с назначением аллопуринола приводило к более стойкому снижению МК, что в свою очередь ассоциировалось с улучшением функции почек ( $p = 0,001$ ) [57].

В 2019 г. X. Liu и соавт. опубликовали результаты одноцентрового проспективного исследования, в котором приняли участие пациенты с ХБП третьей – пятой стадий [58]. 112 больных получали терапию фебуксостатом, 96 – аллопуринолом. Критерием эффективности лечения выбрано достижение уровня МК  $< 360$  мкмоль/л. Оценивалась также функция почек. Целевого уровня МК через шесть месяцев удалось достичь 96,4% в группе фебуксостата и 37,5% в группе аллопуринола. Расчетная СКФ в группе фебуксостата увеличилась с 28,45 до 30,65 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, в группе аллопуринола снизилась с 28,06 до 24,39 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Линейный регрессионный анализ продемонстрировал, что снижение уровня МК было в значительной степени связано с увеличением расчетной СКФ и снижением протеинурии. Коррекции дозы фебуксостата не требуется даже у пациентов с выраженным нарушением функции почек (ХБП третьей стадии и более). На старте терапии 80 мг/сут является оптимальной дозой. В случае недостижения целевого уровня МК в среднем через две недели ее целесообразно увеличить до максимальной – 120 мг/сут. Суточная доза фебуксостата, так же как суточная доза аллопуринола, назначается одномоментно.



\* Доза аллопуринола в зависимости от клиренса креатинина представлена в таблице.

#### Алгоритм назначения уратснижающей терапии пациентам с подагрой и ХБП

Таким образом, несмотря на определенные сложности при подборе уратснижающей терапии пациентам с подагрой и ограниченной функцией почек, достижение целевого уровня МК и контроля над заболеванием возможно в большинстве случаев. Залог успеха терапии заключается в соблюдении правил назначения препаратов. ☺

## Литература

1. Roughley M., Sultan A.A., Clarkson L. et al. Risk of chronic kidney disease in patients with gout and the impact of urate lowering therapy: a population-based cohort study // *Arthritis Res. Ther.* 2018. Vol. 20. № 1. P. 243.
2. Stack A.G., Johnson M.E., Blak B. et al. Gout and the risk of advanced chronic kidney disease in the UK health system: a national cohort study // *BMJ Open.* 2019. Vol. 9. № 8. P. e031550.
3. Obermayr R.P., Temml C., Gutjahr G. et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19. № 12. P. 2407–2413.
4. Toyama T., Furuichi K., Shimizu M. et al. Relationship between serum uric acid levels and chronic kidney disease in a Japanese cohort with normal or mildly reduced kidney function // *PLoS One.* 2015. Vol. 10. № 9. P. e0137449.
5. Bellomo G., Venanzi S., Verdura C. et al. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals // *Am. J. Kidney Dis.* 2010. Vol. 56. № 2. P. 264–272.
6. Барскова В.Г., Насонова В.А. Современная дефиниция подагры // *Клиническая геронтология.* 2005. Т. 11. № 4. С. 1–6.
7. Pascual E., Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66. № 8. P. 1056–1058.
8. Richette P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76. № 1. P. 29–42.
9. Finn W.F. Kidney disease and gout: the role of the innate immune system // *The Open Urology & Nephrology Journal.* 2016. Vol. 9. Suppl. 1: M3. P. 12.



10. *Martinon F, Petrilli V, Mayor A. et al.* Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome // *Nature*. 2006. Vol. 440. № 7081. P. 237–241.
11. *Pascual E.* Persistence of monosodium urate crystals and low-grade inflammation in the synovial fluid of patients with untreated gout // *Arthritis Rheum*. 1991. Vol. 34. № 2. P. 141–145.
12. *Pascual E., Castellano J.A.* Treatment with colchicine decreases white cell counts in synovial fluid of asymptomatic knees that contain monosodium urate crystals // *J. Rheumatol*. 1992. Vol. 19. № 4. P. 600–603.
13. *Елиусеев М.С.* Алгоритм диагностики и лечения подагры // *PMЖ*. 2015. Т. 23. № 7. С. 410–415.
14. *Johnson R.J., Bakris G.L., Borghi C. et al.* Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: report of a scientific workshop organized by the National Kidney Foundation // *Am. J. Kidney Dis*. 2018. Vol. 71. № 6. P. 851–865.
15. *Roncal C.A., Mu W., Croker B. et al.* Effect of elevated serum uric acid on cisplatin-induced acute renal failure // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol*. 2007. Vol. 292. № 1. P. F116–122.
16. *Barberi S., Menè P.* Role of uric acid in hypertension and in the progression of chronic renal disease // *G. Ital. Nefrol*. 2006. Vol. 23. № 1. P. 4–11.
17. *Kang D.H., Nakagawa T., Feng L. et al.* A role for uric acid in the progression of renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2002. Vol. 13. № 12. P. 2888–2897.
18. *Lanaspa M.A., Sanchez-Lozada L.G., Choi Y.J. et al.* Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver // *J. Biol. Chem*. 2012. Vol. 287. № 48. P. 40732–40744.
19. *Kang D.H., Park S.K., Lee I.K., Johnson R.J.* Uric acid-induced reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2005. Vol. 16. № 12. P. 3553–3562.
20. *Xiao J., Zhang X.L., Fu C. et al.* Soluble uric acid increases NALP3 inflammasome and interleukin-1beta expression in human primary renal proximal tubule epithelial cells through the Toll-like receptor 4-mediated pathway // *Int. J. Mol. Med*. 2015. Vol. 35. № 5. P. 1347–1354.
21. *Zharikov S., Krotova K., Hu H. et al.* Uric acid decreases NO production and increases arginase activity in cultured pulmonary artery endothelial cells // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol*. 2008. Vol. 295. № 5. P. C1183–1190.
22. *Gersch C., Pali S.P., Kim K.M. et al.* Inactivation of nitric oxide by uric acid // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008. Vol. 27. № 8. P. 967–978.
23. *Sanchez-Lozada L.G., Lanaspa M.A., Cristobal-Garcia M. et al.* Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations // *Nephron. Exp. Nephrol*. 2012. Vol. 121. № 3–4. P. e71–78.
24. *Roughley M.J., Belcher J., Mallen C.D. et al.* Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies // *Arthritis Res. Ther*. 2015. Vol. 17. ID 90.
25. *Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L. et al.* Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. № 7. P. e0158765.
26. *Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K.* Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008 // *Am. J. Med*. 2012. Vol. 125. № 7. P. 679–687.e1.
27. *Yu K.H., Kuo C.F., Luo S.F. et al.* Risk of end-stage renal disease associated with gout: a nationwide population study // *Arthritis Res. Ther*. 2012. Vol. 14. № 2. P. R83.
28. *Jing J., Kielstein J.T., Schultheiss U.T. et al.* Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2015. Vol. 30. № 4. P. 613–621.
29. *Mohammed E., Browne L.D., Kumar A.U. et al.* Prevalence and treatment of gout among patients with chronic kidney disease in the Irish health system: a national study // *PLoS One*. 2019. Vol. 14. № 1. P. e0210487.
30. *Vargas-Santos A.B., Neogi T.* Management of gout and hyperuricemia in CKD // *Am. J. Kidney Dis*. 2017. Vol. 70. № 3. P. 422–439.
31. *Елиусеев М.С.* Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности уратснижающей терапии // *Современная ревматология*. 2018. Т. 12. № 1. С. 60–65.
32. *Schlee S., Bollheimer L.C., Bertsch T. et al.* Crystal arthritides – gout and calcium pyrophosphate arthritis // *Zeitschrift Für Gerontologie Und Geriatrie*. 2017. Vol. 51. № 6. P. 703–710.
33. *Yood R.A., Ottery F.D., Irish W., Wolfson M.* Effect of pegloticase on renal function in patients with chronic kidney disease: a post hoc subgroup analysis of 2 randomized, placebo-controlled, phase 3 clinical trials // *BMC Res. Notes*. 2014. Vol. 7. ID 54.
34. *Guttman A., Krasnokutsky S., Pillinger M.H., Berhanu A.* Pegloticase in gout treatment – safety issues, latest evidence and clinical considerations // *Ther. Adv. Drug. Saf*. 2017. Vol. 8. № 12. P. 379–388.
35. *Johnson R.J., Nakagawa T., Jalal D. et al.* Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2013. Vol. 28. № 9. P. 2221–2228.
36. *Thurston M.M., Phillips B.B., Bourg C.A.* Safety and efficacy of allopurinol in chronic kidney disease // *Ann. Pharmacother*. 2013. Vol. 47. № 11. P. 1507–1516.
37. *Kabul S., Shepler B.* A review investigating the effect of allopurinol on the progression of kidney disease in hyperuricemic patients with chronic kidney disease // *Clin. Ther*. 2012. Vol. 34. № 12. P. 2293–2296.
38. *Sánchez-Lozada L.G., Tapia E., Soto V. et al.* Effect of febuxostat on the progression of renal disease in 5/6 nephrectomy rats with and without hyperuricemia // *Nephron. Physiol*. 2008. Vol. 108. № 4. P. p69–78.



39. Pisano A., Cernaro V., Gembillo G. et al. Xanthine oxidase inhibitors for improving renal function in chronic kidney disease patients: an updated systematic review and meta-analysis // Int. J. Mol. Sci. 2017. Vol. 18. № 11. P. E2283.
40. Murrell G., Rapeport W. Clinical pharmacokinetics of allopurinol // Clin. Pharmacokinet. 1986. Vol. 11. № 5. P. 343–353.
41. Hande K.R., Noone R.M., Stone W.J. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency // Am. J. Med. 1984. Vol. 76. № 1. P. 47–56.
42. Stamp L.K., Taylor W.J., Jones P.B. et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol // Arthritis Rheum. 2012. Vol. 64. № 8. P. 2529–2536.
43. Ramasamy S.N., Korb-Wells C.S., Kannangara D.R.W. et al. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases 1950–2012 // Drug Safety. 2013. Vol. 36. № 10. P. 953–980.
44. Vargas-Santos A.B., Peloquin C.E., Zhang Y., Neogi T. Association of chronic kidney disease with allopurinol use in gout treatment // JAMA Intern. Med. 2018. Vol. 178. № 11. P. 1526–1533.
45. Golmohammadi S., Almasi A., Manouchehri M. et al. Allopurinol against progression of chronic kidney disease // Iran J. Kidney Dis. 2017. Vol. 11. № 4. P. 286–293.
46. Bose B., Badve S.V., Hiremath S.S. et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis // Nephrol. Dial. Transplant. 2013. Vol. 29. № 2. P. 406–413.
47. Dalbeth N., Kumar S., Stamp L., Gow P. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout // J. Rheumatol. 2006. Vol. 33. № 8. P. 1646–1650.
48. Fuldeore M.J., Riedel A.A., Zarotsky V. et al. Chronic kidney disease in gout in a managed care setting // BMC Nephrol. 2011. Vol. 12. ID 36.
49. Kwak C.H., Sohn M., Han N. et al. Effectiveness of febuxostat in patients with allopurinol-refractory hyperuricemic chronic kidney disease // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2018. Vol. 56. № 7. P. 321–327.
50. Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L.R. et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial // Arthritis Res. Ther. 2010. Vol. 12. № 2. P. R63.
51. Zhang X., Wan D., Yang G. et al. Febuxostat is superior to allopurinol in delaying the progression of renal impairment in patients with chronic kidney disease and hyperuricemia // Int. Urol. Nephrol. 2019. Vol. 51. № 12. P. 2273–2283.
52. Kamel B., Graham G.G., Williams K.M. et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat // Clin. Pharmacokinet. 2017. Vol. 56. № 5. P. 459–475.
53. Schumacher H.R.Jr., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial // Arthritis Rheum. 2008. Vol. 59. № 11. P. 1540–1548.
54. Chou H.W., Chiu H.T., Tsai C.W. et al. Comparative effectiveness of allopurinol, febuxostat and benzbromarone on renal function in chronic kidney disease patients with hyperuricemia: a 13-year inception cohort study // Nephrol. Dial. Transplant. 2018. Vol. 33. № 9. P. 1620–1627.
55. Lee J.W., Lee K.H. Comparison of renoprotective effects of febuxostat and allopurinol in hyperuricemic patients with chronic kidney disease // Int. Urol. Nephrol. 2019. Vol. 51. № 3. P. 467–473.
56. Lin T.C., Hung L.Y., Chen Y.C. et al. Effects of febuxostat on renal function in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis // Medicine (Baltimore). 2019. Vol. 98. № 29. P. e16311.
57. Whelton A., MacDonald P.A., Chefo S., Gunawardhana L. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat: a quantitative study // Postgrad. Med. 2013. Vol. 125. № 1. P. 106–114.
58. Liu X., Wang H., Ma R. et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat versus allopurinol in Chinese patients with asymptomatic hyperuricemia and with chronic kidney disease stages 3–5 // Clin. Exp. Nephrol. 2019. Vol. 23. № 3. P. 362–370.

## Treatment of Gout with Reduced Kidney Function

A.M. Novikova, M.S. Yeliseyev, PhD

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

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

*Gout is often combined with kidney disease. At the same time, the pathology by itself and accompanying hyperuricemia are considered as independent nephrotoxic factors.*

*Urate-lowering therapy for gout can neutralize the pathogenic effect of uric acid, thus preventing the development and progression of chronic kidney disease. However, in patients with reduced kidney function, its selection should be more careful. It is important to select not only the optimal urate-lowering drug, but also the dosage regimen.*

*In this population, certain difficulties also exist in establishing treatment goals and methods for evaluating its effectiveness.*

*In the presence of kidney pathology, xanthine oxidase inhibitors are the most promising.*

**Key words:** gout, chronic kidney disease, febuxostat, allopurinol



# Пациент-ориентированная терапия нимесулидом: безопасность и оптимальная лекарственная форма

Г.И. Гриднева, к.м.н.

