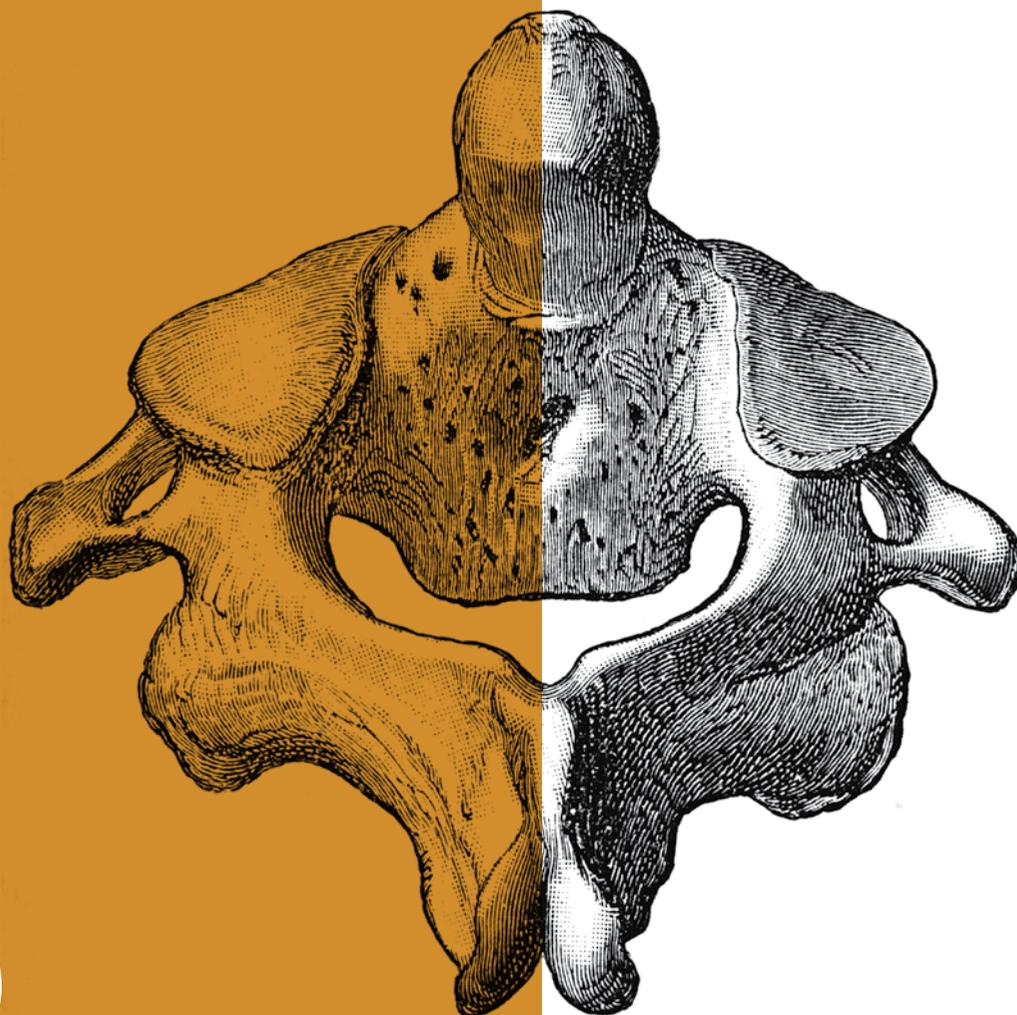


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ревматология, травматология
и ортопедия №1, 2019



№

6

Эффективность
и безопасность
фебуксостата
в лечении подагры

10

Оптимальная
фармакотерапия
АНЦА-ассоциированных
системных васкулитов

16

Выбор
генно-инженерного
биологического
препарата
при псориатическом
артрите

46



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



МОСКВА 24 – 25 АПРЕЛЯ

ОРГЗДРАВ 2019

ЭФФЕКТИВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ
V I I М Е Ж Д У Н А Р О Д Н Ы Й К О Н Г Р Е С С

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «ОРГЗДРАВ.
ЭФФЕКТИВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ» ОБЪЕДИНЯЕТ ЕЖЕГОДНО
СВЫШЕ 500 РУКОВОДИТЕЛЕЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОПИНИОН-ЛИДЕРОВ РОССИИ

Главные темы конгресса

- Нацпроекты «Здравоохранение» и «Демография»: вызовы и как их преодолеть
- Как выстроить стратегию развития своего учреждения и отладить операционные процессы
- Модель ОМС без страховых компаний: страхи и реальность
- Новая лекарственная политика: что даст населению и что потребует от медицинских организаций
- МИСы и системы поддержки принятия клинических решений
- Стандарты безопасности: от слов к делу

МОСКВА,
ОТЕЛЬ
«РЭДИССОН
СЛАВЯНСКАЯ»

ОНЛАЙН-РЕГИСТРАЦИЯ УЧАСТНИКОВ WWW.VSHOUZ.RU



ПРОВАЙДЕР МЕРОПРИЯТИЯ – ООО «ВШОУЗ-КМК»

www.vshouz.ru ● www.rosmedobr.ru

E-mail: congress@vshouz.ru

Моб. (+7-917) 550-48-75

Тел. (+7-495) 921-39-07, доб. 564, 571

Эффективная фармакотерапия. 6/2019.
Ревматология, травматология
и ортопедия. № 1

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru
Генеральный директор
А. СИНИЧКИН
Руководитель направления
«Ревматология, травматология и ортопедия»
А. РОДИОНОВА (a.rodionova@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2019. Issue 6.
Rheumatology, Traumatology
& Orthopaedics. Issue 1

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru
General Manager
A. SINICHKIN
Advertising Manager
A. RODIONOVA
(a.rodionova@medforum-agency.ru)

Тираж 8 000 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.

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)*
В.В. БАДОКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.С. КОЗЛОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*

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)*
Vladimir V. BADOKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail R. BOGOMILSKY, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St.-Petersburg)*
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir S. KOZLOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
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, профессор, д.м.н. (Москва)
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

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

Редакция

Научный редактор направления
«Ревматология, травматология и ортопедия»
В.В. БАДОКИН
Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС
Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА
Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА
Корректор Е. САМОЙЛОВА
Дизайнер Н. НИКАШИН
Фотосъемка И. ЛУКЪЯНЕНКО

Editorial Board

Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
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)
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

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

Editorial Staff

Scientific Editor
for Rheumatology, Traumatology & Orthopaedics
V.V. BADOKIN
Editor-in-Chief T. CHEMERIS
Commissioning Editor N. FROLOVA
Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA
Corrector Ye. SAMOYLOVA
Art designer N. NIKASHIN
Photography I. LUKYANENKO

Содержание

Клинические исследования

- А.Л. ЧУДИНОВ, И.Б. БЕЛЯЕВА, В.И. МАЗУРОВ,
О.В. ИНАМОВА
Осложнения и причины летальности
при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах 4

Клиническая эффективность

- И.Б. БЕЛЯЕВА, В.И. МАЗУРОВ
Аденурик (febuxostat) в лечении подагрического артрита:
акцент на эффективности и профиле безопасности 10

Лекции для врачей

- А.Л. ЧУДИНОВ, И.Б. БЕЛЯЕВА,
В.И. МАЗУРОВ, О.В. ИНАМОВА
Рациональная фармакотерапия
АНЦА-ассоциированных системных васкулитов 16

Медицинский форум

- Комплексный подход к лечению остеоартрита.
Открываем новые возможности 22
- Новые возможности в терапии остеоартрита.
От теории к практике 26
- Какую помощь ждут терапевты
от ревматологов 34
- Актуальность комплексного подхода
к лечению пациентов с остеоартритом 36
- Точки опоры в принятии решения
о назначении генно-инженерных биологических
препаратов пациентам с псориатическим артритом 46

Contents

Clinical Studies

- A.L. CHUDINOV, I.B. BELYAYEVA, V.I. MAZUROV,
O.V. INAMOVA
Complications and Causes of Mortality of ANCA-Associated
Systemic Vasculitis

Clinical Efficacy

- I.B. BELYAYEVA, V.I. MAZUROV
Adenuric (Febuxostat) in the Treatment of Gout Arthritis:
Emphasis on Efficacy and Safety Profile

Clinical Lectures

- A.L. CHUDINOV, I.B. BELYAYEVA,
V.I. MAZUROV, O.V. INAMOVA
Rational Pharmacotherapy of ANCA-Associated Systemic
Vasculitis

Medical Forum

- The Complex Approach to the Treatment of Osteoarthritis.
The Opening of New Opportunities
- New Opportunities in the Treatment of Osteoarthritis.
From Theory to Practice
- What Kind of Assistance is Expected by the Physicians
from Rheumatologists
- The Relevance of the Integrated Approach to the Treatment
of Patients with Osteoarthritis
- Points of Support in the Decision on the Genetically
Engineered Biological Drugs Appointment to Patients
with Psoriatic Arthritis



¹ Клиническая ревматологическая больница № 25, Санкт-Петербург

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

Осложнения и причины летальности при АНЦА-ассоциированных системных васкулитах

А.Л. Чудинов¹, И.Б. Беляева, д.м.н., проф.², В.И. Мазуров, д.м.н., проф.², О.В. Инамова, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Антон Леонидович Чудинов, anton-chudinov@mail.ru

В статье проанализированы особенности течения, а также основные осложнения АНЦА-ассоциированных системных васкулитов (гранулематоза с полиангиитом, микроскопического полиангиита, эозинофильного гранулематоза с полиангиитом) и узелкового полиартериита в первые три года от начала заболевания. Продемонстрирована связь между развитием осложнений и длительной глюкокортикостероидной терапией. Показана важность изучения особенностей поражения органов и систем при системных васкулитах для совершенствования алгоритмов диагностики и лечения.

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированные системные васкулиты, гранулематоз с полиангиитом, микроскопический полиангиит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, узелковый полиартериит, осложнения

Введение

Первичные системные васкулиты (ПСВ) представляют собой группу аутоиммунных заболеваний, при которых развивается некротизирующее воспаление сосудов, приводящее к ишемическим изменениям в органах и тканях, снабжение кровью которых осуществляется по пораженным сосудам [1]. К группе ПСВ с поражением сосудов мелкого и среднего калибра относятся гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), узелковый полиартериит (УП) [2]. Гранулематоз с полиангиитом – аутоиммунное заболевание, характеризующееся гранулематозным воспалением респираторного тракта и некротизирующим васкулитом сосудов мелкого

калибра. Распространенность патологии достигает 2,3 случая на 100 тыс. [3]. Микроскопический полиангиит – малоиммунный некротизирующий васкулит сосудов мелкого калибра. Чаще отмечаются признаки некротизирующего гломерулонефрита, реже – легочного капиллярита [4]. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, или синдром Черджа – Стросса, – эозинофильное гранулематозное воспаление респираторного тракта с некротизирующим васкулитом. Последний часто сочетается с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом и экстравазальными эозинофильными гранулемами [5]. Узелковый полиартериит представляет собой некротизирующий васкулит сосудов среднего калибра без гломерулонефрита. Однако при данной форме за-

болевания часто формируются микроаневризмы и тромбозы, что приводит к ишемии и инфаркту разных органов [6].

Некротизирующее воспаление сосудов мелкого и среднего калибра обуславливает тяжесть и полиорганность поражений при ПСВ.

В связи со сказанным представляется актуальным изучение особенностей клинического течения ПСВ для проведения ранней диагностики и своевременного назначения адекватной патогенетической терапии.

Цель нашего исследования – выявить особенности клинического течения, характер осложнения и причины летальности в первые три года от начала ПСВ.

Материал и методы

В исследование включено 232 пациента с первичными системными васкулитами. Больные находились на стационарном лечении в клинической ревматологической больнице № 25 г. Санкт-Петербурга с 2010 по 2018 г.

Критериями включения в исследование стали:

- ✓ дебют заболевания в возрасте более 18 лет;
- ✓ соответствие диагноза критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) 1990 г.;
- ✓ морфологическое подтверждение диагноза в отсутствие АНЦА-позитивности;
- ✓ длительность заболевания на момент поступления больного в стационар менее одного года.



Основную группу составили 209 пациентов с системными васкулитами, ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ). Она в свою очередь была разделена на три подгруппы: ГПА – 94 человек, МПА – 46, ЭГПА – 69 человек. В группу сравнения вошли 23 больных УП.

Среди участников исследования было 134 женщины.

Длительность заболевания на момент включения пациентов в исследование в среднем составляла $6,7 \pm 1,3$ месяца.

Оценивался характер поражений ЛОР-органов, легких, кожи, почек, центральной и периферической нервной системы, органов зрения, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы в течение первых трех лет заболевания. Определялось влияние проводимой терапии на течение ПСВ и наиболее частые осложнения такого лечения.

Анализировались случаи летальных исходов.

Для обработки данных с помощью SPSS 22.0 использовались методы описательной статистики, однофакторный дисперсионный анализ с поправкой Бонферрони, t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна – Уитни, χ^2 с поправкой Йейтса, корреляционный анализ Пирсона.

Результаты

При изучении частоты и характера поражения органов и систем у больных ПСВ установлено, что в подгруппе ГПА превалировало поражение ЛОР-органов – 87% случаев. Доля синуситов составляла 57%, отитов – 39%, субглоточного стеноза гортани – 16%, язвенно-некротического ринита – 63%, в сочетании с деформацией носовой перегородки – 9%. Развитие гнойного отита, требовавшее госпитализации в ЛОР-стационар, зафиксировано у 7% больных. При ЭГПА поражение ЛОР-органов отмечалось реже – в 50% случаев, при МПА и УП – почти не определялось.

Поражение сердечно-сосудистой системы (преимущественно в виде коронарита и перикардита) чаще наблюдалось при ЭГПА и МПА – 38 и 35% пациентов. При ГПА и УП такое отмечалось в 21,0 и 27,5% случаев. Формирование венозных тромбозов выявлено у трех (7,1%) пациентов с МПА, у шести (9,2%) с ЭГПА, у двух (8,2%) с УП и у пяти (4,7%) больных ГПА.

Поражение центральной нервной системы в виде церебрального васкулита в основной группе отмечалось чаще, чем в группе сравнения. Так, оно диагностировано у 22% пациентов с МПА, у 17% – с ГПА, у 13% – с ЭГПА и только у 4% больных УП.

Аналогичная закономерность прослеживалась при оценке частоты развития инсультов (табл. 1). Поражение периферической нервной системы в виде ишемической полинейропатии наиболее часто отмечалось в группе сравнения – 83% случаев. В основной группе ишемическая полинейропатия обнаружена у 65% пациентов с МПА и у такого же количества больных ЭГПА. При ГПА патология зафиксирована только в одной трети случаев.

