

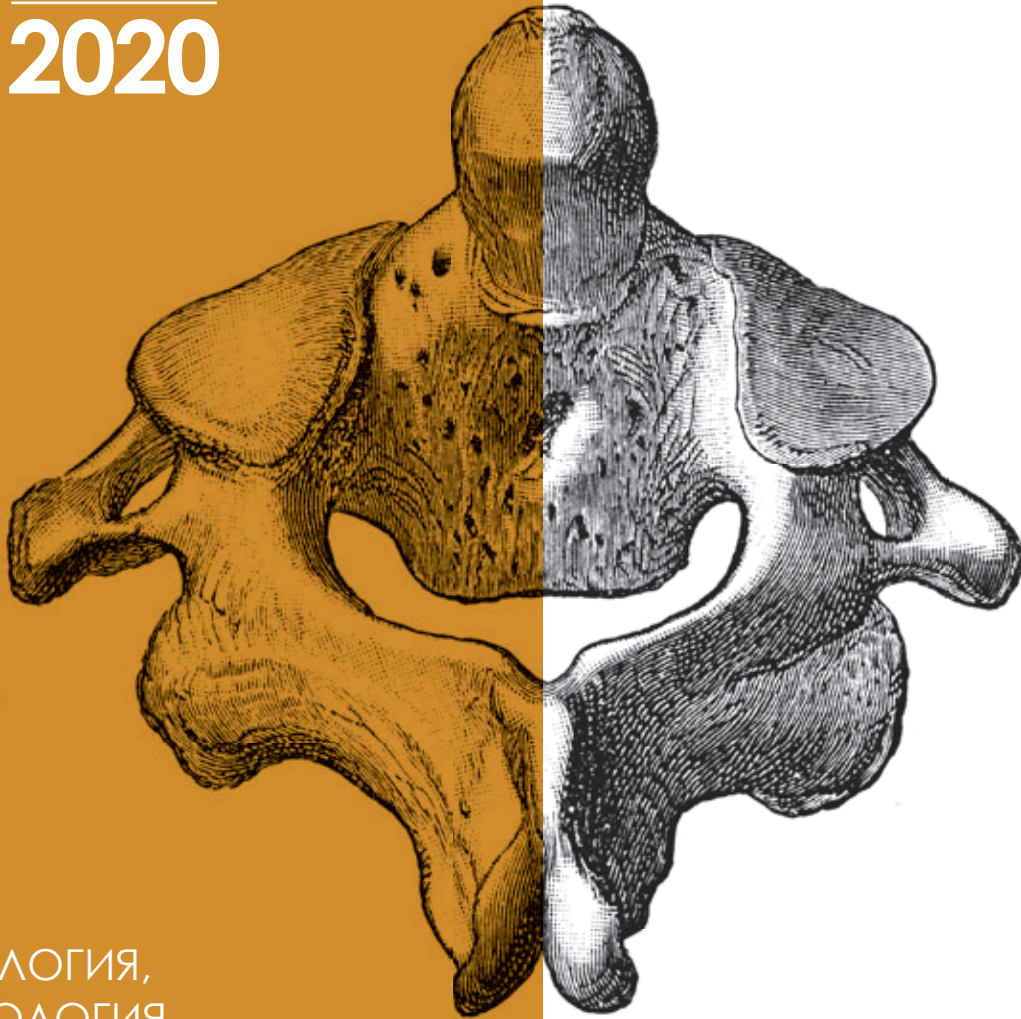
Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
Ф А Р М А К О

Т Е Р А П И Я

№

32

ТОМ 16
2020



РЕВМАТОЛОГИЯ,
ТРАВМАТОЛОГИЯ
И ОРТОПЕДИЯ №4

Диагностика и терапия
миофасциального
болевого синдрома

8

Применение
нитеданиба для лечения
интерстициального
заболевания
легких у пациентов
ревматологического
профиля

16

Возможности
упацитиниба
при ревматоидном
артрите

34



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 жизни¹



Не рекомендуется

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

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 Чайл-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 Чайл-Пью (7–9 баллов)); аллергические реакции в анамнезе; ишемическая болезнь сердца; застойная сердечная недостаточность; заболевания щитовидной железы; 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:** Применению 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

Аденурик® является зарегистрированной торговой маркой Тейджин Лимитед, Токио, Япония.
ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10,
БЦ «Башня на Набережной», Блок Б, Тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

 **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРИНИ

ПРЕВОСХОДЯ ДОСТИЖЕНИЯ

Упадацитиниб – новый пероральный селективный ингибитор JAK1 для лечения ревматоидного артрита умеренной и высокой активности у взрослых пациентов в дозе 15 мг/сутки¹

Доказанное ПРЕВОСХОДСТВО vs адалимумаб + МТ

- РАНВЭК + МТ превосходит адалимумаб + МТ по ACR50, индексу функциональной активности HAQ-DI и уменьшению боли к 3-му месяцу по результатам исследования SELECT-COMPARE²

Достоверно выше уровень РЕМИССИИ

- РАНВЭК – первый селективный ингибитор JAK1¹, достоверно показавший выше частоту ремиссии в комбинации с МТ vs адалимумаб + МТ по результатам исследования SELECT-COMPARE^{2*}

Улучшенный ПРОФИЛЬ ПОЛЬЗА / РИСК

- Сопоставимый профиль безопасности с адалимумабом[#] + МТ при более высокой эффективности по результатам клинической программы SELECT^{2,3}
- Неизменная частота ремиссии по линиям терапии^{2,4-7}
- Предотвращение рентген-прогрессирования как в комбинированной терапии⁴, так и в монотерапии⁷

*Данные исследования SELECT-COMPARE, ремиссия оценивалась по индексам DAS28-CPB, SDAI, CDAI, Boolean. $p < 0,001$ для РАНВЭК + МТ vs адалимумаб + МТ (для индекса DAS28-CPB < 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 .

[#]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&t= Доступ выполнен 23.09.2020. 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 СYP3A4. • 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 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. **Возможная тромбозолия** у пациентов, принимающих ингибиторы JAK, включая препарат РАНВЭК, были зарегистрированы случаи тромбоза глубоких вен и тромбозолии легочной артерии. При возникновении данных клинических признаков необходимо незамедлительно обследовать пациента и назначить соответствующее лечение. 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.

Для специалистов здравоохранения

ООО «ЭббВи»,
125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7, БЦ «Белые Сады»,
здание «А», тел. (495) 258 42 77, факс (495) 258 42 87.

DISCOVERYMED

ПЛАН НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2020 ГОД

Второе полугодие

22 сентября

XIV научно-практическая конференция
«ГРИПП И ДРУГИЕ ВОЗДУШНО-КАПЕЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ»
с симпозиумом **«Итоги и уроки эпидемии COVID-19»**

8–9 октября

XVIII научно-практическая конференция
«СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»
(8 октября – Сокос, 9 октября – онлайн-конференция)

20 октября

XII научно-практическая конференция
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ (КАРДИОЛОГИЯ, ПУЛЬМОНОЛОГИЯ, ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ, ЭНДОКРИНОЛОГИЯ И ДР.)
по материалам международных конгрессов 2019–2020 годов»

29–30 октября

III гастроэнтерологический конгресс с международным участием
«ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ РОССИИ ОТ РОЖДЕНИЯ ДО СТАРОСТИ (НЕОНАТОЛОГИЧЕСКИЕ, ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ, ХИРУРГИЧЕСКИЕ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ)»

13 ноября

III Международная научно-практическая конференция
в рамках съезда Евразийской ассоциации неврологов
«ХРОНИЧЕСКИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ В НЕВРОЛОГИИ: РЕАЛИИ, ПЕРСПЕКТИВЫ И ЮРИДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ»

18–19 ноября

XI Российский конгресс с международным участием
«МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ОРГАНЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ»

2 декабря

XV междисциплинарная научно-практическая конференция
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ УРОЛОГИИ И ГИНЕКОЛОГИИ»
с симпозиумом **«Проблемные вопросы бесплодного брака»**

9–10 декабря

I Российский конгресс
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГ 2020: ОНКО- И КАРДИОПРЕВЕНЦИЯ, СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ»

УЧИТЫВАЯ СЛОЖНУЮ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКУЮ ОБСТАНОВКУ, ВСЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПРОВОДЯТСЯ В ОЧНО-ЗАОЧНОЙ ФОРМЕ С ОНЛАЙН-ТРАНСЛЯЦИЯМИ

(812) 274-08-62, 327-76-22

EXPO@TERRAMEDICA.SPB.RU

WWW.DISCOVERYMED.RU

реклама

Эффективная фармакотерапия. 2020.
Том 16. № 32.
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 32.
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, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ,
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, Г.Е. ИВАНОВА,
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,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
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, Г.И. КОПЕЙКО,
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. NEZANOV,
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. КИСЕЛОВА

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

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

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 Editor N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

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.

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в 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.

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.

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

Содержание

Лекции для врачей

- И.Б. БЕЛЯЕВА, В.И. МАЗУРОВ
Миофасциальный болевой синдром
в практике клинициста: диагностика и лечение 8
- Д.Е. КАРАТЕЕВ, Е.Л. ЛУЧИХИНА, А.Р. ТАНГИЕВА
Интерстициальное поражение легких
при ревматических заболеваниях: новые возможности
антипролиферативной/антифибротической терапии 16

Медицинский форум

- Подагра и костная ткань 26
- Свобода от инъекций: возможности препарата
упадацитиниб при ревматоидном артрите 34

Contents

Clinical Lectures

- I.B. BELYAYEVA, V.I. MAZUROV
Myofascial Pain Syndrome
in the Practice of a Clinician: Diagnosis and Treatment
- D.E. KARATEEV, E.L. LUCHIKHINA, A.R. TANGIYEVA
Interstitial Lung Damage
in Rheumatic Diseases: New Opportunities
of Antiproliferative/Antifibrotic Therapy

Medical Forum

- Gout and Bone Tissue
- Freedom from Injections: Opportunities
of Drug Upadacitinib in Rheumatoid Arthritis

Варгатеф® – новый компонент базисной терапии при прогрессировании ИЗЛ при ССД

Смотрите в будущее

УВЕРЕННЕЕ

SENSCIS®: ВАРГАТЕФ® в 2 раза замедляет прогрессирование ИЗЛ у пациентов с ССД¹

- **Подходит для большинства пациентов с ИЗЛ при ССД**, включая пациентов как с диффузной, так и с лимитированной формой ССД, а также получающих и не получающих микофенолата мофетил¹
- **Управление** нежелательными явлениями – симптоматическая терапия и снижение дозы до 100 мг 2 раза в сутки²
- **Удобно** – 2 раза в сутки по 150 мг²

1. Distler O, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 2019;380(26):2518-2528. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Варгатеф® ЛП-002830 от 10.07.2020.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ВАРГАТЕФ® (в сокращении). Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата ВАРГАТЕФ®. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002830. **МНН:** нинтеданиб. **Лекарственная форма и состав:** мягкие капсулы 100 мг, 150 мг. Активное вещество: нинтеданиба этансульфонат. **Фармакотерапевтическая группа.** Противоопухолевое средство – протеинтирозинкиназы ингибитор. **Показания к применению.** Местнораспространенный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома) после химиотерапии первой линии в комбинации с доцетакселом. Идиопатический легочный фиброз (идиопатический фиброзирующий альвеолит); для лечения и замедления прогрессирования заболевания. Другие хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) с прогрессирующим фенотипом. Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к нинтеданибу или любому вспомогательному компоненту препарата; беременность и период грудного вскармливания; нарушения функции печени средней и тяжелой степени (опыт применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) (опыт применения отсутствует); активные метастазы в головной мозг (опыт применения отсутствует); детский возраст до 18 лет (опыт применения отсутствует). В отношении противопоказаний для доцетаксела, пожалуйста, обратитесь к соответствующей инструкции по применению этого препарата. **С осторожностью.** Нарушения функции печени легкой степени тяжести; наследственная предрасположенность к кровотечениям (болезнь фон Виллебранда); стабильные метастазы в головной мозг; терапия антикоагулянтами; венозные тромбозы/эмболии; перфорации ЖКТ в анамнезе; пациенты, которые ранее подвергались абдоминальному хирургическому вмешательству; артериальная тромбоз/эмболия. **Способ применения и дозы.** Капсулы принимают внутрь, предпочтительно во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не разламывая. **НМРЛ.** Рекомендуемая доза препарата ВАРГАТЕФ составляет 200 мг два раза в день с интервалом примерно в 12 часов со 2 по 21 день стандартного 21-дневного цикла лечения доцетакселом. ВАРГАТЕФ не должен применяться в день начала химиотерапии доцетакселом, т.е. в 1 день лечения. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 400 мг. После окончания применения доцетаксела можно продолжить терапию препаратом ВАРГАТЕФ до тех пор, пока сохраняется клинический эффект, или до развития непереносимой токсичности. **ИЛФ, другие хронические фиброзирующие ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД.** Рекомендуемая доза препарата составляет 150 мг два раза в день, приблизительно через каждые 12 часов. Максимальная суточная доза составляет 300 мг. **Побочное действие.** Наиболее часто встречаемыми нежелательными явлениями, связанными с приемом нинтеданиба, являются диарея, повышение активности ферментов печени (АЛТ и АСТ), рвота; тошнота, боль в области живота, снижение аппетита, повышение уровня ферментов печени – для ИЛФ, других хронических фиброзирующих ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом и ИЗЛ-ССД. **Форма выпуска.** Капсулы 100 мг, 150 мг. По 10 капсул в А/А/И блистер. 6 блистеров в пачке картонной с инструкцией по медицинскому применению. **Условия хранения.** Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °C и в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Условия отпуска.** Отпускается по рецепту. Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России: 000 «Берингер Ингельхайм», 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел: +7 495 544 50 44. Факс: +7 495 544 56 20.

Дата утверждения инструкции 10.07.2020



000 «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3.
Тел. +7 (495) 544 50 44
www.boehringer-ingelheim.com
PC-RU-101078, август 2020





Миофасциальный болевой синдром в практике клинициста: диагностика и лечение

И.Б. Беляева, д.м.н., проф., В.И. Мазуров, д.м.н., проф.

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

Для цитирования: Беляева И.Б., Мазуров В.И. Миофасциальный болевой синдром в практике клинициста: диагностика и лечение // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 32. С. 8–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-32-8-14

Миофасциальный болевой синдром (МБС) считается одним из распространенных патологических состояний. По данным разных авторов, он встречается у 30–85% населения. МБС характеризуется спазмом мышц и формированием в них болезненных уплотнений (триггерных точек). При этом боль может быть как локальной, так и сегментарной. Данный синдром нередко становится причиной боли в области плеча, шеи, поясницы, головной боли. Он ассоциируется не только со снижением качества жизни, но и утратой трудоспособности. Эпизоды заболевания иногда длятся до 12 месяцев. Миофасциальные триггерные точки являются основным источником боли в скелетной мускулатуре у детей. С годами частота встречаемости активных триггерных точек увеличивается и достигает максимума в среднем возрасте. В более позднем периоде жизни по мере снижения двигательной активности чаще отмечаются мышечная ригидность и ограниченность движений, вызванные наличием латентных триггерных точек. Для медикаментозной терапии МБС широко используют нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты, антидепрессанты, новокаиновые блокады и ботулинический токсин типа А. Из нестероидных противовоспалительных препаратов предпочтение следует отдавать нимесулиду (Нимесилу). Он обладает высокой эффективностью и относительной безопасностью в отношении риска развития серьезных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы по сравнению с традиционными препаратами этой группы.

Ключевые слова: миофасциальный болевой синдром, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид

Этиология

В настоящее время среди причин формирования миофасциального болевого синдрома (МБС) выделяют следующие [1]:

- аномалии развития костно-мышечного скелета, при которых нарушается положение тела с постоянным избыточным напряжением ряда групп мышц, например укороченная нога, плоскостопие, классическая греческая стопа;
- перенапряжение мышц при физиологических положениях тела, чаще связанное с особенностями профессиональной деятельности (работа за компьютером, вождение автомобиля и т.д.);
- длительная иммобилизация мышц, например долгое сохранение одной позы во время глубокого сна, иммобилизация конечности по поводу оперативных вмешательств, вывихов и переломов;
- непосредственное сдавление трапециевидных мышц, широчайшей мышцы спины, грудино-ключично-сосцевидной мышцы и др.;
- переохлаждение;
- психические нарушения;
- болезни внутренних органов и суставов. Болевая импульсация с пораженного висцерального органа или сустава приводит к защитному напряжению соответствующих мышц. Так, ишемическая болезнь сердца с приступами стенокардии

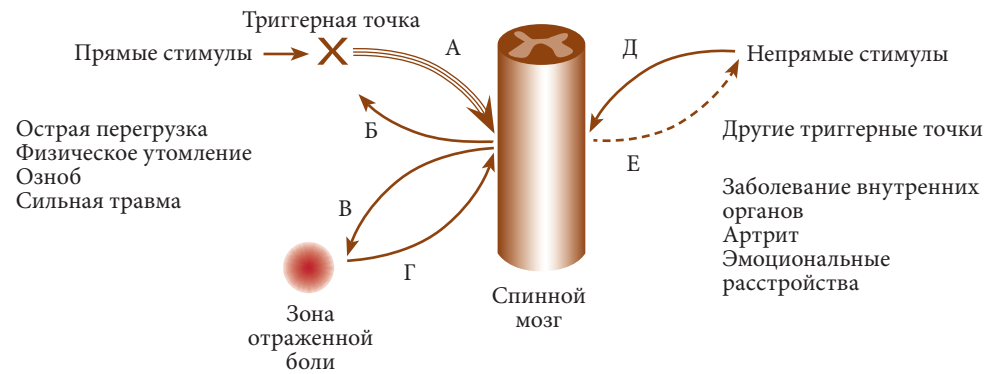


или инфарктом миокарда, как правило, сопровождается МБС в лестничных, малой и большой грудных, подключичной и трапециевидной мышцах. От триггеров, активирующихся в перечисленных мышцах, боль иррадирует в соответствующие зоны отраженных болей. Например, при поражении лестничной мышцы боль может ощущаться в спине, в частности в над-, под- и межлопаточной областях. Заболевания желудочно-кишечного тракта, например язвенная болезнь желудка, часто сопровождаются МБС с вовлечением паравerteбральных мышц. Нередкой причиной МБС с вовлечением мышц тазового дна является гинекологическая патология. При последнем варианте хронические боли локализуются внизу живота, пояснице, области крестца. МБС, сопровождающий висцеральную патологию, меняет рисунок соответствующей соматической болезни, что может значительно затруднять ее диагностику;

- перегрузка нетренированных мышц;
- растяжение мышц с последующим спазмом при внезапном, неудачном повороте, броске, прыжке, чаще всего из-за значительной нагрузки на неподготовленные и неразогретые мышцы;
- прямой ушиб мышцы.

Патогенез

В отношении патогенеза МБС выдвинуто несколько гипотез. Важное место отводится ишемическому спазму в результате физической травмы, например непосредственное повреждение или хроническое напряжение. Физическая травма приводит к стойкому высвобождению внутриклеточного кальция и пролонгированному сокращению части мышцы. Боль также может возникнуть из-за высвобождения серотонина, простагландинов и других медиаторов воспаления, которые в свою очередь приводят к последующему рефлекторному спазму мышцы. Продолжительное сокращение мышцы способно вызвать ишемию за счет уменьшения локаль-



Примечание. А – множественные влияния, идущие от триггерной точки в спинной мозг, Б – ответное влияние спинного мозга на триггерную точку, В – иррадиация боли в отдаленный от мышцы участок тела (зону отраженной боли), Г – влияние на триггерную точку процедуры растяжения и обезболивания в зоне отраженной боли, Д – активирующее влияние от непрямого стимулирования триггерной точки, Е – влияние триггерной точки на висцеральную функцию.

Рис. 1. Связь триггерной точки с факторами, активирующими ее, и зоной отраженной от нее боли

ного кровоснабжения. В результате возникает локализованный фиброз [2, 3]. Мышечный спазм как проявление неврологических осложнений остеохондроза или миофасциальных болей представляет собой базовый патогенетический механизм болевого синдрома. Он поддерживает и усиливает болевой синдром по принципу замкнутого круга. Эту модель энергетического кризиса подтверждают патологические изменения в биоптатах триггерных точек [4, 5]. Ею объясняется локальное напряжение, наблюдающееся в отсутствие двигательной активности соответствующей мышцы.