Адрес для переписки: Галина Игоревна Гриднева, gigridneva@mail.ru

Для цитирования: Гриднева Г.И. Пациент-ориентированная терапия нимесулидом: безопасность и оптимальная лекарственная форма // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 13. С. 30–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-13-30-34

*Нимесулид относится к нестероидным противовоспалительным препаратам. Он характеризуется преимущественным ингибированием циклооксигеназы 2 и влиянием на содержание аденозина в очаге воспаления. Помимо ингибирования циклооксигеназы нимесулид обладает рядом других эффектов. Речь, в частности, идет о разнонаправленном воздействии на апоптоз клеток. С одной стороны, известна его способность тормозить апоптоз хондроцитов, с другой – ускорять апоптоз раковых клеток поджелудочной железы. Активно обсуждается антиишемический эффект на нейроны, возможность подавлять выработку интерлейкина 6, оказывать антигипергликемическое воздействие.*

*К преимуществам препарата следует отнести относительно низкий риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистых катастроф.*

*Не менее важна лекарственная форма. Удобная растворимая форма в виде гранул способствует не только лучшей биодоступности нимесулида, но и повышению приверженности больных лечению.*

*Знание механизма действия препарата, его плейотропных эффектов, профиля безопасности, особенностей разных лекарственных форм необходимо для реализации пациент-ориентированного подхода к терапии.*

**Ключевые слова:** нимесулид, нестероидные противовоспалительные препараты, эффективность, безопасность, пациент-ориентированная терапия

## Введение

Одними из наиболее часто назначаемых лекарственных средств признаны нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Они используются при разных

заболеваниях, однако наиболее востребованы для купирования боли и воспаления. В частности, данная группа препаратов применяется как для симптоматической, так и патогенетической терапии

анкилозирующего спондилита, псориатического артрита, воспалительных заболеваний мягких тканей, в ряде случаев – остеоартрита. Потребность в длительном, курсовом лечении делает актуальной проблему безопасности такой терапии.

Одним из наиболее популярных, часто назначаемых НПВП считается нимесулид. Согласно отчетам продаж в России, лидирующие позиции занимает Нимесил. Преимущества Нимесила обусловлены особенностями производства, а также рядом фармакокинетических и фармакодинамических характеристик [1].

## Общая характеристика НПВП как класса и место в нем нимесулида

Известно, что НПВП, независимо от химического класса, препятствуют выработке простагландинов (ПГ) путем подавления активности простагландинсинтазы, или циклооксигеназы (ЦОГ) [2]. Принято считать, что существует две изоформы ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1, участвующая в синтезе ПГ, выполняющих гомеостатические функции, экспрессируется, как правило, в состоянии покоя. Экспрессия ЦОГ-2, наоборот, более активно происходит при



стрессе и воспалении [3–5]. Однако на сегодняшний момент времени установлено, что и ЦОГ-2 постоянно экспрессируется в некоторых тканях в небольшом количестве, а ПГ, синтезируемые с помощью ЦОГ-1, участвуют в воспалении [6–8].

Большинство представленных на фармацевтическом рынке НПВП ингибируют обе изоформы ЦОГ, но в разной степени [9]. Нимесулид (N-(4-нитро-2-феноксифенил)-метансульфонамид) относится к сульфонанидам и преимущественно ингибирует ЦОГ-2. Так, соотношение ЦОГ-2/ЦОГ-1 составляет 0,038 [10].

НПВП также различаются по производному константы диссоциации кислоты (рК). Большинство препаратов данной группы представляют собой органические кислоты с низкими значениями рК. Эти соединения накапливаются в участках воспаления, поскольку в последних уровень рН ниже, чем в интактных участках. Показатель кислотности (рКа) нимесулида составляет 6,4, что близко к нейтральному. Этим, в частности, может объясняться его хорошая абсорбция в желудочно-кишечном тракте, лучшая проницаемость через клеточные и тканевые барьеры. Он меньше ионизируется, поэтому не удерживается в слизистой оболочке и не захватывается митохондриями. Как следствие, низкая частота НПВП-гастропатий [11].

Максимальная концентрация нимесулида в плазме достигается через два часа, терапевтически значимая – через полчаса [12–15].

### **Эффективность и дополнительные свойства**

Нимесулид активно используется при острой и хронической боли, а также в ревматологии и травматологии [16]. Как эффективный и быстро действующий анальгетик он применяется в послеоперационный период [17].

Эффективность нимесулида при разных нозологиях подтверждена как в зарубежных, так и в отечественных исследованиях.

Так, после удаления трех моляров под местной анестезией на фоне регулярного приема нимесулида полное исчезновение боли наблюдалось через 48 часов, кетопрофена – через семь дней [18]. При острой боли в нижней части спины эффективность нимесулида в дозе 200 мг/сут была выше, чем эффективность ибупрофена в дозе 600 мг три раза в день [19]. В лечении воспаления периартикулярных мягких тканей нимесулид оказался эффективнее диклофенака [20]. Результаты российских клинических исследований также подтвердили эффективность нимесулида. Препарат превосходил или по крайней мере не уступал препаратам сравнения, чаще диклофенаку [21].

Нимесулид помимо ЦОГ-зависимых обладает другими эффектами. Так, его мощное противовоспалительное действие реализуется не только за счет ингибирования ЦОГ, но и за счет повышения активности CD73, белка клеточной мембраны лимфоцитов нуклеотидазы, расщепляющей аденозинмонофосфат до аденозина, что способствует повышению концентрации аденозина [22].

Нимесулид способен угнетать коллагеназы, снижать активность цитокинов (прежде всего интерлейкина 6) и субстанции Р. Как следствие, предупреждается и уменьшается индуцированный апоптоз хондроцитов [23]. Это препятствует снижению синтеза протеогликанов и гликозаминогликанов, а также кальцификации матрикса [24]. Вероятно, данный эффект опосредуется антиоксидантными свойствами нимесулида. Подавление синтеза супероксидных радикалов вызывает ингибирование активности каспазы 3, принимающей участие в развитии апоптоза многих клеток, включая хондроциты. В то же время установлено, что нимесулид способствует апоптозу раковых клеток поджелудочной железы PANC-1. Согласно результатам вестерн-блоттинга, нимесулид увеличивает экспрессию расщепленной каспазы 3 и регулятора апоптоза

(В-клеточная лимфома 2 – ассоциированный белок X), а также уменьшает экспрессию прокаспазы 3 и В-клеточной лимфомы 2. Кроме того, нимесулид уменьшает уровень фактора роста эндотелия сосудов, что указывает на способность предотвращать ангиогенез опухоли [25]. Отмечены также нейропротективные свойства нимесулида при церебральной ишемии [26]. Получены данные о его способности улучшать когнитивные функции у пациентов старшей возрастной группы, преимущественно за счет снижения уровня трансформирующего фактора роста  $\beta$ 1, интерлейкинов 1 $\beta$  и 6. Необходимо отметить, что больные получали НПВП по поводу хронической скелетно-мышечной боли [27]. Описаны также антигипергликемические свойства нимесулида [28], что может стать аргументом при выборе противовоспалительной терапии пациентам с риском развития сахарного диабета.

### **Оптимизация лечения за счет лекарственной формы**

Согласно основным принципам пациент-ориентированного подхода к оказанию медицинской помощи, который становится все более актуальным, при назначении терапии важно максимально учитывать потребности и возможности больного.

В последние годы все большую популярность приобретают как диспергируемые формы лекарственных препаратов, так и формы для приготовления суспензий.

Разработка нимесулида в виде гранул для приготовления суспензии (препарат Нимесил) имеет особое значение для пациентов с хронической болью различного генеза и коморбидной патологией, сопровождающейся слабостью мышц кистей, нарушением функции суставов кистей, мелкой моторики из-за тремора, пожилых пациентов с болезнью Паркинсона, имеющих признаки саркопении или нарушения глотания. Ключевой момент – немедленное высвобождение лекарственного средства и повышение биодоступности,



что обеспечивает более полный лечебный эффект. Так, максимальная концентрация в плазме крови после перорального приема однократной дозы нимесулида (препарат Немесил), составляющей 100 мг, достигается в среднем через два-три часа [29]. Кроме того, применение данной лекарственной формы обуславливает прием достаточного количества жидкости. Эта незначительная на первый взгляд деталь может быть важной при ведении коморбидных пациентов, находящихся в группе риска развития патологии почек или ожирения. Данная лекарственная форма также может считаться предпочтительной у пациентов, опасющихся побочных эффектов таблетированных НПВП [30].

### Безопасность

Рациональный пациент-ориентированный подход к назначению препаратов также предполагает максимально возможное внимание к коморбидной патологии для снижения риска развития наиболее прогнозируемых нежелательных реакций.

Риск возникновения эрозивно-язвенных повреждений желудочно-кишечного тракта при терапии нимесулидом умеренный [31], что связано с химическими свойствами вещества. Более того, в нескольких экспериментальных работах выявлено гастропротективное действие нимесулида при развитии НПВП-индуцированных язв [32, 33].

Необходимо отметить, что данные факты не отменяют необходимости проявлять настороженность в отношении развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Не следует забывать и о потенциальном риске развития сердечно-сосудистой патологии. Частота подобных осложнений у пациентов, использующих НПВП, составляет 0,5–1,0 на 100 больных в год, что примерно в четыре раза больше, чем в общей популяции [34–37]. Значимым фактором развития и прогрессирования как гастроэнтерологической, так

и сердечно-сосудистой патологии считается бесконтрольный прием НПВП.

Нимесулид характеризуется сравнительно низким риском развития сердечно-сосудистых катастроф. При оценке риска ишемического инсульта, ассоциированного с приемом НПВП, показано, что из 32 препаратов наибольший риск наблюдался при применении кеторолака (отношение рисков (ОР) 1,46 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,19–1,78). На фоне лечения диклофенаком, индометацином, рофекоксибом, ибупрофеном, нимесулидом, диклофенаком с мизопростолом и пироксикамом (препараты указаны в порядке уменьшения риска) он был значительно повышен. Риск развития инфаркта миокарда был наибольшим при применении кеторолака (ОР 2,06 (95% ДИ 1,83–2,32)). Далее в порядке убывания такового следовали индометацин, эторикоксиб, рофекоксиб, диклофенак, фиксированная комбинация диклофенака с мизопростолом, пироксикам, ибупрофен, напроксен, целекоксиб, мелоксикам, нимесулид и кетопрофен (ОР 1,12 (95% ДИ 1,03–1,22)) [38]. Доказано, что нимесулид не повышает частоту тромбозов по сравнению с другими селективными ингибиторами ЦОГ-2 [39–41]. При этом селективные ингибиторы ЦОГ-2, включая нимесулид, потенциально способствуют формированию сердечной недостаточности за счет задержки воды и натрия и, как следствие, увеличения общего сосудистого сопротивления [42]. Известно, что пациенты с болевым синдромом, имеющие коморбидную патологию, вынуждены принимать на постоянной основе препараты, которые потенциально взаимодействуют с НПВП. За счет этого не только увеличивается лекарственная нагрузка на организм, но и повышается вероятность развития нежелательных реакций. Нимесулид не является субстратом для гликопротеина Р, мембранного белка, отвечающего за транспорт билирубина, стероидов и многих других веществ,

следовательно, лекарственные взаимодействия, ассоциированные с этим белком, исключаются. Кроме того, нимесулид не является субстратом для окисления системой CYP2C9, поскольку вместо кислотных остатков, участвующих в трансформации CYP2C9, его молекула содержит NO-группы. Это означает, что по сравнению с другими НПВП риск лекарственных взаимодействий у него значительно ниже [43, 44].

Вследствие подавления синтеза простагландинов нимесулид может отрицательно влиять на течение беременности и/или на развитие эмбриона, приводить к преждевременному закрытию артериального протока, гипертензии в системе легочной артерии плода, нарушению функции почек с развитием почечной недостаточности и олигурии у плода. Абсолютный риск развития аномалии сердечно-сосудистой системы увеличивается с 1,0 до 1,5%. Считается, что риск возрастает по мере увеличения дозы препарата и длительности его применения.

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о возможном увеличении риска самопроизвольного аборта, кровотечениях, снижении контрактильности матки, возникновении периферических отеков у матери. Данных о проникновении нимесулида в грудное молоко не получено. Тем не менее применение нимесулида противопоказано не только в период беременности, но и в период лактации.

При планировании беременности необходима консультация с лечащим врачом [29].

### Заключение

Немесил – препарат, который помимо противовоспалительного действия обладает множеством дополнительных свойств.