В течение первых трех лет патология легких развилась практически у всех (99%) больных ЭГПА. Наиболее часто встречался синдром бронхиальной астмы – 97%, реже – мигрирующие эозинофильные инфильтраты – 64%. При ГПА легкие поражались достоверно чаще, чем при МПА – 84 против 59% случаев ($p < 0,001$). Необходимо отметить, что у больных ГПА преимущественно фиксировались инфильтраты с распадом легочной ткани

(70%), у пациентов с МПА – проявления легочного капиллярита (50%).

При ГПА в отличие от трех других нозологий чаще фиксировались случаи кровохарканья, иногда с легочным кровотечением, – 28 и менее 4% случаев соответственно ($p < 0,002$). В одном случае легочное кровотечение, возникшее на фоне высокой активности ГПА и образования множественных инфильтратов с полостями распада, привело к летальному исходу.

Пурпуры и язвенно-некротические изменения кожи отмечались у 83% больных УП, что достоверно превышало частоту таковых в когорте пациентов с АНЦА-СВ – 56% ($p < 0,01$). В группе УП также чаще фиксировалась ишемическая гангрена дистальных фаланг пальцев – 35% против 1 и 2% случаев в подгруппах ГПА и МПА основной группы. Таким пациентам требовалось оперативное лечение. При этом достоверной корреляции между развитием ишемии конечностей и проводимой патогенетической терапией выявлено не было.

К характерным особенностям течения ГПА следует отнести поражение органов зрения – 36% больных. При этом 16% случаев приходилось на ретробульбарную гранулему, столько же – на конъюнктивит, 13% – на увеит, 11% случаев – на эписклерит. У семи (8%) пациентов с ГПА для верификации диагноза проводилась биопсия тканей орбиты. В таблице 2 приведены наиболее часто встречающиеся у пациентов с ГПА осложнения со стороны органов зрения.

Таблица 1. Частота, характер сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений у пациентов с ПСВ, %

Осложнение	Пациенты с ГПА	Пациенты с МПА	Пациенты с ЭГПА	Пациенты с УП	p
	1	2	3	4	
Инфаркт миокарда	1	2	5	9	–
Тромбоэмболия легочной артерии	0	5	8	4	$p_{1-3} = 0,02$
Инсульт	10	21	11	0	$p_{1-4} = 0,002$ $p_{2-4} = 0,002$
Повторный инсульт	1	12	5	0	$p_{1-2} = 0,01$



Патология органов зрения у больных МПА, ЭГПА и УП диагностировалась значительно реже.

Поражение почек в виде малоиммунного гломерулонефрита с полулуниями обнаружено у 96% больных МПА и 78% больных ГПА. Быстропрогрессирующий гломерулонефрит в когорте пациентов с МПА отмечался достоверно чаще, чем в когорте больных ГПА – 48 против 19% случаев ($p < 0,001$). Значительно реже указанная патология фиксировалась

при ЭГПА и УП – 38 и 26% пациентов. При ЭГПА и УП быстропрогрессирующий гломерулонефрит развивался в единичных случаях – менее 3%.

При МПА также чаще развивалась хроническая болезнь почек (ХБП) – 61% случаев. Этот показатель был достоверно выше показателя при ГПА и ЭГПА – 12 и 24% случаев ($p < 0,01$). Терминальная стадия ХБП, потребовавшая проведения гемодиализа, отмечалась у 15% больных МПА и 5% больных ГПА.

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта обнаружены у 21% пациентов основной группы и 4% пациентов группы сравнения ($p < 0,001$). Кроме того, у 5,6% больных АНЦА-СВ зафиксированы желудочно-кишечные кровотечения, потребовавшие экстренного перевода в хирургический стационар.

Поражение опорно-двигательного аппарата чаще встречалось при УП и МПА (83 и 80% соответственно), реже – при ГПА и ЭГПА (50 и 52% соответственно). Гнойный артрит осложнял течение заболевания у 2,3% больных основной группы. Асептический некроз головки бедренной кости сформировался у 5% больных УП, а также у 2% лиц с АНЦА-СВ. У 2% пациентов с ГПА развился остеомиелит.

Инфекционные осложнения, потребовавшие госпитализации пациентов, фиксировали при всех нозологиях: при МПА – в 23% случаев, при ГПА – в 19%, при УП – в 15%, при ЭГПА – в 13% случаев. Формирование сепсиса зафиксировано у трех пациентов с ГПА и одного больного МПА. Внегоспитальные пневмонии на фоне иммуносупрессивной терапии в первые три года болезни выявлялись при всех формах ПСВ. Частота случаев составляла 4,5%.

При оценке проводимой патогенетической терапии установлено, что период времени от дебюта заболевания до назначения глюкокортикостероидов (ГКС) был наибольшим в подгруппе ГПА – пять месяцев. В подгруппах МПА, ЭГПА и УП он составлял три – три с половиной месяца. Аналогичная тенденция прослеживалась и при назначении цитостатической терапии (рис. 1). Необходимо отметить, что в течение первого года заболевания цитостатическая терапия назначалась в 93% случаев при ГПА, в 85% – при МПА, в 47% – при ЭГПА и в 78% – при УП (табл. 3). Для индукции ремиссии чаще назначали циклофосфамид.

В одном случае при ГПА в качестве препарата первой линии использовали блокатор пролиферации В-клеток ритуксимаб. За время исследования терапию ритуксимабом получали 12 пациентов с ГПА и два больных МПА. Один пациент с ГПА применял белимуаб. Терапия внутривенными иммуноглобулинами была назначена восьми больным ГПА и одному пациенту с МПА.

При индукции ремиссии у 4% пациентов с ГПА развился геморрагический цистит как осложнение терапии циклофосфамидом.

При назначении патогенетической терапии у всех пациентов был рассчитан Бирмингемский индекс активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score – BVAS) (третья версия). Наиболее высоким он оказался в когорте больных ГПА и МПА. Различия показателей между подгруппами ГПА и МПА и подгруппой ЭГПА и группой УП было достоверным ($p < 0,01$) (рис. 2).

Рефрактерность к первоначально назначенной патогенетической терапии (отсутствие регресса клинических проявлений в течение шести недель) отмечалась у 39% больных УП, у 28 пациентов с ГПА, у 27% пациентов с МПА и 7% больных ЭГПА.

Такие осложнения, как стероидный диабет, остеопороз и компрессионные переломы позвонков, кандидоз, как правило, ассоциировались

Таблица 2. Осложнения со стороны органов зрения у больных ГПА

Осложнение	Частота случаев, %
Компрессия зрительного нерва	11
Перфорация роговицы	3
Потеря зрения	5
Энуклеация глазного яблока	2

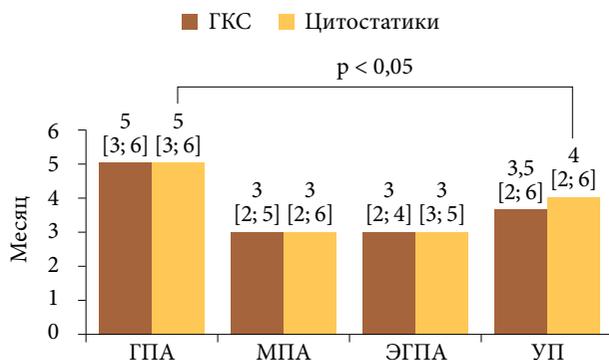


Рис. 1. Время, прошедшее от дебюта ПСВ до назначения патогенетической терапии, Ме [LQ; HQ]

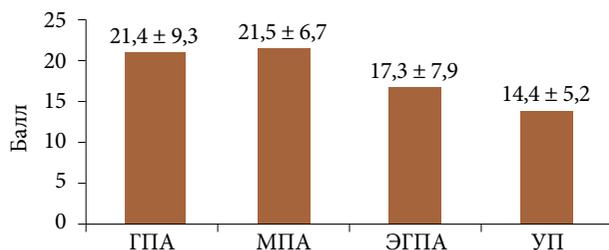


Рис. 2. Среднее значение BVAS в момент назначения патогенетической терапии ПСВ

Таблица 3. Назначение цитостатических препаратов в дебюте ПСВ, %

Заболевание	Циклофосфамид	Азатиоприн	Микофенолата мофетил	Метотрексат
ГПА	78	11	2	2
МПА	65	18	2	–
ЭГПА	29	18	–	–
УП	61	17	–	–



с длительным приемом высоких доз ГКС в связи с рефрактерным течением заболевания (табл. 4).

В первые три года от начала заболевания зафиксировано всего 11 (4,7%) летальных исходов: при ГПА – пять (5,3%), при МПА – четыре (8,7%), при ЭГПА – один (1,4%), при УП – один (4,3%). В двух (0,9%) случаях (один при ГПА и один при МПА) причиной смерти была полиорганная недостаточность, развившаяся вследствие высокой активности ПСВ после самостоятельной отмены патогенетической терапии. Инфекционные осложнения стали причиной летального исхода в трех (1,3%) случаях, тромбоэмболические (инсульт, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии) – в пяти (2,2%) (табл. 5).

Следует отметить, что на момент назначения патогенетической терапии группы с летальным исходом и без такового статистически значимо не различались по возрасту, полу, варианту цитостатической терапии, активности заболевания. В то же время через год от дебюта заболевания у первых достоверно чаще развивалась ХБП – 71 против 24% случаев ($p < 0,005$).

Индекс повреждения при васкулитах (Vasculitis Damage Index – VDI) определялся через 12 и 36 месяцев заболевания (рис. 3) [7]. Через 36 месяцев среднее значение VDI в подгруппе ГПА было наибольшим и достоверно превосходило средние значения в подгруппах МПА, ЭГПА и группе УП – 4,7, 3,8, 2,7 и 3,1 балла. Эти данные свидетельствуют о прогностически неблагоприятном течении ГПА и высоким риске инвалидизации.

Обсуждение результатов

Наиболее часто осложнения при ПСВ возникают в первый год заболевания в связи с поздним назначением патогенетической иммуносупрессивной терапии. Одна из основных причин несвоевременности получения лечения – трудность дифференциальной диагностики вследствие вариабельности дебюта и недостаточ-

ной информированности врачей первичного звена об особенностях течения ПСВ.

Для гранулематоза с полиангиитом характерно поражение зрительного нерва, развитие легочного кровотечения, гнойного отита и стероидного диабета. При этом осложнения связаны как с поздним назначением патогенетической терапии, так и с активно проводимой иммуносупрессивной терапией. Несвоевременное применение цитостатиков приводит не только к более быстрому прогрессированию воспалительного процесса, но и к более длительному приему высоких доз ГКС. Как следствие, увеличивается риск развития инфекций, стероидного диабета и компрессионных переломов на фоне стероидного остеопороза. Известно, что легочные кровотечения – самая частая причина острой

летальности в дебюте системных некротизирующих васкулитов. Данное осложнение часто встречалось при ГПА и значительно реже при МПА. Анализ зарубежной литературы свидетельствует, что пятилетняя выживаемость при ГПА составляет 61–75%, при МПА – 45–75%, при УП – 60–80%, при ЭГПА – 68–100%. Предикторами

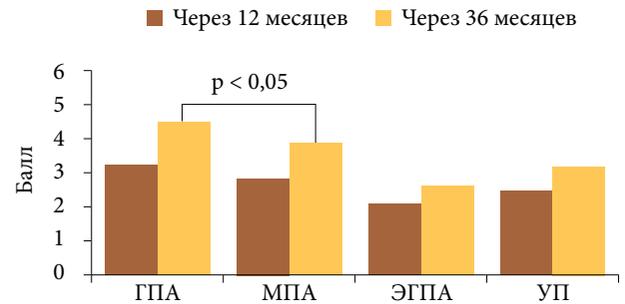


Рис. 3. Среднее значение VDI через 12 и 36 месяцев от дебюта ПСВ

Таблица 4. Осложнения, ассоциированные с длительным приемом ГКС, %

Осложнение	Пациенты с ГПА	Пациенты с МПА	Пациенты с ЭГПА	Пациенты с УП
Сахарный диабет 2-го типа	26*	5	11*	9
Кандидоз	10	9	5	4
Остеопороз	23	28	23	30
Компрессионные переломы позвонков	14	19	7	15

* $p < 0,02$.

Таблица 5. Причины летальных исходов при ПСВ

№ п/п	Возраст пациента, лет	Диагноз	Длительность болезни, лет	Причина летального исхода	Поражение в дебюте заболевания		
					легкие	сердце	почки
1	36	ГПА	4	Сепсис	+	-	+
2	47	ГПА	2	Легочное кровотечение	+	-	+
3	75	ГПА	1	Инфаркт миокарда	+	-	-
4	48	ГПА	6	Абсцесс ягодичной области, сепсис	+	+	+
5	64	ГПА	< 1	Полиорганная недостаточность	+	-	+
6	73	МПА	3	Туберкулез	+	-	+
7	72	МПА	1	Ишемический инсульт	-	-	-
8	62	МПА	1	Полиорганная недостаточность	+	-	+
9	28	МПА	2	Массивная тромбоэмболия легочной артерии	+	+	-
10	49	ЭГПА	3	Инфаркт миокарда, массивная тромбоэмболия легочной артерии	+	-	-
11	47	УП	1	Инфаркт миокарда	+	+	+



высокой летальности являются пожилой возраст, ХБП и максимально высокий уровень креатинина уже в первые месяцы болезни [8, 9]. Результаты нашего исследования подтверждают эти данные.

Клиническое течение МПА определялось поражением почек с частым формированием ХБП, нередко с исходом в терминальную стадию. Среди тромбозомболических осложнений необходимо отметить высокую частоту ишемических инсультов при МПА и инфаркта миокарда при УП. Поэтому в дебюте заболевания таким пациентам требуется агрессивное вмешательство с применением высокодозных схем пульс-терапии ГКС и цитостатиками.

В настоящее время при высокой активности и полиорганности поражения в дебюте ГПА и МПА показаны блокаторы пролиферации

В-клеток, в частности ритуксимаб. В нашем исследовании такую терапию получали 14 пациентов, что позволило существенно снизить активность и повреждения васкулита через 36 месяцев.

Высокая частота ишемического повреждения конечностей при УП требует проведения более агрессивной патогенетической терапии, обязательного использования антитромботических препаратов, особенно при появлении первых признаков заболевания.

Заключение

В настоящее время перед клиницистами стоит непростая задача – в максимально ранние сроки уточнить диагноз и начинать активную иммуносупрессивную терапию. При выборе базисных препаратов следует учитывать варианты дебюта ПСВ, превалирующее пораже-

ние тех или иных органов, а также сопутствующую патологию.