Другая гипотеза связывает возникновение МБС с гиперактивностью мышечных волокон. Одним из возможных механизмов, поддерживающих мышечный спазм в этом случае, является искаженная активность аномально функционирующих структурных единиц мышцы (рис. 1) [5]. Доказательством тому служит регистрация в области триггерных точек низкоуровневой биоэлектрической активности по результатам электромиографии. Повреждение мышечных веретен может приводить к боли, реализуемой симпатическими волокнами.

Согласно еще одной гипотезе, МБС развивается вследствие гиперактивности концевых двигательных пластинок. Именно поэтому считается, что у пациентов с МБС можно ожидать продолжительный эффект

от применения ботулинического токсина, блокирующего аномальные концевые двигательные пластинки, поскольку подобная химическая денервация может быть устранена лишь при разветвлении и росте новых двигательных терминалей, а также при развитии новых нормальных концевых двигательных пластинок.

Наиболее убедительной представляется гипотеза о патофизиологии триггерных точек и опосредованном ими МБС, выдвинутая А.А. Лиевым и Г.А. Иваничевым [6]. Так, длительное статическое напряжение мышц (или групп мышц) влечет за собой увеличение их работы с целью компенсировать возникшую клеточно-тканевую гипоксию (рис. 2) [6].

Синдром клеточно-тканевой гипоксии неизбежно увеличивает работу мышц, которые в условиях развивающегося физиологического утомления требуют повышенного энергообеспечения (притока кислорода), что усугубляет гипоксию, способствует снижению оптимального энергетического обмена и в конечном итоге приводит к прогрессированию усталости. Метаболические нарушения в мышцах являются результатом несоответствия потребности в кислороде и его поступления.

Клиническая картина

Течение МБС характеризуется периодами обострений и ремиссии. В период ремиссии жалобы на боль отсутствуют, однако может сохра-



Рис. 2. Порочный круг клеточно-тканевой гипоксии

няться незначительное напряжение мышц, в которых определяются латентные триггерные точки. Наиболее часто они локализируются в трапецевидной, лестничной, грудино-ключично-сосцевидной мышцах, а также в мышце, поднимающей лопатку, и квадратной мышце поясницы. Так, при обследовании 200 лиц молодого возраста, не имеющих каких-либо клинических симптомов МБС, локальную болезненность в мышцах плечевого пояса, вызванную латентными триггерными точками, при надавливании на которые не наблюдается симптома прыжка, обнаружили у 54% девушек и 45% юношей.

Под воздействием неблагоприятных факторов (охлаждение, перегрузка, сдавление, иммобилизация и т.д.) латентные триггерные точки могут перейти в активное состояние и сформировать картину МБС. Боль, отраженная от миофасциальных триггерных точек, обычно тупая и носит продолжительный характер. Часто ощущается в глубине тканей. Ее интенсивность может варьироваться в широких пределах – от незначительного дискомфорта до мучительной боли. Боль возникает в покое или при движении. Обычно отраженная боль может быть вызвана или усилена нажатием пальца на триггерную точку или ее пентрацией инъекционной иглой. Чем чувствительнее триггерная точка, тем более интенсивна и устойчива отраженная боль, а также более об-

ширно ее распространение, хотя боль редко отражается в симметричные участки тела [5].

При обследовании следует обратить внимание на следующие симптомы:

- ✓ пассивное растяжение мышцы усиливает боль в активных триггерных точках. Появление боли во время растяжения сопровождается защитным спазмом, который усиливает напряжение мышечных волокон и увеличивает болезненность при дальнейшем растяжении;
- ✓ боль усиливается при преодолении сокращающейся мышцей силы внешнего физического воздействия, она более выражена, если перед силовым сокращением мышца была в пассивном состоянии;
- ✓ максимальная сократительная сила пораженной мышцы ослаблена, и это не связано с атрофией мышцы или болью, которая появляется только при максимальных сократительных усилиях;
- ✓ в зоне отраженной от триггерной точки наблюдаются болезненность и нарушение чувствительности;
- ✓ в зоне отраженной боли могут возникать вазомоторные симптомы, например побледнение при стимуляции миофасциальных триггерных точек с последующей гиперемией, слезотечение и насморк, потливость и гусиная кожа;
- ✓ напряженность при пальпации части мышцы, находящейся

в непосредственной близости от триггерной точки;

- ✓ триггерная точка при пальпации ощущается как четко ограниченная область с острой болезненностью, которая значительно менее выражена в нескольких миллиметрах от нее;
- ✓ нажатие пальцем на активную триггерную точку обычно вызывает симптом прыжка;
- ✓ щипковая пальпация вызывает локальную судорогу мышцы, что наиболее выражено при поражении таких мышц, как грудино-ключично-сосцевидная, большая грудная, дельтовидная, широчайшая мышца спины, мышца-разгибатель третьего пальца, плечелучевая, медиальная широкая мышца бедра и большая ягодичная мышца;
- ✓ умеренное непрерывное давление на активную триггерную точку вызывает или усиливает боль в отраженной зоне;
- ✓ выраженный дермографизм, легко определяется в верхней грудной и пояснично-крестцовой областях.

Лабораторное и инструментальное обследование

При проведении клинического анализа крови показатели С-реактивного белка, фибриногена, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, циркулирующих иммунных комплексов и ревматоидного фактора находятся в пределах нормы, что характеризует отсутствие воспалительного процесса. Рентгенография позвоночника, специальная съемка мягких тканей и компьютерная томография позвоночника не выявляют каких-либо признаков, обусловленных действием миофасциальных триггерных точек. При электромиографическом обследовании пораженной мышцы в покое также не обнаруживаются патологические отклонения. Возможно выявление увеличенного количества полифазных потенциалов в мышце, имеющей триггерные точки. При термографическом исследовании кожи над активными триггерными точками определяется зона диаметром от 5 до 10 см с повышенной температурой. Кожная проводимость над триггерными точками может быть увеличена.



Сравнение клинических проявлений фибромиалгии и миофасциального болевого синдрома

Признак	Фибромиалгия	Миофасциальный болевой синдром
Возраст	40–60 лет	Взрослые всех возрастов
Распространенность в зависимости от пола	Чаще у женщин	С одинаковой частотой у женщин и мужчин
Распространение боли	Диффузная	Локальная или с захватом соседних зон
Течение	Хроническое	Хроническое с обострениями
Болевые зоны	Множественные (более четырех) в мышцах, точках прикрепления сухожилий к костям, плотные мышечные тяжи обычно отсутствуют	Единичные или множественные мышечные уплотнения, расположенные в вовлеченной мышце, давление вызывает интенсивную отраженную боль в пределах определенной области
Эффективность местных анестетиков	Как правило, неэффективны	Инъекция в триггерную точку, как правило, временно устраняет боль
Реакция вздрагивания	Отсутствует	Локальное вздрагивание мышечного тяжа в ответ на надавливание
Симметричность	Всегда двусторонняя и часто симметричная	Асимметричная и, как правило, односторонняя
Психические расстройства	Частые, значительные, такие как тревога, напряженность, депрессия, утомляемость, сниженный болевой порог	Менее значительные и вторичные по отношению к боли
Нарушения сна	Как правило, имеют место, чувство отдыха после сна отсутствует	Могут быть в связи с болевым синдромом
Предполагаемая этиология	Психологические, нейрофизиологические и центральные факторы	Острый или хронический мышечный стресс, травма или микротравма

Диагностические критерии

Диагноз МБС ставится на основании клинического обследования и требует систематизированного подхода, включающего тщательное изучение анамнеза, целенаправленное выявление триггерных точек и сопутствующих соматических, психологических и поведенческих нарушений.

Диагностические критерии подразделяют на большие и малые [7, 8].

Большие критерии:

- 1) жалобы на региональную боль;
- 2) пальпируемый тугой тяж в мышце;
- 3) участок повышенной чувствительности в пределах тугого тяжа;
- 4) характерный паттерн отраженной боли или чувствительных расстройств;
- 5) ограничение объема движений.

Малые критерии:

- 1) воспроизводимость боли или чувствительных нарушений при стимуляции триггерных точек;
- 2) локальное вздрагивание заинтересованной мышцы при пальпации триггерной точки или при инъекции в нее;
- 3) уменьшение боли при растяжении или инъекции в мышцу.

Необходимо отметить, что для установления диагноза необходимо наличие пяти больших критериев и одного из трех малых.

Дифференциальная диагностика

Для дифференциальной диагностики выделяют три группы заболеваний, которые имеют сходные проявления с синдромами миофасциальных триггерных точек: миопатии, артриты, локальное воспаление тканей скелетной мускулатуры (тендинит и бурсит).

Патологические состояния, сопровождающиеся мышечными болями, в первую очередь связаны с ревматической полимиалгией и фибромиалгией [9, 10].

Диагностика ревматической полимиалгии проводится на основании следующих критериев: возраст старше 50 лет, двустороннее поражение двух из трех перечисленных областей (шея, плечевой или тазовый пояс) как минимум в течение одного месяца, скорость оседания эритроцитов более 40 мм/ч.

Фибромиалгия характеризуется хроническим течением с вовлечением множественных групп мышц, распространением боли на большую часть тела и наличием болезненных при пальпаторном воздействии точек, вызывающих только локальную боль. В отличие от фибромиалгии при МБС наблюдается тенденция к более выраженной острой боли с вовлечением меньшего количества

мышц, а также триггерные точки со всеми признаками, перечисленными в таблице.

Нередко МБС приходится дифференцировать от полимиозита и дерматомиозита.

Известно, что в дебюте полимиозита у 85% больных имеет место отчетливая болезненность проксимальных мышц конечностей. В 15% случаев полимиозит проявляется в виде тупой боли в ягодицах, суставах и икрах, боль часто указывает на наличие артрита как проявления полимиозита или на комбинацию полимиозита с другими заболеваниями соединительной ткани. При полимиозите увеличена активность креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, при миофасциальных триггерных точках она не изменена. Дерматомиозит включает полимиозит и кожные изменения – эритему, макулопапулезную сыпь и чешуйчатый экзематозный дерматит. Важным диагностическим признаком патологии является лабораторная и иммунологическая активность: синдром увеличенной скорости оседания эритроцитов, повышение уровня С-реактивного белка, фибриногена, гипергаммаглобулинемия, высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов, выявление мио-



зит-специфических антител. Боль, отраженная от миофасциальных триггерных точек в суставы, может имитировать боль при остеоартрите, ревматоидном, подагрическом и псориатическом артритах. Поскольку миофасциальные триггерные точки отражают боль в область связок и суставных сумок, ее часто ошибочно относят к проявлениям тендинита или бурсита.

Неврологические заболевания, как правило, диагностируются по наличию двигательных и сенсорных нарушений в области, иннервируемой пораженным нервом. Двигательные нарушения проявляются в виде мышечной слабости и мышечной атрофии, снижения или отсутствия рефлексов, а также в виде признаков острой или хронической невропатии. Сенсорные изменения обычно описываются больными как онемение, покалывание, жжение и т.д. Боль, отраженная от миофасциальных триггерных точек, обычно ощущается как глубокая и тупая и очень редко носит внезапный или молниеносный характер. В редких случаях пациенты с триггерными точками жалуются не на боль, а на потерю чувствительности (онемение), еще реже – на пульсирующую боль, имеющую сосудистое происхождение. Сенсорная невропатия легко выявляется при исследовании проводимости нерва. Необходимо отметить, что, с одной стороны, активные миофасциальные триггерные точки в мышцах стенки живота могут нарушать функционирование внутренних органов через вегетативные волокна (соматовисцеральный эффект), с другой – заболевания внутренних органов могут обуславливать висцеросоматический эффект, который проявляется в том, что боль, отраженная от больного органа в скелетную мускулатуру, активирует в ней сателлитные триггерные точки.

Инфекционные миалгии, которые ошибочно могут быть приняты как боли от миофасциальных триггерных точек, имеют вирусную, бактериальную и протозойную природу. Как правило, кроме боли, инфекции и инвазии они вызывают другие симптомы, которые не характерны для миофасциальных триггерных

точек, но могут их активировать. Для инфекции также характерна истинная миалгия (диффузная болезненность мышц) и лихорадка. Миалгия и активация триггерных точек могут сопровождать фебрильные инфекционные заболевания, например бактериальный эндокардит. У ослабленных больных стафилококковая или стрептококковая инфекция, как правило, сочетается с локальной миалгией. При стрептококковой миозите имеет место выраженная локальная отечность, боль и крепитация. Для анаэробной инфекции (клостридиальный миозит) характерна внезапная, сильная, локальная боль, которая возникает через несколько часов или даже недель после проникающего ранения. Трихинеллез – хроническая инвазия скелетной мускулатуры личинками гельминта трихинеллы – характеризуется генерализованными мышечными болями и нередко сильной слабостью.

Малярия обычно вызывает головные и мышечные боли, связанные с перемежающимися лихорадками и ознобами.

Инициировать упорный МБС могут психические заболевания. У пациентов с психическими расстройствами болезненность мышц встречается значительно чаще, чем у здоровых лиц. Если после эффективного лечения боль от миофасциальной триггерной точки рецидивирует и продолжается даже при устранении болезненности и признаков ее активности, следует искать другие причины и проводить онкопоиск.

Лечение

Необходимым условием при лечении мышечной боли в период обострения является покой пораженной мышцы, исключение ее активной работы и длительных позных перенапряжений. При сильных болях рекомендуется соблюдать постельный режим в течение первых двух-трех дней.

При МБС часто применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Согласно современным стандартам, НПВП назначают в минимальных дозах и короткими курсами (7–14 дней). Данная реко-

мендация базируется на неблагоприятном спектре побочных эффектов НПВП. Наибольшее значение имеют гастроинтестинальные симптомы, которые потенциально могут привести к фатальной пептической язве и кровотечению. Поражение желудочно-кишечного тракта, пожалуй, одно из наиболее распространенных и ярких осложнений терапии НПВП. Такое наблюдается у 10–20% пациентов. Установлено, что на частоту и выраженность гастропатий влияют длительность применения НПВП, их дозы и другие факторы. Однако эндоскопически выявляемые язвы желудка отмечаются приблизительно у 20% больных после кратковременного (семь дней) приема НПВП. Поэтому даже при кратковременном курсе нельзя пренебрегать спектром безопасности препарата.

Селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) 2 от традиционных НПВП отличает лучший профиль безопасности, что было подтверждено многочисленными клиническими исследованиями, включившими несколько десятков тысяч больных. К таким препаратам относится нимесулид (Нимесил®). Хороший профиль гастроинтестинальной толерантности нимесулида доказан в ряде клинических исследований.

Фармакокинетической особенностью нимесулида является быстрая абсорбция.

Прием пищи, пол, возраст не оказывают значимого влияния на фармакокинетику нимесулида.

Кроме того, нимесулид обладает хорошим обезболивающим потенциалом. Так, нимесулид в дозе 100 мг реализует мощный анальгетический эффект уже через 10–15 минут после приема.

Более высокий анальгетический эффект нимесулида обеспечивается уникальным механизмом действия. Известно, что помимо ЦОГ-2-зависимого воздействия некоторые НПВП влияют на синтез и активность других нейроактивных веществ, участвующих в восприятии болевого раздражения центральной нервной системы (ЦОГ-независимый эффект) [11]. Нимесил® обладает такой ЦОГ-независимой модулирующей болевого восприятия, что вносит



значительный вклад в его анальгетическую активность.

Помимо ингибирования ЦОГ-2 Нимесил® подавляет синтез свободных радикалов, протеолитических энзимов, цитокинов и гистамина. Влияние нимесулида на цитокины отличает его от других НПВП. Этим также объясняется быстрота и сила анальгетического эффекта. Длительность действия (в течение 12 часов) препарата Нимесил® способствует стойкому блокированию первичного источника боли, что снижает риск ее хронизации.

Стандартный режим дозирования нимесулида (Нимесил®) – 100 мг/сут в два приема.

В России оценка терапевтического потенциала и безопасности нимесулида проводится на протяжении последних 20 лет. Сделан обзор этих исследований [12]. Так, в нашей стране проведено 21 исследование. Нимесулид назначали в дозе от 200 до 400 мг/сут на срок от семи дней до 12 месяцев. Общее количество пациентов – 1590. Помимо пациентов с ревматическими заболеваниями в исследования включали лиц с острыми травмами, а также перенесших стоматологические операции и страдающих урологической патологией. Активными контролем были пациенты, получавшие другие НПВП, в основном диклофенак, а также парацетамол, трамадол и гомеопатический препарат Артрофоон (n = 526) [12]. Установлено, что нимесулид не только не уступал препаратам сравнения, но даже превосходил их. При этом у 40–90% больных отмечалось значимое улучшение. Профиль безопасности нимесулида также оказалась более высоким. Такая терапия существенно реже вызывала развитие язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки, повышение артериального давления, а также уровня аланинаминотрансферазы. При использовании нимесулида реже возникала потребность в прерывании терапии [12].

Проблема развития опасных сердечно-сосудистых осложнений при использовании нимесулида изучена недостаточно. Риск инфаркта миокарда при приеме этого препарата оценивался только в одном эпиде-

миологическом исследовании [13]. Финские ученые проанализировали 33 309 эпизодов инфаркта миокарда. Контрольная группа, сопоставимая по полу и возрасту, включала 138 949 человек. Относительный риск инфаркта миокарда для нимесулида составил 1,69. Это значение приближалось к соответствующему показателю для мелоксикама, набуметона, этодолака и неселективных НПВП. Рассматривая вопрос безопасности нимесулида, необходимо уделить особое внимание проблеме гепатотоксичности. Согласно данным клинических испытаний, негативная динамика лабораторных биохимических показателей, свидетельствующая о развитии патологии печени, отмечается при использовании нимесулида с такой же частотой, что и при приеме других НПВП. При назначении нимесулида коротким курсом (не более 30 дней) повышение уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в два раза и более отмечалось у 0,4% больных и не превышало 1,5% при длительном лечении (несколько месяцев) [14].

Длительность терапии НПВП при МБС обычно составляет 10–14 дней. Возможно местное применение НПВП в виде гелей и мазей. Однако эффективная борьба с болью невозможна без психотропных средств. В острый период следует назначать транквилизаторы с мышечным релаксирующим эффектом (диазепам, хлордиазепоксид) по одной-две таблетки в день.

При рецидивирующем хроническом болевом синдроме, стойкий характер которого обычно связан с маскированной депрессией, назначают антидепрессанты, такие как амитриптилин в дозе 75 мг/сут, миансерин в дозе 30 мг/сут, пароксетин в дозе 20 мг/сут, флуоксетин в дозе 20 мг/сут. Анальгетический эффект антидепрессантов обычно наступает в начале второй недели терапии. Такое лечение должно быть длительным – не менее шести недель. При МБС оправданно применение мышечных релаксантов, которые позволяют разорвать порочный круг «боль – мышечный спазм – боль». К данной группе препаратов отно-

сят баклофен, тизанидин, толперизон. Они уменьшают мышечный спазм, улучшают двигательную активность, облегчают проведение постизометрической релаксации мышц, массажа, лечебной физкультуры. В настоящее время чаще назначается тизанидин, который обладает мышечно-релаксирующим и анальгетическим эффектами. Его назначают в дозе 4–8 мг/сут в течение двух недель.

Хорошо себя зарекомендовали новокаиновые блокады. Инъекции желателно проводить непосредственно в болезненные мышечные уплотнения. При невозможности проведения блокады рекомендуется введение новокаина в болезненную спазмированную мышцу. Используются смеси новокаина с метамизолом, гидрокортизоном.

Эффективны также аппликации с димексидом на пораженные мышцы. Димексид рекомендуется использовать в виде 40%-ного раствора с добавлением новокаина, диклофенака, гидрокортизона. Аппликации накладывают не более чем на полтора часа в день. На курс рекомендуется десять аппликаций. В последние годы появились данные об успешном применении ботулинического токсина типа А при состояниях, сопровождающихся мышечным напряжением.

Существенную роль в лечении МБС играют нефармакологические методы: постизометрическая релаксация, мануальная терапия, массаж, игло-рефлексотерапия, физиотерапия и лечебная физкультура.

Приоритетной является постизометрическая релаксация. Ее проведение облегчается при предварительном согревании мышц легким массажем с втиранием мазей и гелей с обезболивающим и согревающим эффектами или лечении мышечными релаксантами.

Рекомендуется обучение больного приемам самопостизометрической релаксации.

Лечебную физкультуру следует начинать после исчезновения боли в покое. Комплекс упражнений должен быть подобран индивидуально, нагрузки наращиваться постепенно. Курс лечебной физкультуры проводится постоянно, без прерывов.



Комплекс упражнений корректируется через несколько месяцев.