Высокая скорость наступления эффекта и профиль безопасности наряду с удобством применения обуславливают преимущество Немесила перед другими НПВП у определенных групп коморбидных пациентов. ☺



## Литература

1. Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Меньшикова Л.В. Эффективность и безопасность терапии НПВП: фокус на нимесулид // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 6. С. 44–49.
2. Crofford L. Prostanoid biology and its therapeutic targeting // Kelley's Textbook of Rheumatology / ed. G.S. Firestein, R.C. Budd, S.E. Gabriel et al. Philadelphia: Saunders, 2013. P. 871–893.
3. Vane J.R., Botting R.M. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs // Inflamm. Res. 1995. Vol. 44. № 1. P. 1–10.
4. Xie W., Robertson D.L., Simmons D.L. Mitogen-inducible prostaglandin G/H synthase: a new target for nonsteroidal antiinflammatory drugs // Drug Dev. Res. 1992. Vol. 89. P. 4888–4892.
5. FitzGerald G.A., Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2 // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345. № 6. P. 433–442.
6. Mitchell J.A., Warner T.D. Cyclo-oxygenase-2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy // Br. J. Pharmacol. 1999. Vol. 128. № 6. P. 1121–1132.
7. Rouzer C.A., Marnett L.J. Cyclooxygenases: structural and functional insights // J. Lipid Res. 2009. Vol. 50. Suppl. P. S29–34.
8. Bjarnason I., Scarpignato C., Holmgren E. et al. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Gastroenterology. 2018. Vol. 154. № 3. P. 500–514.
9. Patrono C., Patrignani P., García Rodríguez L.A. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs // J. Clin. Invest. 2001. Vol. 108. № 1. P. 7–13.
10. Warner T.D., Giuliano F., Vojnovic I. et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. Vol. 96. № 13. P. 7563–7568.
11. Шавловская О.А. Эффективность и безопасность синтетического селективного ингибитора циклооксигеназы-2 в лечении острой и хронической боли // РМЖ. Медицинское обозрение. 2019. № 11(1). С. 19–23.
12. Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные // РМЖ. 2001. № 15. С. 636–638.
13. Rainsford K.D. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide // Inflammopharmacology. 2006. Vol. 14. № 3–4. P. 120–137.
14. Bennett A. Nimesulide a well established cyclooxygenase-2 inhibitor with many other pharmacological properties relevant to inflammatory diseases // Therapeutic Roles of Selective COX-2 Inhibitors / ed. J.R. Vein, R.M. Botting. 2001. P. 524–540.
15. Camu F., Shi L., Vanlersberghe C. The role of COX-2 inhibitors in pain modulation // Drugs. 2003. Vol. 63. Suppl. 1. P. 1–7.
16. Гриднева Г.И. Нимесулид: разнообразие терапевтических перспектив // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 8. С. 18–22.
17. Binning A. Nimesulide in the treatment of postoperative pain: a double-blind, comparative study in patients undergoing arthroscopic knee surgery // Clin. J. Pain. 2007. Vol. 23. № 7. P. 565–570.
18. Pouchain E.C., Costa F.W., Bezerra T.P., Soares E.C. Comparative efficacy of nimesulide and ketoprofen on inflammatory events in third molar surgery: a split-mouth, prospective, randomized, double-blind study // Int. J. Oral. Maxillofac. Surg. 2015. Vol. 44. № 7. P. 876–884.
19. Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L., Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen // Spine (Phila Pa 1976). 2000. Vol. 25. № 12. P. 1579–1585.
20. Wober W., Rahlfs V., Buchl N. et al. Comparative efficacy and safety of the non-steroidal anti-inflammatory drugs nimesulide and diclofenac in patients with acute subdeltoid bursitis and bicipital tendinitis // Int. J. Clin. Pract. 1998. Vol. 52. № 3. P. 169–175.
21. Каратеев А.Е. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний // Consilium Medicum. 2011. Т. 13. № 9. С. 89–95.
22. Caiazzo E., Ialenti A., Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: what's going on? // Eur. J. Pharmacol. 2019. Vol. 848. P. 105–111.
23. Насонов Е.Л. Перспективы применения нового нестероидного противовоспалительного препарата нимесулид // Клиническая фармакология и терапия. 1999. № 1. С. 65–69.
24. Bennett A., Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities // Expert Opin. Pharmacother. 2000. Vol. 1. № 2. P. 277–286.
25. Chu M., Wang T., Sun A., Chen Y. Nimesulide inhibits proliferation and induces apoptosis of pancreatic cancer cells by enhancing expression of PTEN // Exp. Ther. Med. 2018. Vol. 16. № 1. P. 370–376.
26. Candelario-Jalil E. Nimesulide as a promising neuroprotectant in brain ischemia: new experimental evidences // Pharmacol. Res. 2008. Vol. 57. № 4. P. 266–273.
27. Золотовская И.А., Давыдкин И.Л. Когнитивно-цитокиновый эффект нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии больных пожилого возраста с остеоартрозом // Успехи геронтологии. 2017. Т. 30. № 3. С. 381–389.



28. Rasheed S., Sánchez S.S., Yousuf S. et al. Drug repurposing: in-vitro anti-glycation properties of 18 common drugs // PLoS One. 2018. Vol. 13. ID e0190509.
29. Нимесил. Официальная инструкция // <http://www.berlin-chemie.ru/preparats/nimesil/0.html>.
30. Карамеев А.Е. Контроль скелетно-мышечной боли: можно ли создать общий алгоритм терапии? // Клиническая фармакология и терапия. 2016. Т. 25. № 2. С. 43–53.
31. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project) // Drug Saf. 2012. Vol. 35. № 12. P. 1127–1146.
32. Süleyman H., Altinkaynak K., Göçer F. et al. Effect of nimesulide on the indomethacin- and ibuprofen-induced ulcer in rat gastric tissue // Pol. J. Pharmacol. 2002. Vol. 54. № 3. P. 255–259.
33. Süleyman H., Demircan B., Karagöz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors // Pharmacol. Rep. 2007. Vol. 59. № 3. P. 247–258.
34. Карамеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. 2015. Т. 9. № 1. С. 4–23.
35. Fries J.F., Murtagh K.N., Bennett M. et al. The rise and decline of nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 2004. Vol. 50. № 8. P. 2433–2440.
36. Brooks J., Warburton R., Beales I.L. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance // Ther. Adv. Chronic Dis. 2013. Vol. 4. № 5. P. 206–222.
37. Scheiman J.M. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage // Arthritis Res. Ther. 2013. Vol. 15. Suppl. 3. P. S5.
38. Masclee G.M.C., Straatman H., Arfè A. et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: a nested case-control study from the SOS project // PLoS One. 2018. Vol. 13. № 11. P. e0204746.
39. Suleyman H., Cadirci E., Albayrak A., Halici Z. Nimesulide is a selective COX-2 inhibitory, atypical non-steroidal anti-inflammatory drug // Curr. Med. Chem. 2008. Vol. 15. № 3. P. 278–283.
40. Mitchell J.A., Warner T.D. COX isoforms in the cardiovascular system: understanding the activities of non-steroidal anti-inflammatory drugs // Nat. Rev. Drug Discov. 2006. Vol. 5. № 1. P. 75–86.
41. Fanelli A., Ghisi D., Aprile P.L., Lapi F. Cardiovascular and cerebrovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase 2 inhibitors: latest evidence and clinical implications // Ther. Adv. Drug Saf. 2017. Vol. 8. № 6. P. 173–182.
42. Correction to: Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association // Circulation. 2016. Vol. 134. № 12. P. e261.
43. Lazarou J., Pomeranz B., Corey P. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies // JAMA. 1998. Vol. 279. № 15. P. 1200–1205.
44. Jacubeit T., Drisch D., Weber E. Risk factors as reflected by an intensive drug monitoring system // Agents Actions Suppl. 1990. Vol. 29. P. 117–125.

## Patient-Oriented Therapy with Nimesulide: Safety and Optimal Dosage Form

G.I. Gridneva, PhD

RF Ministry of Science and Higher Education  
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Galina I. Gridneva, [gigridneva@mail.ru](mailto:gigridneva@mail.ru)

*Nimesulide is a non-steroidal anti-inflammatory drug. It is characterized by a predominant inhibition of cyclooxygenase-2 and the effect on the content of adenosine in the focus of inflammation. In addition to inhibition of cyclooxygenase, nimesulide has a number of other effects. In particular, we are talking about the multidirectional effect on cell apoptosis. On the one hand, it is known its ability to inhibit apoptosis of chondrocytes, on the other – to accelerate the apoptosis of pancreatic cancer cells. Widely discussed its anti-ischemic effect on neurons, the ability to suppress the production of interleukin 6, and to have an anti-glycating effect.*

*The advantages of the drug should also include relatively low risk of complications from the gastrointestinal tract and cardiovascular disasters.*

*The dosage form is no less important. The convenient soluble form in the form of granules contributes not only to better bioavailability of nimesulide, but also to the increase of adherence of patients to treatment.*

*The knowledge of the mechanism of the drug action, its pleiotropic effects, safety profile, and features of different dosage forms is necessary for the implementation of a patient-oriented approach to therapy.*

**Key words:** nimesulide, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, efficacy, safety, patient-oriented therapy

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента Российской Федерации



I Национальный конгресс с международным участием

# СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ВЫЗОВЫ XXI ВЕКА

14–15 сентября 2020, Москва

При поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации  
и Департамента здравоохранения города Москвы

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

ПРОГРАММА КОНГРЕССА ПРЕДУСМАТРИВАЕТ РАБОТУ ПО СЕКЦИЯМ:

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

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

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

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

Начало научной программы в 10.00

Участие в конгрессе по предварительной регистрации

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

**ECC Medical**  
Educational Event Coordinator





# От клинических рекомендаций к новым возможностям в достижении ремиссии ревматоидного артрита

На состоявшемся 7 декабря 2019 г. рабочем совещании специалистов по профилю «ревматология», организованном при поддержке компании AbbVie, рассматривался широкий спектр вопросов, посвященных терапии пациентов с ревматоидным артритом, в частности клинические возможности и перспективы использования нового ингибитора JAK1 упадацитиниба. Обсуждался проект клинических рекомендаций по лечению ревматоидного артрита, работа Ассоциации ревматологов России и многое другое. Мероприятие проходило под председательством президента Ассоциации ревматологов России, главного внештатного специалиста-ревматолога Минздрава России, научного руководителя ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», академика Российской академии наук, д.м.н., профессора Евгения Львовича НАСОНОВА и директора ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», д.м.н., профессора Александра Михайловича ЛИЛЫ.



Академик РАН,  
профессор, д.м.н.  
Е.Л. Насонов

Как отметил академик Российской академии наук, д.м.н., профессор Е.Л. Насонов, ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее распространенных иммуновоспалительных (аутоиммунных) заболеваний человека (ИВЗ) и вследствие вариабильности течения, клинических проявлений, эффективности терапии фактически представляет собой клинико-иммунологический синдром<sup>1</sup>. Современная стратегия ведения пациентов с РА базируется на кон-

## Место ингибиторов JAK в лечении ревматоидного артрита: на пути совершенствования клинических рекомендаций

цепции «лечение до достижения цели» (Treat-to-Target), то есть лечения до достижения ремиссии либо низкой активности заболевания<sup>1,2</sup>. Это предусматривает использование стандартных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП), в первую очередь метотрексата (МТ), а также генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП). К ГИБП относятся ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 6, фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, костимуляции Т-клеток, анти-В-клеточные препараты. В группу тсБПВП, подавляющих деятельность внутриклеточных сигнальных путей, входят тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб. Значимыми представителями таргетных синтетических БПВП являются ингибиторы янус-киназ (Janus Kinases – JAK),

которые были названы в честь древнеримского бога Януса. Семейство JAK (JAK1, JAK2, JAK3, Тук-2 (Tyrosine Kinase 2)), а также семейство факторов транскрипции STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) играют ключевую роль в опосредованной цитокинами активации внутриклеточных сигналов. Они участвуют в передаче сигнала более чем от 60 цитокинов и факторов роста к ядерным генам клеток-мишеней. Ингибирование JAK может быть эффективно при широком спектре иммуновоспалительных и онкогематологических заболеваний. Большинство нежелательных лекарственных реакций (НЛР) на фоне лечения ингибиторами JAK предсказуемы, так как связаны с подавлением JAK-зависимой физиологической регуляции иммунитета и гомеостаза. Наиболее частыми НЛР являются инфекционные осложнения и цитопения.

<sup>1</sup> Ревматология. Клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.

<sup>2</sup> Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update // Ann. Rheum. Dis. 2017. Vol. 76. № 6. P. 960–977.



## Рабочее совещание специалистов по профилю «ревматология»

В настоящее время разработано и внедрено в клиническую практику несколько ингибиторов JAK, а именно тофацитиниб (пан-JAK-ингибитор), барицитиниб (ингибитор JAK1/JAK2) и упадацитиниб (ингибитор JAK1)<sup>3</sup>.

Особый интерес представляют селективные ингибиторы JAK1, одним из представителей которых является упадацитиниб. Селективные ингибиторы JAK1 могут вызывать более выраженное ингибирование патогенетически значимых эффектов ИЛ-6. Данный цитокин играет важную роль в патогенезе ревматоидного артрита и широкого спектра ИВЗ. Ингибиторы JAK могут иметь потенциальное преимущество перед ГИБП. Если ГИБП специфически ингибируют только один провоспалительный цитокин, то ингибиторы JAK – несколько патогенетически значимых мишеней.

Ингибиторы JAK выпускаются в форме таблеток, что способствует лучшей приверженности лечению. Впервые ингибиторы JAK, в частности тофацитиниб, были представлены в клинических рекомендациях Американского колледжа

ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) 2015 г.<sup>4</sup> В них ингибиторы JAK рассматривались в качестве третьей линии терапии в комбинации с МТ при неэффективности БПВП и ГИБП.

В 2016 г. ингибиторы JAK были включены в рекомендации Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR)<sup>5</sup>, в 2017 г. – в клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России<sup>1</sup>.

В настоящее время включение ингибиторов JAK в рекомендации по лечению ревматоидного артрита – общемировой тренд.