К факторам риска развития значимых осложнений относятся длительный прием высоких доз ГКС, позднее назначение цитостатиков, ХБП. Поэтому в максимально ранние сроки после уточнения диагноза необходимо начать индукционную терапию.

Причинами летальности в первые годы болезни являются полиорганная недостаточность, инфекционные и тромбозомболические осложнения. Мониторинг и их профилактика являются неотъемлемой задачей курирования таких пациентов.

Ранняя диагностика и активная стратегия лечения позволят минимизировать риск развития осложнений и смерти, а также сохранить высокое качество жизни больных. ☺

Литература

1. Насонов Е.Л. Ревматология: клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
2. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: Е-НОТО, 2017. С. 479–505.
3. Mahr A., Guillevin L., Poissonnet M., Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate // *Arthritis Rheum.* 2004. Vol. 51. № 1. P. 92–99.
4. Watts R.A., Scott D.G.I. Epidemiology of Vasculitis. Oxford: Oxford University Press, 2008. P. 7–22.
5. Watts R.A., Scott D.G.I. Vasculitis in Clinical Practice. New York, 2010. P. 71–77.
6. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Верхняя Волга, 1999. С. 340–347.
7. Exley A.R., Bacon P.A., Luqmani R.A. et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides // *Arthritis Rheum.* 1997. Vol. 40. № 2. P. 371–380.
8. Booth A.D., Almond M.K., Burns A. et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 41. № 4. P. 776–784.
9. Drooger J.C., Dees A., Swaak A.J. ANCA-positive patients: the influence of PR3 and MPO antibodies on survival rate and the association with clinical and laboratory characteristics // *Open Rheumatol. J.* 2009. Vol. 3. P. 14–17.

Complications and Causes of Mortality of ANCA-Associated Systemic Vasculitis

A.L. Chudinov¹, I.B. Belyayeva, DM, Prof.², V.I. Mazurov, DM, Prof.², O.V. Inamova, PhD¹

¹ Clinical Rheumatological Hospital № 25, Saint-Petersburg

² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University

Contact person: Anton Leonidovich Chudinov, anton-chudinov@mail.ru

The article analyzes the features of the course, as well as the main complications of ANCA-associated systemic vasculitis (granulomatous with polyangiitis, microscopic polyangiitis, eosinophilic granulomatous with polyangiitis) and polyarteritis nodosa in the first three years from the onset of the disease. Demonstrated the relationship between the development of complications and long-term glucocorticosteroid therapy. Shown the importance of studying the features of organ and system damage in systemic vasculitis to improve the algorithm of diagnosis and treatment.

Key words: ANCA-associated systemic vasculitis, granulomatous with polyangiitis, microscopic polyangiitis, eosinophilic granulomatous with polyangiitis, polyarteritis nodosa, complications

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ПРОЙДЕТ 22-24 МАЯ В МОСКВЕ



В столице в мае вновь пройдет ежегодный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии. 15-ый международный конгресс – это возможность объединить усилия врачей, экспертов и ученых из разных стран и обменяться актуальной медицинской информацией в области аллергологии и иммунологии.

С 22 по 24 мая в отеле Рэдиссон Славянская пройдет 15-ый международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии. Ведущие зарубежные и российские эксперты будут обсуждать актуальные вопросы аллергологии, иммунологии, оториноларингологии, дерматологии, вакцинопрофилактики и многое другое. Участники конгресса узнают о самых современных научных достижениях, о новых тенденциях, технологиях и препаратах, применяемых в повседневной практике для улучшения диагностики, лечения и профилактики не только иммунологических или аллергологических заболеваний, но и любых иммунозависимых болезней.

Даты проведения конгресса: 22-24 мая 2019

Место: Москва, площадь Европы, д. 2 Отель Рэдиссон Славянская

Концепция мероприятия: международная встреча специалистов современной аллергологии и иммунологии

Участие в конгрессе бесплатное, но необходима предварительная регистрация. Также участники могут приобрести **материалы конгресса с презентациями** за 3000 рублей.

Участников конгресса ожидают:



семинары



симпозиумы



круглые столы



Узнать подробности о 15-ом международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии и зарегистрироваться можно на сайте raaci.ru

Отсканируйте **QR код**, чтобы перейти на портал





Аденурик (фебуксостат) в лечении подагрического артрита: акцент на эффективности и профиле безопасности

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

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

Подагрический артрит – воспалительное заболевание суставов, обусловленное нарушением пуринового обмена и приводящее к гиперурикемии. В настоящее время основной задачей противоподагрической терапии является контроль уровня мочевой кислоты, что позволяет предотвратить формирование тофусов, а также подагрической нефропатии, кардиоваскулярных и церебральных осложнений. Установлено, что в отношении достижения целевых значений мочевой кислоты и их поддержания в течение длительного времени, а также переносимости Аденурик (фебуксостат) превосходит аллопуринол. Важно также, что у пациентов пожилого возраста не надо корректировать дозу препарата. Кроме того, Аденурик можно назначать при хронической почечной недостаточности.

Ключевые слова: подагрический артрит, антигиперурикемическая терапия, селективный ингибитор ксантиноксидазы, Аденурик

Подагра – хроническое системное метаболическое заболевание. Патология вызвана нарушением пуринового обмена, что приводит к гиперурикемии. Основными клиническими проявлениями заболевания являются острый артрит и тофусы.

В течение длительного периода времени возможности терапии подагры были ограничены. Лечение преимущественно сводилось к купированию основных симптомов.

Первый патогенетический препарат – аллопуринол появился только 50 лет назад. Аллопуринол оказывает уратснижающий эффект, что достигается ингибированием ксантиноксидазы. До недавнего времени это был единственный препарат с указанным механизмом действия, способный полностью контролиро-

вать заболевание. Не случайно он признан основным лекарственным средством при подагре.

Однако аллопуринол, как любой другой препарат, имеет противопоказания к применению, побочные эффекты и свое терапевтическое окно. Это необходимо учитывать, особенно в условиях изменившейся стратегии лечения – контроль уровня мочевой кислоты в течение всей жизни, что позволит предотвратить приступы артрита [1, 2]. В ряде случаев альтернативой аллопуринолу может стать фебуксостат (Аденурик®).

Причины развития

Среди причин, приводящих к накоплению уратов в организме, прежде всего указывают повышение биосинтеза мочевой кислоты и снижение ее экскреции почками.

В норме в организме содержится 1000 мг мочевой кислоты при скорости обновления 650 мг/сут. Ее источником являются пуриновые соединения, поступающие с пищей, а также образующиеся в организме в процессе обмена нуклеотидов. Мочевая кислота образуется из гуанина и ксантина под влиянием ксантиноксидазы. Этот процесс происходит преимущественно в печени. Синтез и катаболизм пуринов контролируются системой ферментных реакций. Синтез, промежуточные и конечные этапы окисления гипоксантина до ксантина и далее до мочевой кислоты представлены на рисунке [3, 4].

Нарушение одного из этапов обмена пуринов приводит к избыточному содержанию мочевой кислоты в сыворотке крови – гиперурикемии [4].

В организме мочевая кислота представлена в форме урата натрия. Именно урат натрия выводится почками и откладывается в тканях. Необходимо отметить, что патогенетическое значение имеют лишь отложения мочевой кислоты в виде кристаллов. Растворенная мочевая кислота не оказывает повреждающего воздействия на организм. Растворимость мочевой кислоты зависит от рН мочи. Так, при снижении рН до 5,75 она становится недиссоциированной.

У большинства пациентов с подагрой нарушена экскреция не только мочевой кислоты, но и ее предшественников. Об этом свидетельствует тот факт, что у страдающих подагрой уровень гипоксантина и ксантина повышен в плазме крови и снижен в моче [5]. Кроме того, выявлена положительная корреляция между почечным клирен-



сом мочевой кислоты, гипоксантином и ксантином.

Патогенетическое лечение

Выбор терапии при подагре представляет сложную задачу. Важно обеспечить непрерывное, длительное, часто пожизненное применение соответствующих препаратов [6].

Как было отмечено ранее, уратснижающие препараты влияют на продукцию мочевой кислоты посредством воздействия на ксантиндегидрогеназу. Данный фермент участвует в расщеплении пуринов: окислении гипоксантина до ксантина, а ксантина до мочевой кислоты [7].

Первым ингибитором ксантиндегидрогеназы, который применяли для коррекции гиперурикемии при подагре, стал аллопуринол. Однако на фоне его использования отмечались серьезные побочные эффекты. Речь, в частности, идет об аллергических реакциях (зуде, кожных высыпаниях, отеке Квинке, васкулите), диспептических явлениях, повышении температуры тела, острой почечной недостаточности, агранулоцитозе, синдроме Стивенса – Джонсона.

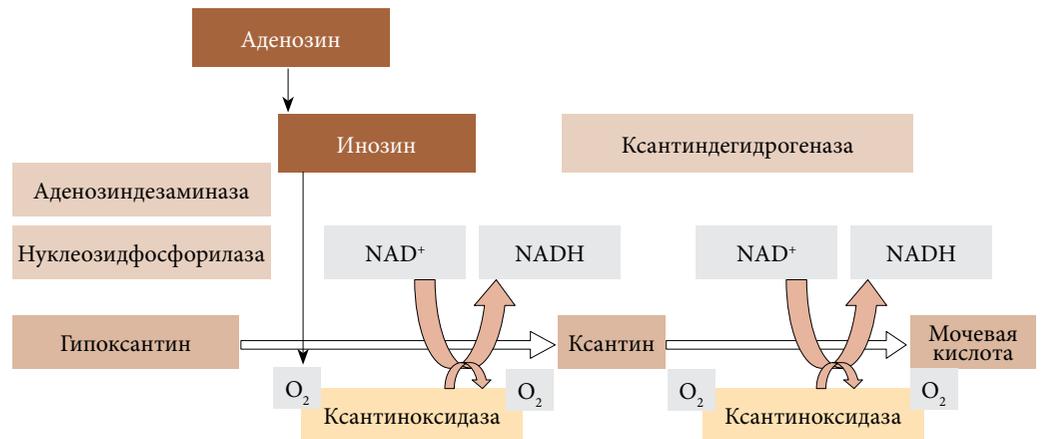
Аллопуринол противопоказан лицам с выраженными нарушениями функции печени, гемохроматозом, беременным, детям. Исключение составляют пациенты со злокачественными новообразованиями [8].

Получены также данные о клинически значимых лекарственных взаимодействиях аллопуринола. Так, сочетанное применение аллопуринола и циклофосфида может приводить к супрессии костного мозга. Одновременный прием аллопуринола и ампициллина ассоциируется с увеличением частоты кожных высыпаний.

Кроме того, у ряда пациентов с подагрой аллопуринол может быть неэффективен даже при назначении в максимальных дозах [7–9].

Сказанное выше стало основанием для разработки новых патогенетических препаратов.

В 1998 г. в лаборатории Teijin (Япония) был синтезирован фебуксостат [10]. В апреле 2008 г. препарат одобрен экспертами Европейской антиревматической лиги и ему было присвоено торговое название



Примечание. NAD⁺ (Nicotinamide Adenine Dinucleotide) – окисленная форма никотинамидадениндинуклеотида, NADH – восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотида.

Синтез, промежуточные и конечные этапы окисления гипоксантина и ксантина в мочевую кислоту, контролируемые ксантиноксидазой

Аденурик® (Adenuric®). В феврале 2009 г. Аденурик® был выведен на фармацевтический рынок США. Препарат рекомендован больным подагрой, у которых аллопуринол оказался неэффективным или имелись противопоказания к его применению [10, 11]. В 2017 г. Аденурик® прошел регистрацию в Российской Федерации.

Аденурик® (фебуксостат) – мощный селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы. Его константа ингибирования *in vitro* составляет <1 нМ. Фебуксостат в значительной степени подавляет активность как окисленной, так и восстановленной формы ксантиноксидазы. Это достигается за счет образования высокоаффинных связей. Аллопуринол связывается только с одной формой фермента, и эта связь значительно слабее. Кроме того, фебуксостат в отличие от аллопуринола практически не влияет на активность других ферментов пуринового и пиримидинового метаболизма [11–13].

После приема Аденурик® абсорбируется быстро и в большом объеме – от 82 до 86%. При этом на скорость всасывания и показатели концентрации вещества в плазме крови не влияет как прием пищи, так и одновременное применение антацидов.

Период полувыведения Аденурика составляет от пяти до восьми часов и зависит от дозы. До 50% препарата

выводится с мочой в связанном виде [13].

Связывание активного вещества препарата с белками крови составляет практически 100%.

Метаболизм осуществляется преимущественно в гепатоцитах благодаря связыванию с глюкурозилтрансферазой и в незначительной степени с цитохромом P450.

Фармакокинетика фебуксостата не изменяется у пациентов с легкой или средней степенью почечной дисфункции.

Начальная терапевтическая доза препарата Аденурик® составляет 80 мг/сут. Если в течение месяца уровень мочевой кислоты в крови не снизился до целевых значений (< 0,360 ммоль/л), дозу увеличивают до 120 мг/сут. Важно отметить, что лечение фебуксостатом в отличие от приема аллопуринола не приводит к прогрессированию хронической болезни почек, поэтому титрации дозы в зависимости от функции почек не требуется.

Противопоказаниями для назначения Аденурика являются индивидуальная непереносимость активного вещества или любого из вспомогательных, а также хроническая сердечная недостаточность. Из побочных реакций такой терапии следует отметить головокружение, тошноту, диарею, головную боль.

Терапевтический эффект наступит через четыре-пять недель, полное



нивелирование симптомов подагры – через три-четыре месяца.

Лекарственное взаимодействие Аденирика клинически незначимо. Ибупрофен и варфарин не снижают способность фебуксостата связываться с белками плазмы [3]. Взаимодействие фебуксостата с колхицином, напроксеном, индометацином не зарегистрировано [7]. Одновременный прием фебуксостата 80 мг и гидрохлортиазида 50 мг в течение семи дней не влияет на фармакокинетику первого, однако приводит к повышению уровня мочевой кислоты в сыворотке крови [8].

Исследование эффективности и безопасности

Эффективность и безопасность фебуксостата оценивались в исследованиях FACT, APEX и CONFIRMS, а также FOCUS и EXCEL.