Для профилактики рецидивов МБС необходимы правильная осанка и положение тела за рабочим столом, а также оптимальный режим рабо-

ты с периодическим расслаблением мышц через каждые 30 минут.

Заключение

Современные методы диагностики и дифференциальной ди-

агностики позволяют установить диагноз МБС и начать эффективную медикаментозную и немедикаментозную терапию, что способствует улучшению прогноза у больных. 🌟

Литература

1. Алексеев В.В., Баринев А.Н., Кукушкин М.Л. и др. Боль. Руководство для врачей и студентов / под ред. Н.Н. Яхно. М.: МЕДпресс, 2009.
2. Агаджанян Н.А., Елфимов А.И. Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии. М.: Медицина, 1986.
3. Болевые синдромы в неврологической практике / под ред. А.М. Вейна. М.: МЕДпресс, 1999.
4. Лукьянова Л.Д. Биоэнергетическая гипоксия: понятие, механизмы и способы коррекции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1997. Т. 124. № 9. С. 244–254.
5. Симонс Д.Г., Трэвелл Ж.Г., Симонс Л.С. Миофасциальные боли и дисфункции. Руководство по триггерным точкам. Т. 2. 2005.
6. Лиев А.А., Иваничев Г.А. Патогенез первичного и вторичного фасциального триггерного пункта // Вестник Евроазиатской академии медицинских наук. 1994. № 2–3. С. 38–42.
7. Рачин А.П., Якунин К.А., Демешко А.В. Миофасциальный болевой синдром. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
8. Иваничев Г.А. Миофасциальная боль. Монография. Казань, 2007.
9. Данилов А.Б. Психопатология и хроническая боль // Consilium Medicum. Неврология. 2008. № 2. С. 50–55.
10. Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Фибромиалгия: современное понимание патогенеза и новые подходы к лечению // Боль. 2007. Т. 17. № 4. С. 9–13.
11. 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. London: William Harvey Press, 2001. P. 524–540.
12. Каратеев А.Е. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний // Consilium Medicum. 2011. Т. 13. № 9. С. 89–95.
13. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Veslainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalisation for first myocardial infarction in the general population: a national casecontrol study from Finland // Eur. Heart J. 2006. Vol. 27. № 14. P. 1657–1663.
14. Boelsterli U.A. Nimesulide and hepatic adverse effects: roles of reactive metabolites and host factors // Int. J. Clin. Pract. Suppl. 2002. Vol. 128. P. 30–36.

Myofascial Pain Syndrome in the Practice of a Clinician: Diagnosis and Treatment

I.B. Belyayeva, MD, PhD, Prof., V.I. Mazurov, MD, PhD, Prof.

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

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

Myofascial pain syndrome (MPS) is considered as one of the most common pathological states. According to various authors, it occurs in 30-85% of the population. MPS is characterized by muscle spasm and the formation of painful compactions (trigger points) in them. In this case, the pain can be either local or segmental. This syndrome often causes pain in the shoulder, neck, lower back, and headache. It is associated not only with a decrease in the quality of life, but also with disability.

Sometimes the episodes of the disease last up to 12 months. Myofascial trigger points are the main source of skeletal muscle pain in children. Over the years, the frequency of active trigger points increases and reaches the maximum in middle age. In the later period of life, as motor activity decreases, muscle rigidity and limited movement caused by the presence of latent trigger points can be more often observed.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants, antidepressants, novocain blockades, and botulinum toxin type A are widely used for drug therapy of MPS. Among non-steroidal anti-inflammatory drugs, the preference should be given to nimesulide (Nimesil). It is highly effective and relatively safe in relation to the risk of serious complications from the gastrointestinal tract and cardiovascular system compared to traditional drugs of this group.

Key words: myofascial pain syndrome, non-steroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранени
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

5105
статей

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp - медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.



Интерстициальное поражение легких при ревматических заболеваниях: новые возможности антипролиферативной/антифибротической терапии

Д.Е. Каратеев, д.м.н., проф., Е.Л. Лучихина, к.м.н., А.Р. Тангиева

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

Для цитирования: Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Тангиева А.Р. Интерстициальное поражение легких при ревматических заболеваниях: новые возможности антипролиферативной/антифибротической терапии // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 32. С. 16–25.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-32-16-25

Понятие «интерстициальное заболевание легких» (ИЗЛ) объединяет разнородную группу патологий, обусловленных в том числе ревматическими болезнями, такими как системная склеродермия, ревматоидный артрит. ИЗЛ ассоциируется с тяжелым течением и риском ранней смерти пациентов. Длительное время арсенал ревматологов при ИЗЛ был ограничен несколькими препаратами, в частности циклофосфамидом и микофенолата мофетилом. Однако они не позволяют контролировать все возможные ситуации. В настоящее время, после публикации результатов клинических исследований SENCISIS и INBUILD, для лечения ИЗЛ при системной склеродермии и других ревматических болезнях зарегистрирован антипролиферативный и антифиброзный препарат нинтеданиб, что значительно расширило терапевтические возможности. В статье рассмотрены патогенетические основы применения нинтеданиба. Представлены результаты лечения с фокусом на ИЗЛ пациентов ревматологического профиля.

Ключевые слова: интерстициальное заболевание легких, аутоиммунные ревматические болезни, нинтеданиб

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) – широко распространенный синдром, включающий в себя большую и разнородную группу паренхиматозных заболеваний легких, которые могут быть связаны с системными ревматическими заболеваниями, воздействием экзогенных факторов или иметь неизвестную этиологию (идиопатическое заболевание) [1]. В отечественной литературе для обозначения данного синдрома ревматологи часто используют термин «интерстициальное поражение легких» [2, 3]. Однако с учетом того, что при описании отечественной пульмонологической и общетерапевтической практики,

как правило, применяется термин «интерстициальное заболевание легких» [4], а также общепринятости последнего в зарубежной литературе [5], в данной публикации мы будем придерживаться именно его.

У ряда пациентов развивается прогрессирующий фенотип ИЗЛ (ПФ-ИЗЛ), который характеризуется прогрессирующим ухудшением функции легких, нарастанием дыхательной недостаточности и снижением качества жизни, а также риском ранней смерти (рис. 1) [1, 6]. Наиболее часто ПФ-ИЗЛ наблюдается при идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ). Идиопатический легочный фиброз относится к ИЗЛ

неизвестной причины. Данная патология отличается неизменным прогрессирующим и ассоциируется со средней выживаемостью три-четыре года [6–8]. Прогрессирующий фенотип фиброзирования легких также встречается у пациентов с другим ИЗЛ, в частности развивающимся на фоне ревматоидного артрита (РА) [2, 9], системной склеродермии (ССД) [3, 10], дерматомиозита/полимиозита (ДМ/ПМ) [11], саркоидоза [12], хронического гиперчувствительного пневмонита (ГП) [13] и иных вариантов ИЗЛ [6].

Прогрессирующий фенотип ИЗЛ при различных состояниях имеет много общих патогенетических ме-



ханизмов, которые управляют процессом фиброзирования и приводят к необратимой потере целостности эпителиального/эндотелиального барьера, разрушению архитектуры легкого и потере им своей функции [6, 14, 15].

Клиническое значение при ревматических заболеваниях

Интерстициальное заболевание легких встречается при разных ревматических заболеваниях, преимущественно при классических аутоиммунных, для которых характерна выработка аутоантител. Наиболее типично ИЗЛ для ССД, РА, ДМ/ПМ, смешанного заболевания соединительной ткани (СЗСТ), болезни Шегрена (БШ), менее типично – для системной красной волчанки (СКВ), системных васкулитов (СВ) (рис. 2) [5, 16, 17]. Однако ИЗЛ не единственный вариант поражения легких при указанных заболеваниях. Могут развиваться инфильтративные изменения, сухой и выпотной плеврит, легочный васкулит, геморрагический альвеолит, бронхолит и др. Для ИЗЛ наиболее характерно хроническое прогрессирующее течение с развитием необратимых изменений в легких.

Пациенты с ревматическими заболеваниями и ИЗЛ составляют существенную часть больных ИЗЛ. Согласно данным, представленным P. Rivera-Ortega и соавт. [18], на ИЗЛ при ревматических заболеваниях приходится от 2,9 до 34,8%. Доля пациентов с ПФ-ИЗЛ неизвестна. Однако, по оценкам экспертов и данным систематических обзоров, она может колебаться от 13 до 40% от общего числа больных ИЗЛ, ассоциированным с ревматическим заболеванием [5].



Рис. 1. Варианты интерстициального заболевания легких

Системная склеродермия

Системная склеродермия – аутоиммунное заболевание соединительной ткани, которое характеризуется прогрессирующим избыточным фиброзом кожи и внутренних органов, вазоспастическими реакциями (феномен Рейно) с фиброинтимальной пролиферацией микрососудов [19]. Одним из наиболее характерных висцеральных проявлений ССД наряду с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) считается ИЗЛ.

В конце XX в. пятилетняя выживаемость при ССД составляла 77,9%, десятилетняя – 55,1%. Однако отмечена отчетливая тенденция к возрастанию числа летальных исходов в связи с поражением легких (ИЗЛ и ЛАГ). В настоящее время поражение легких признано ведущей причиной смерти при ССД [3].

Несмотря на значительные различия в разных когортах, частота выявления ИЗЛ при ССД достаточно велика. По данным реестра CSRG, ИЗЛ с по-

мощью компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) было диагностировано у 64% больных ССД [5]. Согласно обзору данных 21 центра в Испании, из 1374 пациентов с ССД у 43% обнаружены признаки легочного фиброза при рентгенографии грудной клетки или КТВР [20]. По другим данным, частота выявления ИЗЛ при ССД составляет до 70–80% [21, 22].

К факторам риска развития или прогрессирования ИЗЛ у пациентов с ССД относятся диффузное поражение кожи (диффузная склеродермия), принадлежность к афроамериканцам, пожилой возраст в дебюте заболевания, более короткая продолжительность заболевания, наличие антител к топоизомеразе 1 (анти-Scl-70) или отсутствие антицентромерных антител [22, 23].

Несмотря на то что для ССД, как и для большинства других ревматических заболеваний, за исключением РА, характерен паттерн неспецифической



Рис. 2. Ревматические заболевания, для которых характерно развитие прогрессирующего фенотипа интерстициального заболевания легких



Таблица 1. Мониторинг прогрессирования интерстициального заболевания легких при системной склеродермии

Клинический сценарий	Метод оценки		
	КТВР	ФЛТ	тест шестиминутной ходьбы
Впервые диагностированное ИЗЛ при ранней ССД (< 5 лет)	Каждые 3 месяца	Каждые 12 месяцев, если сценарий не изменился	Каждые 3–4 месяца
Впервые диагностированное ИЗЛ при развернутой стадии ССД (> 5 лет)	Каждые 3 месяца	Каждые 12 месяцев	Каждые 3–6 месяцев
Больной ИЗЛ при ССД, получающий лечение по поводу ИЗЛ	Каждые 3 месяца	Каждые 6–12 месяцев на усмотрение лечащего врача	Каждые 3–4 месяца
Больной ИЗЛ при ССД, закончивший курс лечения по поводу ИЗЛ	Каждые 3–6 месяцев	По мере необходимости	Каждые 6–12 месяцев
Больной ИЗЛ при ССД с сопутствующей ЛАГ	Каждые 3 месяца	По мере необходимости	Каждые 3–6 месяцев
Больной ИЗЛ при ССД с сопутствующей миопатией	Каждые 3 месяца	Каждые 12 месяцев, если сценарий не изменился	Каждые 3–4 месяца, совместно с тестированием дыхательных мышц

интерстициальной пневмонии [24, 25], прогрессирующее течение ИЗЛ является типичным. Скорее всего, это связано с определенным субтипом ССД, ассоциированным с наличием анти-Scl-70 [3, 23, 25]. ИЗЛ обычно развивается в течение первых трех лет от дебюта ССД, у 40–75% пациентов отмечается снижение функции легких [26]. В рамках проекта EUSTAR (European League Against Rheumatism (EULAR) Scleroderma Trials and Research Group) установлено, что примерно у трети из 695 пациентов с ССД прогнозируемый уровень диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) снижается более чем на 50% в течение трех лет после появления первых симптомов (феномена Рейно) [27]. В целом ПФ-ИЗЛ встречается у 25–30% больных ССД в зависимости от критериев диагностики [22].

Для мониторинга состояния таких больных предложен алгоритм клинико-инструментальных исследований в зависимости от клинического сценария (табл. 1) [26]. Для него характерна комплексность обследования и высокая частота проведения КТВР. Необходимо отметить, что для выявления ПФ-ИЗЛ при ССД были предприняты попытки использовать КТВР и функциональные легочные тесты (ФЛТ). В исследованиях SLS I (NCT00004563) и II (NCT00883129) более высокий исходный кожный счет, пожилой возраст, снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и DLCO в течение двух лет были неза-

висимо связаны с повышенным риском смерти [28]. Система, часто называемая критериями Goh, выделяет пациентов с распространенным (более 20% поражения легких по данным КТВР или 10–20% по КТВР и ФЖЕЛ менее 70% от прогнозируемой) или ограниченным заболеванием (менее 20% поражения легких по данным КТВР или 10–20% по КТВР и ФЖЕЛ 70% и более от прогнозируемой). Наличие указанных критериев было предиктором смертности (отношение рисков (ОР) 3,46 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 2,19–5,46) [29]. В другом исследовании наиболее точным предиктором смертности было относительное снижение ФЖЕЛ на 10% и более или относительное снижение ФЖЕЛ на 5–9% с относительным снижением DLCO более 15% [30]. Однако широких исследований критериев ПФ-ИЗЛ при ССД не проводилось [22].

Интерстициальное заболевание легких при ССД ассоциируется с ранней смертью больных. В исследовании причин смерти 1508 пациентов с ССД из центра в США смертность, связанная с фиброзом легких, увеличилась с 6% в 1972–1976 гг. до 33% в 1997–2001 гг. [31]. При анализе базы данных EUSTAR в отношении 5850 пациентов установлено, что с 2004 по 2008 г. из-за легочного фиброза умерло 35% [32]. Во Франции с 2000 по 2011 г. из 2719 умерших больных ССД почти у половины смерть была вызвана сердечными или респираторными причинами. При этом частота смертельных случаев, связанных с ИЗЛ, за этот период увеличилась [33].

Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит признан наиболее распространенным ревматическим заболеванием – порядка 1000 случаев на 100 тыс. населения, или 1% общей численности, что на порядок превосходит встречаемость ССД [17, 25]. ИЗЛ – одно из типичных системных проявлений РА [34]. По некоторым данным, приблизительно у 10% пациентов с РА наблюдаются клинические симптомы ИЗЛ, у 30% – субклиническое течение [35, 36]. В разных исследованиях заболеваемость ИЗЛ варьировалась в зависимости от исследуемой популяции и критериев его определения [5]. В целом при применении КТВР выявляемость ИЗЛ при РА достаточно высокая. Так, в одном британском центре при анализе данных 150 амбулаторных пациентов с РА установлено, что у 28 (19%) ИЗЛ было выявлено после проведения КТВР [36]. Аналогичные результаты получены итальянскими исследователями [37]. В китайском ретроспективном исследовании с участием 550 пациентов с РА, которым была выполнена КТВР, показано, что данный метод позволил выявить ИЗЛ у 43,1%. При этом у 13,5% больных оно было выявлено до начала РА, у 69,6% – в течение десяти лет от начала РА, у 16,9% – более чем через десять лет от дебюта РА [38]. По расчетным данным, распространенность ИЗЛ, ассоциированной с РА, при активном обследовании может составлять от 100 до 400 случаев на 100 тыс. населения, что многократно превышает таковую при других вариантах ИЗЛ.



Длительное время обсуждается роль метотрексата, широко применяемого при РА, в развитии ИЗЛ. Необходимо подчеркнуть, что пневмонит, ассоциированный с терапией метотрексатом, отличается от ИЗЛ характером течения [41]. Поскольку метотрексат – один из ключевых препаратов для достижения целей терапии РА и распространенность потенциально связанных с ним осложнений невелика, решение о его назначении должно быть взвешенным [42]. Последние данные многоцентровых наблюдательных исследований ERAS и ERAN свидетельствуют об отсутствии прямой связи между назначением метотрексата и развитием ИЗЛ при РА [43]. Это подтверждают и результаты наблюдения за большой когортой BRASS ($n=1419$) [44]. Кроме того, получены данные о возможности метотрексата предотвращать развитие ИЗЛ [43] и увеличивать выживаемость больных РА с ИЗЛ [45]. Основными факторами риска развития ИЗЛ при РА считаются курение, мужской пол, пожилой возраст, высокие титры ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду, высокая активность РА [2, 37, 43, 44]. Как было отмечено ранее, при РА в существенном количестве случаев ИЗЛ длительно протекает субклинически [2]. Для РА в отличие от других ревматических заболеваний характерен паттерн обычной интерстициальной пневмонии (ОИП), что само по себе определяет большую склонность к прогрессированию легочного фиброза и неблагоприятному прогнозу [24, 25, 46]. Прогрессирующее ухудшение ФЛТ наблюдалось в течение пяти лет у 8–11% пациентов с ИЗЛ [5]. В уже упоминавшемся ранее исследовании ERAS наличие ИЗЛ у больных ранним РА ассоциировалось с неблагоприятным жизненным прогнозом. Так, медиана выживаемости составила три года [47]. В американском наблюдательном исследовании пациенты с ИЗЛ при РА с паттерном ОИП по данным КТВР имели худшую выживаемость по сравнению с другими больными РА – 3,2 против 6,6 года [48]. В относительно небольшой финской когорте ($n=59$), находившейся под длительным наблюдением, у боль-

ных ИЗЛ при РА отмечено различие в отношении количества госпитализаций по респираторным причинам ($1,9 \pm 2,6$ у пациентов с ОИП против $0,5 \pm 0,9$ у больных без ОИП, $p=0,004$), использования кислородной терапии ($22,9$ против 0% , $p=0,016$), количества смертей ($65,7$ против $41,7\%$, $p=0,046$) и снижения DLCO ($56 \pm 20,6$ против $69 \pm 20,2\%$, $p=0,021$). ИЗЛ было наиболее частой причиной смерти больных РА – 39,4% [49].

Другие системные ревматические заболевания
При других ревматических заболеваниях, так же как при ССД и РА, достаточно велика доля случаев развития ПФ-ИЗЛ. Высокая частота ИЗЛ наблюдается при БШ. Так, в исследовании P. Guisado-Vasco и соавт. из 102 последовательных пациентов с БШ у 35,3% диагностировано ИЗЛ. При этом у значительной части отмечалось прогрессирующее течение [50]. В исследовании, проведенном J.G. Parambil и соавт., при анализе данных 18 пациентов с БШ и ИЗЛ, наблюдавшихся в среднем в течение 38 месяцев, у пяти (28%) было прогнозируемое снижение ФЖЕЛ $\geq 10\%$ или прогнозируемое снижение DLCO $\geq 15\%$, несмотря на иммуносупрессию [51]. Согласно данным Y. Enomoto и соавт., у таких пациентов прогноз в целом может быть относительно благоприятным [52]. Пятилетняя выживаемость составила 87,3% от общей популяции пациентов независимо от паттерна поражения легких по данным КТВР. В исследовании I. Marie и соавт. установлено, что из 107 пациентов с ИЗЛ, ассоциированным с ПМ/ДМ, получавших иммуносупрессанты, у 16% было прогнозируемое снижение ФЖЕЛ $\geq 10\%$ и/или снижение DLCO $\geq 15\%$ в течение периода наблюдения в среднем 34 месяца [11]. H. Yamakawa и соавт. при анализе данных 75 пациентов с антисинтезным синдромом и ИЗЛ, получавших противовоспалительную терапию, выявили, что у шести (8%) больных наблюдалось снижение ФЖЕЛ $> 10\%$ и/или DLCO $> 15\%$ от прогнозируемого через год после диагностики ИЗЛ [53]. Из 36 пациентов, у которых ожидалось увеличение ФЖЕЛ $> 10\%$ и/или DLCO $> 15\%$ через год, у 12 (33%) наблюдалось ухудшение в течение следующих двух лет [53].

Традиционные методы медикаментозной терапии

Возможности традиционных иммуносупрессивных и противовоспалительных препаратов при ИЗЛ, ассоциированном с ревматическими заболеваниями, весьма ограничены (табл. 2) [2, 5, 17, 54–59].