По словам академика Е.Л. Насонова, в рекомендациях EULAR 2019 г. метотрексат остается препаратом первой линии из-за отсутствия новых данных о более высокой эффективности ГИБП и тсБПВП у пациентов с РА без предшествующей терапии, однако повысилась значимость тсБПВП во второй линии терапии за счет накопления новых данных клинических исследований и реальной практики<sup>5</sup>. Теперь пациентам при недостаточной эффективности стандартных БПВП рекомендовано назначить ГИБП или

тсБПВП (ингибиторы JAK). При недостаточном ответе на ингибиторы ФНО-альфа пациентов необходимо переводить на ГИБП с другим механизмом действия или на ингибиторы JAK. По достижении ремиссии целесообразно снизить дозу ГИБП или тсБПВП, применяемых в дополнение к МТ. «Для ясного понимания места ингибиторов JAK в алгоритмах лечения ревматоидного артрита необходимы дальнейшие исследования безопасности в реальной клинической практике при длительном применении у пациентов с разными формами ревматоидного артрита и коморбидными заболеваниями», – подчеркнул Е.Л. Насонов.

Кроме того, пока неясно, связано ли отсутствие ответа на лечение ингибиторами JAK с преобладанием синтеза патогенетически значимых JAK-независимых цитокинов или недостаточным подавлением сигнала JAK-зависимых цитокинов. Актуален также поиск биомаркеров (в частности, полиморфизм генов JAK/STAT и др.), которые бы стали предикторами эффективности и безопасности лечения препаратами данной группы.

### Преимущества JAK1-ингибирования при ревматоидном артрите

По словам д.м.н., профессора ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой) Натальи Владимировны ЧИЧАСОВОЙ, в основу разработки упадацитиниба – селективного ингибитора JAK1 была заложена гипотеза о таком механизме действия, который позволил бы достичь оптимального соотношения «эффективность/безопасность».

Упадацитиниб был создан для оптимизации взаимодействия со специфическими структурами молекулы JAK и реализации высокой степени аффинности и селективности в отношении JAK1.

Степень селективности ингибиторов JAK оценивалась в условиях *in vitro* и *in vivo*<sup>6</sup>. Полученные результаты подтвердили большую селективность упадацитиниба в отношении JAK1<sup>6,7</sup>. На фоне терапии упадаци-



Профессор, д.м.н.  
Н.В. Чичасова

<sup>3</sup> <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Дата доступа 26.04.2020.

<sup>4</sup> Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L.Jr. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis // Arthritis Rheumatol. 2016. Vol. 68. № 1. P. 1–26.

<sup>5</sup> Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update // Ann. Rheum. Dis. 2020.

<sup>6</sup> Parmentier J.M., Voss J., Graff C. et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494) // BMC Rheum. 2018 // <https://bmcrheumatol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41927-018-0031-x>.

<sup>7</sup> Clark J.D., Flanagan M.E., Telliez J.B. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases // J. Med. Chem. 2014. Vol. 57. № 12. P. 5023–5038.



тинибом нарастание эффективности опережает его негативное влияние<sup>6,7</sup>. Интересны данные клинического исследования, в котором проводился сравнительный анализ эффективности и безопасности упадацитиниба и адалимумаба у больных РА умеренной и высокой активности.

Согласно данным исследования SELECT-COMPARE<sup>8</sup>, терапия упадацитинибом в дозе 15 мг/сут в комбинации с МТ имела достоверное преимущество перед терапией адалимумабом в сочетании с МТ в достижении клинической ремиссии у пациентов с РА умеренной и высокой активности и недостаточным ответом на МТ через три месяца терапии. Важно отметить, что к третьему месяцу комбинированная терапия упадацитинибом 15 мг/сут и МТ достоверно превосходила (superiority) комбинированную терапию адалимумабом и МТ в достижении ACR 50, снижении уровня боли и улучшении физического функционирования по индексу HAQ-DI. Упадацитиниб – первый ингибитор JAK1, достоверно продемонстрировавший более высокий уровень ремиссии по основным индек-

сам оценки активности заболевания по сравнению с адалимумабом и МТ<sup>8</sup>. В настоящее время все чаще используют методы непрямого сравнения эффективности препаратов путем балансирования выборок (Matching Adjusted Indirect Comparison – MAIC). Для проведения такого анализа исходные характеристики пациентов из разных исследований приводят в соответствие с целью их равнозначности. Примером тому служит не прямое сравнение MAIC упадацитиниба и тофацитиниба<sup>9</sup>. Было проведено два сравнительных анализа эффективности монотерапии упадацитинибом в дозе 15 мг/сут с комбинированной терапией тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в день и МТ и комбинированной терапии упадацитинибом 15 мг/сут и МТ с комбинированной терапией тофацитинибом 5 мг два раза в день и МТ. Для анализа использовали данные исследований SELECT-MONOTHERAPY и SELECT-COMPARE для упадацитиниба, а также исследований ORAL-STANDART и ORAL-STRATEGY для тофацитиниба. Достоверно более значимое улучшение по ACR 70 от-

мечено на фоне монотерапии упадацитинибом в дозе 15 мг/сут по сравнению с комбинированной терапией тофацитинибом 5 мг два раза в день и метотрексатом ( $p < 0,05$ ) к третьему месяцу. Анализ результатов непрямого сравнения эффективности комбинированной терапии свидетельствовал о достоверном преимуществе комбинации «упадацитиниб 15 мг/сут + МТ» перед комбинацией «тофацитиниб 5 мг два раза в день + МТ» в достижении ремиссии по CDAI < 2,8 балла, SDAI < 3,3 балла через шесть месяцев лечения ( $p < 0,05$ )<sup>6,9</sup>.

В исследовании SELECT-EARLY<sup>10</sup>, в которое были включены не леченные ранее пациенты с РА, монотерапия упадацитинибом в дозах 15 и 30 мг/сут была достоверно более эффективной, чем применение метотрексата. Эффект сохранялся на протяжении 48 недель. Было также продемонстрировано статистически достоверное преимущество терапии упадацитинибом в дозе 15 мг/сут как в монотерапии, так и в комбинированной терапии с МТ в отношении замедления рентгенологического прогрессирования<sup>8,10</sup>.



Профессор, д.м.н.  
А.М. Ли́ла

### Возможности ингибитора JAK1 в достижении ремиссии у пациентов с ревматоидным артритом с недостаточным ответом на БПВП

Еще 30 лет назад воспаление при РА было сложно контролировать. ГИБП и таргетные синтетические БПВП предоставили такую возможность. По мнению директора НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, д.м.н., профессора А.М. Лилы, одним из таких препаратов является ингибитор JAK1 упадацитиниб. Подтверждением служат резуль-

таты целого ряда исследований с участием больных РА с неадекватным ответом на БПВП. В исследовании SELECT-MONOTHERAPY приняли участие пациенты с умеренной и высокой активностью РА старше 18 лет с недостаточным ответом на терапию метотрексатом<sup>11, 12</sup>. Больные были рандомизированы в соотношении 2:2:1:1 на две группы терапии упа-

<sup>8</sup> Fleischmann R.M., Genovese M.C., Enejsa J.V. et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response // Ann. Rheum. Dis. 2019. Vol. 78. № 11. P. 1454–1462.

<sup>9</sup> Edwards C.J., Sawant R., Du E. et al. A matching-adjusted indirect comparison (maic) of upadacitinib versus tofacitinib in csdmdard-ir patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) // EULAR, 2019. Abstr. THU0168 // <http://scientific.sparx-ip.net/archiveular/?c=a&searchfor=Edwards&view=1&item=2019THU0168>.

<sup>10</sup> Van Vollenhoven R., Takeuchi T., Pangan A. et al. Monotherapy with upadacitinib in MTX-naive patients with rheumatoid arthritis: results at 48 weeks from the SELECT-EARLY study // EULAR, 2019. Abstr. THU0197 // <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-eular.3350>.

<sup>11</sup> Smolen J.S., Pangan A.L., Emery P. et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study // Lancet. 2019. Vol. 393. № 10188. P. 2303–2311.

<sup>12</sup> Smolen J.S., Emery P., Rigby W. et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: results at 48 weeks from the SELECT-MONOTHERAPY study // EULAR, 2019. Abstr. THU0191 // <http://scientific.sparx-ip.net/archiveular/?c=a&view=1&searchfor=Smolen&item=2019THU0191>.



## Рабочее совещание специалистов по профилю «ревматология»

дацитинибом 15 и 30 мг/сут и две группы непрерывной терапии метотрексатом. Первичными конечными точками выбраны ACR 20 и DAS 28-СРБ  $\leq 3,2$  балла. Оценка проводилась на 14-й неделе терапии. Через 14 недель пациентов, получавших МТ, переводили на терапию упадацитинибом в дозе 15 или 30 мг/сут. Если получавшие упадацитиниб в дозе 15 или 30 мг/сут с 26-й по 48-ю неделю лечения не достигали низкой активности РА по CDAI  $< 10,0$  балла, дополнительно могли быть назначены БПВП. Результаты исследования позволили сделать следующие выводы:

- у пациентов с недостаточным ответом на терапию метотрексатом применение упадацитиниба в монотерапии сопровождалось значимым снижением активности заболевания, а также более высокой частотой достижения клинической ремиссии и улучшением функциональных исходов – достоверное улучшение наблюдалось уже через две недели терапии и сохранялось в течение 48 недель;
- монотерапия упадацитинибом в дозе 15 или 30 мг/сут привела к стойкому улучшению состояния больных в течение 48 недель – уменьшение боли и улучшение качества жизни. Ответ на терапию был сопоставим в группах упадацитиниба в дозах 15 и 30 мг/сут, а также у пациентов, переведенных на упадацитиниб с метотрексата.

В рандомизированном клиническом исследовании фазы III SELECT-NEXT оценивалась эффективность упадацитиниба в дозе 15 или 30 мг/сут у больных РА с неэффективностью терапии хотя бы одним из БПВП – метотрексатом, сульфасалазином, гидроксихлорохином, хлорохином или лефлуно-

мидом<sup>13</sup>. Критериями исключения из исследования были неадекватный ответ на ГИБП и применение ингибитора JAK.

Первичные конечные точки были ACR 20 и DAS 28-СРБ  $\leq 3,2$  балла. Согласно результатам исследования, комбинированная терапия упадацитинибом в дозе 15 или 30 мг/сут и БПВП способствовала значимому снижению активности заболевания и высокой частоте достижения клинической ремиссии – достоверное улучшение наблюдалось уже через две недели<sup>13</sup>.

В рандомизированном клиническом исследовании фазы III SELECT-COMPARE<sup>8</sup> сравнивали эффективность упадацитиниба с плацебо и адалимумабом на фоне терапии МТ у 1629 больных РА с недостаточным ответом на МТ. Пациенты были рандомизированы в соотношении 2:2:1 на три группы: группу упадацитиниба 15 мг/сут и МТ (n = 651), группу плацебо и МТ (n = 651) и группу адалимумаба 40 мг два раза в неделю и МТ (n = 327).

Дизайн исследования предполагал модификацию терапии у тех, кто не достигал 20%-ного улучшения по числу болезненных и припухших суставов с 14-й по 26-ю неделю. Пациентов группы плацебо и группы адалимумаба переводили на упадацитиниб. Больных из группы упадацитиниба – на адалимумаб. У пациентов с недостаточным ответом на метотрексат комбинированная терапия упадацитинибом в дозе 15 мг/сут и метотрексатом ассоциировалась с более выраженным улучшением клинических параметров, физического функционирования на 12-й неделе и замедлением рентгенологического прогрессирования на 26-й неделе по сравнению с получавшими плацебо. Замедление структурного повреждения на фоне упадацити-

ниба и метотрексата отмечалось и на 48-й неделе.

Немаловажным является и то, что терапия упадацитинибом и метотрексатом превосходила терапию адалимумабом и метотрексатом по клиническим и функциональным параметрам на 12-й неделе, по частоте достижения ACR 50, а также по снижению боли и физического функционирования по HAQ-DI. Упадацитиниб в дозе 15 мг/сут в сочетании с метотрексатом способствовал увеличению частоты достижения ACR 20 и ACR 70, низкой активности заболевания и ремиссии (DAS 28-СРБ  $< 2,6$  балла, SDAI/СРБ  $< 3,3$  балла, CDAI  $< 2,8$  балла) по сравнению с адалимумабом и метотрексатом. Этот эффект сохранялся на протяжении 48 недель<sup>8</sup>. На основании данных исследований SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND был проведен анализ эффективности терапии упадацитинибом у различных подгрупп пациентов с РА<sup>14</sup>. Так, на 12-й неделе терапия упадацитинибом в дозе 15 мг/сут оказалась достоверно более эффективной в отношении достижения ACR 20 и DAS 28-СРБ  $< 3,2$  балла (низкая активность заболевания) по сравнению с плацебо во всех подгруппах пациентов независимо от серопозитивности.

«Таким образом, ингибитор JAK1 упадацитиниб как в монотерапии, так и в комбинированной терапии с метотрексатом и БПВП продемонстрировал более высокую эффективность, чем монотерапия метотрексатом, комбинированная терапия адалимумабом и метотрексатом. Важно и то, что быстрый эффект препарата (через две недели терапии) сохранялся в течение длительного периода времени», – констатировал профессор А.М. Лиля в заключение.

<sup>13</sup> Burmester G.R., Kremer J.M., Van den Bosch F. et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // Lancet. 2018. Vol. 391. № 10139. P. 2503–2512.

<sup>14</sup> Weinblatt M., Mysler E., Östör A. et al. Impact of baseline demographics and disease activity on outcomes in patients with rheumatoid arthritis receiving upadacitinib // ACR/ARP, 2019. Abstr. 516 // <https://acrabstracts.org/abstract/impact-of-baseline-demographics-and-disease-activity-on-outcomes-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-receiving-upadacitinib/>.