Так, в рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании фазы III FACT сравнивали эффективность и безопасность разных доз фебуксостата и аллопуринола. Длительность наблюдения составляла 52 недели, количество участников – 760 [14]. В исследование не включали больных, применявших антигиперурикемические препараты, а также препараты, влияющие на уровень мочевой кислоты (азатиоприн, 6-меркаптопурин, тиазидные диуретики, аспирин, салицилаты), преднизолон более 10 мг/сут, лиц, которым в течение последних трех месяцев была изменена заместительная гормональная или противозачаточная терапия. Причинами невключения в исследование также являлись ксантинурия в анамнезе, признаки почечной недостаточности (уровень креатинина в крови > 133 мкмоль/л, клиренс креатинина < 50 мл/мин), беременность и период лактации, индекс массы тела > 50 кг/м², заболевания печени, а также регулярный прием алкоголя > 14 условных единиц в неделю.

Большинство пациентов составляли мужчины, средний возраст – 50 лет, длительность подагры – около 12 лет. У 24% больных диагностированы подложные тофусы, у 16% – уролитиаз. Средний уровень мочевой кислоты достигал 583 мкмоль/л. Терапию аллопуринолом ранее получали 44% пациентов.

У 35% больных отмечалось легкое и умеренное нарушение почечной функции. У 44% участников зафиксирована артериальная гипертензия, у 34% – гиперлипидемия, у 10% – атеросклеротические сердечно-сосудистые болезни, у 62% – ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²).

Целевой уровень мочевой кислоты (< 360 мкмоль/л) в трех измерениях был достигнут у 53% принимавших фебуксостат в дозе 80 мг, у 62% – фебуксостат в дозе 120 мг, у 21% – аллопуринол в дозе 300 мг ($p < 0,001$ при сопоставлении фебуксостата в любой дозе с аллопуринолом).

В первые восемь недель для предупреждения развития острых приступов артрита пациенты получали напроксен или колхицин. Необходимо отметить, что в группе фебуксостата 120 мг количество обострений было выше ($p < 0,001$). Они могли быть обусловлены более выраженным снижением уровня мочевой кислоты.

К концу исследования во всех группах отмечалось сокращение частоты атак артрита. Важно подчеркнуть, что острый артрит реже развивался у пациентов, достигавших целевого уровня мочевой кислоты, чем у больных с более высокими ее значениями, – 6 и 14% соответственно ($p = 0,005$).

У всех пациентов также зафиксировано уменьшение количества и размера тофусов.

Частота нежелательных явлений была одинаковой во всех группах. Лечение из-за развития побочных реакций и обострения артрита прекратили 88 пациентов, принимавших фебуксостат в дозе 80 мг, 98 получавших фебуксостат в дозе 120 мг и 66 пациентов, принимавших аллопуринол. Наиболее часто отмечалось повышение уровня трансаминаз: у пяти пациентов из группы фебуксостата 80 мг, у семи – из группы фебуксостата 120 мг и у одного пациента из группы аллопуринола ($p = 0,04$ при сопоставлении данных двух последних групп). Таким образом, фебуксостат оказался эффективнее аллопуринола при сопоставимой безопасности.

В другом крупном исследовании фазы III APEX оценивали эффективность и безопасность разных доз фебуксостата по сравнению с плацебо и аллопуринолом [15]. В нем приняли

участие 1067 пациентов с подагрой. Уровень мочевой кислоты у больных превышал 480 мкмоль/л. В исследовании также были включены 40 лиц с умеренными нарушениями функции почек (уровень сывороточного креатинина – от 1,6 до 2,0 мг/дл).

Пациентов рандомизировали на несколько групп терапии: плацебо, фебуксостат в дозах 80, 120 и 240 мг или аллопуринол. Длительность лечения составляла 28 недель. В группах фебуксостата коррекция дозы в зависимости от функции почек не проводилось. В группах аллопуринола доза препарата определялась исходя из уровня креатинина. Так, при значениях креатинина $\leq 1,5$ мг/дл препарат назначали в дозе 300 мг/сут, от 1,6 до 2,0 мг/дл – 100 мг/сут.

В группах фебуксостата 80, 120, 240 мг, аллопуринола 300, 100 мг и плацебо при последующих трех визитах целевой уровень мочевой кислоты был достигнут у 48, 65, 69, 22 и 0% пациентов соответственно ($p < 0,05$ для всех групп фебуксостата по сравнению с группами аллопуринола и плацебо). Среди пациентов с умеренным нарушением функции почек таковых было 44, 45, 60, 0 и 0% соответственно.

К концу исследования целевой уровень мочевой кислоты отмечен у 76–94% получавших фебуксостат (в зависимости от дозы) и только у 41 и 1% принимавших аллопуринол и плацебо ($p < 0,05$ для всех групп фебуксостата по сравнению с группами аллопуринола и плацебо).

Частота и спектр нежелательных явлений в группах терапии не различались. У пациентов с нарушением функции почек прием фебуксостата в дозе 240 мг (в два раза превышала рекомендованную максимальную суточную дозу) не приводил к увеличению частоты побочных эффектов. Авторы исследования сделали вывод, что фебуксостат превосходит аллопуринол и плацебо по способности снижать и поддерживать уровень мочевой кислоты, а также хорошо переносится в любой дозе.

Продолжением исследований FACT и APEX стало исследование EXCEL [16]. В нем приняли участие 1086 пациентов с подагрой, завершивших исследования FACT и APEX. Длительность предварительного приема фебук-



состава 80 мг составляла 492 дня, 120 мг – 428 дней, аллопуринола 300, 100 мг (в зависимости от почечной функции) – 271 день.

В первый год лечения частота приступов артрита в среднем достигла 1,4, 1,72 и 1,49 соответственно. Во второй год зафиксировано многократное снижение количества таких случаев: на фоне приема аллопуринола – 0,11, фебуксостата 80 мг – 0,19, фебуксостата 120 мг – 0,0.

Нежелательные явления возникали редко и еще реже служили причиной отмены препаратов.

В 2008 г. на заседании Американской коллегии ревматологов были представлены результаты 26-недельного мультицентрового рандомизированного двойного слепого исследования фазы III CONFIRMS, в котором сравнивали эффективность и безопасность фебуксостата и аллопуринола у 2269 больных подагрой [17]. Пациенты получали фебуксостат 40 или 80 мг/сут либо аллопуринол 200 или 300 мг/сут (в зависимости от функции почек). В частности, больные со скоростью клубочковой фильтрации 30–59 мл/мин/1,73м² принимали аллопуринол в дозе 200 мг.

Средний уровень мочевой кислоты составлял 9,6 мг/дл. У 1483 больных диагностировано нарушение функции почек.

На фоне лечения достижение нормоурикемии (сывороточный уровень мочевой кислоты менее 6,0 мг/дл) зафиксировано у 45% пациентов группы аллопуринола 300 мг и фебуксостата 40 мг. Среди получавших фебуксостат в дозе 80 мг таковых было 67%.

Аналогичные результаты зафиксированы и у пациентов с почечной недостаточностью. Так, целевого уровня мочевой кислоты достигли 72% получавших фебуксостат в дозе 80 мг. В группах фебуксостата 40 мг и аллопуринола таких больных было 50 и 42% соответственно.

Не получено статистически достоверных различий между группами в отношении частоты развития побочных эффектов, в том числе сердечно-сосудистых катастроф. По одному летальному исходу зарегистрировано в каждой группе фебуксостата и три – в группе аллопуринола.

Таким образом, результаты исследования CONFIRMS подтвердили данные исследований FACT и APEx: фебуксостат эффективнее аллопуринола в отношении снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Особый интерес представляют результаты исследования FOCUS [18]. В течение четырех лет 61 больной подагрой получал лечение фебуксостатом.

В первый год терапии целевой уровень мочевой кислоты был достигнут в 78% случаев, во второй – в 76%, в третий – в 84%, в четвертый – в 90% случаев. Кроме того, в течение первых двух лет наблюдалось снижение потребности в противовоспалительной терапии обострений.

Через четыре года у 20 из 26 больных с тофусами констатировано их полное рассасывание.

FOCUS – наиболее длительное исследование, доказавшее эффективность фебуксостата в отношении основных проявлений подагры – гиперурикемии, артритов и тофусов.

Необходимо отметить, что результаты исследований фазы III и данные постмаркетингового использования фебуксостата стали основанием предположить, что данная терапия способна повышать сердечно-сосудистый риск. Так, в объединенных исследованиях FACT и APEx частота инфаркта миокарда, нефатального инсульта или смерти от сердечно-сосудистого заболевания в группе фебуксостата была выше. Однако эти результаты не получили статистической значимости и не были подтверждены в исследовании CONFIRMS. Тем не менее в Европе фебуксостат не рекомендуется назначать пациентам с ишемической болезнью сердца или хронической сердечной недостаточностью.

Дополнительные эффекты

Фебуксостат способен воздействовать на инсулинорезистентность, экспрессию высокочувствительного С-реактивного белка, что немаловажно для лечения такого метаболического заболевания, как подагра. Данные эффекты были выявлены J. Meng и соавт. [19]. Основную группу в исследовании составили 42 пациента с подагрой, контрольную – 20 лиц соответствующего возраста и пола.

У включенных в исследование определяли уровень инсулина, глюкозы натощак и высокочувствительного С-реактивного белка. Выраженность инсулинорезистентности оценивали с помощью индекса HOMA-IR.

В основной группе выявлены более высокие показатели мочевой кислоты, инсулина, индекса HOMA-IR и высокочувствительного С-реактивного белка, чем в группе контроля ($p < 0,05$).

После четырех, 12 и 24 недель лечения фебуксостатом концентрация мочевой кислоты и высокочувствительного С-реактивного белка оказалась существенно ниже исходной ($p < 0,05$).

Уровень инсулина и значения индекса HOMA-IR незначительно снизились через четыре недели терапии и значительно – через 12 и 24 недели.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с подагрой фебуксостат не только эффективно контролирует уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, но и повышает чувствительность тканей к инсулину.

Заключение

В настоящее время фебуксостат под торговым названием Adenuric® одобрен экспертами Европейского агентства лекарственных средств. Препарат показан для лечения пациентов с хронической гиперурикемией, при заболеваниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов, в том числе при наличии тофусов и/или подагрического артрита.

Фебуксостат (Аденурик®) превосходит аллопуринол в отношении снижения уровня мочевой кислоты. Кроме того, он обладает хорошим профилем безопасности и лучшей переносимостью.

Немаловажно, что при лечении препаратом Аденурик® не требуется коррекция дозы у пациентов пожилого возраста. Данное лекарственное средство не противопоказано лицам с хронической почечной недостаточностью.

Многочисленные научные и клинические данные позволяют рекомендовать препарат Аденурик® для эффективной терапии подагрического артрита. ☺

Ревматология



Литература

1. Барскова В.Г. Рациональные подходы к диагностике подагры (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги) // Современная ревматология. 2007. № 1. С. 10–12.
2. Петрова М.С., Мазуров В.И. Подагра // Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: Е-ното, 2017. С. 396–408.
3. Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Насонов Е.Л. Фебуксостат – новый препарат в терапии подагры // Научно-практическая ревматология. 2011. № 2. С. 58–65.
4. Мазуров В.И., Петрова М.С., Беляева И.Б. Подагра. Ростов-на-Дону: Феникс, 2009.
5. Richette P., Perez-Ruiz F., Doherty M. et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? // Nat. Rev. Rheumatol. 2014. Vol. 10. № 11. P. 654–661.
6. Елисеев М.С. Алгоритм диагностики и лечения подагры // Русский медицинский журнал. 2015. Т. 23. № 7. С. 410–414.
7. Елисеев М.С. Новые международные рекомендации по диагностике и лечению подагры // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. № 2. С. 141–146.
8. Кундер Е.В., Тябут Т.Д., Буглова А.Е. Новые возможности патогенетической терапии подагры // Лечебное дело. 2016. № 6 (52). С. 11–16.
9. Fox R.M., Royse-Smith D., O'Sullivan W.J. Orotidinuria induced by allopurinol // Science. 1970. Vol. 168. № 3933. P. 861–862.
10. Zhao L., Takano Y., Horiuchi H. Effect of febuxostat, a novel non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase (NP-SIXO), on enzymes in purine and pyrimidine metabolism pathway [abstract] // Arthritis Rheum. 2003. Vol. 48. Suppl. 9. P. S531.
11. Frampton J.E. Febuxostat: a review of its use in the treatment of hyperuricaemia in patients with gout // Drugs. 2015. Vol. 75. № 4. P. 427–438.
12. Yu K.H. Febuxostat: a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase for the treatment of hyperuricemia in gout // Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov. 2007. Vol. 1. № 1. P. 69–75.
13. Sabán-Ruiz J., Alonso-Pacho A., Fabregate-Fuente M. et al. Xanthine oxidase inhibitor febuxostat as a novel agent postulated to act against vascular inflammation // Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem. 2013. Vol. 12. № 1. P. 94–99.
14. Becker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R.L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. P. 2450–2461.
15. Schumacher H.R., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial // Arthritis Rheum. 2008. Vol. 59. № 11. P. 1540–1548.
16. Wortmann R.L., Becker M.A., Schumacher H.R. et al. Effect of febuxostat or allopurinol on the clinical manifestations of gout: reduction in gout flares and tophus size over time in the EXCEL trial // acr.confex.com/acr/2006/webprogram/Paper4393.html.
17. Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L. et al. A phase III randomized, controlled, multicenter, double-blind trial comparing efficacy and safety of daily febuxostat and allopurinol in subjects with gout // American College of Rheumatology. 2008. Abstr. L11.
18. Schumacher H.R., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. The FOCUS trial 48-month interim analysis: long-term clinical outcomes of treatment with febuxostat in subjects with gout in an ongoing phase 2, open-label extension study // ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, 2006.
19. Meng J., Li Y., Yuan X., Lu Y. Effects of febuxostat on insulin resistance and expression of high-sensitivity C-reactive protein in patients with primary gout // Rheumatol. Int. 2017. Vol. 37. № 2. P. 299–303.

Adenuric (Febuxostat) in the Treatment of Gout Arthritis: Emphasis on Efficacy and Safety Profile

I.B. Belyayeva, DM, Prof., V.I. Mazurov, DM, Prof.

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University

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

Gout arthritis is an inflammatory disease of the joints caused by a violation of purine metabolism and leading to hyperuricemia.

Currently, the main task of anti-gout arthritis therapy is to control the level of uric acid, preventing the formation of tophi as well as gouty nephropathy, cardiovascular and cerebral complications.

It was found that in terms of achieving the target values of uric acid and their maintenance for a long time, as well as the tolerability of Adenuric (febuxostat) exceeds allopurinol. It is also important that it is not necessary to adjust the dose of the drug in elderly patients. In addition, Adenuric can be prescribed to persons with chronic kidney failure.