Клиническая практика основывается на результатах исследований в отношении ССД. Положительный эффект циклофосамида и микофенолата мофетила у пациентов с ССД доказан в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [57–59]. Другие препараты, которые относительно успешно применяются для лечения ИЗЛ при ревматических заболеваниях, такие как азатиоприн, метотрексат, ритуксимаб, оценивались только в наблюдательных и ретроспективных исследованиях с низким уровнем доказательности [5, 60, 61]. Это касается как ССД, так и РА, БШ, ДМ/ПМ, СВ. Другие методы медикаментозной терапии оказались неэффективными [56]. Именно поэтому в рекомендации EULAR по лечению ССД для субтипа с ИЗЛ фактически вошел только циклофосамид. Российские клинические рекомендации содержат также указание на возможность применения микофенолата мофетила, азатиоприна и ритуксимаба.

Однако указанные препараты имеют достаточно ограниченный терапевтический потенциал в отношении торможения легочного фиброза, будучи более иммуносупрессивными, чем антипролиферативными. Кроме того, часто возникают проблемы с их переносимостью (циклофосамид) или доступностью (азатиоприн). Конкретных рекомендаций врачей сообществ по лечению ИЗЛ при РА пока не существует.

Нинтеданиб – новый препарат для лечения интерстициального заболевания легких

Для того чтобы замедлить прогрессирование фиброзирующего ИЗЛ у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями, целесообразно добавить к иммуносупрессантам собственно антипролиферативные/антифиброзные препараты. Как уже упоминалось, у ИЗЛ, ассоциирован-



Таблица 2. Традиционные препараты для лечения интерстициального заболевания легких при системной склеродермии и ревматоидном артрите

Препарат	Обоснование эффективности при ИЗЛ	Рекомендации EULAR по ССД [54]	Рекомендации EULAR по РА [55]	Российские клинические рекомендации по ССД [17]	Российские клинические рекомендации по РА [17]
Метотрексат	Отдельные наблюдательные исследования с положительным эффектом при РА	Рекомендуется (без конкретных указаний на лечение ИЗЛ)	Рекомендуется (без конкретных указаний на лечение ИЗЛ)	Рекомендуется	Рекомендуется (без конкретных указаний на лечение ИЗЛ)
Циклофосфамид	РКИ в отношении ССД Отдельные наблюдательные исследования с положительным эффектом при РА	Рекомендуется	Не рекомендуется	Рекомендуется	Не рекомендуется
Микофенолата мофетил	РКИ в отношении ССД	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Рекомендуется	Не рекомендуется
Азатиоприн	Наблюдательные исследования с положительным эффектом	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Рекомендуется	Не рекомендуется
Ритуксимаб	Наблюдательные исследования с положительным эффектом	Не рекомендуется	Рекомендуется (без конкретных указаний на лечение ИЗЛ)	Рекомендуется (без конкретных указаний на лечение ИЗЛ)	Рекомендуется (без конкретных указаний на лечение ИЗЛ)
Глюкокортикостероиды	Неконтролируемые исследования (в основном ретроспективные), эффективность не доказана	Не рекомендуется	Рекомендуется (без конкретных указаний на лечение ИЗЛ)	Не рекомендуется	Возможно (без конкретных указаний на лечение ИЗЛ)
Этанерцепт	РКИ, эффективность не доказана	Не рекомендуется	Рекомендуется (без конкретных указаний на лечение ИЗЛ)	Не рекомендуется	Рекомендуется (без конкретных указаний на лечение ИЗЛ)
Циклоспорин А	Неконтролируемые исследования, эффективность не доказана	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Возможно (без конкретных указаний на лечение ИЗЛ)
Пирфенидон	РКИ, эффективность не доказана	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Не рекомендуется	Не рекомендуется

ного с аутоиммунными заболеваниями, и ИЗЛ, вызванного другими причинами, включая ИЛФ, есть общие механизмы, управляющие прогрессирующим фиброзом [5]. Согласно существующим представлениям, ПФ-ИЗЛ развивается на фоне повторных повреждений альвеолярного эпителия или микрососудистого эндотелия, что приводит к разрушению клеток и нерегулируемому их восстановлению. Фибробласты, расположенные в местах повреждения, активируются, превращаются в миофибробласты, которые секретируют чрезмерное количество внеклеточного матрикса. Как следствие, увеличивается жесткость ткани, что в свою очередь дополнительно активирует и стимулирует фибробласты [62, 63]. Макрофаги и лимфоциты, привлеченные к месту повреждения, высвобождают как провоспалительные медиаторы, так и медиаторы, стимулирующие проли-

ферацию (факторы роста) [62]. Этот процесс усиливается за счет повреждения сосудов и приводит к активации и дегрануляции тромбоцитов [64]. Под воздействием указанных факторов развивается самоподдерживающийся процесс прогрессирующего фиброза. При накоплении внеклеточного матрикса увеличивается расстояние диффузии между кровеносными сосудами и клетками. В результате снижается снабжение тканей кислородом. Тканевая гипоксия может стимулировать дальнейшую продукцию белков матрикса [65]. Дополнительное значение может иметь персистенция антигенов, стимулирующих иммунный локальный ответ. При РА такими считаются цитруллинированные пептиды, способствующие развитию иммунного воспаления в суставах и прогрессированию пролиферативных процессов в легких [62, 66]. Кроме того, в последних исследовательских

работах у больных ИЛФ выявлено повышение уровня антицитруллиновых антител [67].

Таким образом, общность патогенеза идиопатических и связанных с ревматическими заболеваниями интерстициальных фибротических процессов в легких обосновывает целесообразность применения антифиброзной/антипролиферативной терапии у данной категории больных.

В настоящее время наиболее ярким представителем препаратов указанной группы является нинтеданиб (Варгатеф, номер регистрационного удостоверения ЛП-002830).

Нинтеданиб – ингибитор тирозинкиназы, относящийся к классу малых молекул. Он блокирует киназную активность рецепторов фактора роста эндотелия сосудов 1–3 (VEGFR 1–3), рецепторов тромбоцитарного фактора роста α , β (PDGFR α , β) и рецепторов фактора роста фи-



бробластов 1–3 (FGFR 1–3). Кроме того, ингибируются Fms-подобная протеинтирозинкиназа (Flt-3), лимфоцит-специфическая протеинтирозинкиназа (Lck), протоонкогенная протеинтирозинкиназа (Src) и киназы рецептора колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R). Нинтеданиб конкурентно взаимодействует с аденозинтрифосфат-связывающим участком этих киназ и блокирует каскады внутриклеточной передачи сигналов, которые участвуют в ремоделировании фиброзной ткани при интерстициальном заболевании легких [68]. По основному механизму действия нинтеданиб представляет собой тройной ингибитор тирозинкиназ. Он обладает антифибролитическими, противовоспалительными свойствами и эффектами, направленными на сосудистое ремоделирование. Первоначально нинтеданиб применяли для лечения немелкоклеточного рака легкого. Практически одновременно с этим в 2014 г. были завершены 52-недельные двойные слепые плацебоконтролируемые исследования INPULSIS-1 и -2, в которых на большей группе больных ИЛФ (n = 1066) была доказана его способность замедлять прогрессирование идиопатического легочного фиброза [69, 70]. Поэтому препарат был зарегистрирован по показанию «идиопатического легочного фиброза (идиопатический фиброзирующий альвеолит)». В настоящее время уже накоплен российский клинический опыт применения нинтеданиба. Он подтверждает эффективность данного препарата [70, 71].

Применение нинтеданиба при системной склеродермии

Следующим этапом внедрения стало исследование нинтеданиба при ССД как естественной модели фибротических процессов на фоне аутоиммунной патологии. В 2019 г. опубликованы результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования SENCIS [72]. В него были включены 576 больных ССД, рандомизированных на группу нинтеданиба в дозе 150 мг два раза в день перорально и группу плацебо. Критериями включения выбраны возраст пациента ≥ 18 лет, подтвержденный диагноз ССД по критериям ACR/

EULAR 2013 г. [73], при начале заболевания первый симптом, отличный от феномена Рейно, не ранее чем за семь лет до скрининга, ИЗЛ по данным КТВР грудной клетки не ранее чем за 12 месяцев до скрининга при степени охвата легкого фиброзом $\geq 10\%$, ФЖЕЛ $\geq 40\%$, DLCO от 30 до 89%. В исследование не включали больных с уровнями аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы/билирубина, более чем в полтора раза превышающими норму, риском кровотечения, инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией менее чем за шесть месяцев до скрининга, тромботическим событием в анамнезе не ранее чем за 12 месяцев до скрининга, более чем тремя очагами изъязвления пальцев или их некрозом в анамнезе в тяжелой форме, потребовавшим госпитализации, выраженной легочной гипертензией, склеродермическим почечным кризом в анамнезе. Допускавшаяся в исследовании терапия основного заболевания включала преднизолон в дозе 10 мг/сут и менее или его эквивалент. Курс стабильной терапии микофенолата мофетилем или метотрексатом за шесть месяцев и более до рандомизации. Первичной конечной точкой выбрано снижение ФЖЕЛ за год с оценкой в течение 52 недель. Ключевые вторичные конечные точки включали абсолютное изменение модифицированного кожного счета Роднана [17] и абсолютное изменение комплексной оценки по опроснику SGRQ [74] на 52-й неделе по сравнению с исходным уровнем.

В общей сложности 576 пациентов с ССД в 177 центрах из 32 стран получили по крайней мере одну дозу нинтеданиба (назначался внутрь по 150 мг два раза в день) или плацебо. У 51,9% имела место диффузная склеродермия, 48,4% исходно получали микофенолата мофетилем.

При первичном анализе конечных точек скорректированная скорость изменения ФЖЕЛ в группе нинтеданиба составила 52,4 мл/год, в группе плацебо – 93,3 мл/год. Разница – 41,0 мл/год (95% ДИ 2,9–79,0, p = 0,04) (рис. 3). Кожный счет Роднана и общая оценка по SGRQ через 52 недели существенно не различались.

Таким образом, лечение нинтеданибом достоверно тормозило развитие легочного фиброза и, соответственно, снижение легочной функции у больных ССД.

Полученные результаты стали основанием для регистрации препарата по показанию «интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии».

Нинтеданиб и другие иммуновоспалительные заболевания

Успех нинтеданиба при ССД способствовал инициации исследований в отношении других иммуновоспалительных заболеваний. Предварительно были получены экспериментальные данные, подтверждающие гипотезу об эффективности нинтеданиба при различных ИЗЛ.

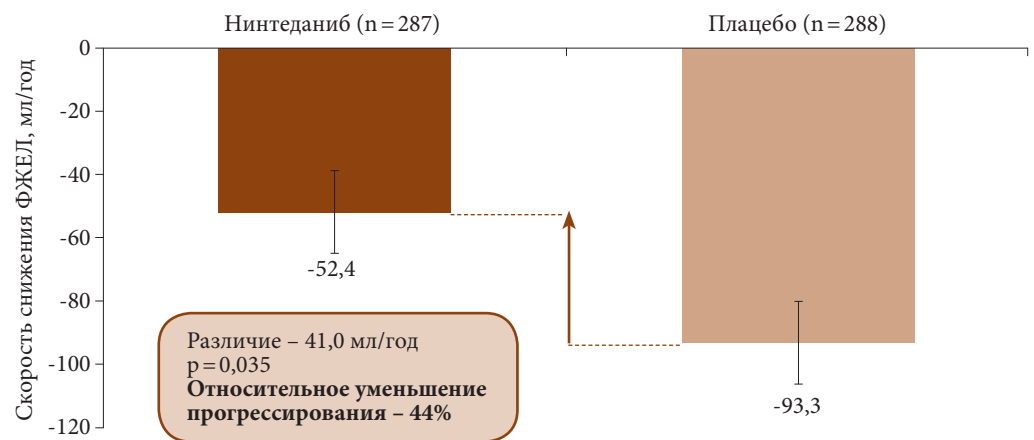


Рис. 3. Динамика форсированной жизненной емкости легких у пациентов с интерстициальным заболеванием легких на фоне системной склеродермии в исследовании SENCIS

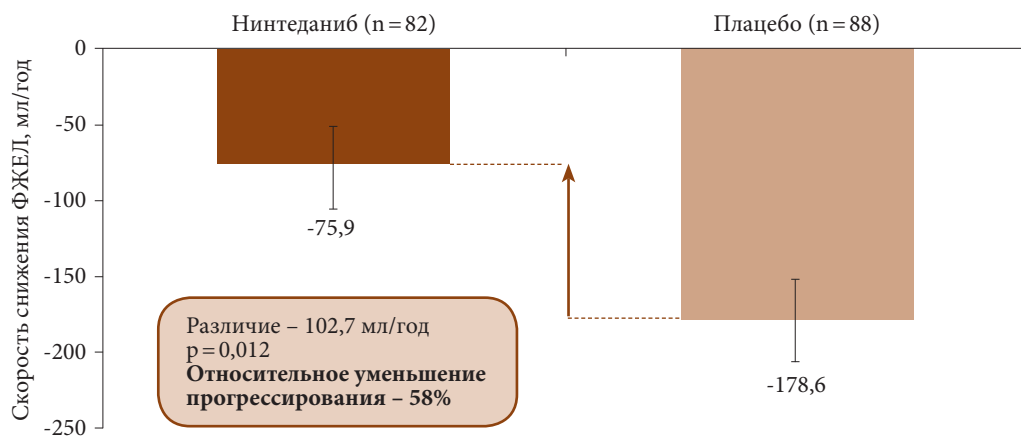


Рис. 4. Динамика форсированной жизненной емкости легких у пациентов с интерстициальным заболеванием легких на фоне ревматических заболеваний в исследовании INBUILD

Так, E.F. Redente и соавт. оценили влияние нинтеданиба на развитие фиброза легких и заболеваний суставов у самок мышей линии SKG, у которых артрит был вызван внутривенной инъекцией зимозана в дозе 5 мг [75]. Показатели исходов в отношении артрита и фиброза легких определяли через шесть недель лечения. Значительное снижение уровня коллагена в легких, установленное с помощью измерения гидроксипролина и окрашивания на коллаген, наблюдалось у получавших нинтеданиб. Ранее вмешательство с применением нинтеданиба значительно снизило риск развития артрита.

Эффективность нинтеданиба при разных прогрессирующих ИЗЛ была продемонстрирована в исследовании INBUILD [76]. В этом двойном слепом плацебоконтролируемом РКИ фазы III, проведенном в 15 странах, участвовали пациенты с фиброзирующими заболеваниями легких, которым назначали нинтеданиб в дозе 150 мг два раза в день перорально или плацебо. В исследовании включали лиц с признаками фиброза легких более 10% по данным КТВР, ФЖЕЛ 45% или более от прогнозируемой и DLCO от 30 до 80% от прогнозируемого. В исследовании не включали получавших азатиоприн, циклоспорин, микофенолата мофетил, такролимус, ритуксимаб, циклофосфамид или пероральные глюкокортикостероиды в дозе более 20 мг/сут.

Первичной конечной точкой стала скорость снижения ФЖЕЛ в год по оценке за 52 недели.

Спирометрия выполнялась исходно, на второй, четвертой, шестой, 12, 24, 36 и 52-й неделях.

Рандомизацию прошли и получили хотя бы одну дозу нинтеданиба или плацебо 663 пациента (332 в группе нинтеданиба и 331 в группе плацебо). Средний возраст составил 65,8±9,8 года, ФЖЕЛ – 69,0±15,6%, DLCO – 46,1±13,6% от прогнозируемого.

Из 663 пациентов у 412 (62,1%) имел место паттерн ОИП. Самыми частыми диагнозами были хронический ГП (26,1%) и аутоиммунные ИЗЛ (25,6%). У 170 больных (82 в группе нинтеданиба и 88 в группе плацебо) отмечены системные ревматические заболевания, такие как ССД, РА, СЗСТ.

В общей популяции скорректированная скорость снижения ФЖЕЛ составила 80,8 мл/год в группе нинтеданиба и 187,8 мл/год в группе плацебо. Разница между группами – 107,0 мл/год (95% ДИ 65,4–148,5, p<0,001). У пациентов с паттерном поражения легких по типу ОИП скорректированная скорость снижения ФЖЕЛ составила 82,9 мл/год для группы нинтеданиба и 211,1 мл/год для группы плацебо. Разница – 128,2 мл/год (95% ДИ 70,8–185,6, p<0,001).

Таким образом, в большой группе больных с прогрессирующим ИЛФ ежегодная скорость снижения ФЖЕЛ была значительно ниже среди получавших нинтеданиб, чем среди принимавших плацебо.

При проведении субанализа результатов исследования INBUILD в зависимости от конкретного диагноза эффект нинтеданиба по сравнению с плацебо на снижение скорости ФЖЕЛ был постоянным во всех пяти подгруппах: гиперчувствительный пневмонит – 73,1 мл/год (95% ДИ -8,6–154,8), аутоиммунные интерстициальные пневмонии – 104,0 мл/год (ДИ 21,1–186,9), идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония – 141,6 мл/год (ДИ 46,0–237,2), неклассифицируемая идиопатическая интерстициальная пневмония – 68,3 мл/год (ДИ -31,4–168,1), другие ИЗЛ – 197,1 мл/год (ДИ 77,6–316,7) (p=0,41 между группами) [77]. Что касается ревматических заболеваний, то разница по выраженности снижения ФЖЕЛ между группой активного лечения и группой плацебо составила 102,7 мл/год, что означает относительное уменьшение прогрессирования на 58% (p=0,012) (рис. 4). Важно, что в исследованиях нинтеданиба частота серьезных нежелательных явлений была приемлемой и достоверно не отличалась от группы плацебо. Чаще отмечались транзиторные диспептические явления и диарея [69, 72, 76].

В июле 2020 г. нинтеданиб зарегистрирован по показанию «другие хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) с прогрессирующим фенотипом», что при наличии оснований позволяет назначать его пациентам с РА и другими ревматическими заболеваниями, сопровождающимися ПФ-ИЗЛ.

Заключение

На сегодняшний день нинтеданиб является единственным препаратом среди применяющихся для лечения ИЗЛ при ревматических заболеваниях. Он характеризуется как антипролиферативным, так и антифибротическим действием. Благодаря такой уникальной особенности нинтеданиб способен улучшить состояние больных с множественной лекарственной резистентностью, а также лиц, имеющих противопоказания для назначения цитотоксической иммуносупрессивной терапии.