**Возможности ингибитора JAK1 у пациентов с недостаточным ответом на ГИБП и профиль безопасности**

**С**вое второе выступление профессор Н.В. Чичасова сфокусировала на результатах исследования фазы III SELECT-BEYOND и профиле безопасности упадацитиниба. Исследование SELECT-BEYOND было посвящено оценке эффективности и безопасности упадацитиниба у больных РА с недостаточным ответом на терапию ГИБП<sup>15</sup>.

В исследовании SELECT-BEYOND были включены пациенты с РА умеренной и высокой активности и недостаточным ответом на терапию ГИБП. Дополнительно они могли принимать БПВП (метотрексат, сульфасалазин, гидроксихлорохин, хлорохин, лефлуномид).

Все пациенты были рандомизированы в соотношении 2:2:1:1 на две группы упадацитиниба в дозах 15 и 30 мг/сут и две группы плацебо. Через 12 недель лечения после оценки первичных конечных точек (ACR 20 и DAS 28/CRP < 3,2 балла) пациенты из групп плацебо переводились на терапию упадацитинибом в дозах 15 и 30 мг/сут.

По первичным и дополнительным конечным точкам терапия упадацитинибом в дозах 15 и 30 мг/сут в сочетании с БПВП оказалась более эффективной по сравнению с приемом плацебо в комбинации с БПВП<sup>15</sup>.

Упадацитиниб в дозах 15 и 30 мг/сут в сочетании с БПВП в отличие от плацебо и БПВП способствовал достоверному улучшению как клинических, так и функциональных исходов. Уже к 12-й неделе в группах терапии упадацитини-

бом отмечался достоверно более значимый результат в отношении частоты достижения клинической ремиссии (DAS 28-СРБ < 2,6 балла, CDAI < 2,8 балла), а также в отношении частоты достижения вторичных конечных точек, включая боль (по визуальной аналоговой шкале), функционирование (по HAQ-DI) и улучшение качества жизни (по SF-36 PCS).

Улучшение наблюдалось независимо от предшествующего применения ГИБП (их количества, механизма действия).

Клиническое и функциональное улучшение сохранялось в течение 60 недель у пациентов, которые на исходном визите получали лечение упадацитинибом в дозах 15 и 30 мг/сут. Сопоставимое улучшение отмечалось у тех пациентов, которые были переведены с плацебо на терапию упадацитинибом<sup>16</sup>.

«Результаты исследования позволяют сделать простой вывод: мы можем переводить на упадацитиниб больных ревматоидным артритом, не ответивших на лечение различными ГИБП», – уточнила профессор Н.В. Чичасова.

Далее были представлены данные обобщенного анализа безопасности упадацитиниба.

В клинической программе SELECT был задействован независимый комитет, который формировался для оценки всех случаев смерти и любого подозрения на кардиологическое и неврологическое событие в заслепленном режиме. В ноябре 2017 г. создан подкомитет по оценке всех случаев подозрения на венозные и артериальные тромбозы.

В обзор долгосрочной безопасности вошли данные 67% пациентов с длительностью лечения не менее 48 недель, в 21% случаев – не менее 72 недель, в 12% случаев – не менее 96 недель<sup>16</sup>.

Частота смертей на 100 пациенто-лет у получавших упадацитиниб была аналогичной таковой у принимавших плацебо или адалимумаб, метотрексат.

Количество серьезных инфекций на фоне терапии упадацитинибом в дозе 15 мг и метотрексатом было сопоставимо с применением адалимумаба и метотрексата. Спектр серьезных инфекций в целом соответствовал ожидаемому у больных РА.

Частота оппортунистических инфекций не различалась в группе упадацитиниба в дозе 15 мг, группе адалимумаба и метотрексата, группе монотерапии или плацебо. Наиболее частым видом оппортунистической инфекции был кандидоз полости рта/ротоглотки. По результатам исследований фаз II и III выявлено шесть случаев развития активного туберкулеза: пять – у получавших упадацитиниб, один – у применявших адалимумаб. Ни один из случаев не привел к фатальному исходу. Среди этих больных были проживающие в странах с высокой заболеваемостью туберкулезом (Южная Африка) либо имеющие родственников, страдающих туберкулезом. У троих отмечался латентный туберкулез на скрининге (двоим проводилась терапия изониазидом). Данные пациенты получали сопутствующие классические базисные препараты и/или глюкокортикостероиды. Частота развития опоясывающего герпеса была выше в группах терапии упадацитинибом в дозах 15 и 30 мг/сут по срав-

<sup>15</sup> Genovese M.C., Fleischmann R., Combe B. et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial // *Lancet*. 2018. Vol. 391. № 10139. P. 2513–2524.

<sup>16</sup> Cohen S.B., van Vollenhoven R., Winthrop K. et al. Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: integrated analysis from the select phase 3 clinical program // *EULAR*, 2019. Abstr. THU0167 // <http://scientific.sparx-ip.net/archiveular/?view=1&searchfor=Cohen&c=a&item=2019THU0167>.



## Рабочее совещание специалистов по профилю «ревматология»

нению с группами адалимумаба и метотрексата. Большинство случаев опоясывающего герпеса характеризовалось вовлечением в патологический процесс одного или двух соседних дерматомов. Факторами риска его развития признаны случаи опоясывающего герпеса в анамнезе, пожилой возраст и азиатский регион проживания.

В отношении частоты случаев венозной тромбоэмболии, рассмотренных и подтвержденных независимым комитетом, профессор Н.В. Чичасова отметила следующее. Их частота не отличалась между группами пациен-

тов, получавших упадацитиниб в дозах 15 и 30 мг/сут, плацебо или адалимумаб/метотрексат.

Установлено, что частота серьезных сердечно-сосудистых осложнений, включая внезапную сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт, у получавших упадацитиниб в дозе 15 мг была такой же, как у применявших метотрексат или адалимумаб. Исходно все пациенты имели хотя бы один фактор риска развития сердечно-сосудистых событий.

Не было выявлено различий между группами и по частоте развития злокачественных новообразований, за исключени-

ем немеланомного рака кожи.

Стандартизированная частота злокачественных новообразований (исключая немеланомный рак кожи) с поправкой на пол и возраст свидетельствует, что их риск при лечении упадацитинибом в дозе 15 мг не превышает общепопуляционный риск.

Результаты рандомизированных клинических исследований и обзор долгосрочной безопасности демонстрируют более высокую эффективность упадацитиниба по сравнению с адалимумабом и метотрексатом при сопоставимом профиле безопасности с адалимумабом и метотрексатом.

### Обсуждение проекта клинических рекомендаций по ревматоидному артриту

**Р**азработка клинических рекомендаций (КР) является неотъемлемой частью работы медицинских профессиональных некоммерческих организаций. Новый порядок разработки КР предполагает их создание, общественное обсуждение, рассмотрение и одобрение Научно-практическим советом Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ), утверждение и публикацию на сайте МЗ РФ. Отныне рекомендации будут пересматриваться не реже одного раза в три года и не чаще одного раза в шесть месяцев. Согласно перечню заболеваний, сформированному в соответствии с приказом № 101н МЗ РФ, который был опубликован на сайте ведомства 24 июля 2019 г., Ассоциация ревматологов России взяла на себя обязательства по созданию КР по диагностике и лечению РА. Заведующая лабораторией медико-социальных проблем НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, к.м.н. Татьяна Васильевна ДУБИНИНА представила аудитории основные тезисы проекта новых КР,

касающиеся лабораторного обследования, инструментальной диагностики и лечения пациентов с РА. Одни тезисы вызвали активное обсуждение и потребовали коррекции, другие – были приняты безоговорочно. Например, не вызвало нареканий положение о том, что лечение РА должно проводиться на протяжении всей жизни пациента, а его основа – рациональное применение терапии, включающей сБПВП, ГИБП, тсБПВП, нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикостероиды. Метотрексат остается препаратом первой линии, показанным всем пациентам с РА, а терапия ГИБП или тсБПВП (ингибиторы JAK) рекомендуется при недостаточной эффективности (сохранение умеренной/высокой активности заболевания) или плохой переносимости МТ (включая инъекционную форму), а также его комбинации с сБПВП. Лечение ГИБП и тсБПВП следует проводить в комбинации с МТ или другими сБПВП (при переносимости МТ или наличии противопоказаний для его назначения) с целью увеличения эффективности терапии. При



К.м.н.  
Т.В. Дубинина

наличии противопоказаний для назначения и/или плохой переносимости МТ (включая подкожную форму препарата) и других сБПВП рекомендуется лечение ГИБП в виде монотерапии (в первую очередь ингибиторы ИЛ-6) или тсБПВП (ингибиторы JAK). В ходе обсуждения были внесены изменения в тезисы, касающиеся как диагностики и лечения, так и организации медицинской помощи больным РА. Скорректированный с учетом предложений участников совещания проект КР был опубликован на сайте Ассоциации ревматологов России и НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой для ознакомления и дальнейшего обсуждения российскими ревматологами. ☺



# Лечение остеоартрита сегодня: взгляд ревматолога и ортопеда, опыт европейских коллег

*В рамках форума по патологии крупных суставов «Всему свое время» в Казани 5 марта 2020 г. при поддержке компании CSC состоялся симпозиум, посвященный проблемам лечения остеоартрита. Ведущие российские и иностранные эксперты в области ревматологии и ортопедии подробно рассмотрели современные подходы к ведению пациентов с остеоартритом, обсудили стратегию лечения этого заболевания.*



Профессор  
И. Енротен

**В** своем выступлении директор научно-исследовательского отдела патологии, физиотерапии и реабилитации костной и хрящевой тканей, профессор Льежского университета (Бельгия) Ив ЕНРОТЕН (Y. HENROTIN) рассмотрел возможности применения препарата Пиаскледин 300 в лечении остеоартрита (ОА).

Остеоартрит – заболевание подвижных суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией внеклеточного матрикса и инициируемое микро- и макротравмой. Именно травма активирует неадаптивные репаративные реакции, включая врожденный иммунитет.

## Пиаскледин 300: влияние на метаболизм хряща, синовии и субхондральной кости

Сначала происходят изменения на молекулярном уровне. Затем отмечаются анатомические и/или физиологические расстройства, приводящие к развитию клинической картины заболевания.

При ОА патологические изменения прежде всего происходят в гиалиновом хряще. Речь, в частности, идет об уменьшении количества и метаболической активности хондроцитов. Хондроциты поддерживают процесс образования хрящевой ткани. При механических повреждениях или воспалении пролиферация хондроцитов активируется, но не может противостоять преобладающей катаболической активности. Как следствие, нарушается баланс между процессами образования и разрушения хрящевой ткани.

К дисбалансу между синтезом и катаболизмом внеклеточного матрикса также приводит чрезмерное высвобождение матриксных металлопротеиназ (ММП) – ММП-3, ММП-13, а также ADAMTS4, ADAMTS5, которые участвуют

в развитии патологических состояний, связанных с воспалением. В первую очередь воспаление возникает в синовиальной мембране.

Доказано, что воспалительный процесс в синовиальной оболочке (синовит) способствует прогрессированию заболевания, развитию системного воспаления и является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому подход к лечению больных ОА должен быть комплексным: необходимо воздействовать не только на основные симптомы заболевания, но и на восстановление в целом.

На сегодняшний день терапия ОА включает немедикаментозные (обучение пациентов, физиотерапия, модификация образа жизни для уменьшения массы тела), медикаментозные и хирургические методы.

Пиаскледин 300 состоит из неомыляемых фракций масел авокадо и сои.

Препарат производится по уникальной запатентованной технологии Laboratories Expanscience

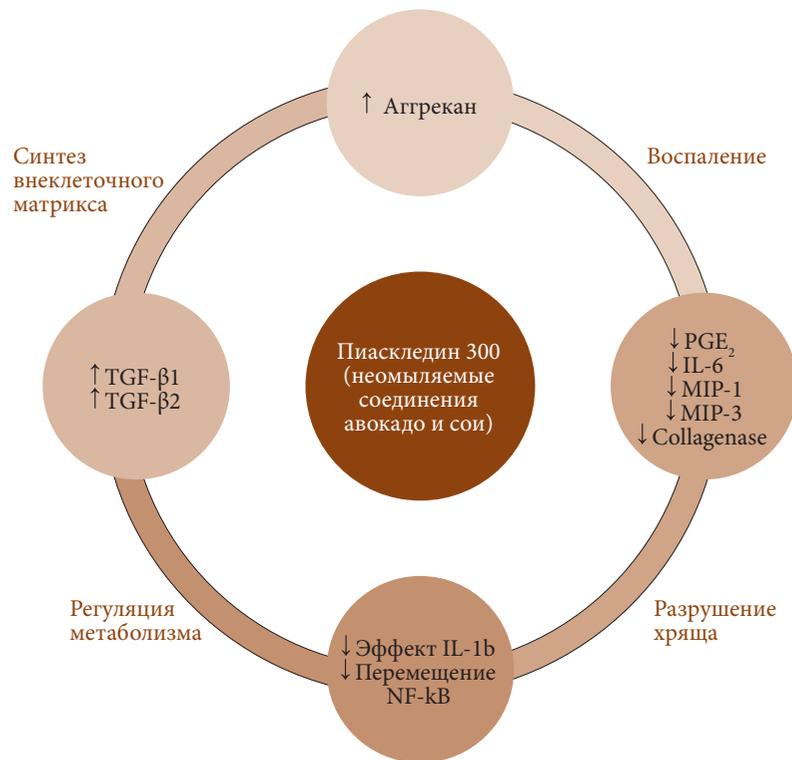


## Сателлитный симпозиум компании CSC

(Франция), поэтому не имеет аналогов<sup>1</sup>.