Key words: gout arthritis, antihyperuricemic therapy, selective xanthine oxidase inhibitor, Adenuric



НАЦИОНАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА {2030}

NOP2030.RU

**СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ**



ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



- Мониторинг онкологической программы в масштабе реального времени
- Все регионы
- Лица, принимающие решения
- Актуальные отчеты
- Ключевые события
- Инновации
- Клиническая практика
- Банк документов
- Стандарты и практика их применения
- Цифровизация



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии



news@nop2030.ru



¹ Клиническая ревматологическая больница № 25, Санкт-Петербург

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

Рациональная фармакотерапия АНЦА-ассоциированных системных васкулитов

А.Л. Чудинов¹, И.Б. Беляева, д.м.н., проф.²,
В.И. Мазуров, д.м.н., проф.², О.В. Инамова, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Антон Леонидович Чудинов, anton-chudinov@mail.ru

В статье рассматриваются классификация, клинические проявления и критерии диагностики АНЦА-ассоциированных системных васкулитов. Представлены современные методы иммунологической и морфологической диагностики заболеваний, относящихся к данной группе. Особое внимание уделяется возможностям патогенетической терапии глюкокортикостероидами и иммуносупрессорами, а также способам интенсификации лечения с помощью разных вариантов пульс-терапии, экстракорпоральных методов и генно-инженерных биологических агентов. Проанализированы ошибки терапии.

Ключевые слова: АНЦА-ассоциированные системные васкулиты, иммунологическая и морфологическая диагностика, глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры, способы интенсификации терапии

Введение

Системные васкулиты (СВ) – группа иммуновоспалительных заболеваний, в основе патогенеза которых лежит иммуноопосредованное воспаление стенок кровеносных сосудов с развитием ишемических изменений в органах и тканях, кровоснабжаемых соответствующими сосудами [1].

Некротизирующие васкулиты с преимущественным поражением мелких сосудов, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) к миелопероксидазе или протеиназе 3, получили название АНЦА-ассоциированные васкулиты.

АНЦА-ассоциированные системные васкулиты (АНЦА-СВ) являются одной из наиболее важных проблем научной и практической ревматологии. К данной группе заболеваний, в частности, относятся гранулематоз с полиангиитом

(ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА). Указанные заболевания характеризуются упорным прогрессирующим течением, сложными патогенетическими механизмами, гетерогенностью клинико-иммунологических форм.

Длительное время АНЦА-СВ считались фатальной патологией, контроль которой представлял сложную задачу. Последние годы наметился значительный прогресс в лечении и, как следствие, существенное улучшение прогноза. Это связано, во-первых, с расширением возможностей диагностики АНЦА-СВ, что позволяет начать активную терапию на ранних стадиях, во-вторых, с разработкой генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). С данным классом препаратов ассоциируется новая эра в лечении АНЦА-СВ и других вос-

палительных ревматологических заболеваний.

Классификационные критерии системных васкулитов были опубликованы в 1990 г. Американской коллегией ревматологов. В 1994 г. на Международной согласительной конференции представлена их номенклатура и терминология. В 2012 г. на Международной согласительной конференции утверждена новая номенклатура системных васкулитов. В ней прежде всего учитываются калибр пораженных сосудов и основные механизмы их повреждения [2, 3].

В настоящее время системные васкулиты классифицируются следующим образом.

1. Поражение сосудов крупного калибра:
 - гигантоклеточный артериит;
 - артериит Такаеясу.
2. Поражение сосудов среднего калибра:
 - узелковый полиартериит;
 - болезнь Кавасаки.
3. Поражение сосудов мелкого калибра:
 - АНЦА-ассоциированные системные васкулиты:
 - ✓ микроскопический полиартериит;
 - ✓ гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера);
 - ✓ эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Черджа – Стросса);
 - иммунокомплексные васкулиты:
 - ✓ болезни, связанные с наличием антител к базальным мембранам (синдром Гудпасчера);
 - ✓ васкулиты, ассоциированные с иммуноглобулином (Ig) А (ге-



- моррагический васкулит, или пурпура Шенлейна – Геноха);
 - ✓ криоглобулинемические васкулиты;
 - ✓ гипокомплицментарный уртикарный васкулит.
4. Васкулиты с поражением сосудов различного калибра (болезнь Бехчета, болезнь Бюргера).
 5. Васкулиты с моноорганным поражением (кожные системные васкулиты, церебральные васкулиты и т.д.).
 6. Васкулиты, ассоциированные с диффузными болезнями соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, саркоидоз и т.д.).
 7. Васкулиты, ассоциированные с этиологическим фактором (в частности, лекарственные средства, онкология, вирусная и бактериальная инфекции).

Классификационные критерии и клинические проявления

Классификационные критерии Европейской антиревматической лиги для ГПА и ЭГПА представлены в табл. 1 и 2. Для МПА таковые пока не разработаны [4–6].

Гранулематоз с полиангиитом – некротизирующее гранулематозное воспаление, обычно с поражением верхних и нижних дыхательных путей, и некротизирующий васкулит с преимущественным поражением мелких и средних сосудов. Часто встречается некротизирующий гломерулонефрит. Для ГПА характерны перфорация носовой перегородки, ретроорбитальные опухоли, прогрессирующие средние и внутренние отиты, некроз мягких тканей ротоглотки, стенозирующий ларингит, рецидивирующие/рефрактерные пневмонии с полостями распада легочной ткани, легочно-почечный синдром (синдром Гудпасчера). Диагноз подтверждается при обнаружении АНЦА (при типичной клинической картине) или результатами морфологического исследования.

Микроскопический полиангиит – некротизирующий васкулит, при котором мало определяются или совсем не определяются депозиты

иммунных комплексов и преимущественно поражаются мелкие сосуды. Возможно развитие некротизирующего артериита мелких или средних артерий. Часто встречается некротизирующий гломерулонефрит и легочный капиллярит. Гранулематозное воспаление отсутствует. Для МПА характерны легочно-почечный синдром, рецидивирующие альвеолярные кровотечения, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, кожный васкулит (в том числе язвенно-некротический), неспецифический суставной синдром в сочетании с системными проявлениями, поражением периферической нервной системы. Диагноз подтверждается в случае обнаружения АНЦА или по результатам морфологического исследования (биопсия почки, легкого, кожи).

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом – некротизирующее гранулематозное воспаление часто с поражением дыхательных путей и некротизирующий васкулит с преимущественным поражением мелких и средних сосудов, ассоциированные с бронхиальной астмой и эозинофилией. АНЦА чаще определяются при гломерулонефрите. Для ЭГПА характерны тяжелое стероид-зависимое течение бронхиальной астмы, эозинофилия более 10% (1500 клеток/мл, множественные сенсомоторные невриты, частые пневмонии (эозинофильные), артралгии/артриты, миалгии, миокардит/перикардит, пурпура и абдоминальный синдром. Диагноз чаще всего устанавливается по клиническим признакам. Морфологическое подтверждение желательное. Отсутствие АНЦА не исключает ЭГПА [7].

Выделяют несколько форм течения патологий: локализованную, раннюю системную, генерализованную, тяжелую, рефрактерную. Локализованная форма представляет собой поражение верхнего или нижнего дыхательного тракта в отсутствие других поражений и системного воспаления. Ранняя системная – любое системное поражение без угрозы потери органа или жизни. Генерализованная – по-

ражение почек (креатинин менее 500 мкмоль/л (5,5 мг/дл)) и/или других органов с угрозой их тяжелого повреждения. Тяжелая – тяжелое поражение почек (креатинин более 500 мкмоль/л (5,5 мг/дл)) и/или других органов с угрозой их необратимого повреждения. Рефрактерная – прогрессирование болезни на фоне лечения преднизолоном и циклофосфамидом.

Рациональный подход к терапии

Существует две фазы *патогенетического лечения* АНЦА-ассоциированных васкулитов: индукция ремиссии (от трех до шести месяцев) и поддержание достигнутого эффекта (около двух лет, нередко – пожизненно).

Схема лечения некоторых видов АНЦА-ассоциированных васкулитов представлена в табл. 3 [8–12]. В частности, для индукции ремиссии ГПА используют глюкокортикостероиды (ГКС) и ци-

Таблица 1. Классификационные критерии ГПА

Критерий	Характеристика
Воспаление носа и полости рта	Язвы в полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа
Изменения в легких	Узелки, инфильтраты или полости в легких при рентгенологическом исследовании
Изменения мочи	Гематурия (> 5 эритроцитов в поле зрения) или эритроцитарные цилиндры в осадке мочи
Биопсия	Гранулематозное воспаление в стенке артерии или периваскулярном и экстраваскулярном пространстве

Таблица 2. Классификационные критерии ЭГПА

Критерий	Характеристика
Бронхиальная астма	Затруднение дыхания или диффузные хрипы при вдохе
Эозинофилия	Эозинофилия (> 10% общего количества лейкоцитов)
Моно- или полинейропатия	Мононейропатия, множественная моно- или полинейропатия по типу «перчатки – чулки»
Признаки легочных инфильтратов	Мигрирующие или преходящие легочные инфильтраты при рентгенологическом исследовании
Патология гайморовых пазух	Боль или рентгенологические изменения
Экстраваскулярная эозинофилия	Скопление эозинофилов во внесосудистом пространстве по результатам биопсии



тостатики (циклофосфамид, метотрексат, азатиоприн).

Монотерапия ГКС не применяется в связи с высокой частотой прогрессирования заболевания. Подавляющая терапия проводится преднизолоном 1 мг/кг/сут в несколько приемов в течение трех-четырех недель. По достижении клинического и лабораторного улучшения доза препарата уменьшается по 5 мг в две недели до поддерживающей дозы (0,15–0,20 мг/кг/сут). Длительность применения препарата в поддерживающей дозе – от одного года до трех – пяти лет.

Циклофосфамид является препаратом выбора при ГПА. Он назначается перорально 1–2 мг/кг/сут или в виде пульс-терапии 15 мг/кг с интервалом две недели между тремя первыми курсами, далее с интервалом три недели. После этого в течение двух-трех месяцев дозу циклофосфамида снижают до

25–50 мг/кг/сут. По достижении ремиссии терапия продолжается около 12 месяцев.

Азатиоприн используется для поддержания ремиссии. Оптимальная доза препарата составляет 1–3 мг/кг/сут, поддерживающая – 50 мг/сут. Метотрексат применяется при непереносимости циклофосфамида и для поддержания ремиссии. Доза препарата составляет 12,5–17,5 мг/нед. Микофенолата мофетил 2 г/сут в сочетании с преднизолоном 10 мг/сут назначают для поддержания ремиссии у больных ГПА при непереносимости или неэффективности метотрексата или азатиоприна.

Для поддержания ремиссии ГПА также используется лефлуномид 40 мг/сут в сочетании с преднизолоном 10 мг/сут.

Ко-тримоксазол/триметоприм 160/800 мг по два раза в день применяют в первую очередь для ле-

чения ограниченных форм ГПА (поражение ЛОР-органов) – в период индукции ремиссии для профилактики инфекционных осложнений, вызываемых *Pneumocystis carinii* и развивающихся на фоне иммуносупрессивной терапии.

При рефрактерном течении ГПА показана биологическая терапия инфликсимабом и ритуксимабом. Высокая эффективность ритуксимаба отмечена у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, рефрактерными к стандартной терапии. Препарат вводится в/в 500 мг/м² один раз в неделю в течение двух недель. Для снижения риска инфузионных реакций его введение осуществляется на фоне премедикации в/в метилпреднизолоном 250–500 мг и антигистаминными препаратами (хлоропирамина гидрохлорида 20 мг в/м). Ритуксимаб применяется совместно с ГКС в стандартной

Таблица 3. Лечение некоторых видов АНЦА-ассоциированных васкулитов

Заболевание	Схема лечения
Легочно-почечный синдром (геморрагический альвеолит плюс быстро прогрессирующий гломерулонефрит)	<p>Официальных рекомендаций не существует. Терапия может быть следующей:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ метилпреднизолон в/в капельно (не преднизолон!) по 1000 мг в режиме пульс-терапии от трех до пяти дней; ■ преднизолон 1 мг/кг до 60 (80) мг/сут перорально (старт сразу после пульс-терапии метилпреднизолоном), длительность приема в высокой дозе – от двух до четырех недель; ■ циклофосфамид в максимальной дозе (в зависимости от функции почек). Курс – от трех до шести месяцев в режиме CYCLOPS один раз в две недели в/в капельно 800–1200 мг, после трех введений переход на введение один раз в три недели в течение трех – шести месяцев или пероральный прием по 100–200 мг/сут (в зависимости от функции почек) в течение трех – шести месяцев; ■ антибактериальные препараты широкого спектра действия (с учетом госпитальной инфекции) <p>По возможности стоит рассмотреть:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ применение плазмафереза ежедневно или через сутки (удаление не менее одного объема циркулирующей плазмы) не менее пяти сеансов (всегда при анти-БМК); ■ в/в введение иммуноглобулина человека по 0,3–0,5 г/кг. Курс – не менее пяти дней
Генерализованные или тяжелые формы ГПА, тяжелое течение МПА	<p>Метилпреднизолон (по усмотрению лечащего врача) по 250–500 мг в/в капельно в режиме пульс-терапии один – три дня</p> <p>Преднизолон перорально с 1 мг/кг (до 60 мг/сут), высокие дозы принимаются в течение одной-двух недель, затем быстрое (за три месяца) снижение дозы с 60 до 15 мг/сут</p> <p>Циклофосфамид 800–1200 мг в/в капельно в режиме CYCLOPS один раз в две недели, после трех введений переход на введение один раз в три недели в течение трех – шести месяцев или пероральный прием 100–200 мг/сут (в зависимости от функции почек) в течение трех – шести месяцев</p> <p>Индукция ремиссии (общепринятый протокол): ритуксимаб 2000–3000 мг по 500 мг (375 мг/м²) четыре введения с интервалом семь дней или по 1000 мг два введения с интервалом 14 дней</p> <p>Поддержание ремиссии (экспериментальный протокол): повторный курс ритуксимаба 500–1000 мг каждые четыре – шесть месяцев. Индивидуальный подбор интервала (6–18 месяцев) поддерживающей дозы ритуксимаба на основании признаков рецидива (В-лимфоциты CD19+ в любом количестве, двукратный рост титра АНЦА)</p> <p>При снижении IgG ≤ 4 г/л (5–6 г/л) и наличии инфекционных осложнений дополнительные в/в введения иммуноглобулина человека</p>
Локализованный/ранний системный ГПА, умеренно легкие формы МПА	<p>Микофенолата мофетил: индукция ремиссии – 2–3 г/сут, поддержание ремиссии – 1–2 г/сут</p> <p>Метотрексат: индукция ремиссии – 20–25 (30) мг/нед, поддержание ремиссии – 10–15 мг/нед</p> <p>Азатиоприн 2 мг/кг/сут (только для поддержания ремиссии)</p> <p>Лефлуномид 20–30 мг/сут (только для поддержания ремиссии)</p>
АНЦА-ассоциированные васкулиты у лиц старше 65 лет	<p>Преднизолон с 60 мг/сут, отмена в течение девяти месяцев</p> <p>Циклофосфамид по 500 мг в/в три введения с интервалом две недели, три введения с интервалом три недели</p> <p>Поддерживающая терапия азатиоприном или метотрексатом вместо циклофосфамида в течение 18 месяцев</p>

Примечание. Анти-БМК – аутоантитела к базальной мембране клубочков почек.