Нинтеданиб пополнил арсенал средств для борьбы с тяжелой хронической ревматической патологией. 🌟



Литература

1. Kolb M., Vařáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases // *Respir. Res.* 2019. Vol. 20. № 1. P. 57.
2. Бестаев Д.В., Карамеев Д.Е., Насонов Е.Л. Интерстициальное поражение легких как внесуставное проявление ревматоидного артрита // *Научно-практическая ревматология.* 2013. Т. 51. № 3. С. 290–295.
3. Ананьева Л.П. Диагностика и лечение интерстициального поражения легких при системной склеродермии // *Современная ревматология.* 2018. Т. 12. № 2. С. 12–21.
4. Палеев Н.Р., Тернигорев С.А., Аверина Т.К. Диффузные интерстициальные заболевания легких. Учебное пособие. М.: МОНИКИ, 2012.
5. Fischer A., Distler J. Progressive fibrosing interstitial lung disease associated with systemic autoimmune diseases // *Clin. Rheumatol.* 2019. Vol. 38. № 10. P. 2673–2681.
6. Maher T.M., Wuyts W. Management of fibrosing interstitial lung diseases // *Adv. Ther.* 2019. Vol. 36. № 7. P. 1518–1531.
7. Raghu G., Chen S.Y., Yeh W.S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11 // *Lancet Respir. Med.* 2014. Vol. 2. № 7. P. 566–572.
8. Strongman H., Kausar I., Maher T.M. Incidence, prevalence, and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the UK // *Adv. Ther.* 2018. Vol. 35. № 5. P. 724–736.
9. Zamora-Legoff J.A., Krause M.L., Crowson C.S. et al. Progressive decline of lung function in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease // *Arthritis Rheum.* 2017. Vol. 69. № 3. P. 542–549.
10. Guler S.A., Winstone T.A., Murphy D. et al. Does systemic sclerosis-associated interstitial lung disease burn out? Specific phenotypes of disease progression // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018. Vol. 15. № 12. P. 1427–1433.
11. Marie I., Hatron P.Y., Dominique S. et al. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients // *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63. № 11. P. 3439–3447.
12. Patterson K.C., Strek M.E. Pulmonary fibrosis in sarcoidosis. Clinical features and outcomes // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013. Vol. 10. № 4. P. 362–370.
13. Fernández Pérez E.R., Swigris J.J., Forssén A.V. et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis // *Chest.* 2013. Vol. 144. № 5. P. 1644–1651.
14. Wuyts W.A., Agostini C., Antoniou K.M. et al. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: a moving target // *Eur. Respir. J.* 2013. Vol. 41. № 5. P. 1207–1218.
15. Paulin F., Doyle T., Fletcher E. et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis: shared mechanistic and phenotypic traits suggest overlapping disease mechanisms // *Rev. Invest. Clin.* 2015. Vol. 67. № 5. P. 280–286.
16. Solomon J.J., Fischer A. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a focused review // *J. Intensive Care Med.* 2015. Vol. 30. № 7. P. 392–400.
17. Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
18. Rivera-Ortega P., Molina-Molina M. Interstitial lung diseases in developing countries // *Ann. Glob. Health.* 2019. Vol. 85. № 1. P. 4.
19. Гусева Н.Г. Системная склеродермия // *Диффузные болезни соединительной ткани.* М.: Медицина, 2004. С. 341–357.
20. Sánchez-Cano D., Ortego-Centeno N., Callejas J.L. et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: data from the Spanish Scleroderma Study Group // *Rheumatol. Int.* 2018. Vol. 38. № 3. P. 363–374.
21. Mathai S.C., Danoff S.K. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease // *BMJ.* 2016. Vol. 352. ID h6819.
22. Khanna D., Tashkin D.P., Denton C.P. et al. Etiology, risk factors, and biomarkers in systemic sclerosis with interstitial lung disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020. Vol. 201. № 6. P. 650–660.
23. Cottin V., Brown K.K. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD) // *Respir. Res.* 2019. Vol. 20. № 1. P. 13.
24. De Lauretis A., Veeraraghavan S., Renzoni E. Review series: aspects of interstitial lung disease: connective tissue disease-associated interstitial lung disease: how does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? // *Chron. Respir. Dis.* 2011. Vol. 8. № 1. P. 53–82.
25. Geerts S., Wuyts W., De Langhe E. et al. Connective tissue disease associated interstitial pneumonia: a challenge for both rheumatologists and pulmonologists // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2017. Vol. 34. № 4. P. 326–335.
26. Fischer A., Patel N.M., Volkmann E.R. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: focus on early detection and intervention // *Open Access Rheumatol.* 2019. Vol. 11. P. 283–307.
27. Jaeger V.K., Wirz E.G., Allnore Y. et al. Incidences and risk factors of organ manifestations in the early course of systemic sclerosis: a longitudinal EUSTAR study // *PLoS One.* 2016. Vol. 11. № 10. P. e0163894.
28. Volkmann E.R., Tashkin D.P., Sim M. et al. Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical trial cohorts // *Ann. Rheum. Dis.* 2019. Vol. 78. № 1. P. 122–130.
29. Goh N.S., Desai S.R., Veeraraghavan S. et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. Vol. 177. № 11. P. 1248–1254.
30. Goh N.S., Hoyles R.K., Denton C.P. et al. Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* 2017. Vol. 69. № 8. P. 1670–1678.
31. Steen V.D., Medsger T.A. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002 // *Ann. Rheum. Dis.* 2007. Vol. 66. № 7. P. 940–944.



32. Tyndall A.J., Bannert B., Vonk M. et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. № 10. P. 1809–1815.
33. Elhai M., Meune C., Boubaya M. et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76. № 11. P. 1897–1905.
34. Бестаев Д.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Системные проявления ревматоидного артрита // *Научно-практическая ревматология.* 2013. Т. 51. № 1. С. 76–80.
35. Doyle T.J., Patel A.S., Hatabu H. et al. Detection of rheumatoid arthritis-Interstitial lung disease is enhanced by serum biomarkers // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015. Vol. 191. № 12. P. 1403–1412.
36. Dawson J., Fewins H., Desmond J. et al. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests // *Thorax.* 2001. Vol. 56. № 8. P. 622–627.
37. Salaffi F., Carotti M., Di Carlo M. et al. High-resolution computed tomography of the lung in patients with rheumatoid arthritis: prevalence of interstitial lung disease involvement and determinants of abnormalities // *Medicine (Baltimore).* 2019. Vol. 98. № 38. P. e17088.
38. Zhang Y., Li H., Wu N. et al. Retrospective study of the clinical characteristics and risk factors of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease // *Clin. Rheumatol.* 2017. Vol. 36. № 4. P. 817–823.
39. Бестаев Д.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Поражение легких при ревматоидном артрите // *Научно-практическая ревматология.* 2014. Т. 52. № 4. С. 451–457.
40. Papiris S.A., Manali E.D., Kolilekas L. et al. Investigation of lung involvement in connective tissue disorders // *Respiration.* 2015. Vol. 90. № 1. P. 2–24.
41. Fragoulis G.E., Nikiphorou E., Larsen J. et al. Methotrexate-associated pneumonitis and rheumatoid arthritis-Interstitial lung disease: current concepts for the diagnosis and treatment // *Front. Med. (Lausanne).* 2019. Vol. 6. ID 238.
42. Fragoulis G.E., Conway R., Nikiphorou E. Methotrexate and interstitial lung disease: controversies and questions. A narrative review of the literature // *Rheumatology (Oxford).* 2019. Vol. 58. № 11. P. 1900–1906.
43. Kiely P., Busby A.D., Nikiphorou E. et al. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts // *BMJ Open.* 2019. Vol. 9. № 5. P. e028466.
44. Sparks J.A., He X., Huang J. et al. Rheumatoid arthritis disease activity predicting incident clinically apparent rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a prospective cohort study // *Arthritis Rheum.* 2019. Vol. 71. № 9. P. 1472–1482.
45. Rojas-Serrano J., Herrera-Bringas D., Pérez-Román D.I. et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis // *Clin. Rheumatol.* 2017. Vol. 36. № 7. P. 1493–1500.
46. Бестаев Д.В., Божьева Л.А., Никонорова Н.О. и др. Сравнительная клинико-лабораторная и инструментальная характеристика интерстициальных изменений легких при ревматоидном артрите // *Научно-практическая ревматология.* 2014. Т. 52. № 3. С. 277–282.
47. Koduri G., Norton S., Young A. et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort // *Rheumatology (Oxford).* 2010. Vol. 49. № 8. P. 1483–1489.
48. Kim E.J., Elicker B.M., Maldonado F. et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease // *Eur. Respir. J.* 2010. Vol. 35. № 6. P. 1322–1328.
49. Nurmi H.M., Purokivi M.K., Kärrkäinen M.S. et al. Variable course of disease of rheumatoid arthritis-associated usual interstitial pneumonia compared to other subtypes // *BMC Pulm. Med.* 2016. Vol. 16. № 1. P. 107.
50. Guisado-Vasco P., Silva M., Duarte-Millán M.A. et al. Quantitative assessment of interstitial lung disease in Sjögren's syndrome // *PLoS One.* 2019. Vol. 14. № 11. P. e0224772.
51. Parambil J.G., Myers J.L., Lindell R.M. et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome // *Chest.* 2006. Vol. 130. № 5. P. 1489–1495.
52. Enomoto Y., Takemura T., Hagiwara E. et al. Prognostic factors in interstitial lung disease associated with primary Sjögren's syndrome: a retrospective analysis of 33 pathologically-proven cases // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 9. P. e73774.
53. Yamakawa H., Hagiwara E., Kitamura H. et al. Predictive factors for the long-term deterioration of pulmonary function in interstitial lung disease associated with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies // *Respiration.* 2018. Vol. 96. № 3. P. 210–221.
54. Kowal-Bielecka O., Franssen J., Avouac J. et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76. № 8. P. 1327–1339.
55. 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. Vol. 79. № 6. P. 685–699.
56. Бестаев Д.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Тактика ведения больных с фиброзом легких // *Клиническая медицина.* 2014. Т. 92. № 2. С. 15–23.
57. Hoyles R.K., Ellis R.W., Wellsbury J. et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma // *Arthritis Rheum.* 2006. Vol. 54. № 12. P. 3962–3970.
58. Tashkin D.P., Elashoff R., Clements P.J. et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. № 25. P. 2655–2666.



59. Tashkin D.P., Roth M.D., Clements P.J. et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial // *Lancet Respir. Med.* 2016. Vol. 4. № 9. P. 708–719.
60. Vacchi C., Sebastiani M., Cassone G. et al. Therapeutic options for the treatment of interstitial lung disease related to connective tissue diseases. A narrative review // *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9. № 2. P. 407.
61. Alba M.A., Flores-Suárez L.F., Henderson A.G. et al. Interstitial lung disease in ANCA vasculitis // *Autoimmun. Rev.* 2017. Vol. 16. № 7. P. 722–729.
62. Strieter R.M., Mehrad B. New mechanisms of pulmonary fibrosis // *Chest.* 2009. Vol. 136. № 5. P. 1364–1370.
63. Bagnato G., Harari S. Cellular interactions in the pathogenesis of interstitial lung diseases // *Eur. Respir. Rev.* 2015. Vol. 24. № 135. P. 102–114.
64. Ntelis K., Solomou E.E., Sakkas L. et al. The role of platelets in autoimmunity, vasculopathy, and fibrosis: implications for systemic sclerosis // *Semin. Arthritis Rheum.* 2017. Vol. 47. № 3. P. 409–417.
65. Distler J.H., Jünger A., Pileckyte M. et al. Hypoxia-induced increase in the production of extracellular matrix proteins in systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* 2007. Vol. 56. № 12. P. 4203–4215.
66. Lake F., Proudman S. Rheumatoid arthritis and lung disease: from mechanisms to a practical approach // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2014. Vol. 35. № 2. P. 222–238.
67. Solomon J.J., Matson S., Kelmenson L.B. et al. IgA antibodies directed against citrullinated protein antigens are elevated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis // *Chest.* 2020. Vol. 157. № 6. P. 1513–1521.
68. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Варгатеф®. Регистрационный номер ЛПИ-002830.
69. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370. № 22. P. 2071–2082.
70. Бровко М.Ю., Акулкина Л.А., Шоломова В.И. и др. Новые подходы к лечению фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких // *Клиническая фармакология и терапия.* 2020. Т. 29. № 1. С. 61–66.
71. Тертигорев С.А., Никишенков А.М., Никишенкова С.А. Эффективность нинтеданиба у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом: клинические наблюдения // *Пульмонология.* 2019. Т. 29. № 4. С. 486–492.
72. Distler O., Highland K.B., Gahlemann M. et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 380. № 26. P. 2518–2528.
73. Van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J. et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative // *Arthritis Rheum.* 2013. Vol. 65. № 11. P. 2737–2747.
74. <https://www.sgul.ac.uk/about/our-institutes/infection-and-immunity/research-themes/research-centres/health-status>.
75. Redente E.F., Aguilar M.A., Black B.P. et al. Nintedanib reduces pulmonary fibrosis in a model of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2018. Vol. 314. № 6. P. L998–L1009.
76. Flaherty K.R., Wells A.U., Cottin V. et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 381. № 18. P. 1718–1727.
77. Wells A.U., Flaherty K.R., Brown K.K. et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases – subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial // *Lancet Respir. Med.* 2020. Vol. 8. № 5. P. 453–460.

Interstitial Lung Damage in Rheumatic Diseases: New Opportunities of Antiproliferative/Antifibrotic Therapy

D.E. Karateev, MD, PhD, Prof., E.L. Luchikhina, PhD, A.R. Tangiyeva

Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Dmitry E. Karateev, dekar@inbox.ru

Interstitial lung disease (ILD) is a heterogeneous group of diseases that includes autoimmune rheumatic diseases such as systemic scleroderma, rheumatoid arthritis, and others. ILD is associated with a severe course and the risk of early death of patients.

For a long time, the rheumatologists' arsenal in terms of treatment of ILD was very limited by the use of several drugs, such as cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, etc., which do not allow to control all clinical situations. Currently, after publication of the results of clinical trials SENCISIS and INBUILD for the treatment of ILD in systemic scleroderma and other rheumatic diseases, the antiproliferative and antifibrotic drug nintedanib has been approved, which significantly expands the therapeutic options.

The review details the pathogenetic basis of the use of nintedanib and the results of its use with a focus on ILD in rheumatic diseases.

Key words: *interstitial lung disease, autoimmune rheumatic diseases, nintedanib*



Подагра и костная ткань

Подагра, характеризующаяся повышением уровня мочевой кислоты в крови и отложением уратов в суставных, околоуставных тканях, почках и других органах, остается важной мультидисциплинарной проблемой. Актуальность подтверждается многократным увеличением частоты госпитализаций больных, в том числе с целью симптоматического хирургического лечения.

Рассмотрению современных подходов к ведению пациентов с подагрой, возможностей фебуксостата в снижении уровня мочевой кислоты, предотвращении появления новых тофусов и улучшении прогноза был посвящен симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини», организованный в рамках IV Международного конгресса ассоциации ревматологов 18 сентября 2020 г.

Подагра и костная ткань: остеопороз, остеонекроз, остеодеструкция

Подагра является одним из старейших заболеваний, описанных в медицине. Однако только в середине прошлого века была установлена ее связь с кристаллами моноурата натрия. Между тем, как отметил Максим Сергеевич ЕЛИСЕЕВ, к.м.н., руководитель лаборатории микрокристаллических артритов Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой), в организме различных кристаллов может быть много и у каждого есть своя точка формирования. Формирование кристаллов происходит в определенных тканях и зависит от окружающей среды. Кристаллы моноурата натрия образуются в синовиальной жидкости с последующим осаждением на поверхности хряща, их дальнейшим распространением и формированием макроскопических конгломератов, в том числе с тофусами.

Проникая внутрь хряща, кристаллы моноурата натрия разрушают его, а затем проникают в субхондральную кость. Наблюдается активное костное ремоделирование, характеризующееся фокальной костной резорбцией субхондральной кости. В кости они замещают трабекулярные слои и разрушают кортикальные, в конечном итоге, разрастаясь до узлов.

Индукцированное кристаллами субклиническое воспаление и механическое воздействие тофусов на суставной хрящ, кость, окружающие ткани могут привести к необратимому повреждению сустава и околоуставных структур, поражению различных органов (тофусная подагра), переломам. Однако этот процесс обратим. Правильно подобранное лечение позволяет эффективно и радикально изменить прогноз даже в самых тяжелых случаях.

Каковы методы диагностики подагры?

Ультразвуковое исследование с феноменом двойного контура и выявлением тофусов является одним из высокоспецифичных методов диагностики подагры. Магнитно-резонансная томография позволяет обнаружить атипичные локализации тофусов, например в поясничном отделе позвоночника. Компьютерная томография обладает высокой чувствительностью в выявлении периартикулярных тофусов и эрозий (внутрикостных тофусов). Наиболее высокий потенциал в ранней диагностике продемонстрировала двухэнергетическая компьютерная томография (DECT). Она позволяет проводить дифференцированную диагностику подагры от других кристаллических артропатий.

Необходимо отметить, что тофусы, как правило, формируются через несколько лет от дебюта подагры. Однако в некоторых случаях могут быть ее первым клиническим проявлением. Следовательно, тофусная подагра может развиваться без предыдущей истории острых приступов подагрического артрита.

М.С. Елисеев привел несколько примеров из клинической практики.

Клинический случай 1. Пациент П., 26 лет. В апреле 2020 г., за пять месяцев до визита в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, больному был поставлен диагноз «артрит правого голеностопного сустава». Исходно получал терапию различными нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), но без эффекта, приступ купировался самостоятельно. Прием колхицина в дозе 1,5 мг/сут способствовал уменьшению боли и отека, но не предотвратил рецидив артрита, который развился через 14 дней от начала терапии. Пациент вновь обратился за медицинской помощью. Уровень мочевой кислоты в сыворотке – более 700 мкмоль/л. Кристаллы моноурата натрия не выявлены. Предположительный диагноз – подагра. Назначена терапия аллопуринолом в дозе 100 мг/сут с последующим увеличением дозы до 200 мг/сут.

В июне 2020 г., по данным ультразвукового исследования стоп,



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

выявлены неспецифические изменения. По данным компьютерной томографии голеностопных суставов – деструктивные изменения таранной кости, расценены как остеохондрит. Для дифференциальной диагностики выполнена магнитно-резонансная томография правого голеностопного сустава. На основе полученных результатов исключена вероятность новообразования и поставлен диагноз «асептический остео-некроз».

Пациент П. 8 сентября 2020 г. был госпитализирован в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой и обследован. Уровень мочевой кислоты в сыворотке составил 481 мкмоль/л, скорость оседания эритроцитов – 4 мм/ч, С-реактивный белок – 1,5 мг/л. Согласно результатам магнитно-резонансной томографии, имели место внутрикостные образования. При исследовании синовиальной жидкости выявлены локализации кристаллов моноурата натрия.

Окончательный диагноз: подагра, хроническое течение, тофусная форма (внутрикостные тофусы). В последние годы активно обсуждается связь между подагрой и другими патологиями. В ходе когортных исследований установлено, что при подагре остеоартрит встречается в два раза чаще. Это существенно повышает значимость своевременной диагностики и лечения подагры, учитывая, что это быстро прогрессирующее заболевание. Примером тому может служить еще один клинический случай.

Клинический случай 2. Пациент К., 42 года. Длительность подагры – пять лет. Исходно находился на терапии НПВП. Подозрение на менископатию дало основание для проведения артроскопии сустава. Артроскопия выявила наличие тофусов в толще

и на поверхности менисков большеберцового и бедренного мыщелков, истончение суставного хряща, в некоторых местах – до субхондральной кости.

У больного велика вероятность проведения эндопротезирования коленного сустава в недалеком будущем.

Анализ британской научно-исследовательской базы данных и национальной тайваньской базы данных показал, что даже при небольшой длительности заболевания вероятность проведения тотального эндопротезирования коленных и тазобедренных суставов у пациентов с подагрой в среднем в 1,5 раза выше, чем у пациентов без подагры.

Данные литературы и собственный опыт свидетельствуют о том, что у 10% пациентов с подагрой при проведении DECT выявляются внутрикостные тофусы, локализованные в тазобедренных суставах. В качестве иллюстрации М.С. Елисеев привел еще один пример из собственной клинической практики.

Клинический случай 3. Пациент Л., 41 год. В 2006 г. состоялся дебют подагры с артритов первых плюснефаланговых суставов стоп. С 2017 г. отмечался рост подкожных тофусов и постепенное нарастание болей в тазобедренных суставах с ограничением объема движения. Больному назначена терапия фебуксостатом 120 мг/сут, благодаря чему достигнут целевой уровень мочевой кислоты и регресс тофусных образований.

Именно с приемом препаратов, способных нормализовать сывороточный уровень мочевой кислоты, отождествляется основная цель лечения подагры – достижение целевого уровня мочевой кислоты в крови. Это будет препятствовать кристаллизации

мочевой кислоты, а имеющиеся отложения кристаллов моноурата натрия будут постепенно рассасываться.

Для реализации цели терапии подагры весьма перспективным считается фебуксостат.

Эффективность уратснижающей терапии фебуксостатом (Аденуриком) в профилактике прогрессирования остеоартрита оценивалась в экспериментальном исследовании на животных¹. Часть мышей получала усиленное питание для развития вторичного метаболического остеоартрита, часть – обычное. Особи на усиленном питании в свою очередь были разделены на группу терапии фебуксостатом в дозе 120 мг/сут и группу без таковой. В ходе исследования была продемонстрирована способность фебуксостата (Аденурика) предотвращать прогрессирование остеоартрита. Так, заболевание не прогрессировало у мышей на обычном питании и усиленном питании, сочетавшемся с приемом фебуксостата. У мышей, получавших усиленное питание, но без терапии фебуксостатом, развилась тяжелая форма остеоартрита.

На сегодняшний день определены не связанные с травмой факторы риска аваскулярных остеонекрозов. К наиболее актуальным при подагре относят внутривенное введение глюкокортикостероидов (ГКС), употребление алкоголя, наличие гиперлипидемии и гиперурикемии.

Остеонекроз развивается у 9–40% пациентов, длительно получающих ГКС. Важно отметить, что остеоонекроз может развиваться при применении низких доз ГКС и даже при локальном использовании мазей².

В литературе описаны единичные случаи аваскулярного не-

¹ Aibibula Z., Ailixiding M., Iwata M. et al. Xanthine oxidoreductase activation is implicated in the onset of metabolic arthritis // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2016. Vol. 472. № 1. P. 26–32.

² Kubo T., Kojima A., Yamazoe S. et al. Osteonecrosis of the femoral head that developed after long-term topical steroid application // J. Orthop. Sci. 2001. Vol. 6. P. 92–94.



IV Международный конгресс ассоциации ревматологов

кроза у пациентов с подагрой. В качестве примера М.С. Елисеев представил следующий случай из клинической практики.