Способность Пиаскледина 300 уменьшать боль в суставах и улучшать их подвижность у пациентов с ОА доказана в клинических исследованиях. Так, неомыляемые соединения авокадо и сои повышали синтез основного компонента матрикса хряща – агрекана, снижали интенсивность катаболических процессов и продукцию медиаторов воспаления хондроцитами. Установлено также, что Пиаскледин 300 стимулировал экспрессию трансформирующего фактора роста  $\beta 1$ , который влияет на синтез макромолекул межклеточного вещества суставного хряща. На фоне приема препарата уменьшалась выработка интерлейкинов 6 и 8, а также снижался синтез ММП-3<sup>2</sup>. Пиаскледин 300 воздействует на все структуры хряща, включая синовиоциты, остеобласты и хондроциты. Препарат регулирует метаболизм, стимулирует синтез внеклеточного матрикса и процессы восстановления хряща, а также способствует снижению воспаления в тканях сустава (рис. 1)<sup>3</sup>.

Согласно результатам мета-анализа четырех рандомизированных клинических исследований с участием 272 пациентов с ОА тазобедренного сустава и 392 пациентов с ОА коленного сустава, у которых средняя продолжительность лечения Пиаскледином 300 мг/сут составила шесть месяцев, препарат в отличие от плацебо существенно снижал выраженность



Примечание. PGE<sub>2</sub> – простагландин E<sub>2</sub>, IL-6 – интерлейкин 6, MIP-1 – макрофагальный воспалительный протеин 1, MMP-3 – матриксная металлопротеиназа 3, collagenase – коллагеназа, NF-κB – ядерный фактор каппа В, TGF-β1 – трансформирующий фактор роста  $\beta 1$ , TGF-β2 – трансформирующий фактор роста  $\beta 2$ .

Рис. 1. Воздействие Пиаскледина 300 на разные патофизиологические звенья

болевого синдрома и улучшал функцию суставов, оцениваемую по индексу Лекена (рис. 2)<sup>4</sup>.

Кроме того, в отношении купирования боли неомыляемые соединения авокадо и сои превосходили препараты глюкозамина и хондроитина<sup>5,6</sup>.

В проспективном многоцентровом рандомизированном плаце-

боконтролируемом исследовании с участием больных ОА коленного и тазобедренного суставов первой – третьей стадий в возрасте от 45 до 75 лет отмечено сохранение эффекта, достигнутого на фоне Пиаскледина 300, по окончании лечения. Так, у пациентов в течение длительного времени наблюдались улучшение функционального ста-

<sup>1</sup> Msika P., Baudouin C., Saunois A., Bauer T. Avocado/soybean unsaponifiables, ASU EXPANSCIENCE, are strictly different from the nutraceutical products claiming ASU appellation // Osteoarthritis Cartilage. 2008. Vol. 16. № 10. P. 1275–1276.

<sup>2</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 osteoarthritic chondrocytes // J. Rheumatol. 2003. Vol. 30. № 8. P. 1825–1834.

<sup>3</sup> Henrotin Y.E. Avocado/soybean unsaponifiables (Piasclidine® 300) show beneficial effect on the metabolism of osteoarthritic cartilage, synovium and subchondral bone: an overview of the mechanisms // AIMS Medical Science. 2018. Vol. 5. № 1. P. 33–52.

<sup>4</sup> Christensen R., Bartels E.M., Astrup A., Bliddal H. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials // Osteoarthritis Cartilage. 2008. Vol. 16. № 4. P. 399–408.

<sup>5</sup> Zeng C., Wei J., Li H. et al. Effectiveness and safety of glucosamine, chondroitin, the two in combination, or celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee // Sci. Rep. 2015. Vol. 5. P. 16827.

<sup>6</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.

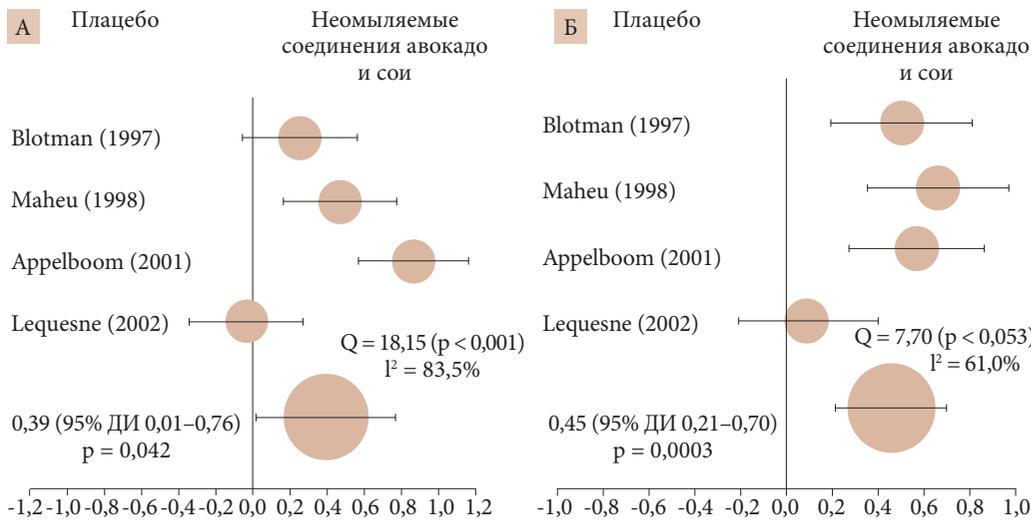


Рис. 2. Влияние неомыляемых соединений авокадо и сои на боль (А) и функцию сустава (Б), стандартное среднее отклонение

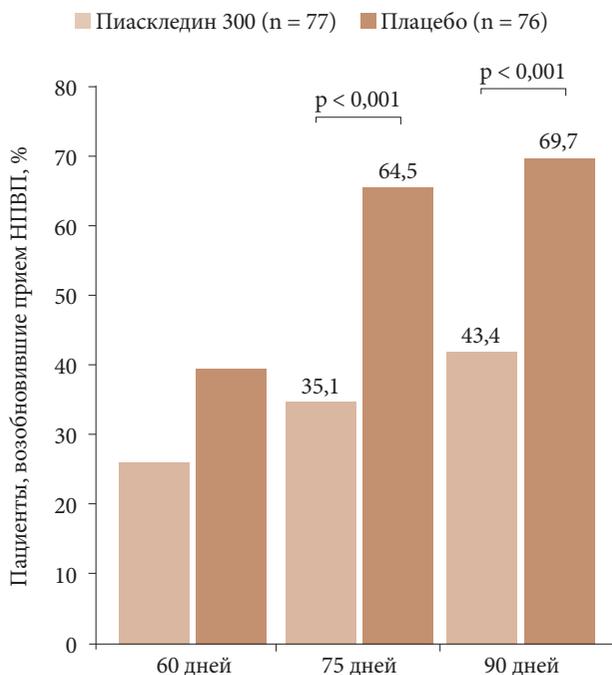


Рис. 3. Снижение потребности в НПВП на фоне терапии Пиаскледином 300

туса и снижение выраженности боли<sup>7</sup>.

Согласно результатам многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, применение Пиаскледина 300 в комплексной терапии ОА коленного и тазобедренного суставов ассоциировалось с уменьшением потребности в НПВП. На фоне приема Пиаскледина 300 удалось не только сократить суточную дозу НПВП, но и уменьшить процент повторно принимавших противовоспалительные препараты (рис. 3)<sup>8</sup>.

Эффект Пиаскледина 300 на хрящ в течение трех лет оценивали в другом многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании<sup>9</sup>. В него были включены амбулаторные пациенты в возрасте 45–75 лет с первичным ОА тазобедренного сустава и болевым синдромом. Лечение Пиаскледином 300 привело к существенному снижению

числа пациентов, у которых продолжилось сужение суставной щели, по сравнению с приемом плацебо. Сужение суставной щели – наиболее важный показатель структурно-модифицирующей активности препарата. Данные многочисленных исследований подтверждают высокий профиль безопасности препарата Пиаскледин 300. Кохрановский обзор пяти проспективных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований показал, что переносимость препарата сопоставима с переносимостью плацебо<sup>10</sup>.

В заключение профессор И. Енротен отметил, что Пиаскледин 300 – препарат, не имеющий аналогов. Его эффективность в отношении восстановления функциональной активности пораженных суставов и купирования боли подтверждена в многочисленных клинических исследованиях с высоким уровнем доказательности. Пиаскледин 300 хорошо переносится и характеризуется высоким уровнем безопасности. Кроме того, он удобен для применения.

Пиаскледин 300 рекомендован для лечения ОА ведущими международными ревматологическими ассоциациями, в частности Европейской антиревматической лигой. Эксперты Международного общества по изучению остеоартрита (Osteoarthritis. Research Society International – OARSI) оценили эффективность Пиаскледина выше, чем эффективность других симптоматических препаратов замедленного действия для лечения ОА (SYmptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis – SYSADOA).

<sup>7</sup> Maheu E., Mazières B., Valat J.P. et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month followup demonstrating a persistent effect // Arthritis Rheum. 1998. Vol. 41. № 1. P. 81–91.

<sup>8</sup> Blotman F., Maheu E., Wulwik A. et al. Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, multicenter, three-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Rev. Rhum. Engl. Ed. 1997. Vol. 64. № 12. P. 825–834.

<sup>9</sup> Maheu E., Cadet C., Marty M. et al. Randomised, controlled trial of avocado-soybean unsaponifiable (Piаскледин) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the ERADIAS study // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 2. P. 376–384.

<sup>10</sup> Cameron M., Chrusasik S. Oral herbal therapies for treating osteoarthritis // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Vol. 5. ID CD002947.



## Сателлитный симпозиум компании CSC

## Комплексная терапия остеоартрита: позиция ревматолога

По словам заведующего лабораторией патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Нащоковой, д.м.н. Андрея Евгеньевича КАРАТЕЕВА, остеоартрит представляет собой многофакторное хроническое заболевание. Поэтому ведение пациентов с ОА подразумевает мультидисциплинарный подход. Важнейшим клиническим проявлением ОА является хроническая боль. При постоянной боли возрастает риск сердечно-сосудистых событий и смерти<sup>11, 12</sup>. Так, в масштабном исследовании с участием 51 938 пациентов, 40,6% из которых страдали ОА, показано, что при раннем начале ОА коленного сустава (диагностирован до 40 лет) риск смерти от всех причин, в том числе от сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, выше<sup>13</sup>. В настоящее время не вызывает сомнений, что именно хроническое воспаление следует рассматривать в качестве одного из факторов развития и прогрессирования ОА. Заболевание развивается последовательно: от травмы и нарушения метаболизма до хронического синовита, остеоита и формирования остеофитов, разрушения сустава. Если у молодых появляются небольшие изменения, эпизодически боль в суставах при нагрузке или травме, у лиц старшего возраста заболевание переходит в активную

форму с выраженной болью и нарушением функции сустава, синовитом. В конце концов изменения в суставах становятся причиной инвалидности или оперативного вмешательства<sup>14</sup>. Лечение ОА должно быть направлено не только на купирование основных симптомов, но и на улучшение прогноза, отдаленных перспектив, то есть на устранение острой боли и воспаления, контроль хронических проявлений болезни и коморбидной патологии, замедление прогрессирования, коррекцию метаболических нарушений и биомеханики, восстановление физического и психического здоровья<sup>15</sup>.

В соответствии с рекомендациями OARSI 2019 г. лечение ОА должно быть пошаговым и комбинированным (нефармакологические плюс фармакологические методы)<sup>16</sup>.

В процессе диагностического поиска и ведения больных ОА необходимо учитывать:

- длительность течения и прогрессирование;
- периоды обострения и ремиссии;
- клинические фенотипы;
- вариативность ответа на проводимое лечение;
- зависимость течения ОА от генетики, характера больного, социальных факторов, эффективности терапии, приверженности лечению.

В европейском когортном исследовании СНЕСК в течение десяти лет проводилось наблюдение за 705 боль-



Д.м.н.  
А.Е. Каратеев

ными ОА. В нем оценивали динамику прогрессирования заболевания и боли. Определяли траектории болезни по выраженности боли в течение периода наблюдения (по числовой рейтинговой шкале). Установлены такие варианты течения ОА, как стабильно умеренная активность, серьезное прогрессирование, умеренная регрессия, умеренное прогрессирование, значительная регрессия и постоянно высокая активность. Только у 23 пациентов отмечена значительная регрессия ОА в течение пяти лет. В группу постоянно высокой активности заболевания с сохраняющейся болью, несмотря на лечение, вошли 74 пациента<sup>17</sup>. Далее докладчик представил данные об эффективности при ОА структурно-модифицирующего препарата Пиаскледин 300.

В открытом наблюдательном исследовании, проведенном польскими учеными, с участием 4822 больных ОА коленного сустава в возрасте

<sup>11</sup> Zhu K., Devine A., Dick I.M., Prince R.L. Association of back pain frequency with mortality, coronary heart events, mobility, and quality of life in elderly women // Spine. 2007. Vol. 32. № 18. P. 2012–2018.

<sup>12</sup> Haugen I.K., Ramachandran V.S., Misra D. et al. Hand osteoarthritis in relation to mortality and incidence of cardiovascular disease: data from the Framingham heart study // Ann. Rheum. Dis. 2015. Vol. 74. № 1. P. 74–81.

<sup>13</sup> Mendy A., Park J., Vieira E.R. Osteoarthritis and risk of mortality in the USA: a population-based cohort study // Int. J. Epidemiol. 2018. Vol. 47. № 6. P. 1821–1829.