дозе, азатиоприном, микофенолата мофетиллом. Рутинного сочетания циклофосфамида и ритуксимаба следует избегать. Однако при тяжелом течении заболевания, в том числе при быстропрогрессирующем гломерулонефрите, возможно одновременное использование ритуксимаба и циклофосфамида в стандартной дозе от одного до нескольких месяцев. По завершении лечения ритуксимабом возможен рецидив АНЦА-СВ. Именно поэтому пациенты должны находиться под наблюдением и периодически (один раз в два – четыре месяца) определять содержание В-лимфоцитарного антигена CD20 в крови. Надежные предикторы рецидива заболевания не установлены. В случае рецидива после ремиссии, индуцированной ритуксимабом, рекомендован повторный курс такой терапии. При этом могут быть эффективны более низкие дозы препарата (500–1000 мг). Для уменьшения риска рецидива возможно превентивное назначение повторного курса ритуксимаба.

Ритуксимаб предпочтителен у женщин репродуктивного возраста (особенно старше 30 лет), поскольку при лечении циклофосфамидом повышается риск развития бесплодия, а также у пациентов, которые не ответили на терапию циклофосфамидом (шесть – девять инфузий или кумулятивная доза более 10 г) или не переносят такое лечение (например, при развитии геморрагического цистита). По достижении ремиссии дозу ГКС постепенно снижают (до 7,5 мг или полной отмены), циклофосфамид отменяют и назначают поддерживающую терапию азатиоприном, реже – метотрексатом. При их непереносимости показан лефлуноמיד или микофенолата мофетилл. Продолжительность иммуносупрессивной терапии при АНЦА-ассоциированных васкулитах:

- базовой – преднизолон 5–10 мг (при необходимости в сочетании с низкими дозами азатиоприна или метотрексата) до 18–24 месяцев. При ГПА в случае сохранения АНЦА «+» продолжительность непрерывной

терапии должна составлять не менее пяти лет;

- поддерживающей – ритуксимаб 1000 мг каждые четыре – шесть месяцев не менее двух лет.

Альтернативные препараты назначают больным с рефрактерным или рецидивирующим течением заболевания.

Микофенолата мофетилл 1–2 г/сут воднилинесколькоприемовменее шести месяцев. Сочетают с преднизолоном в стандартной дозе.

Нормальный иммуноглобулин человека 0,4–2,0 г/кг/сут в/в в течение трех – пяти дней. Возможно проведение повторных курсов один раз в месяц в течение шести месяцев. Является вспомогательным средством.

Плазмаферез от семи до десяти процедур в течение 14 дней с удалением 60 мл/кг плазмы и замещением равным объемом 4,5–5,0%-ного альбумина человека. Добавляют при неэффективности индукционной терапии, активном и тяжелом течении заболевания (уровень креатинина более 500 ммоль/л или геморрагический альвеолит).

Поддерживающее лечение после проведения индукционного курса предполагает пероральный прием преднизолона 5–10 мг однократно утром после еды плюс азатиоприн 2 мг/кг/сут с возможным снижением дозы до 1,5 мг/кг/сут через год. Длительность поддерживающей терапии азатиоприном в сочетании с ГКС должна составлять не менее 24 месяцев. В качестве альтернативы возможно применение лефлуномида 20–30 мг/сут или микофенолата мофетила 1–2 г/сут (в один или несколько приемов) не менее шести месяцев. При использовании ритуксимаба для поддержания ремиссии необходимо придерживаться следующих общих подходов:

- введение фиксированных доз с фиксированным интервалом (от 500 мг один раз в шесть месяцев до 1000 мг два раза в четыре месяца);
- введение фиксированных доз (обычно 1000 мг) при появлении биомаркеров риска рецидива (увеличение количества CD19+ В-лимфоцитов, титра АНЦА);

- повторение индукционной терапии (2000 мг) по факту развития рецидива.

Симптоматическая терапия, профилактика и лечение осложнений. Для нивелирования симптомов основного заболевания, а также профилактики и лечения осложнений, развившихся вследствие приема иммуносупрессивных препаратов, пациентам с АНЦА-ассоциированными васкулитами показаны антибактериальная (бисептол длительно) и противогрибковая терапия, гастропротективная (ингибиторы Н⁺/К⁺-АТФазы) и антиостеопоротическая (препараты кальция и витамина D, бисфосфонаты) терапия, антиагреганты и антикоагулянты (варфарин, низкомолекулярные гепарины), антигипертензивная, сахароснижающая, гиполипидемическая терапия, при необходимости – колониестимулирующие факторы роста, месна, фолиевая кислота. Антимикробные средства (триметоприм/сульфаметоксазол) применяются при ГПА в случае выявления носительства *Staphylococcus aureus*, для профилактики пневмоцистной инфекции у больных, длительно получающих циклофосфамид.

Активная патогенетическая терапия не препятствует проведению программного гемодиализа. Более того, при успешном лечении впоследствии может исчезнуть потребность в гемодиализе.

Трансплантация почки пациентам с АНЦА-СВ и хронической болезнью почек в стадии терминальной почечной недостаточности имеет ограничения в связи с повышенным риском инфекций на фоне применения иммунодепрессантов и нередко сопутствующим тяжелым поражением дыхательных путей. Частота рецидивов болезни после трансплантации почки снижается до 17%. Рецидивы чаще возникают после пересадки почки от донора, являющегося родственником. Надежные предикторы развития рецидива в пересаженном органе не установлены. Реконструктивные операции на ЛОР-органах проводятся в спе-



специализированных центрах в период полной ремиссии заболевания. Чтобы избежать ошибок терапии и необоснованных назначений, надо помнить следующее:

- повышение титра АНЦА может предшествовать обострению, однако изолированное его изменение не требует коррекции терапии;
- опыт применения лефлуномида при АНЦА-ассоциированных васкулитах небольшой, что не позволяет рассматривать его как средство первой линии для цитостатической терапии;
- при стойкой эозинофилии на фоне адекватной индукционной иммуносупрессивной терапии по поводу ЭГПА следует исключить гематологические заболевания как миелоидного, так и лимфоидного роста;

- ритуксимаб не следует применять в качестве препарата первой линии, если преобладают признаки гранулематозного воспаления ЛОР-органов и органов зрения (например, объемное образование в области орбиты);
- ритуксимаб не следует сочетать со стандартными иммуносупрессивными препаратами, однако такая комбинация возможна в отсутствие ответа или при плохом ответе на лечение только иммуносупрессивными препаратами или только ритуксимабом;
- метотрексат нежелательно назначать при уровне креатинина $\geq 1,5$ мг/дл (130 мкмоль/л);
- метотрексат противопоказан при уровне креатинина $\geq 2,0$ мг/дл (170 мкмоль/л);

- азатиоприн нельзя сочетать с аллопуринолом, поскольку существует риск агранулоцитоза.

Заключение

Схожесть клинических проявлений в дебюте отдельных видов АНЦА-СВ обуславливала трудности дифференциальной диагностики. Существующие в настоящее время диагностические критерии позволяют своевременно распознавать эти формы иммуновоспалительных заболеваний. Применение иммуносупрессивной и симптоматической терапии, а также новых схем и программ интенсивной терапии с использованием генно-инженерных биологических препаратов позволяет добиваться ремиссии заболевания и значительно улучшать прогноз у данной категории пациентов. ☺

Литература

1. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок / под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: Е-NOTO, 2017. С. 479–505.
2. Мазуров В.И., Беляева И.Б. Системные васкулиты: принципы диагностики и лечения. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2017.
3. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides // *Arthritis Rheum.* 2013. Vol. 65. № 1. P. 1–11.
4. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль, 1999.
5. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
6. Basu N., Watts R., Bajema I. et al. EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. № 10. P. 1744–1750.
7. Garcia-Martinez A., Prieto-Gonzalez S., Arguuis P. et al. Aortitis and Aortic Aneurysm in Systemic Vasculitis // *Etiology, Pathogenesis and Pathophysiology of Aortic Aneurysms and Aneurysm Rupture* / ed. by R.T. Grundmann, 2011. P. 137–158.
8. JCS Joint Working Group. Guideline for management of vasculitis syndrome (JCS 2008). *Japanese Circulation Society // Circ. J.* 2011. Vol. 75. № 2. P. 474–503.
9. Lamprecht P., Pipitone N., Gross W.L. Unclassified vasculitis // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2011. Vol. 29. № 1. Suppl. 64. P. S81–S85.
10. Sharma P., Sharma S., Baltaro R., Hurley J. Systemic vasculitis // *Am. Fam. Physician.* 2011. Vol. 83. № 5. P. 556–565.
11. Watts R., Scott D. Vasculitis and Related Rashes // *ABC of Rheumatology* / ed. by A. Adebajo. 4th ed. Blackwell, 2010. P. 148–155.
12. Watts R., Scott D.G.I., Mukhtyar C. Vasculitis in Clinical Practice. Springer, 2010.

Rational Pharmacotherapy of ANCA-Associated Systemic Vasculitis

A.L. Chudinov¹, I.B. Belyayeva, DM, Prof.², V.I. Mazurov, DM, Prof.², O.V. Inamova, PhD¹

¹ Clinical Rheumatological Hospital № 25, Saint-Petersburg

² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University

Contact person: Anton Leonidovich Chudinov, anton-chudinov@mail.ru

The article deals with the classification, clinical manifestations and diagnostic criteria of ANCA-associated systemic vasculitis. Provided modern methods of immunological and morphological diagnosis of diseases of this group. Particular attention is paid to the possibilities of pathogenetic therapy with glucocorticosteroids and immunosuppressors, as well as to the methods of intensification of treatment using different options of pulse therapy, extracorporeal methods and genetic engineering of biological agents. Analyzed the errors of therapy.

Key words: ANCA-associated systemic vasculitis, immunological and morphological diagnosis, glucocorticosteroids, immunosuppressors, methods of intensification of therapy

Первый национальный
конгресс с международным участием

ЛАБРИН²⁰₁₉

Лабораторные технологии в репродуктивной медицине
и неонатологии: от науки к практике

22–23 апреля 2019 года, Москва

Организаторы:



ФГБУ «НМИЦ АГП
им. академика
В.И. Кулакова»
Министерства
здравоохранения РФ



АНО ДПО
«Институт
лабораторной
медицины»



Министерство
здравоохранения
Российской
Федерации



Департамент
здравоохранения
города Москвы



Российское
общество
акушеров-
гинекологов



Российское
общество
неонатологов

Ключевые темы

- Клинические аспекты диагностики отдельных состояний
- Клиническая микробиология
- Молекулярно-генетические исследования
- Инфекционный контроль
- Общеклинические, биохимические и гемостазиологические исследования
- Иммунологические исследования
- Патоморфологические исследования (цитология, гистология)
- Генетика человека, пренатальный скрининг
- Биобанкинг
- Разработка и внедрение инноваций в лабораторной службе
- Клеточные технологии
- Химико-токсикологические исследования и лекарственный мониторинг
- Управление качеством лабораторий

Контакты:

по поводу участия обращайтесь

САВЕЛЬЕВА АЛИСА

Тел. +7 (495) 646-01-55, доб. 222

Моб. +7 929 908-40-77

E-mail: info@labrin.pro

www.labrin.pro



Комплексный подход к лечению остеоартрита. Открываем новые возможности

Остеоартрит – одно из наиболее распространенных заболеваний суставов, которым страдают лица среднего и старшего возраста. Ранняя диагностика и комплексное лечение позволяют не только остановить прогрессирование заболевания, но и добиться регресса структурных изменений сустава. В рамках Всероссийского конгресса с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2018» 1 ноября 2018 г. состоялось пленарное заседание, на котором директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», профессор, д.м.н. Александр Михайлович ЛИЛА представил современные методы лечения остеоартрита.



Остеоартрит – гетерогенное прогрессирующее воспалительное заболевание, приводящее к потере хряща. По словам А.М. Лилы, на сегодняшний день проблема остеоартрита является крайне актуальной, поскольку отмечается тенденция к увеличению количества таких больных. В последние годы в отношении методов лечения остеоартрита сформировалась новая концепция, в которой подчеркивается необходимость учета как индивидуальных особенностей пациентов (возраста, пола, наследственной предрасположенности, ожирения и т.д.), так и особенностей строения суставного аппарата, которые влияют на развитие заболевания¹. В настоящее время в развитии и прогрессировании остеоартри-

та доказана важная роль хронического низкоинтенсивного (low grade) воспаления. Индукция низкоинтенсивного воспаления в одних случаях может быть обусловлена аномальным биохимическим стрессом (повторные микротравмы, избыточная масса тела, нарушение оси конечности) в нормальной хрящевой ткани. В других – изменением структуры хряща. Речь, в частности, идет о нарушении структуры коллагена, патологии хондроцитов и т.д. Воспалительный процесс в хряще активирует рецепторы хондроцитов. В результате повышается продукция металлопротеаз, вызывающих деградацию хрящевой ткани. Последующий синтез провоспалительных цитокинов и других агентов ассоциируется с субклинической воспалитель-

ной реакцией и усилением патологических процессов. На данный момент времени остеоартрит рассматривают уже как общую недостаточность сустава. Подобно тому как сердечная недостаточность развивается вследствие поражения эндокарда, миокарда или эпикарда, первопричиной недостаточности сустава являются нарушения в суставном хряще, подлежащей кости, синовиальной оболочке и околосуставных мышцах, приводящие в каждом конкретном случае к синдрому, который можно определить как остеоартрит². Это послужило основой для разработки новых подходов к лечению остеоартрита. В 2014 г. эксперты Европейского общества по клиническим и эко-

¹ De Lange-Brokaar B.J., Ioan-Facsinay A., van Osch G.J. et al. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review // Osteoarthritis Cartilage. 2012. Vol. 20. № 12. P. 1484–1499.