Клинический случай 4. Пациент Н., 36 лет. Дебют подагры состоялся в возрасте 31 года. В анамнезе шесть переломов запястья. Проведенные компьютерная и магнитно-резонансная томографии области таза показали наличие множественных костных эрозий, внутрисуставных тофусов.

Пациенту Н. была назначена уратснижающая терапия фебуксостатом в дозе 120 мг/сут. Прием фебуксостата способствовал достижению целевого уровня мочевой кислоты и полному контролю над заболеванием.

Клинический случай 5. Пациент А., 31 год. В 2005 г. подагра дебютировала ростом подкожного узла в области первого пальца левой стопы. В 2008 г. развился артрит первых плюснефаланговых суставов стоп, коленных суставов, затем – суставов верхних конечностей. Применял противовоспалительные препараты (нимесулид в дозе 100 мг два

раза в день). Диагноз «подагра» был поставлен только в 2015 г. Лечение включало редкие инъекции дексаметазона в/м. С 2016 г. появились боли в тазобедренных суставах. В течение шести месяцев 2018 г. еженедельно получал терапию дексаметазоном в дозе 4 мг в/м.

С 2019 г. наблюдается в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой. Терапия аллопуринолом оказалась неэффективной. Дексаметазон заменен на метилпреднизолон в дозе 6 мг/сут per os, 9 июля 2019 г. назначена терапия фебуксостатом в стартовой дозе 80 мг/сут с последующим повышением до 120 мг/сут.

Терапия фебуксостатом (Аденуриком) в течение года позволила снизить уровень мочевой кислоты до целевых значений (с 658 до 329–243 мкмоль/л) и поддерживать их в целевом диапазоне (287–351 мкмоль/л) вплоть до сентября 2020 г. Кроме того, на фоне терапии фебуксостатом уровень креатинина оставался стабильным (102–106 мкмоль/л), что свиде-

тельствует об отсутствии прогрессирования хронической болезни почек.

Терапия фебуксостатом в течение года – полутора лет способствовала значимому регрессу тофусов суставов стоп и кистей, постепенному заживлению костных эрозий.

Установлено, что фебуксостат в стандартных дозах эффективнее других уратснижающих препаратов и его эффективность увеличивается с повышением дозы. Так, согласно результатам исследования, проведенного Н. Ellmann и соавт. (2019 г.), абсолютное изменение объема депозитов моноурата натрия в группе фебуксостата было больше, чем в группе аллопуринола³.

«На сегодняшний день в нашем распоряжении есть замечательный препарат, который позволяет улучшить прогноз у пациентов с подагрой. Он расширяет возможности контроля над заболеванием без привлечения хирургических методов лечения», – отметил М.С. Елисеев в завершение выступления.

Лечение подагры: разные страны – разные рекомендации

По словам научного сотрудника лаборатории микрокристаллических артритов НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, к.м.н. Екатерины Валерьевны ИЛЬИНЫХ, несмотря на то что человечество знает о существовании подагры на протяжении двух тысячелетий, вплоть до 1965 г. (арсенал лекарственных средств пополнился аллопуринолом) возможности терапии заболевания были ограничены.

На сегодняшний день есть понимание патогенеза подагры, существуют разные терапевтические опции, тем не менее потенциально излечиваемое и выводимое в ре-

миссию заболевание до сих пор недостаточно хорошо контролируется.

Безусловно, повысить эффективность лечения можно благодаря внедрению в клиническую практику научно обоснованных рекомендаций, согласованных ведущими экспертами.

Первые рекомендации по диагностике и лечению подагры, разработанные по инициативе экспертов Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR), вышли в свет в 2006 г. В них было определено, что оптимальное лечение включает нефармакологический

и фармакологический подход. Кроме того, необходимо учитывать специфические и общие факторы риска, стадию болезни. В рекомендациях также было указано, что ключевым аспектом лечения является обучение пациентов правильному образу жизни, подчеркнута необходимость отмены диуретиков в случае их приема, выявления и лечения сопутствующих заболеваний.

В рекомендациях EULAR 2006 г. впервые было прописано назначение колхицина и НПВП для купирования приступа острого артрита, обозначена эффективность низких доз колхицина. Уратснижающая терапия показана при гиперурикемии в сочетании с острыми артритами, тофусами, рентгено-

³ Ellmann H., Bayat S., Araujo E. et al. Effects of conventional uric acid-lowering therapy on monosodium urate crystal deposits // Arthritis Rheum. 2020. Vol. 72. № 1. P. 150–156.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

логическими изменениями. Был выдвинут постулат о лечении до цели (treat-to-target). В качестве цели терапии аллопуринолом с постепенной титрацией дозы и урикозуриками указано достижение уровня мочевой кислоты менее 360 мкмоль/л. Этот уровень был определен опытным путем в исследовании *in vitro*. Установлено, что при температуре 37 °С и рН 7,4 концентрация мочевой кислоты более 6,8 мг/дл ассоциируется с образованием кристаллов и агрегацией⁴.

В 2016 г. рекомендации EULAR были обновлены. В них сформулированы три общих принципа и окончательный набор рекомендаций по лечению подагры с высоким уровнем доказательности⁵. Общие принципы ведения пациентов включают полную информированность о патофизиологии заболевания, наличии эффективных методов лечения, коморбидной патологии, способах лечения острого приступа подагрического артрита и элиминации кристаллов уратов, необходимости снижения сывороточного уровня мочевой кислоты до целевого и менее. Кроме того, каждый пациент должен получить рекомендации относительно образа жизни и регулярно проходить обследование с целью выявления коморбидных состояний и сердечно-сосудистых факторов риска, профилактика и терапия которых рассматривается как неотъемлемая часть лечения подагры. Фармакотерапия острого артрита, помимо колхицина и НПВП, предусматривает использование

ГКС в/с и per os, а при неэффективности этих трех групп препаратов – назначение блокатора интерлейкина 1.

Расширились показания для назначения уратснижающих препаратов. В частности, рекомендуется проводить уратснижающую терапию после первой атаки артрита пациентам моложе 40 лет либо при очень высоком уровне сывороточной мочевой кислоты (более 480 мкмоль/л) и/или сопутствующих заболеваниях (почечная недостаточность, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность).

Целевым уровнем мочевой кислоты по-прежнему следует считать уровень менее 360 мкмоль/л. Однако с целью растворения всех имеющихся тофусов у пациентов с тяжелой подагрой необходимо стремиться к сывороточной концентрации менее 300 мкмоль/л. Аллопуринол рекомендован как препарат первой линии.

Терапию аллопуринолом проводят с титрацией дозы в соответствии с почечной функцией. Если не удается достичь целевого сывороточного уровня мочевой кислоты или имеется непереносимость аллопуринола, его заменяют на фебуксостат. Возможна комбинация ингибитора ксантиноксидазы с урикозуриком, а для пациентов с рефрактерной подагрой – применение пеглотиказы.

Следует отметить, что толчком для обновления рекомендаций стало появление новых фармпрепаратов и новых данных относительно применяемых методов лечения.

В последнее десятилетие в арсенале уратснижающих средств свою нишу занял еще один ингибитор ксантиноксидазы – фебуксостат. Фебуксостат в отличие от аллопуринола является непуринным селективным ингибитором ксантиноксидазы (КОР). Препарат выпускается в двух дозах – 80 и 120 мг.

Поскольку фебуксостат метаболизируется в печени, а не в почках, его можно назначать пациентам с нарушением функции почек. Кроме того, если аллопуринол связывается только с редуцированной формой энзима, то фебуксостат формирует комплекс с обеими формами КОР – редуцированной и окисленной, что в конечном итоге обуславливает его более высокий и длительный эффект⁶.

В исследовании, проведенном М.А. Веcker и соавт., было показано, что 28-недельная терапия фебуксостатом в дозе 80 мг/сут позволяла достичь целевого уровня мочевой кислоты (< 6 мг/дл) у 76% пациентов, в дозе 120 мг/сут – у 94% пациентов⁷.

В исследовании FAST сравнивались эффективность и безопасность разных доз фебуксостата (80 и 120 мг) и аллопуринола (300 мг) у пациентов с подагрой⁸. Целевой уровень мочевой кислоты (< 360 мкмоль/л) в трех измерениях был зафиксирован у 53% принимавших 80 мг фебуксостата, у 62% получавших 120 мг фебуксостата и у 21% применявших 300 мг аллопуринола.

В мультицентровом исследовании CONFIRMS по оценке эффектив-

⁴ Terkeltaub R., Bushinsky D.A., Becker M.A. et al. Recent developments in our understanding of the renal basis of hyperuricemia and the development of novel antihyperuricemic therapeutics // Arthritis Res. Ther. 2006. Vol. 8. Suppl. 1. P. S4.

⁵ 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.

⁶ Ильиных Е.В., Владимиров С.А., Елисеев М.С. Фебуксостат в терапии подагры: от теории к практике // Современная ревматология. 2017. Т. 11. № 4. С. 83–88.

⁷ Becker M.A., Schumacher Jr.H.R., Wortmann R.L. et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52. № 3. P. 916–923.

⁸ Becker M.A., Schumacher Jr.H.R., Wortmann R.L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. № 23. P. 2450–2461.



ности и безопасности фебуксостата и аллопуринола при подагре пациенты были рандомизированы на группы фебуксостата 40 или 80 мг/сут либо аллопуринола 200 или 300 мг/сут, в зависимости от почечной функции⁹. Исследование подтвердило преимущество фебуксостата в отношении снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови перед аллопуринолом при индивидуально подобранной дозе.

H.R. Schumacher и соавт. оценили эффективность уратснижающей терапии у пациентов с подагрой и сниженной функцией почек. Участники исследования были рандомизированы на следующие группы: группа плацебо, группы фебуксостата в дозах 80, 120 и 240 мг/сут, группы аллопуринола в дозах 100 и 300 мг/сут. Количество достигших целевого уровня мочевой кислоты составило 0, 44, 45, 60 и 0% соответственно¹⁰. Был сделан вывод, что фебуксостат превосходит аллопуринол и плацебо по эффективности. Кроме того, переносимость его в любой дозе была хорошей.

В 2017 и 2018 гг. вышли в свет клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России (АРР) по ведению больных подагрой, в которых обозначены три основных направления: терапия острого артрита, подбор уратснижающих препаратов, профилактика острого артрита при назначении уратснижающей терапии.

Согласно рекомендациям АРР, лечение острого приступа артрита должно начинаться как можно раньше, а пациенты должны быть проинформированы и обучены самостоятельному применению препаратов при первых симптомах артрита. Выбор лекарственного

средства основывается на анализе имеющихся противопоказаний, собственного опыта лечения пациентов, времени инициации терапии, числа и типа пораженных суставов.

Для купирования приступа острого артрита используются колхицин, НПВП, ГКС. Колхицин нельзя назначать пациентам, принимающим сильные ингибиторы гликопротеина-Р и/или СYP3A4. Кроме того, следует избегать применения колхицина и НПВП у пациентов с нарушенной функцией почек.

У больных с частыми приступами артрита, имеющих противопоказания для приема колхицина, НПВП, ГКС, для купирования приступов могут быть назначены блокаторы интерлейкина 1. Во время применения последних уратснижающая терапия должна корректироваться. Уратснижающая терапия показана пациентам со стойкой гиперурикемией и острыми атаками артрита, хроническим артритом и тофусами. При дебюте подагры в возрасте менее 40 лет, наличии почечной патологии, коморбидных состояний ее следует инициировать сразу после первого приступа артрита.

Всем больным рекомендуется достижение нормоурикемии и поддержание уровня мочевой кислоты менее 360 мкмоль/л. У пациентов с тяжелой тофусной подагрой целевыми являются значения менее 300 мкмоль/л, но не ниже 180 мкмоль/л, так как именно с этими показателями ассоциируется развитие нейродегенеративных заболеваний.

У больных с нормальной функцией почек аллопуринол рекомендован как препарат первой линии. В случае развития нежелательных явлений или неэффективности терапии

аллопуринолом показан фебуксостат, особенно пациентам с нарушением функции почек.

Необходимо подчеркнуть, что частота приступов артрита возрастает в первые месяцы приема любого уратснижающего препарата, поэтому в начале уратснижающей терапии необходимо принимать колхицин в низких дозах или НПВП (с гастропротекцией при показаниях), а при наличии противопоказаний для их применения – канакинумаб.

Указанная терапия сохраняет актуальность в течение полугода. Соблюдение диеты, безусловно, необходимая часть комплексного лечения подагры. Однако, как показали данные ретроспективного наблюдения, только диета без уратснижающих препаратов не приводит к достижению целевого уровня мочевой кислоты¹¹.

Не является основным методом лечение подагры и хирургическое вмешательство. Удаление тофусов рекомендуется только в тех случаях, когда они приводят к развитию тяжелых осложнений или функциональных нарушений.

В 2020 г. опубликованы новые рекомендации Американского колледжа ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) по ведению пациентов с подагрой. Они отличаются от рекомендаций 2012 г.

Так, в рекомендациях ACR 2020 г. аллопуринол строго рекомендован в качестве препарата первой линии для снижения уровня мочевой кислоты, даже при тяжелой и умеренной хронической болезни почек. Фебуксостат четко обозначен как препарат второй линии. На старте терапии его следует назначать в низкой дозе – 40 мг/сут.

По мнению Е.В. Ильиных, на определение фебуксостата как препа-

⁹ Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L.R. et al. The urate-lowering efficacy and safety of febusostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial // *Arthritis Res. Ther.* 2010. Vol. 12. № 2. P. R63.

¹⁰ Schumacher Jr.H.R., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Effects of febusostat 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.

¹¹ Елисеев М.С., Барскова В.Г., Денисов И.С. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения) // *Терапевтический архив.* 2015. № 5.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

рата второй линии терапии могли повлиять результаты исследования CARES. Было показано, что на фоне приема фебуксостата возрастает частота смертей от сердечно-сосудистых заболеваний. Однако в конце августа 2020 г. был опубликован метаанализ шести рандомизированных контролируемых исследований, развеявший опасения относительно потенциальных сердечно-сосудистых рисков, связанных с данным препаратом. Установлено, что применение фебуксостата не повышало риск смерти от всех причин, от сердечно-сосудистых заболеваний. При этом вероятность возникновения сердечно-сосудистых заболеваний не зависела от его дозы. Это позволило сделать вывод,

что фебуксостат является безопасным препаратом для лечения подагры¹². В рекомендациях ACR 2020 г. указано, что уратснижающие препараты могут быть назначены до купирования артрита. При инициации уратснижающей терапии в профилактических целях показаны противовоспалительные препараты в течение трех – шести месяцев. Немедикаментозное лечение и диета признаны вторичными методами. В обновленных рекомендациях Французского общества ревматологов (French Society Rheumatology – FSR) 2020 г. диета и немедикаментозное лечение тоже отодвинуты на второй план. Что касается уратснижающей терапии, то она назначается всем пациентам

с диагнозом «подагра», целевой уровень мочевой кислоты в сыворотке крови должен быть менее 300 мкмоль/л.

Выбор уратснижающего препарата первой линии основывается на оценке скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Для пациентов с СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² препаратом выбора является фебуксостат. Для улучшения долгосрочной приверженности лечению перво-степенное значение имеет обучение больных.

В заключение Е.В. Ильиных констатировала, что с введением фебуксостата в клиническую практику у пациентов, в том числе со сниженной функцией почек, появилась возможность получать уратснижающую терапию постоянно.

Назначать ли уратснижающую терапию во время обострения?

По мнению Марины Евгеньевны ЕЛИСЕЕВОЙ, к.м.н., заведующей отделением пансионата для ветеранов труда № 1, одним из спорных вопросов лечения подагры считается вопрос: когда следует начинать уратснижающую терапию?

В 2008 г. в национальных рекомендациях было четко прописано, что нельзя начинать антигиперурикемическую терапию во время острой атаки артрита, сначала необходимо купировать воспалительные явления в суставах¹³. В португальских рекомендациях 2014 г. инициация уратснижающей терапии после купирования острого артрита основана лишь на мнении экспертов¹⁴.

В рекомендациях EULAR 2016 г. конкретные данные по инициации уратснижающей терапии

отсутствуют. Указано лишь, что решение принимается в каждом конкретном случае индивидуально, поскольку доказательной базы недостаточно.

В рекомендациях FSR 2020 г. этот вопрос даже не обсуждается.

Однако в рекомендациях ACR 2020 г. отмечено, что уратснижающая терапия может быть назначена, не дожидаясь купирования приступа артрита.

Острый подагрический артрит сопровождается интенсивной болью, гиперемией, отеком.

Эффективность применения уратснижающих препаратов в острый период оценивалась в ряде плацебоконтролируемых исследований. Установлено, что прием аллопуринола не вызывал повышения боли, оцениваемой по визуальной аналоговой шкале, рецидивов, нарастания маркеров воспаления. Кроме того, уровень

мочевой кислоты был ниже у получавших данный препарат.

Как известно, гиперурикемия приводит к отложению кристаллов мочевой кислоты в тканях с последующей острой клинической манифестацией в виде подагрического артрита и переходом заболевания в хроническое¹⁵. Важно понимать, что субклиническое воспаление возникает уже на этапе формирования кристаллов в тканях, однако уратснижающая терапия, как правило, назначается в хроническую фазу, когда уже наблюдаются структурные повреждения суставов.

Общие принципы лечения при обострении подагры включают раннее начало (предпочтительно в первые часы обострения), продолжительность лечения (прекращение через два-три дня после полного исчезновения симптомов), профилактику обострений (противовоспалительная терапия низкими дозами

¹² Deng H., Zhang B.L., Tong J.D. et al. Febuxostat use and risks of CVD events, death from cardiac-cause and all-cause mortality: metaanalysis of randomized controlled trials // J. Rheumatol. 2020. 200307.

¹³ Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

¹⁴ Araújo F., Cordeiro I., Teixeira F. et al. Portuguese recommendations for the diagnosis and management of gout // Acta Reumatol. Port. 2014. Vol. 39. № 2. P. 158–171.

¹⁵ Perez-Ruiz F., Dalbeth N., Bardin T. et al. A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout // Adv. Ther. 2015. Vol. 32. № 1. P. 31–41.



препаратов в первые месяцы), продолжение уратснижающей терапии во время приступа (лечение не прерывается) с учетом наличия тофусов (прямое показание к длительной терапии) и сопутствующих заболеваний¹⁶. Стандартными препаратами для профилактики приступов острого артрита являются ГКС, колхицин и НПВП, которые характеризуются эффективностью, доступностью и низкой частотой побочных эффектов при кратковременных курсах. Безусловно, их назначение должно базироваться на четком соблюдении клинических рекомендаций. Насколько эффективно и безопасно применение уратснижающей терапии для купирования острого приступа артрита? В уже упоминавшемся метаанализе шести рандомизированных контролируемых исследований с участием 557 больных подагрой продемонстрировано, что уровень мочевой кислоты был ниже у получавших уратснижающие препараты. Немаловажно, что приверженность лечению была лучше при инициации уратснижающей терапии во время приступа артрита¹². Почему эти данные так важны? Потому что после обострения пациенты, обученные принимать противовоспалительные средства для купирования приступов артритов, зачастую пренебрегают повторными визитами к врачу, который мог бы назначить уратснижающую терапию. Кроме того, получив информацию о негативном влиянии уратснижающих препаратов на тече-

ние артрита, они могут перестать принимать их во время приступов или вовсе избегать. Высокий уровень мочевой кислоты является не только признаком тяжелой подагры, но и мощным фактором риска поражения почек, сердечно-сосудистой системы. Отсутствие контроля уровня мочевой кислоты, рост коморбидного фона ассоциируются с увеличением расходов здравоохранения на оказание медицинской помощи в амбулаторном звене и стационаре¹⁷. Больные подагрой достоверно чаще обращаются за первичной медицинской помощью и чаще госпитализируются с любым диагнозом. По данным проведенных в ряде европейских стран и США исследований, расходы здравоохранения на пациентов с подагрой увеличиваются главным образом за счет лечения сопутствующих заболеваний (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, мочекаменной болезни, хронической болезни почек, сахарного диабета 2 типа)¹⁸. Это подтверждают результаты собственного исследования. Так, повышение затрат на лечение больных подагрой напрямую связано с наличием сопутствующей патологии и возрастом более 60 лет¹⁹. Титрация дозы или профилактики приступов – что лучше? Ответом на данный вопрос могут служить результаты исследования Н. Yamanaka и соавт. В данном исследовании пациенты были рандомизированы на груп-

пу терапии с титрацией дозы фебуксостата (10–20–40 мг/сут) каждые четыре недели, группе комбинированной терапии фебуксостатом 40 мг/сут и колхицином 0,5 мг/сут для профилактики приступов и группу контроля, получавшую терапию фебуксостатом в минимальной дозе 40 мг/сут²⁰. Через 12 недель на фоне терапии фебуксостатом с титрацией дозы и комбинированной терапии «фебуксостат + колхицин» был получен сопоставимый результат в отношении достижения целевого уровня мочевой кислоты. Следовательно, для профилактики острых приступов артрита можно использовать фебуксостат и титровать его дозу. Завершая выступление, М.Е. Елисеева отметила, что в настоящее время у специалистов есть четко поставленная цель – снижение и контроль уровня мочевой кислоты, в достижении которой перспективными являются современные уратснижающие препараты.