<sup>14</sup> Vannini F., Spalding T., Andriolo L. et al. Sport and early osteoarthritis: the role of sport in aetiology, progression and treatment of knee osteoarthritis // Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. 2016. Vol. 24. № 6. P. 1786–1796.

<sup>15</sup> Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – from evidence-based medicine to the real-life setting // Semin. Arthritis Rheum. 2016. Vol. 45. Suppl. 4. P. S3–S11.

<sup>16</sup> Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. 2019. Vol. 27. № 11. P. 1578–1589.

<sup>17</sup> Bastick A.N., Wesseling J., Damen J. et al. Defining knee pain trajectories in early symptomatic knee osteoarthritis in primary care: 5-year results from a nationwide prospective cohort study (CHECK) // Br. J. Gen. Pract. 2016. Vol. 66. № 642. P. e32–e39.



Форум экспертов по патологии крупных суставов  
«Всему свое время»

60,7 ± 11,6 года оценена эффективность препарата неомыляемого соединения авокадо и сои в реальной клинической практике<sup>18</sup>. Пациенты получали Пиаскледин 300 в течение шести месяцев. У них определяли динамику выраженности боли, функциональный индекс Лекена, потребность в НПВП. На фоне терапии Пиаскледин 300 отмечалось достоверное снижение интенсивности боли в суставах в покое и при движении, значений функционального индекса. В связи со значительным уменьшением интенсивности боли в суставах снизилась потребность в НПВП.

Для изучения вопросов рациональной терапии ОА российскими учеными проведено открытое наблюдательное трехмесячное исследование ПАРАЦЕЛЬС (Пиаскледин и Артрозилен Регулярный прием при остеоАртрите: Целесообразность Единой Лечебной Схемы). Целью исследования стала оценка эффективности и переносимости комбинированного применения неомыляемого соединения авокадо и сои и НПВП кетопрофена лизиновой соли (КЛС) у больных ОА коленного сустава.

Исследуемую группу составили 6448 пациентов в возрасте 50,5 ± 10,4 года со средней продолжительностью болезни четыре года. Критериями включения были установленный диагноз ОА, выраженная боль на момент включения в исследование (≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)), назначение КЛС и Пиаскледина 300 по общим

показаниям на основании совместного решения пациента и врача, согласие больных на внесение данных об их состоянии в анонимную исследовательскую карту. Всем участникам исследования был назначен Пиаскледин в дозе 300 мг/сут в течение двух недель. Одновременно – Артрозилен 320 мг/сут. В дальнейшем прием Пиаскледина 300 продолжали в течение трех месяцев, повторные курсы НПВП проводили по показаниям.

Боль при движении испытывали 100% пациентов, стартовую боль – 85,7%, в покое – 48,1%. У 37,9% больных выявлены элементы синовита, у 51,5% – энтезопатии, у 39,5% – дисфункциональная боль. У включенных в исследование отмечался высокий процент коморбидности. Артериальная гипертензия наблюдалась у 41,9% больных, диспепсия – у 12,4%, сахарный диабет 2-го типа – у 8,7%, язва желудочно-кишечного тракта – у 2,6% пациентов. Средняя длительность приема КЛС на первом этапе лечения составила 12 дней. Большинство пациентов в этот период также использовали КЛС в виде спрея. В дальнейшем 33,6% больных получали КЛС в виде коротких курсов, 44,5% из них – более одного курса. КЛС перорально в режиме «по требованию» принимали 23,1% пациентов. Обострение ОА, которое определило потребность во внутрисуставных (в/с) инъекциях глюкокортикостероидов (ГКС), отмечено у 4,7% больных. В течение двух недель комбинированного приема НПВП

и Пиаскледина 300 значительно снизилась выраженность боли и улучшилась общая оценка самочувствия. В дальнейшем на фоне терапии Пиаскледин 300 и периодического приема КЛС тенденция к улучшению состояния больных сохранялась. Через три месяца лечения выраженность болевого синдрома и ухудшение самочувствия были сведены к минимуму (рис. 4 и 5).

Анализ динамики отдельных симптомов ОА на фоне проводимой терапии продемонстрировал, что у подавляющего большинства пациентов прекратились или значительно уменьшились боль при движении и стартовая боль. Такие симптомы, как боль в покое, признаки синовита, энтезита и дисфункциональной боли, практически не встречались или встречались в единичных случаях (рис. 6).

Большинство (85%) пациентов с ОА выразили удовлетворенность терапией и оценили ее как хорошую и очень хорошую.

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют, что комбинированное применение Пиаскледина 300 и НПВП (КЛС) в начале лечения ОА существенно повысило его эффективность.

Таким образом, комплексный подход с использованием НПВП и Пиаскледина 300 позволяет обеспечить пациентам рациональное лечение – снизить выраженность функциональных нарушений и боли, а также замедлить прогрессирование заболевания.

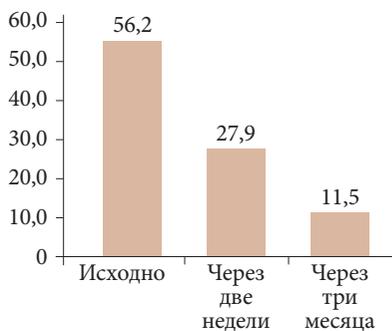


Рис. 4. Динамика самочувствия по ВАШ, мм

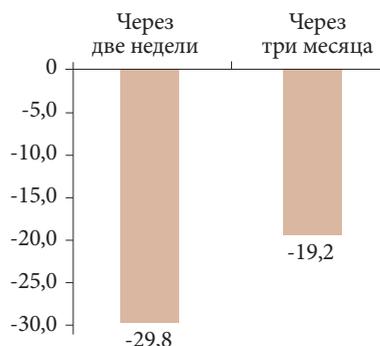


Рис. 5. Динамика боли по ВАШ, мм



Рис. 6. Динамика отдельных симптомов, %

<sup>18</sup> Gluszek P, Stasiek M. Symptom-modifying effects of oral avocado/soybean unsaponifiables in routine treatment of knee osteoarthritis in Poland. An open, prospective observational study of patients adherent to a 6-month treatment // Reumatologia. 2016. Vol. 54. № 5. P. 217–226.



## Сателлитный симпозиум компании CSC

## Этапное лечение остеоартрита: взгляд ортопеда

Заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний Казанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор Ильдар Фуатович АХТЯМОВ отметил, что задачами исследований, направленных на поиск оптимальных подходов к лечению больных ОА, являются оценка разных вариантов лечения, их эффективности и безопасности, поиск способов оптимизации комплекса лечебных мероприятий, разработка рекомендаций для амбулаторного ведения пациентов.

Важность проблемы обусловлена эпидемиологическими данными, полученными за 2019 г. Так, в Российской Федерации болезни костно-мышечной системы занимали третье место после заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов дыхания – 13 446,6 на 100 тыс. населения, или 13,4%. За пять лет заболеваемость возросла на 7,0%.

Как уже отмечалось ранее, сочетание немедикаментозных и медикаментозных методов лечения на ранних стадиях ОА позволяет уменьшить структурное повреждение сустава и риск прогрессирования заболевания<sup>19</sup>.

К немедикаментозным методам относят прежде всего информирование и обучение пациентов, в том числе навыкам самообслуживания, оптимального двигательного режима и двигательного стереотипа. Необходимы такие меры, как обеспечение ортопедической поддержки (использование тех или иных видов ортезов), коррекция массы тела, назначение лечебной физкульту-

ры, по показаниям – физиотерапии, массажа.

Условия успешной терапии ОА – купирование болевого синдрома уже с первого дня острого периода. При этом следует избегать постельного режима и значительных физических нагрузок, последняя должна быть посильной. Среди фармакологических методов купирования боли и воспаления в первую очередь показаны НПВП, для мышечной релаксации – миорелаксанты. В ряде случаев применяется инъекционная терапия ГКС, даже на начальных стадиях ОА. Основными показаниями для в/с и периартикулярного введения ГКС являются обострение ОА, активный артрит при системных заболеваниях соединительной ткани, реактивный синовит различного генеза, периартриты, тендиниты, тендовагиниты, бурситы, энтезиты и другие периартикулярные поражения неинфекционного генеза.

В клинической практике для уменьшения боли и воспаления при ОА из НПВП часто используют диклофенак. Это наиболее изученный препарат. Именно с ним сравнивают вводимые в терапевтическую практику селективные препараты. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке появился новый препарат диклофенака Диалрапид.

Указанный препарат представляет собой комбинацию калия диклофенака и калия гидрокарбоната. Калия диклофенак значительно лучше растворяется в воде, чем натрия диклофенак. В свою очередь калия гидрокарбонат действует как рН-буфер, что позволяет порошку быстрее раствориться



Профессор, д.м.н.  
И.Ф. Ахтямов

в воде и дополнительно ускоряет начало действия.

Эффективность препарата диклофенака в лечении ОА различной локализации оценивалась во многих исследованиях. В одном из них авторы предоставили убедительные доказательства, что диклофенак в дозе 150 мг/сут является эффективным НПВП. Он не только воздействовал на боль, но и восстанавливал функции суставов<sup>20</sup>.

Диалрапид показан для быстрого купирования боли, когда важно форсированное начало действия – в первую очередь в послеоперационный период, а также при обострении ОА для предотвращения хронизации воспаления и боли.

На сегодняшний день калия диклофенак применяется в неврологии, хирургии, травматологии, спортивной медицине и гинекологии.

Диалрапид выпускается в виде саше – порошка для приготовления раствора для перорального применения. Лекарственная форма в виде саше отличается более быстрой абсорбцией и достижением более высокой концентрации действующего вещества по сравнению с таблетированной формой<sup>21</sup>.

<sup>19</sup> Bennell K.L., Messier S.P. Osteoarthritis: strength training, self-management or both for early knee OA // Nat. Rev. Rheumatol. 2010. Vol. 6. № 6. P. 313–314.

<sup>20</sup> Da Costa B.R., Reichenbach S., Keller N. et al. RETRACTED: effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis // Lancet. 2016. Vol. 387. № 10033. P. 2093–2105.

<sup>21</sup> Marzo A., Dal B.L., Verga F. et al. Pharmacokinetics of diclofenac after oral administration of its potassium salt in sachet and tablet formulations // Arzneimittelforschung. 2000. Vol. 50. № 1. P. 43–47.



Пиаскледин 300 воздействует на костную и хрящевую ткани, снижая процессы воспаления и дегенерации.

Благотворно влияет на метаболические процессы в синовиальной оболочке, субхондральной кости и хряще.

Восстанавливает хрящ за счет стимуляции синтеза агрекана и коллагена

Уже через пять минут после приема его концентрация составляет 38% от максимальной концентрации.

Многие НПВП плохо переносятся при внутримышечном введении, вызывая локальное раздражение тканей и некроз. Альтернативой может стать Диалрапид в форме саше<sup>22, 23</sup>.

Препарат Диалрапид безопаснее других препаратов диклофенака, поскольку гидрокарбонатный буфер снижает кислотность в месте контакта препарата со слизистой оболочкой желудка. Кроме того, за счет ускоренного всасывания время пребывания Диалрапида в желудке минимально.

Необходимо подчеркнуть, что Диалрапид (диклофенак) входит в стандарты медико-санитарной помощи «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани».

Профессор И.Ф. Ахтямов отметил, что для уменьшения темпов прогрессирования ОА в современной ревматологической практике успешно применяют препараты SYSADOA. Одним из наиболее эффективных является Пиаскледин 300.

Препарат воздействует на костную и хрящевую ткани, снижая процессы воспаления и дегенерации. Благотворно влияет

на метаболические процессы в синовиальной оболочке, субхондральной кости и хряще. Восстанавливает хрящ за счет стимуляции синтеза агрекана и коллагена.

Пиаскледин как лекарственный препарат зарегистрирован в 50 странах мира. Кроме того, он представлен в российских и международных рекомендациях по лечению ОА.

Результаты клинических исследований Пиаскледина 300 продемонстрировали высокий уровень его безопасности и эффективности при ОА. На фоне терапии Пиаскледином 300 уменьшалась интенсивность болевого синдрома, улучшалась подвижность суставов. Это позволяло значительной части пациентов отказаться от приема НПВП<sup>4</sup>.

Пиаскледин 300 замедляет сужение суставной щели при тяжелой степени ОА тазобедренного

сустава в два раза. Это помогло отсрочить использование радикальных методов лечения, в том числе эндопротезирования<sup>24</sup>.

В целом накопленные данные свидетельствуют, что Пиаскледин 300 эффективно снижает боль и улучшает функцию суставов, останавливает прогрессирование дегенеративных изменений, уменьшает потребность в НПВП.

Подводя итог, профессор И.Ф. Ахтямов подчеркнул, что терапия ОА может и должна проводиться с первого обращения пациента. Медикаментозное лечение должно носить мульти-модальный характер.

Системный подход к консервативному лечению на ранних стадиях ОА предполагает использование методов немедикаментозного и медикаментозного лечения: НПВП, SYSADOA и при необходимости в/с инъекций ГКС.

### Заключение

**В** фармакотерапии ОА важную роль играют препараты, относящиеся к SYSADOA. Они способствуют купированию боли и замедляют разрушение сустава. К этой группе препаратов относится Пиаскледин 300, разработанный на основе неомыляемых соединений авокадо и сои. Согласно данным многочисленных рандомизированных клинических исследований, Пиаскледин 300 обладает симптом- и структурно-модифицирующими свойствами. Длительное применение Пиаскледина в комплексной терапии ОА позволяет снизить интенсивность боли, восстановить подвижность суставов и остановить прогрессирование заболевания. Препарат

хорошо переносится и не вызывает серьезных побочных эффектов. В качестве быстрого и эффективного противовоспалительного и анальгетического средства при ОА можно рассматривать Диалрапид (калия диклофенак) в форме саше. Преимуществом Диалрапида перед другими препаратами диклофенака является быстрое обезболивающее действие (через пять минут после приема). В исследованиях доказано, что профиль безопасности Диалрапида выше, чем у таблетированных форм диклофенака. Это достигается благодаря лекарственной форме и гидрокарбонатному буферу, способствующему защите слизистой оболочки желудка. ☺

<sup>22</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вольгарен.