² Brandt K.D. Diagnosis and Nonsurgical Management of Osteoarthritis. Professional communications, Inc., 2000.



Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2018»

номическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis – ESCEO) предложили алгоритм лечения остеоартрита, включающий нефармакологические, фармакологические, а при необходимости и хирургические методы. Приоритет был отдан немедикаментозной терапии, при этом особое внимание уделено образованию, а также повышению информированности пациентов о заболевании и методах его лечения. По данным наблюдений, от этого напрямую зависят эффективность терапии и общий прогноз. Крайне важными оказались способности прочитать и понять инструкцию по применению лекарственных препаратов, найти в доступных источниках необходимую информацию и критически оценить ее, следовать рекомендациям врача, интерпретировать график приема лекарственных препаратов и их дозы, заполнять специальные опросники. Среди фармакологических методов лечения основное место отводится симптоматическим препаратам медленного действия (Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis – SYSADOA). Среди SYSADOA следует отметить хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, комбинированные препараты глюкозамина и хондроитина, препараты на основе авокадо и сои, производные антрахинолина, комплексные препараты (Алфлутоп), препараты гиалуроновой кислоты.

Доказательства эффективности структурно-модифицирующих препаратов в лечении больных остеоартритом получены в ряде исследований.

Так, эффективность и безопасность хондроитина сульфата, глюкозамина гидрохлорида и нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) цефекоксиба у пациентов с остеоартритом коленного сустава сравнивали в многоцентровом контролируемом двойном слепом исследовании MOVES. Через три – шесть месяцев SYSADOA и НПВП продемонстрировали сопоставимый эффект в отношении снижения симптомов заболевания³.

Установлено, что глюкозамина сульфат взаимодействует с группой рецепторов CD44 и ингибирует провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB. Применение глюкозамина сульфата способствовало снижению активности воспаления и деградации компонентов хряща.

Согласно результатам исследования эффективности и безопасности неомыляемых соединений авокадо и бобов сои, а также НПВП у больных остеоартритом суставов кистей, комбинированное применение этих двух препаратов приводило к более выраженному снижению воспалительного процесса и боли, чем монотерапия НПВП⁴.

Важным преимуществом симптом-модифицирующих препаратов является способность не только замедлять прогрессирование остеоартрита, но и нормализовать/стабилизировать структурные изменения хрящевой ткани. Так, в одном из исследований

Справка

Основным компонентом комплексного препарата Алфлутоп («Биотехнос», Румыния) является биоактивный концентрат из четырех видов мелкой морской рыбы, который содержит мукополисахариды (хондроитина 4 и 6 сульфат, глюкоуроновую кислоту, дерматансульфат и кератансульфат), аминокислоты, миоинозитолфосфаты, ионы натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка. Препарат обладает хондропротективным (структурно-модифицирующим) и противовоспалительным (симптом-модифицирующим) эффектами, а также регулирует обмен веществ в хрящевой ткани. Положительный опыт применения препарата Алфлутоп в лечении ревматических заболеваний подтвержден в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях. В частности, доказаны его анальгезирующее действие и регенераторная активность при терапии первичного и вторичного остеоартрита различной локализации, спондилеза, хронических артритов. Препарат обладает благоприятным профилем безопасности. Его применение способствует повышению качества жизни пациентов

доказано, что комбинация хондроитина сульфата и глюкозамина замедляла потерю хрящевой ткани⁵. В другом – что длительная терапия кристаллическим глюкозамина сульфатом снижала кумулятивный риск тотального эндопротезирования суставов⁶.

В многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании оценено симптом- и структурно-модифицирующее действие препарата Алфлутоп у больных остеоартри-

³ Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J. et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib // Ann. Rheum. Dis. 2016. Vol. 75. № 1. P. 37–44.

⁴ Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Каишеварова Н.Г. и др. Применение Пиаскледина при остеоартрозе суставов кистей // Фарматека. 2010. № 10. С. 48–55.

⁵ Martel-Pelletier J., Roubille C., Abram F. et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort // Ann. Rheum. Dis. 2015. Vol. 74. № 3. P. 547–556.

⁶ Bruyere O., Pavelka K., Rovati L.C. et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials // Osteoarthritis Cartilage. 2008. Vol. 16. № 2. P. 254–260.



Знание патогенетических особенностей, фенотипов заболевания, механизмов действия и возможных побочных эффектов препаратов – обязательное условие оптимизации лечения

том коленных суставов⁷. Согласно результатам исследования, Алфлутоп уменьшал боль и скованность в суставах, улучшал их функции, замедлял биохимическое и рентгенологическое прогрессирование остеоартрита (сужение суставной щели медиального отдела коленного сустава и рост остеофитов).

В настоящее время в качестве перспективных терапевтических опций рассматривают препараты, которые регулируют метаболизм хрящевой ткани, – метотрексат, статины, ингибиторы фактора некроза опухоли α , ингибиторы интерлейкина 1.

В частности, эффективность метотрексата исследовалась при остеоартрите коленного сустава. В течение шести месяцев препарат применяли в дозе 15 мг и более. Режим применения – один раз в неделю. После окончания курса терапии у пациентов значительно снизилась выраженность болевого синдрома и воспалительные изменения суставов⁸. Результаты мультицентрового рандомизированного плацебоконтролируемого 12-месячного исследования фазы III ($n = 155$, у 50% из них остеоартрит третьей и четвертой

стадии) свидетельствуют, что метотрексат способствовал значительной редукции боли и скованности, улучшению функциональной активности⁹.

В другом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании оценивали эффективность метотрексата при остеоартрите суставов кистей. Согласно полученным результатам, применение метотрексата привело к купированию болевого синдрома, улучшению функциональной активности и уменьшению/купированию синовита¹⁰.

Изучению возможностей генно-инженерных биологических препаратов при остеоартрите также был посвящен ряд работ. Так, в одном из исследований одной группе больных остеоартритом внутрисуставно вводили препарат адалимумаб, другой – гиалуроновую кислоту. Помимо указанных препаратов все пациенты принимали целекоксиб. В группе адалимумаба отмечалось достоверное улучшение по индексу выраженности остеоартрита Университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index – WOMAC)¹¹.

Определенные надежды в отношении повышения эффективности лечения остеоартрита возлагаются на недавно разработанные препараты. Речь, в частности, идет о диацереин-содержащих наночастицах, ингибиторах Wnt-пути, ингибиторах матриксных металлопротеиназ. Так, при экспериментальном остеоартрите у мышей внутрисуставное введение диацереин-содержащих наночастиц приводило к ингибированию воспалительных реакций и препятствовало прогрессированию заболевания. Внутрисуставное введение препарата из группы малых молекул, ингибитора Wnt-пути, больным остеоартритом коленных суставов способствовало редукции боли по WOMAC, улучшению функции суставов и замедлению рентгенографического прогрессирования. Применение у пациентов с остеоартритом коленного и/или тазобедренного суставов ингибитора матриксных металлопротеиназ (ADAMTS-5) ассоциировалось с подавлением деградации хрящевой ткани. В заключение профессор А.М. Лиля подчеркнул, что внедрение новых методов терапии остеоартрита диктует необходимость повышения уровня образования и ответственности врачей. Знание патогенетических особенностей, фенотипов заболевания, механизмов действия и возможных побочных эффектов препаратов – обязательное условие оптимизации лечения. ☺

⁷ Алексеева Л.И., Шаранова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптоматического и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. № 2. С. 174–177.

⁸ Kalunian K.C. Current advances in therapies for osteoarthritis // Curr. Opin. Rheumatol. 2016. Vol. 28. № 3. P. 246–250.

⁹ Kingsbury S.R., Tharmanathan P., Keding A. et al. Significant pain reduction with oral methotrexate in knee osteoarthritis; results from a randomised controlled phase III trial of treatment effectiveness // ACR, 2018 poster 428 // acrabstracts.org/abstract/significant-pain-reduction-with-oral-methotrexate-in-knee-osteoarthritis-results-from-a-randomised-controlled-phase-iii-trial-of-treatment-effectiveness.

¹⁰ Haugen I.K. Hand osteoarthritis: current knowledge and new ideas // Scand. J. Rheumatol. 2016. Vol. 45. Suppl. 28. P. 58–63.

¹¹ Wang J. Efficacy and safety of adalimumab by intra-articular injection for moderate to severe knee osteoarthritis: an open-label randomized controlled trial // J. Int. Med. Res. 2018. Vol. 46. № 1. P. 326–334.



ЕВРАЗИЙСКИЙ ОРТОПЕДИЧЕСКИЙ ФОРУМ

EURASIAN
ORTHOPEDIC
FORUM

28–29 ИЮНЯ 2019

Москва, ЦВК «ЭКСПОЦЕНТР»

eoforum.ru

7 ПРИЧИН ПОСЕТИТЬ ЕВРАЗИЙСКИЙ ОРТОПЕДИЧЕСКИЙ ФОРУМ

1. Более 5000 участников из 80 стран Азии, Европы, Африки, Северной и Южной Америки. Мероприятие посетят врачи, ученые, представители госведомств, производители и дистрибьюторы лекарств и медицинских изделий
2. Научная программа включает дискуссии по 17 секциям, а также ряд мероприятий, таких как II BRICS-SPINE Summit и симпозиум BIOBRIDGE Russia
3. В рамках форума организуется обширная выставка медицинских изделий и оборудования на 3200 м²
4. Деловая программа включает 9 дискуссионных мероприятий, выездное совместное заседание РСПП и ТПП РФ
5. Зона нетворкинга, электронная платформа для поиска потенциальных партнеров
6. Инициативу проведения форума поддержали Министерство здравоохранения РФ, Министерство промышленности и торговли РФ, Министерство труда и социальной защиты РФ, Совет Федерации, Государственная Дума, Торгово-промышленная палата, Российский союз промышленников и предпринимателей, Федеральное медико-биологическое агентство России и Департамент здравоохранения города Москвы
7. Стоимость участия – 2500 р., для клинических ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений – 1000 р.





Новые возможности в терапии остеоартрита. От теории к практике

Рассмотрению современных представлений о патогенезе и клинике остеоартрита, а также способов его терапии был посвящен симпозиум «Новые возможности в терапии остеоартрита. От теории к практике», организованный при поддержке компании «Биотехнос» в рамках Всероссийского конгресса с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2018» (1 ноября 2018 г.). Особое внимание было уделено возможностям препарата Алфлутоп в лечении пациентов с остеоартритом разной локализации и болью в спине.



Профессор, д.м.н.
А.М. Ли́ла

Остеоартрит: современное представление о патогенезе и инновационные методы лечения

Михайлович ЛИЛА, до недавнего времени сохранялся пессимистичный настрой в отношении данной патологии. Заболевание, как правило, диагностировалось уже на продвинутой стадии, ухудшение функционального состояния было неизбежным, равно как и увеличение потребности в хирургическом вмешательстве. Фармакотерапия позволяла контролировать боль, но не предотвращала прогрессирование процесса.

Коренным образом изменить ситуацию удалось благодаря появлению новых данных о патогенезе ОА. В настоящее время уже не вызывает сомнений, что именно хроническое субклиническое (low grade) воспаление – важнейший фактор развития и про-

грессирования заболевания². Поэтому, влияя на воспаление и ассоциированные с ним изменения на ранних стадиях патологического процесса, можно добиться успеха в лечении. Однако достичь разрешения воспаления у таких больных очень сложно из-за нарушения регуляции воспаления – провоспалительные клеточные и гуморальные факторы преобладают над противовоспалительными.

В настоящее время установлена прямая корреляция между признаками воспаления (в частности, синовитом и остейтом), интенсивностью боли и тяжестью структурных нарушений³. Так, вероятность дальнейшего разрушения хрящевой ткани у больных синовитом в три раза выше⁴.

Распространенность остеоартрита (ОА) в мире неуклонно возрастает¹. В частности, по разным данным, в России в 2016 г. таких больных насчитывалось от 11 до 13%.

Как отметил директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР), д.м.н., профессор Александр

¹ Hootman J.M., Helmick C.G. Projections of US prevalence of arthritis and associated activity limitations // Arthritis Rheum. 2006. Vol. 54. № 1. P. 226–229.

² Scanzello C.R. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis // Curr. Opin. Rheumatol. 2017. Vol. 29. № 1. P. 79–85.

³ Hill C.L., Gale D.G., Chaisson C.E. et al. Knee effusions, popliteal cysts, and synovial thickening: association with knee pain in osteoarthritis // J. Rheumatol. 2001. Vol. 28. № 6. P. 1330–1337.

⁴ Ayral X., Pickering E.H., Woodworth T.G. et al. Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis – results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients // Osteoarthritis Cartilage. 2005. Vol. 13. № 5. P. 361–367.



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

«Изменение представлений о заболевании влечет за собой совершенно другие действия», – уточнил профессор А.М. Ли́ла, переходя к рассмотрению современных алгоритмов лечения.

Прежде всего А.М. Ли́ла отметил, что добиться эффекта от патогенетической терапии невозможно без воздействия на факторы риска. Поэтому в программе лечения ОА важное место занимают медикаментозные и немедикаментозные методы коррекции метаболических нарушений, а также повышение двигательной активности.

С целью реализации персонифицированного подхода к терапии эксперты Международного общества по изучению остеоартроза (Osteoarthritis Research Society International – OARSI) выделили несколько форм заболевания в зависимости от локализации процесса (например, только коленные суставы либо коленные суставы плюс тазобедренные плюс суставы кистей рук) и отсутствия/наличия коморбидных заболеваний. «Несомненно, выбор оптимального лекарственного средства требует взвешенного подхода», – подчеркнул докладчик.

Низкоинтенсивное воспаление позволяют корректировать современные препараты, одним из которых является Алфлутоп. Алфлутоп применяется в отечественной ревматологической практике с 1996 г. Препарат имеет солидную доказательную базу в отношении снижения интенсивности воспаления и боли. Особый интерес представляют результаты двух исследований, проведенных L. Olariu и соавт.