Заключение

Подводя итог симпозиума, М.С. Елисеев подчеркнул, что уратснижающая терапия – ключевой метод лечения подагры. Своевременное назначение селективного ингибитора ксантиноксидазы фебуксостата (Аденурика) позволяет добиваться целевого уровня мочевой кислоты, предотвращать формирование тофусов, оказывающих негативное влияние на костную ткань. ☺

¹⁶ Gaffo A.L. Treatment of gout flares. 2019.

¹⁷ Esposti L.D., Desideri G., Saragoni S. et al. Hyperuricemia is associated with increased hospitalization risk and healthcare costs: Evidence from an administrative database in Italy // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2016. Vol. 26. № 10. P. 951–961.

¹⁸ Morlock R., Chevalier P., Horne L. et al. Disease control, health resource use, healthcare costs, and predictors in gout patients in the United States, the United Kingdom, Germany, and France: a retrospective analysis // Rheumatol. Ther. 2016. Vol. 3. № 1. P. 53–75.

¹⁹ Елисеева М.Е., Воробьев П.А., Цурков В.В. Моделирование затрат на оказание медицинской помощи пожилым больным подагрой с учетом сопутствующей патологии и применением концепции маргинальности // Клиническая геронтология. 2016. № 9–10. С. 27–28.

²⁰ Yamanaka H., Tamaki S., Ide Y. et al. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study // Ann. Rheum. Dis. 2018. Vol. 77. № 2. P. 270–276.



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>



Свобода от инъекций: возможности препарата упадацитиниб при ревматоидном артрите

В настоящее время целью лечения ревматоидного артрита является достижение ремиссии или низкой активности заболевания. Современным методам терапии, позволяющим достичь поставленной цели в клинической практике, в том числе возможностям представителя таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов – ингибитора янус-киназ (JAK) упадацитиниба, был посвящен симпозиум компании «ЭббВи», состоявшийся 25 сентября 2020 г. в рамках V Евразийского конгресса ревматологов с международным участием.

Главные вызовы в терапии ревматоидного артрита сегодня

Как отметил в начале своего выступления профессор ревматологии медицинского факультета Университета Саутгемптона (Великобритания), исполнительный директор Центра клинических исследований Кристофер ЭДВАРДС, за последние тридцать лет подходы к ведению пациентов с ревматоидным артритом значительно изменились. Появились методы ранней диагностики ревматоидного артрита, разработаны надежные инструменты для оценки его активности, внедрена стратегия лечения до достижения цели (treat-to-target). На сегодняшний день установлено, что основная роль в патогенезе ревматоидного артрита отводится активации Т- и В-лимфоцитов, обеспечивающих гуморальный иммунный ответ. Провоспалительные цитокины участвуют в персистенции воспалительного про-

цесса в синовиальной оболочке, деструкции хряща и костной ткани. Аутоиммунное воспаление также приводит к развитию широкого спектра внесуставных органических нарушений. Речь, в частности, идет о поражении сосудов, глаз, нервной системы. Современные препараты способны эффективно контролировать воспаление, предотвращать развитие осложнений и обеспечивать ремиссию заболевания. Основопологающими в лечении и улучшении прогноза ревматоидного артрита являются раннее назначение терапии, оптимальный выбор препаратов и строгий контроль над заболеванием. Так, в исследовании о связи между задержкой оценки состояния пациентов на раннем этапе, частотой деструкции суставов и вероятностью достижения ремиссии без назначения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) было показано, что отсрочка с оценкой

состояния более чем на 12 недель и назначением терапии ассоциировалась с высокой частотой разрушения суставов и более длительным достижением ремиссии¹. У пациентов с ревматоидным артритом применение ингибитора фактора некроза опухоли α (ФНО-α) было связано со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений, тогда как прием преднизолона – с повышением, при этом таковое напрямую зависело от дозы². Доказано, что ранний тщательный контроль ревматоидного артрита (стратегия treat-to-target) обуславливает значительно более низкую активность заболевания по сравнению с рутинным наблюдением³. Согласно современным рекомендациям экспертов Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR), Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) и Азиатско-Тихоокеанской лиги ассоциаций ревматологов (Asia

¹ Van der Linden M.P.M., le Cessie S., Raza K. et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis // Arthritis Rheum. 2010. Vol. 62. № 12. P. 3537–3546.

² Greenberg J.D., Kremer J.M., Curtis J.R. et al. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. № 4. P. 576–582.

³ Grigor C., Capell H., Stirling A. et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial // Lancet. 2004. Vol. 364. № 9430. P. 263–269.



Сателлитный симпозиум компании «ЭббВи»

Pacific League of Associations for Rheumatology – APLAR), целью терапии ревматоидного артрита является достижение стойкой ремиссии^{4, 5}.

Критерии для оценки достижения ремиссии ревматоидного артрита разрабатываются с 1980-х гг. Сначала применяли критерии ARA (American Rheumatologic Association), позже были разработаны критерии DAS (Disease Activity Index – индекс активности заболевания) и DAS 28, затем SDAI (Simplified Disease Activity Index – упрощенный индекс оценки активности) и CDAI (Clinical Disease Activity Index – клинический индекс оценки активности). В последние годы эксперты ACR и EULAR для оценки ремиссии рекомендуют использовать критерии Boolean. Boolean-ремиссия считается самым строгим вариантом ремиссии. Определяют число болезненных суставов ≤ 1 , припухших суставов ≤ 1 , общую оценку заболевания пациентом, уровень С-реактивного белка (CRP)⁶.

Необходимо отметить, что, согласно данным шведского регистра, более половины пациентов не достигают стойкой ремиссии к шестому месяцу терапии⁷. В ряде случаев находящиеся в состоянии ремиссии по критериям DAS 28, SDAI, CDAI продолжают жаловаться на такие симптомы, как боль, усталость, утренняя скованность⁸.

Актуальность проблемы обуславливает поиск новых эффективных терапевтических опций.

В настоящее время для лечения ревматоидного артрита используют препараты с разными механизмами действия – это БПВП (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) (ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 6, ингибиторы ФНО- α , анти-CD20 моноклональные антитела, ингибиторы ко-стимуляции Т-лимфоцитов) и таргетные синтетические противовоспалительные препараты (тсБПВП). К последним, в частности, следует отнести ингибиторы янус-киназы (JAK) (тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб)⁹.

Ингибиторы JAK занимают особое место среди специфических препаратов, нацеленных на патогенетические звенья ревматоидного артрита. Семейство JAK включает JAK-1, JAK-2, JAK-3 и тирозинкиназу 2 (Tyrosine Kinase 2 – TYK-2). Как известно, JAK-1, JAK-2, JAK-3 и TYK-2 участвуют в передаче сигналов от цитокинов и факторов роста, в том числе задействованных в патогенезе ревматоидного артрита (ИЛ-6, ИЛ-12, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), интерферон γ и др.).

Назначение ингибиторов JAK рекомендовано пациентам

с ревматоидным артритом в отсутствие эффекта от предыдущей терапии, при неадекватном ответе на метотрексат или плохих прогностических факторах, например вовлеченности многих суставов, высокой или умеренной активности заболевания⁵.

Согласно результатам исследования SELECT-COMPARE, ингибитор JAK упадацитиниб в сочетании с метотрексатом превосходил по эффективности терапию адалимумабом и метотрексатом у больных ревматоидным артритом умеренной и высокой активности в отношении достижения ответа по ACR 50, снижения боли и улучшения физического функционирования на 12-й неделе лечения. Через 72 недели у находившихся на комбинированной терапии упадацитинибом и метотрексатом в отличие от получавших адалимумаб и метотрексат сохранялась положительная динамика симптомов по ACR 20/50/70, достоверное достижение ремиссии по критериям DAS 28, SDAI, CDAI и Boolean¹⁰. Подводя итог, профессор К. Эдвардс подчеркнул, что введение в схему терапии эффективных препаратов из класса ингибиторов JAK позволяет значительно расширить возможности лечения ревматоидного артрита и достигать основной цели терапии – стойкой ремиссии заболевания.

⁴ Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2016. Vol. 68. № 1. P. 1–25.

⁵ 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. Vol. 79. № 6. P. 685–699.

⁶ Felson D.T., Smolen J.S., Wells G. et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. № 3. P. 404–413.

⁷ Einarsson J.T., Willim M., Ernestam S. et al. Prevalence of sustained remission in rheumatoid arthritis: impact of criteria sets and disease duration, a Nationwide Study in Sweden // Rheumatology. 2019. Vol. 58. № 2. P. 227–236.

⁸ Ishida M., Kuroiwa Y., Yoshida E. et al. Residual symptoms and disease burden among patients with rheumatoid arthritis in remission or low disease activity: a systematic literature review // Mod. Rheumatol. 2018. Vol. 28. № 5. P. 789–799.

⁹ McInnes I.B., Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis // Lancet. 2017. Vol. 389. № 10086. P. 2328–2337.

¹⁰ 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.



V Евразийский конгресс ревматологов с международным участием

Подводя итоги конгресса EULAR – 2020

Продолжил симпозиум президент Евразийской лиги ревматологов, президент общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», научный руководитель Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, главный внештатный специалист-ревматолог Минздрава России, академик Российской академии наук, д.м.н., профессор Евгений Львович НАСОНОВ.

Профессор Е.Л. Насонов прокомментировал итоги конгресса EULAR, состоявшегося в онлайн-формате в июне 2020 г. во Франкфурте.

Одной из актуальных тем конгресса было лечение лиц с ревматическими заболеваниями в период пандемии COVID-19. Согласно представленным данным, использование метотрексата и ГИБП, ингибиторов JAK у пациентов с воспалительными заболеваниями не увеличивало риск тяжелого течения COVID-19. Поэтому в период пандемии коронавирусной инфекции пациенты ревматологического профиля должны продолжать такое лечение¹¹.

Кроме того, на конгрессе EULAR были представлены обобщенные данные о диагностике и лечении ревматических заболеваний на современном этапе.

Так, в исследовании TICOSPA оценивали потенциальное пре-

имущество стратегии treat-to-target перед обычным лечением при аксиальном спондилоартрите. Доказано, что строгий контроль фармакотерапии и таргетная терапия позволили снизить активность заболевания¹².

В крупном наблюдательном исследовании было установлено, что частота реактивации *Herpes Zoster* у пациентов с ревматоидным артритом в два раза выше, чем в популяции. Реактивация *Herpes Zoster* отражает дефекты клеточного иммунитета, которые могут быть связаны с возрастом и иммуносупрессией¹³.

Предшествующие операции на суставах, применение глюкокортикостероидов (ГКС) достоверно связаны с реактивацией вируса герпеса при ревматоидном артрите¹⁴. Анализ данных регистра RABBIT позволил определить факторы риска развития *Herpes Zoster* на фоне лечения ревматических заболеваний. Среди них значимыми признаны терапия ГКС и пожилой возраст. Увеличение риска развития герпесвирусной инфекции ассоциировалось также с лечением ингибиторами JAK, ингибиторами ФНО- α , анти-В-клеточной терапией, модуляторами клеточной ко-стимуляции и ингибиторами ИЛ-6. Эти данные свидетельствуют о необходимости введения в календарь вакцинации пациентов с ревматоидным артритом прививки против *Herpes Zoster*¹⁵.

Результаты пяти рандомизированных клинических исследований фазы III SELECT (EARLY, NEXT, MONOTHERAPY, COMPARE, BEYOND) по оценке риска развития тяжелых инфекций у больных ревматоидным артритом на фоне разных видов терапии¹⁶, в частности у получавших упадацитиниб в дозах 15 и 30 мг, у пациентов, не получавших метотрексат, которым впервые была назначена монотерапия метотрексатом (EARLY), у резистентных к метотрексату, получавших метотрексат в комбинации с адалимумабом (COMPARE), позволили сделать следующие выводы. Частота инфекционных осложнений повышалась на фоне лечения упадацитинибом в дозе 30 мг по сравнению с дозой 15 мг. Частота развития инфекций на фоне применения упадацитиниба в дозе 15 мг оказалась аналогичной таковой при лечении адалимумабом и метотрексатом. Кроме того, при использовании упадацитиниба в любой дозе по сравнению с применением адалимумаба и метотрексата наблюдалось увеличение частоты развития инфекции, вызванной *Herpes Zoster*, хотя при дозе упадацитиниба 15 мг таковая была ниже. Факторами риска развития тяжелых инфекций на фоне лечения упадацитинибом признаны возраст старше 75 лет и курение. Интерес также представляет анализ данных шведского регистра в отношении факторов риска развития тромбозов и тромбоемболий при ревматоидном артрите,

¹¹ Isaacs J.D., Burmester G.R. Smart battles: immunosuppression versus immunomodulation in the inflammatory RMDs // Ann. Rheum. Dis. 2020. Vol. 79. № 8. P. 991–993.

¹² Moltó A., López-Medina C., Van den Bosch F. et al. THU0370. Cluster-randomized pragmatic clinical trial evaluating the potential benefit of a tight-control and treat-to-target strategy in axial spondyloarthritis: the results of the Ticospa trial // https://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/417.1.

¹³ Kennedy P.G.E., Gershon A.A. Clinical features of Varicella-Zoster virus infection // Viruses. 2018. Vol. 10. № 11. P. 609.

¹⁴ Veetil B.M.A., Myasoedova E., Matteson E.L. et al. Incidence and time trends of herpes zoster in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2013. Vol. 65. № 6. P. 854–861.

¹⁵ Strangfeld A., Redeker L., Kekow J. et al. OP0238. Risk of Herpes Zoster in patients with rheumatoid arthritis under biological, targeted synthetic, and conventional synthetic dmard treatment // https://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/150.2.

¹⁶ Winthrop K., Calabrese L., Van den Bosch F. et al. FRI0141. Characterization of serious infections with upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis // https://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/654.



Сателлитный симпозиум компании «ЭббВи»

связи между развитием данных явлений и активностью заболевания. Эта проблема особенно актуальна в период пандемии COVID-19, поскольку у таких пациентов отмечается высокая частота венозных тромбозов и легочных тромбоэмболий. Выявлено, что у больных ревматоидным артритом часто наблюдались факторы риска развития тромбоза глубоких вен и легочной эмболии¹⁷.

Дополнительным фактором риска может быть неконтролируемое воспаление¹⁸.

По некоторым данным, прием ингибиторов JAK также может способствовать увеличению риска венозных тромбозов¹⁹.

Вероятность развития венозных тромбозов коррелирует с активностью ревматоидного артрита²⁰. Согласно данным другого регистра, ингибиторы ФНО- α снижают риск развития тромбоза у больных ревматоидным артритом.

«Эти данные носят предварительный характер и нуждаются в подтверждении в других исследованиях», – подчеркнул профессор Е.Л. Насонов.

Активность ревматоидного артрита как мощного фактора риска развития венозных тромбозов доказана и российскими учеными²¹.

Далее профессор Е.Л. Насонов отметил, что в настоящее время большой интерес ревматологов вызывают вопросы развития интерстициального заболевания

легких при ревматоидном артрите. Считается, что у данных больных это вторая по значимости коморбидность после сердечно-сосудистой. Появление антифиброзных препаратов для лечения интерстициального заболевания легких в общей популяции может быть значимым и для пациентов с ревматоидным артритом.

По данным, обобщенным и представленным на конгрессе EULAR, корреляция между применением метотрексата и развитием интерстициального заболевания легких отсутствует²². Более того, выдвинуто мнение, что метотрексат может обладать антифибротической активностью.

Конечно, в этом контексте было бы крайне важно узнать, влияет ли лечение ингибиторами JAK на развитие и прогрессирование интерстициального заболевания легких, тем более что есть предварительные данные об их антифибротическом эффекте.

На конгрессе EULAR и ACR были представлены данные о протеемике ингибиторов JAK, в частности упадацитиниба. В рамках исследований SELECT-NEXT и SELECT-BEYOND просмотрено большое количество транскриптов РНК различных провоспалительных медиаторов. Получены данные о базовых корреляциях между хемокинами и ИЛ-6 и активностью ревматоидного артрита²³.

Результаты исследований продемонстрировали, что упада-

цитиниб подавляет экспрессию целого ряда патогенетически значимых провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-15, интерфероны, ГМ-КСФ. Анализ дифференцированной экспрессии 37 белков свидетельствует о том, что лечение пациентов с ревматоидным артритом с использованием упадацитиниба приводит к нормализации доминантных сигнальных путей, зависимых и независимых от сигнализации JAK. Отмечена нормализация последующих сигнальных путей, участвующих в патогенезе ревматоидного артрита, таких как поведение лейкоцитов, Т-клеточный и воспалительный ответ. Снижение активности ряда провоспалительных цитокинов на фоне приема упадацитиниба коррелирует с положительной динамикой показателей DAS 28 и скорости оседания эритроцитов, что свидетельствует о связи между механизмом действия упадацитиниба и снижением активации макрофагов.

Таким образом, благодаря таргетному воздействию ингибиторы JAK, в частности упадацитиниб, являются перспективным классом препаратов для лечения ревматоидного артрита. Не следует забывать о необходимости персонализированного подхода к ведению пациентов, выборе препаратов, наиболее эффективных и безопасных для конкретного пациента, констатировал докладчик.

¹⁷ Chung W.S., Peng C.L., Lin C.L. et al. Rheumatoid arthritis increases the risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 10. P. 1774–1780.

¹⁸ Xu J., Lupu F., Esmen C.T. Inflammation, innate immunity and blood coagulation // Hamostaseologie. 2010. Vol. 30. № 1. P. 5–6, 8–9.

¹⁹ Sepriano A., Kerschbaumer A., Smolen J.S. et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. 2020. Vol. 79. № 6. P. 760–770.

²⁰ Molander V., Bower H., Asklung J. Does the risk of venous thromboembolism vary with disease activity in rheumatoid arthritis? // EULAR. 2020. Abstr. OP0034.

²¹ Сатыбалдыева М.А., Решетняк Т.М., Середавкина Н.В. и др. Факторы риска венозных тромбозов у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56. № 6. С. 692–696.

²² Juge P.A., Lee J.S., Lau J. et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease // EULAR. 2020. Abstr. OP0036.

²³ Sornasse T., Sokolove J., McInnes I. et al. Treatment with upadacitinib results in the normalization of key pathobiologic pathways in patients with rheumatoid arthritis // <https://acrabstracts.org/abstract/treatment-with-upadacitinib-results-in-the-normalization-of-key-pathobiologic-pathways-in-patients-with-rheumatoid-arthritis/>.

**Резистентность к терапии при ревматоидном артрите:
анализ причин и путей преодоления**

Заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (СЗГМУ им. И.И. Мечникова), главный научный консультант СЗГМУ им. И.И. Мечникова, первый вице-президент общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», главный ревматолог Северо-Западного федерального округа и Ленинградской области, академик Российской академии наук, д.м.н., профессор Вадим Иванович МАЗУРОВ отметил, что в последние годы распространенность ревматических заболеваний в Российской Федерации увеличилась²⁴. Высокая заболеваемость ревматоидным артритом, сложность патогенетических механизмов и тяжесть течения делают его терапию серьезной задачей не только для ревматологов, но и для специалистов смежных областей. Несмотря на успехи современной фармакологии, многие па-

циенты не отвечают на лечение. Известно, что неэффективность терапии может быть как первичной, так и вторичной. Показателями первичной неэффективности являются отсутствие ответа через три месяца, а также недостижение целевых значений через шесть месяцев. Вторичная неэффективность характеризуется наличием рецидивов в период поддерживающей терапии. В связи с этим интересным представляется опрос ревматологов из 33 стран, в том числе из России, подготовленный по инициативе EULAR, в отношении характеристик рефрактерного ревматоидного артрита. Большая часть ревматологов считает, что рефрактерный ревматоидный артрит определяется по DAS 28 более 3,2 балла и при признаках воспаления²⁵. Кроме того, участники опроса давали определение рефрактерного ревматоидного артрита, связанного с предшествующей терапией. По мнению большинства, отсутствие эффекта при назначении более двух БПВП и более двух или трех ГИБП позволяет утверждать о рефрактерном ревматоидном артрите.