<sup>23</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Диалрапид.

<sup>24</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.

# ПОВЕСИТЬ НА ГВОЗДЬ?



# ИЛИ ПОБЕГАТЬ С ВНУКОМ?



## Сохраняет радость любимых занятий



Активирует  
синтез  
собственного  
коллагена II типа\*



4x

Большой запас  
прочности  
от хронической  
боли



2x

Увеличивает  
амплитуду  
движения  
сустава

\*принципиально иной механизм действия, в отличие от традиционных препаратов глюкозамина и хондроитина

[piascledine.ru](http://piascledine.ru)



реклама

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

# XV Национальный конгресс терапевтов (с международным участием)

Москва, 18–20 ноября 2020 года

МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
ВЫСТАВОЧНЫЙ  
ЦЕНТР  
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на [congress.rnmot.ru](http://congress.rnmot.ru)

Конгресс-оператор:



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

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ  
ЭКСПРЕСС

18+ Реклама



# РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЭНДОКРИНОЛОГОВ

## РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ШКОЛЫ 2020

### В 2020 ГОДУ РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ШКОЛЫ ПРОЙДУТ В 10 ГОРОДАХ



**КАЗАНЬ**  
28-29 МАРТА



**ЯРОСЛАВЛЬ**  
6-7 ИЮНЯ



**УФА**  
9-10 СЕНТЯБРЯ



**АСТРАХАНЬ**  
15 СЕНТЯБРЯ



**МОСКВА**  
17-18 ОКТЯБРЯ



**НИЖНИЙ НОВГОРОД**  
27 ОКТЯБРЯ



**ВОЛГОГРАД**  
10-11 НОЯБРЯ



**ПЕРМЬ**  
21 НОЯБРЯ



**КРАСНОЯРСК**  
5 ДЕКАБРЯ



**ВОРОНЕЖ**  
15 ДЕКАБРЯ



Министерство  
здравоохранения  
Российской Федерации



Общественная организация  
«Российская ассоциация  
эндокринологов»



ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»  
Минздрава России

[www.school-rae.ru](http://www.school-rae.ru)

**ПО ВОПРОСАМ УЧАСТИЯ:**

ДАРЬЯ ПРОХОРОВА  
Тел. +7 (495) 646-01-55, доб. 113  
Моб. +7 (926) 868-92-33  
E-mail: [info@school-rae.ru](mailto:info@school-rae.ru)

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

Председатели и научные руководители:

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

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

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

Программа и регистрация:  
[eventumc.com](http://eventumc.com)

Здание правительства Москвы,  
Новый Арбат, 36

02 ОКТЯБРЯ  
2020

реклама

Eventum  
Medical  
Consulting **EMC**  
+7 (499) 130 25 20  
[info@eventumc.com](mailto:info@eventumc.com)  
[eventumc.com](http://eventumc.com)



## • конференции • выставки • семинары •

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

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

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

**(495) 234 07 34**

[www.medforum-agency.ru](http://www.medforum-agency.ru)

# Кетонал®

ВОЗМОЖНОСТЬ  
ВЫБОРА  
для ТЕРАПИИ ОСТРОЙ  
БОЛИ<sup>1</sup>



П N013942/02



П N013942/01



ЛСР-008841/08



П N013942/06



П N013942/05

25  
ЛЕТ  
В РОССИИ

**SANDOZ** A Novartis Division

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ.

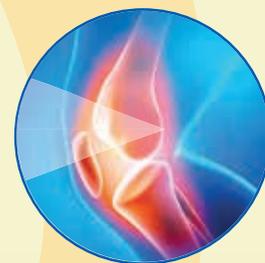
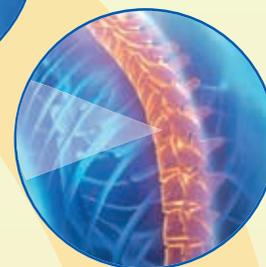
ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский просп., д. 72, корп. 3. Тел.: +7 (495) 660-75-09. [www.sandoz.ru](http://www.sandoz.ru)

RU1908713586

1. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Кетонал® П N013942/01, П N013942/06, П N013942/05, П N013942/02, Кетонал® ДУО ЛСР-010582/08.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КЕТОНАЛ®, КЕТОНАЛ® ДУО, П N013942/01, П N013942/06, П N013942/05, П N013942/02, ЛСР-010582/08, ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Кетонал® (раствор для в/в и в/м введения, 50 мг/мл; капсулы, 50 мг; таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг; суппозитории ректальные, 100 мг; гель для наружного применения, 25 мг/г; крем для наружного применения, 50 мг/г); Кетонал® ДУО. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: кеторофен. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: симптоматическая терапия болезненных и воспалительных процессов различного происхождения, в том числе: воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата: ревматоидный артрит (1-4), серонегативный артрит; анкилозирующий спондилоартрит – болезнь Бехтерева (1-4), полиартрит; артрит (синдром Рейтера) (1-4); подагра (1-4), псевдоподагра (1-4); остеоартроз (арт), болевой синдром при головной боли (1-5), мигрени (1), тендините, бурсите, миалгии, невралгии, радикулите, перифрит (6-7), травмы опорно-двигательного аппарата (в том числе спортивные) ушиб мышц и связок, растяжения связок, разрывы связок и сухожилий мышц (5-7), посттравматический и послеоперационный болевой синдром (1-5), в том числе сопровождающийся воспалением и повышением температуры (1), болевой синдром при онкологических заболеваниях (1-5); эпидидиморхит (1-5), зубная боль (2,3,5). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: зависит от формы выпуска и способа введения. Для снижения частоты нежелательных реакций рекомендуется использовать максимальную эффективную дозу препарата. Максимальная суточная доза составляет 200 мг. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность к кеторофену или другим компонентам препарата, а также салицилатам или другим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП); острое и хроническое сочетание бронхиальной астмы, язвенного гастрита или язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения (1-5), а также желудочно-кишечная язва, кровотечения и перфорация (2-4); язвенный колит (1-5), хроническая диспепсия (1-5), воспалительные заболевания кишечника (2-4) в стадии обострения (1-5), болезнь Крона (2-4) в фазе обострения (1-5), дивертикулит (1-5) в стадии обострения (2-4); гломерулонефрит и другие нарушения свертываемости крови (1-5) (в том числе геморагической диатез) (2-4), детский возраст (до 15 лет), тяжелая почечная недостаточность (1-5), активное заболевание печени (2-5); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин), прогрессирующее заболевание почек (1-5), подтвержденная гиперкалиемия (1-5), декомпенсированная сердечная недостаточность (1-5); период беременности (1), послеперационный период после ортопедического протезирования (1-5); грудное вскармливание (1,2,5). Сердечно-сосудистые и другие кровотечения (1-5) (или подготовка на кровотечение (1-5)) (или подготовка на кровотечение (1-5)). ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ: в I и II триместрах беременности; период лактации (1-5), дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (1-4). Для Кетонал® геля/крема для наружного применения: Гиперчувствительность к кеторофену или другим компонентам. Фенофибрил, блокатор ультрафиолетовых (УФ) лучей, отдушки; указаны в анализе на присутствие бронхиальной астмы или астматического ринита после применения НПВП и салицилатов, нарушение целостности кожных покровов (жизна, мокнувший дерматит, открытая или инфицированная рана), реакцией фоточувствительности в анализе, воздействие солнечного света в том числе непрямым солнечным лучам и ультрафиолетовому облучению в салярии на протяжении всего периода лечения и еще 2-х недель после прекращения лечения препаратом. Для Кетонал® геля для наружного применения: кожная аллергия в анализе на солейсалицилатные средства в парфюмерии. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: бронхиальная астма, язвенная болезнь (в том числе в анамнезе), наличие инфекции Helicobacter pylori, заболевания крови, почечная недостаточность (КК 30-50 мл/мин), дислипидемия, почечная недостаточность, гипертонические, атеросклеротические, атерогенный синдром, хроническая сердечная недостаточность, клинически выраженные сердечно-сосудистые заболевания; прогрессирующее заболевание печени; артериальная гипертензия (1-5); декомпенсация; сахарный диабет (1-5); курение (1-5); сопутствующая терапия антикоагулянтами, антиагрегантами, глюкокортикостероидами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина; длительное применение НПВП (1-5), пожилой возраст (1-5). ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ: Применять препарат беременным женщинам в I и II триместрах беременности возможно только в случае, когда предполагаемая польза для матери оправдывает возможный риск для плода. В случае доказанной пользы применения кеторофена у женщин в I и II триместрах беременности и у женщин, планирующих беременность, следует поддерживать минимальную эффективную дозу препарата и продолжительность лечения. В III триместре применения кеторофена противопоказано. На сегодняшний момент отсутствуют данные о выделении кеторофена в грудное молоко, поэтому применение кеторофена во время грудного вскармливания не рекомендуется. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: тошнота, рвота, изжога, боль в животе. Для Кетонал® раствора, 50 мг/мл: бессонница, диарея, астения. Для Кетонал® крема/геля для наружного применения: зуд, жжение, сыпь, транзиторный дерматит легкой степени тяжести. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Вероятность развития нежелательных реакций может быть снижена при применении препарата в минимально эффективных дозах в течение максимально короткого периода времени, необходимого для купирования симптомов. При длительном применении НПВП необходимо периодически проводить клинический анализ крови, контролировать функцию почек и печени, в особенности у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет), проводить анализ кала на скрытую кровь. При возникновении нарушений со стороны органов зрения лечение следует незамедлительно прекратить. Необходимо соблюдать осторожность и чаще контролировать артериальное давление при применении кеторофена у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Необходимо соблюдать особую осторожность при назначении кеторофена пациентам с сердечной или почечной недостаточностью, а также при лечении пожилых пациентов, принимающих диуретики, и пациентов, у которых по какой-либо причине наблюдается снижение объема циркулирующей крови (например, после хирургического вмешательства). Использование препарата должно быть прекращено перед большим хирургическим вмешательством. Необходимо соблюдать осторожность при применении транслентных средств и задержать другие потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций, так как препарат может вызывать головокружение и другие побочные эффекты. Не следует сочетать прием кеторофена с приемом других НПВП или ингибиторов ЦОГ-2. Кетонал® крем/гель для наружного применения: Необходимо избегать попадания в глаза, на кожу вокруг глаз, слизистой оболочки. Для уменьшения риска развития фоточувствительности рекомендуется защищать обработанные телом участки кожи от воздействия УФ-облучения на протяжении всего периода лечения и еще 2-х недель после прекращения применения. Не следует применять рекомендованную продолжительность лечения или за увеличение риска развития контактного дерматита и реакций фоточувствительности с течением времени. 1. для Кетонал® раствора для в/в и в/м введения, 50 мг/мл; 2. для Кетонал® капсулы, 50 мг; 3. для Кетонал® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг; 4. для Кетонал® ДУО; 5. для Кетонал® суппозитории ректальные, 100 мг; 6. для Кетонал® геля для наружного применения, 25 мг/г; 7. для Кетонал® крема для наружного применения, 50 мг/г.

# нимесулид Нимесил®



Реклама

- ◆ Гранулированная форма – более быстрый результат<sup>1,2</sup>
- ◆ Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие<sup>2,3</sup>
- ◆ Ингибирует ферменты, разрушающие хрящевую ткань<sup>4,5</sup>
- ◆ Низкий риск развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ<sup>6</sup>

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

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

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

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

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

6. Castellaque J., Pharmacoeconomics and Drug Safety, 2012 DOI: 10.1002/pds.3385

\* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь

\*\* по сравнению с таблетированной формой

**Сокращенная информация по применению препарата Нимесил®. Показания к применению:** острая боль (боль в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая ушибы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом; первичная альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования; нимесулид рекомендуется для терапии в качестве препарата второй линии. **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты – диарея, тошнота, рвота, повышение активности «печеночных» ферментов. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гиперергические реакции в анамнезе, связанные с применением ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, в том числе, нимесулида; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью; хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения; период после проведения аортокоронарного шунтирования; лихорадочный синдром при простуде и острых респираторно-вирусных инфекциях; подозрение на острую хирургическую патологию; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта; перфорации или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе; цереброваскулярные кровотечения в анамнезе или другие заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин), подтвержденная гиперкалиемия; печеночная недостаточность или любое активное заболевание печени; детский возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания; алкоголизм, наркотическая зависимость; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы-изомальтазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **С осторожностью:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, компенсированная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, заболевания периферических артерий, геморрагический диатез, курение, клиренс креатинина 30-60 мл/мин; язвенное поражение ЖКТ в анамнезе; инфекция, вызванная *Helicobacter pylori* в анамнезе; пожилой возраст; длительное предшествующее применение НПВП; тяжелые соматические заболевания. Одновременное применение со следующими препаратами: антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата Нимесил® ПН011439/01-070515 с изменениями от 28.08.17 и 05.06.18.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.

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

RU\_NIM-10-2019-v1-press. Одобрено 25.10.2019. Срок использования до 25.10.2021.



**БЕРЛИН-ХЕМИ  
МЕНАРИНИ**