В настоящее время опубликовано несколько исследований по оценке ответа пациентов на лечение ГИБП с разными механизмами действия через 6–12 месяцев. Так, в клиническом исследовании ATTRACT анализировали эффективность инфликсимаба, в DEO 19 – адалимумаба, в RADIATE – тоцилизумаба, REFLEX – ритуксимаба, ATTAİN – абатацепта. Обобщенные данные свидетельствуют, что менее 50% пациентов с ревматоидным артритом отвечают на лечение по ACR 20^{26–30}. Далее профессор В.И. Мазуров акцентировал внимание участников симпозиума на факторах, которые ассоциируются с недостаточным ответом на лечение. Среди них наиболее значимыми являются коморбидные состояния, в частности ожирение, и курение. Как известно, метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет в значительной степени ухудшают течение не только хронических воспалительных заболеваний, но и инфекций, которые развиваются на фоне иммуновоспалительного процесса. Согласно результатам исследований, серонегативность также связана с более низким ответом на лечение противоревматическими препаратами³¹.

²⁴ Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России // Альманах клинической медицины. 2018. Т. 46. № 1. С. 32–39.

²⁵ Roodenrijs N.M.T., de Hair M.J.H., van der Goes M.C. et al. Characteristics of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: results of an international survey // Ann. Rheum. Dis. 2018. Vol. 77. № 12. P. 1705–1709.

²⁶ Maini R., Clair E.W.St., Breedveld F. et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT study group // Lancet. 1999. Vol. 354. № 9194. P. 1932–1939.

²⁷ Weinblatt M.E., Kremer J.M., Bankhurst A.D. et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. № 4. P. 253–259.

²⁸ Emery P., Keystone E., Tony H.P. et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial // Ann. Rheum. Dis. 2008. Vol. 67. № 11. P. 1516–1523.

²⁹ Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks // Arthritis Rheum. 2006. Vol. 54. № 9. P. 2793–2806.

³⁰ Genovese M.C., Becker J.-C., Schiff M. et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. № 11. P. 1114–1123.

³¹ Pope J.E., Movahedi M., Rampakakis E. et al. ACPA and RF as predictors of sustained clinical remission in patients with rheumatoid arthritis: data from the Ontario Best practices Research Initiative (OBRI) // RMD Open. 2018. Vol. 4. № 2. P. e000738.



Сателлитный симпозиум компании «ЭббВи»

На эффективность терапии влияет и длительность интервалов между приемами пациентов¹. Высокая частота обострений отмечается у пациентов с плохой приверженностью к приему противоревматических препаратов².

Среди предикторов отмены лечения первым ингибитором ФНО-α в течение первого года указывают курение, внесуставные проявления и болевой синдром. Эти же причины связывают с недостаточной эффективностью проводимой терапии³³.

На сегодняшний день в ряде исследований рассматривается возможность перевода пациентов с ГИБП на ингибиторы JAK, при неэффективности первых. Так, в исследовании SELECT-BEYOND были включены больные ревматоидным артритом умеренной и высокой активности и недостаточным ответом на терапию ГИБП. Показано, что назначение упадацитиниба (РАНВЭК) в дозе 15 мг/сут в комбинации с БПВП позволяло достигать ответа по ACR 20/50/70 уже на первой неделе лечения (рис. 1)³⁴.

Терапия упадацитинибом в сочетании с БПВП оказалась более эффективной, чем прием плацебо в комбинации с БПВП. Превосходящий терапевтический ответ на 12-й и 24-й неделях наблюдался у значительно большей доли пациентов, получавших упадацитиниб. К 24-й неделе в группе терапии упадацитинибом и БПВП отмечался достоверно более значимый результат в отношении частоты достижения клинической ремиссии (DAS 28 CRP

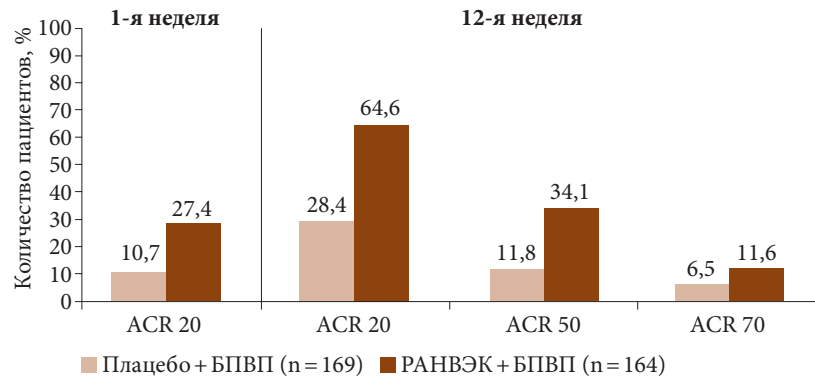


Рис. 1. Эффект упадацитиниба в комбинации с БПВП у пациентов с ревматоидным артритом умеренной и высокой активности в отношении достижения ответа на терапию (исследование SELECT-BEYOND)

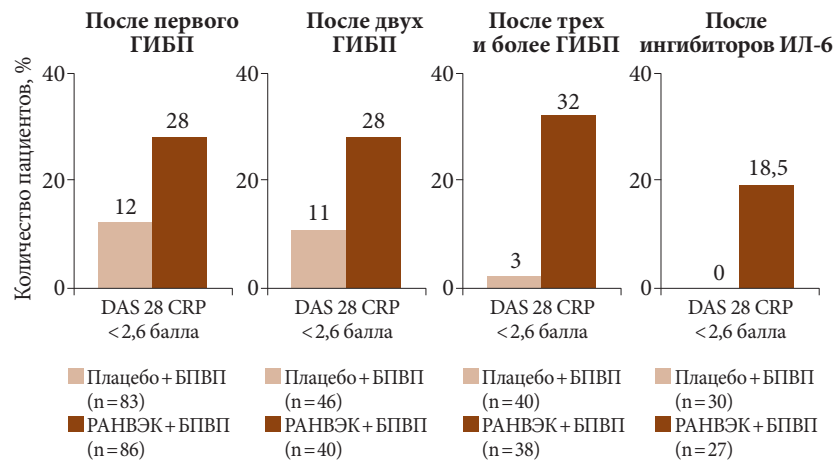


Рис. 2. Эффект упадацитиниба в комбинации с БПВП у пациентов с ревматоидным артритом умеренной и высокой активности в отношении достижения клинической ремиссии (исследование SELECT-BEYOND)

менее 2,6 балла), причем независимо от предшествующего применения ГИБП с разными механизмами действия и их количества (рис. 2).

Дизайн многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования фазы III SELECT-CHOICE предполагал сравнение эффективности комбинаций «упа-

дацитиниб + БПВП» и «абатацепт + БПВП» у пациентов с ревматоидным артритом и недостаточным ответом на ГИБП. На 12-й неделе измерение первичной конечной точки (изменение по DAS 28 CRP относительно исходного уровня) свидетельствовало о не меньшей эффективности упадацитиниба в дозе 15 мг/сут по сравнению

³² Contreras-Yáñez I., De León S.P., Cabiedes J. et al. Inadequate therapy behavior is associated to disease flares in patients with rheumatoid arthritis who have achieved remission with disease-modifying antirheumatic drugs // Am. J. Med. Sci. 2010. Vol. 340. № 4. P. 282–290.

³³ McWilliams D.F., Walsh D.A. Factors predicting pain and early discontinuation of tumour necrosis factor-α-inhibitors in people with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics register // BMC Musculoskelet. Disord. 2016. Vol. 17. P. 337.

³⁴ 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.



V Евразийский конгресс ревматологов с международным участием

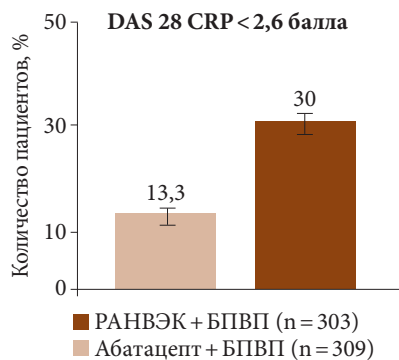


Рис. 3. Сравнение эффекта упадацитиниба в комбинации с БПВП и абатацепта в комбинации с БПВП у пациентов с ревматоидным артритом в отношении достижения клинической ремиссии по DAS 28 CRP через 12 недель (исследование SELECT-CHOICE)

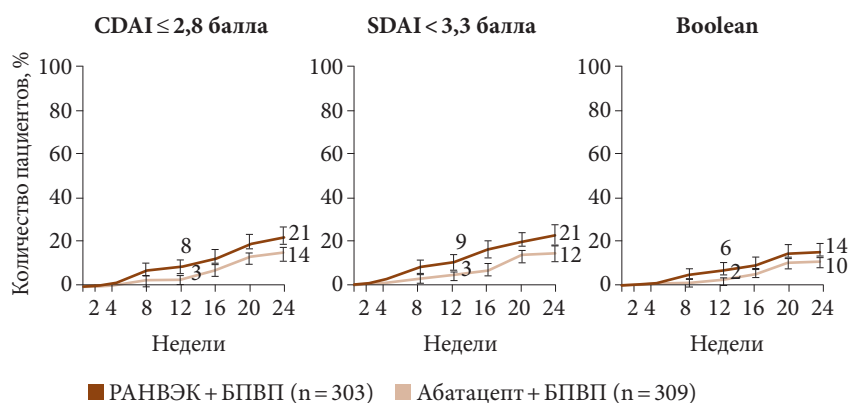


Рис. 4. Сравнение эффекта упадацитиниба в комбинации с БПВП и абатацепта в комбинации с БПВП у пациентов с ревматоидным артритом в отношении достижения клинической ремиссии по CDAI, SDAI и Boolean через 12 недель (исследование SELECT-CHOICE)

с эффективностью абатацепта. Доля достигших ремиссии по DAS 28 CRP, CDAI и SDAI и Boolean была выше среди получавших упадацитиниб (РАНВЭК) (рис. 3 и 4)³⁵.

В рандомизированном клиническом исследовании фазы III SELECT-COMPARE сравнивали эффективность упадацитиниба с плацебо и адалимумабом на фоне терапии метотрексатом у больных ревматоидным артритом с недостаточным ответом на предшествующую

терапию. Дизайн исследования предполагал переход на терапию спасения. В отсутствие ответа с 14-й по 26-ю неделю пациентов переключали на другой активный препарат. Получавших плацебо и адалимумаб переводили на упадацитиниб, принимавших упадацитиниб – на адалимумаб¹⁰.

Субанализ результатов исследования SELECT-COMPARE продемонстрировал, что при недостаточном терапевтическом ответе на ингибитор JAK и мето-

трексат переключение на ГИБП адалимумаб повышало эффективность лечения без изменения безопасности³⁶.

В заключение профессор В.И. Мазуров отметил, что упадацитиниб является новым методом лечения пациентов с ревматоидным артритом. Современные данные свидетельствуют о возможности применения ингибиторов JAK в терапии ревматоидного артрита при неэффективности генно-инженерной биологической терапии.

Первый опыт применения упадацитиниба в реальной клинической практике

Практический руководитель Центра терапии генно-инженерными биологическими препаратами клиники им. Э.Э. Эйхвальда СЗГМУ им. И.И. Мечникова, к.м.н. Рузанна Рамиловна САМИГУЛЛИНА рассказала о первом опыте применения упадацитиниба в российской клинической практике.

Результаты исследований клинической программы SELECT позволили сделать вывод, что терапия упадацитинибом (РАНВЭК) ассоциируется с достоверно более высокой частотой ремиссии по всем основным индексам, включая Boolean, чем применение адалимумаба в сочетании с метотрексатом.

Результаты исследований клинической программы SELECT позволили сделать вывод, что терапия упадацитинибом (РАНВЭК) ассоциируется с достоверно более высокой частотой ремиссии по всем основным индексам

³⁵ Rubbert-Roth A., Enejosa J., Pangan A. et al. SAT0151. Efficacy and safety of upadacitinib versus abatacept in patients with active rheumatoid arthritis and prior inadequate response or intolerance to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-CHOICE): a double-blind, randomized controlled phase 3 trial // https://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/1015.

³⁶ Genovese M.C., Fleischmann R., Blanco R. et al. OP0029. Switching between the JAK1-selective inhibitor-upadacitinib and adalimumab following initial non-response: clinical and functional outcomes among rheumatoid arthritis patients // https://ard.bmj.com/content/78/Suppl_2/83.



Сателлитный симпозиум компании «ЭббВи»

Оценка эффективности четырехнедельной терапии препаратом РАНВЭК у пациентов с длительным и высокоактивным ревматоидным артритом (по данным Центра терапии ГИБП клиники им. Э.Э. Эйхвальда)

Предшествующая терапия	Терапия РАНВЭК (количество пациентов)	Число болезненных суставов		Число припухших суставов		Боль по ВАШ, балл	
		исходно	через месяц	исходно	через месяц	исходно	через месяц
Ритуксимаб	В комбинации с БПВП (n=6) Монотерапия (n=2)	5 (2–8)	2	4 (2–6)	3	6	3
Инфликсимаб	В комбинации с БПВП (n=1) Монотерапия (n=1)	12	10	5	4	7	3
Абатацепт	В комбинации с БПВП (n=1)	5	3	3	1	7	5

Упадацитиниб продемонстрировал неизменную частоту в обеспечении ремиссии независимо от предшествующей терапии БПВП, метотрексатом, ГИБП. Он оказался эффективным как в комбинации с метотрексатом, так и в виде монотерапии. В рамках исследований на фоне терапии упадацитинибом отмечено нарастание уровня ремиссии со второй недели с сохранением в течение года^{34, 37, 38}.

В связи со сказанным особый интерес могут представлять данные отечественной клинической практики. Так, в Центре терапии ГИБП клиники им. Э.Э. Эйхвальда под наблюдением находилось 11 пациентов с ревматоидным артритом, которые ранее уже получали ГИБП и БПВП. Им была назначена терапия препаратом РАНВЭК в комбинации с БПВП или в виде монотерапии. Это лица старшего возраста (63–70 лет) с длительным течением и высокой активностью ревматоидного артрита. Восемь из них ранее получали ритуксимаб, двое – инфликсимаб. У одной пациентки в анамнезе неэффективность абатацепта.

Среди сопутствующих заболеваний превалировала арте-

риальная гипертензия (у двух пациентов).

Длительность ревматоидного артрита – от четырех до 36 лет. Активность заболевания по DAS 28 CRP признана умеренной и высокой. Выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – в среднем семь баллов.

Через месяц на фоне применения препарата РАНВЭК у всех пациентов уменьшилось количество болезненных и припухших суставов, независимо от предшествующей терапии (таблица). Все больные отметили уменьшение боли по ВАШ. Так, у пациентов, ранее получавших ритуксимаб и инфликсимаб, на фоне комбинированной терапии РАНВЭК и БПВП и монотерапии РАНВЭК выраженность боли по ВАШ снизилась до трех баллов. Пациентка, ранее получавшая абатацепт, к четвертой неделе терапии препаратом РАНВЭК полностью прекратила прием нестероидных противовоспалительных препаратов. При этом боль снизилась на 30%.

По словам Р.Р. Самигуллиной, в течение первого месяца использования упадацитиниба серьезные нежелательные явления отсутствовали.

Переносимость терапии РАНВЭК была удовлетворительной. Профиль безопасности был таким же.

Оценка активности заболевания по DAS 28 CRP запланирована через три месяца терапии. Тогда же будет дана оценка профиля безопасности.

Заключение

Ингибиторы JAK воздействуют на эффекты провоспалительных цитокинов, играющих важную роль в патогенезе ревматоидного артрита.

В настоящее время ингибиторы JAK включены в международные рекомендации по лечению ревматоидного артрита.

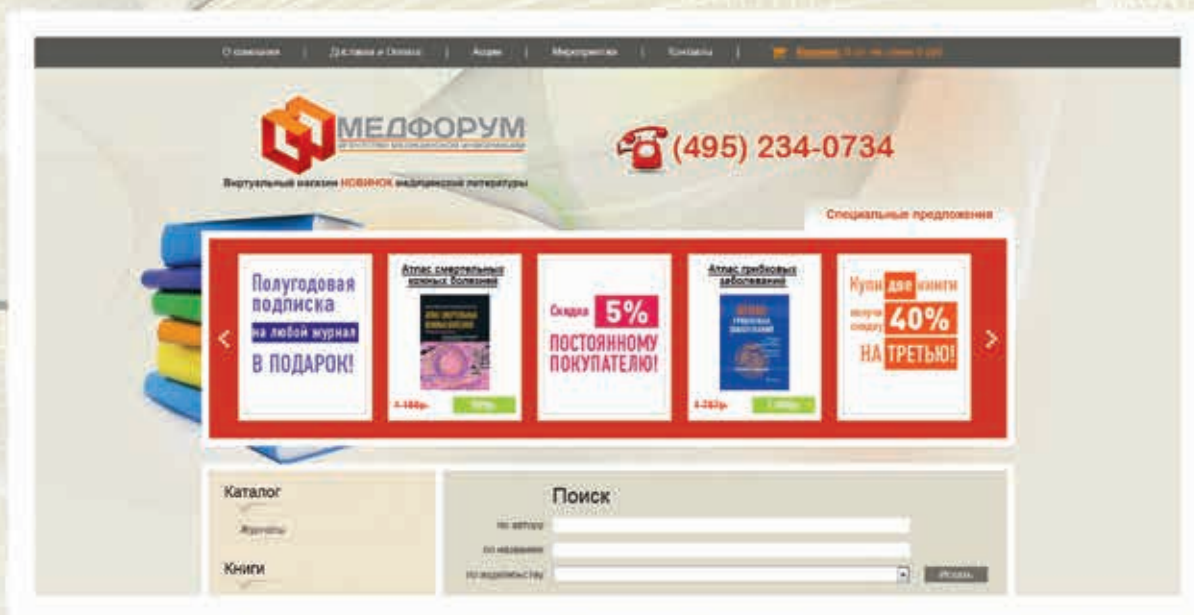
Представитель ингибиторов JAK упадацитиниб продемонстрировал высокую эффективность как в монотерапии, так и в комбинированной терапии с метотрексатом и БПВП.

В ряде масштабных рандомизированных клинических исследований показана эффективность упадацитиниба в достижении ремиссии и замедлении рентгенологического прогрессирования ревматоидного артрита, уменьшении боли и улучшении качества жизни пациентов. ☺

³⁷ Radner H., Smolen J.S., Aletaha D. Remission in rheumatoid arthritis: benefit over low disease activity in patient-reported outcomes and costs // Arthritis Res. Ther. 2014. Vol. 16. № 1. P. R56.

³⁸ Burmester G.R., Kremer J.M., den Bosch F.V. 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.

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



Только **НОВИНКИ**

Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

Ежедневное обновление

Без регистрации

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки

Подарки и **СКИДКИ** покупателям

Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

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



Журнал для врачей различных специальностей «Эффективная фармакоterapia»

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



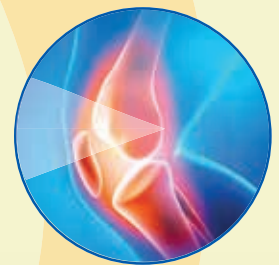
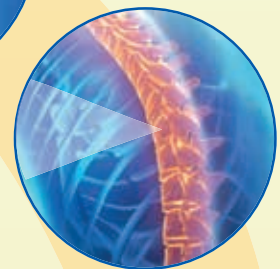
Журнал для врачей
«Национальная онкологическая программа 2030»



Журнал для организаторов здравоохранения
Hi + Med.
Высокие технологии в медицине

Реклама

нимесулид **Нимесил**®



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

1. Alessandrini A, Ballarin E, Bastianon A, Migliavacca, C. Clin Ther 1986; 118(3):177-82.
2. K.D. Rainsford, Inflammofarmacology 14 (2006):120-137
3. Bianchi M., Brogгинi M., Drugs 2003, 63 Suppl. 1:37-46
4. Barracchini, A. et al., J. Pharm. Pharmacol., 50, 1417-1423, 1998 (in vitro)

5. Pelletier JP et al., Drugs. 1993; 46 Suppl 1:34-9 (in vitro)
6. Castellague J., Pharmacoepidemiology 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 сердечная недостаточность; почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин), подтвержденная гиперкальциемия; 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® ПN011439/01-070515 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.

реклама



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**