В исследовании 2015 г. ученые оценивали влияние Алфлутопа на продукцию цитокинов в условиях *in vitro*. Применение препарата способствовало снижению продукции интерлейкина (IL) 8 на 35%, фактора роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF) – на 56%. Таким образом, был продемонстрирован противовоспалительный эффект, реализующийся через механизмы цитокиновой регуляции⁵. В исследовании 2016 г. изучали пролиферативный потенциал хондроцитов и внеклеточное высвобождение трансформирующего ростового фактора β (Transforming Growth Factor β – TGF- β) – ключевого белка, поддерживающего гомеостаз внеклеточного матрикса⁶. Терапия Алфлутопом способствовала увеличению экспрессии в культуре клеток генов SOX9 (участвуют в дифференцировке и созревании хондроцитов), существенному повышению содержания гиалуронансинтазы 1 (Hyaluronan Synthase 1 – HAS-1) (отвечает за синтез гиалуроново́й кислоты и поддержание агреканазы ADAMTS-4 (ассоциируется с повреждением сустава).

Алфлутоп относится к медленнодействующим противовоспалительным препаратам. Основное действие препаратов этого класса направлено на подавление катаболического воспаления, лежащего в основе прогрессирования ОА.

Алфлутоп показан на ранних стадиях ОА. Такая терапия назначается на длительный период времени.

В многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном специалистами НИИР, продемонстрировано симптом- и структурно-модифицирующее действие Алфлутопа. Препарат снижал рост остеофитов и замедлял прогрессирование субхондрального остеосклероза у больных ОА коленных суставов. Частота ответа на терапию достигала 73%⁷.

К перспективным методам лечения следует отнести ингибиторы ADAMTS-5 или антигранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (Colony Stimulating Factor 2 (Granulocyte-Macrophage) – GM-CSF). Докладчик также отметил, что ингибировать воспалительные реакции способны диацереин-содержащие наночастицы, ингибиторы Wnt-пути, вводимые внутрисуставно.

Одним из активно обсуждаемых методов лечения раннего ОА является обогащенная тромбоцитами плазма. В отношении купирования боли таковая оказалась более эффективной, чем гиалуроновая кислота и плацебо.

В заключение профессор А.М. Ли́ла отметил, что возможности хирургической коррекции патологической биомеханики коленного сустава прежде всего связаны с применением динамических устройств, способных разгружать медиальный отдел сустава от 0 до 30 градусов сгибания, при этом не перегружая латеральный. Это может стать крайне важным мероприятием для уменьшения боли при вальгусных деформациях.

⁵ Olariu L., Dumitriu B., Buse E., Rosoiu N. The 'in vitro' effect of Alflutop® product on some extracellular signaling factors involved in the osteoarthicular pathology inflammation // Academy of Romanian Scientists Annals Series on Biological Sciences Copyright. 2015. Vol. 4. № 2. P. 7–17.

⁶ Olariu L., Pyatigorskaya N., Dumitriu B. et al. 'In vitro' chondro-restitutive capacity of Alflutop® proved on chondrocytes cultures // Romanian Biotechnological Letters. 2016. Vol. 22. № 6. P. 12047–12053.

⁷ Алексеева Л.И., Шаранова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптомо- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. № 2. С. 174–177.



Профессор, д.м.н.
Л.И. Алексеева

**Медикаментозные методы лечения остеоартрита:
от разнообразия к четкой стратегии**

По словам руководителя отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза НИИР, д.м.н., профессора Людмилы Ивановны АЛЕКСЕЕВОЙ, цели фармакотерапии остеоартрита предусматривают уменьшение боли и подавление воспаления, замедление прогрессирования заболевания,

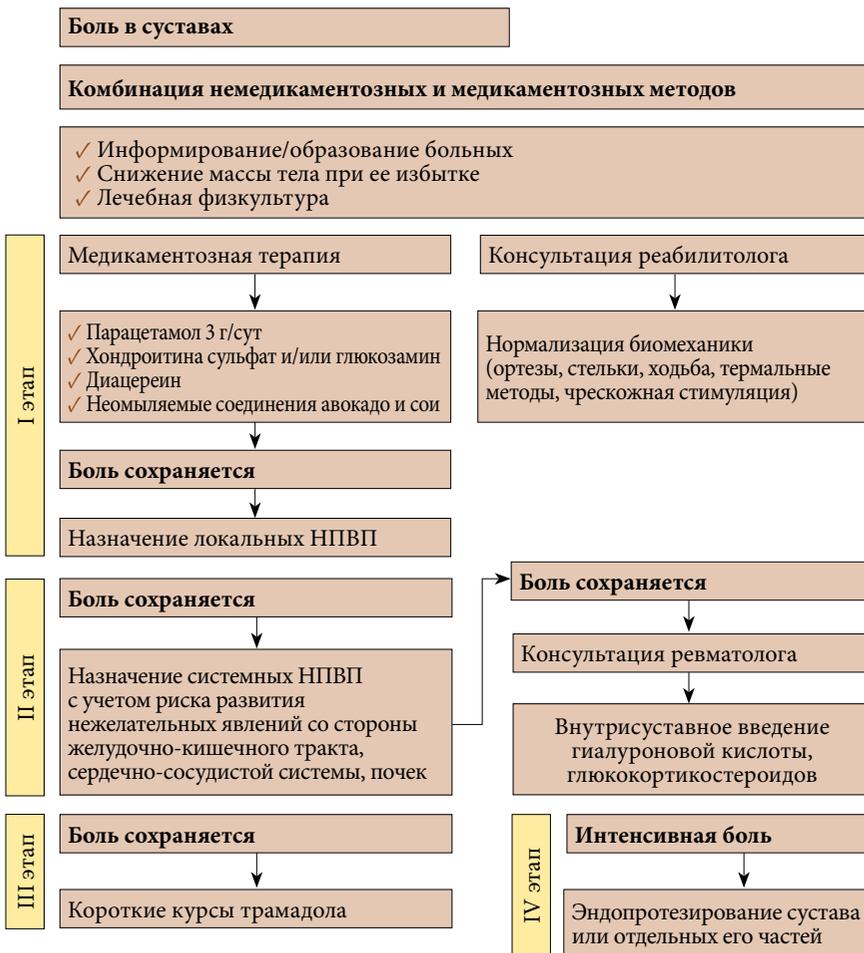
предотвращение деформаций, снижение риска обострений, инвалидизации и улучшение качества жизни больных.

Анализ многочисленных клинических рекомендаций по использованию симптоматических препаратов медленного действия (Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis – SYSADOA) при остеоартрите свидетельствует об их противоречии друг другу⁸. Однако рекомендации по использованию гиалуроновой кислоты различаются еще больше. По мнению докладчика, это во многом связано с гетерогенностью ОА, которая может влиять на эффективность фармакотерапии. Не случайно в последнее время столь большое значение при выборе терапии придается фенотипу заболевания, стадии (структурной или симптоматической), наличию коморбидности, индивидуальным факторам⁹.

Согласно федеральным клиническим рекомендациям 2016 г., алгоритм медикаментозного лечения пациентов с ОА предполагает четыре этапа (рисунок)¹⁰.

На первом этапе при незначительной боли назначается препарат из группы SYSADOA. К таковым в первую очередь относятся препараты, содержащие хондроитина сульфат и глюкозамина сульфат, гиалуроновую кислоту. Если болевой синдром сохраняется, в схему терапии добавляют парацетамол в низких дозах или локальный нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП).

Докладчик подчеркнула, что SYSADOA характеризуются не только медленным (до 8–12 недель) развитием эффекта с выраженным последствием, но и хорошим профилем безопасности.



Алгоритм лечения пациентов с остеоартритом

⁸ Cutolo M., Berenbaum F, Hochberg M. et al. Commentary on recent therapeutic guidelines for osteoarthritis // Semin. Arthritis Rheum. 2015. Vol. 44. № 6. P. 611–617.

⁹ Bierma-Zeinstra S.M., Verhagen A.P. Osteoarthritis subpopulations and implications for clinical trial design // Arthritis Res. Ther. 2011. Vol. 13. № 2. P. 213.

¹⁰ Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации / под ред. А.В. Наумова, Л.И. Алексеевой. М., 2016.



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

Одним из самых известных препаратов этой группы является хондроитина сульфат. Его эффект реализуется через снижение активации транскрипционного фактора NF-κB. Одновременно с этим уменьшается резорбция субхондральной кости, а также замедляется неоангиогенез. Результаты метаанализа, проведенного L. Singh и соавт. (2015), доказали его влияние на ткани сустава и купирование боли¹¹.

Хондроитина 4 сульфат (Х4С) и хондроитина 6 сульфат (Х6С) входят в состав препарата Алфлутоп.

Помимо противовоспалительного и регенерирующего Алфлутоп оказывает симптом-модифицирующее воздействие. Это было продемонстрировано у больных ОА коленных суставов в ходе многоцентрового пла-

цебоконтролируемого рандомизированного исследования⁷. Улучшение функции суставов, достоверное снижение суммарного значения индекса выраженности остеоартрита Университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index – WOMAC) в группе Алфлутопа отмечалось уже во время второго визита и сохранялось в течение всего периода наблюдения.

Оценка эффекта любого препарата в отношении симптомов ОА трудна, поскольку хорошо известен такой феномен, как высокий ответ на плацебо. Однако в группе Алфлутопа на терапию ответили 33 (73%) больных, в группе плацебо – 18 (40%). Различия составили 33% и оказались достоверными при учете результатов

теста хи-квадрат ($p=0,001$) и двустороннего точного теста Фишера ($p=0,002$).

Влияние Алфлутопа на выраженность симптомов ОА подтверждается также уменьшением суточной дозы НПВП. В группе Алфлутопа к концу исследования у 79% пациентов удалось снизить суточную дозу НПВП, у 21% – полностью отменить их прием. В группе плацебо снижение суточной дозы НПВП наблюдалось только в 23% случаев.

В заключение профессор Л.И. Алексеева отметила, что следование четкой стратегии лечения ОА позволит замедлить прогрессирование заболевания, уменьшить боль и функциональные нарушения, а также существенно улучшить качество жизни больных.

Нейроортопедическое обследование в ревматологии: расстановка акцентов

Ассистент кафедры нервных болезней, ведущий специалист Центра лечения боли при кафедре нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н. Игорь Николаевич САМАРЦЕВ сфокусировал свое выступление на дифференциальной диагностике болей в спине и ведении пациентов с болью в спине.

По оценкам экспертов, дорсалгии – одна из наиболее частых причин обращения пациентов за медицинской помощью. Вероятность их возникновения в течение жизни составляет 70%, дебют приходится на возраст от 35 до 55 лет. При этом симптомы, их причины и изменения, выявляемые при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ), плохо коррелируют между собой. В 90% случаев пациенты выздоравливают в течение шести недель, в 2–7% – происходит хронизация болевого синдрома. Среди маркеров хронизации боли выделяют неадекватное отношение к боли

и тяжести своего состояния, необходимость соблюдения постельного режима, сложность выполнения профессиональных обязанностей, депрессию/тревогу/социальную изоляцию.

Боль в спине в зависимости от длительности подразделяют на острую (до одного месяца), подострую (от одного до трех месяцев) и хроническую (более трех месяцев). Кроме того, болевые синдромы классифицируют на алгические – субклинические (слабость и утомляемость мышц поясницы) и клинические (люмбалгия, ишалгия), а также на компрессионные (корешка, конуса, эпиконуса конского хвоста, медулярных артерий либо их сочетание)¹². Источниками боли в спине могут выступать корешок, фасеточный сустав, задняя продольная связка, нервные волокна в диске и мышцы, способные вызывать рефлекторный болевой синдром.

Принципы ведения пациентов с болью в области спины стан-



К.м.н.
И.И. Самарцев

дартны и зависят от ее вида: вертеброгенные алгические синдромы (неспецифическая боль), боль, вызванная серьезной патологией (дебют боли ранее 20 лет или старше 55 лет, постоянная прогрессирующая боль немеханической природы, боль в области грудного отдела позвоночника, использование глюкокортикостероидов (ГСК), абзусное поведение и т.д.) или компрессионные синдромы (радикулопатии).

Основным методом диагностики радикулопатии является тест Ласега. Его чувствительность составляет 91%,

¹¹ Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. Vol. 1. ID CD005614.

¹² Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M. et al. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians // Ann. Intern. Med. 2017. Vol. 166. № 7. P. 514–530.



специфичность – 26%¹³. Для исключения ложноположительных результатов используется модифицированный тест Ласега. В клинической практике также применяются тест Брагарда (чувствительность – 69%, специфичность – 67%), перекрестный тест Ласега (чувствительность – 90%, специфичность – 28%) и симптом локтевого толчка (чувствительность – 71%, специфичность – 32%).

Лечение пациентов с радикулопатией (L2–L4) стратифицировано. Пациентам с интенсивностью боли не более пяти баллов по рейтинговой шкале, без симптомов бессонной ночи и с резко положительными симптомами Ласега назначают фармакотерапию первой линии – ацеклофенак 100 мг два раза в день в течение десяти дней, Алфлутоп 1,0 мл в/м один раз в день в течение 20 дней с повторением курса через шесть месяцев.

Пациентам с радикулопатией и болевым синдромом высокой интенсивности, с симптомом бессонной ночи и резко положительными симптомами Ласега показана вторая линия фармакотерапии – ацеклофенак 100 мг два раза в день в течение десяти дней, Алфлутоп 1,0 мл в/м один раз в день в течение 20 дней и повторение курса через шесть месяцев, Тебантин/прегабалин по схеме, внутривенные инфузии ГКС и локально, эпидуральная блокада ГКС.

Почему среди SYSADOA предпочтение отдается Алфлутопу? Состав Алфлутопа соответствует составу суставного гиалинового хряща человека. Анионовый заряд и соотношение «Х4С/Х6С» обеспечивают большее сходство с гиалуриновой кислотой и высокую биоактивность. «Алфлутоп следует рассматривать прежде всего как препарат, влияющий на неспецифическое воспаление», – уточнил докладчик. Противовоспалительное действие Алфлутопа обусловлено снижением продукции IL-6 (на 16%) и IL-8 (на 35%), ингибированием активации

VEGF (на 56%), снижением избыточного содержания внутриклеточного пероксида аниона (на 32%) и пероксида водорода (на 52%)¹⁴.

Третья линия лечения пациентов с радикулопатией – оперативное вмешательство. Помимо сдавления спинного мозга показаниями к таковому считаются болевой синдром и двигательные нарушения. В первом случае речь, в частности, идет о сохранении болевого синдрома более одного месяца на фоне активной терапии, боли высокой интенсивности в покое, невыносимой при нагрузке, которая купируется только трамadolом, а также клаудикации (нейрогенная перемежающаяся хромота). Во втором – о парезах четырехглавой мышцы и тыльных сгибателей стопы. Синдром грушевидной мышцы – еще один вид болевого синдрома, который обусловлен повышенным тонусом грушевидной мышцы, что вызывает сдавление седалищного нерва. Патология встречается довольно редко – в 5% случаев.

Для диагностики используются два теста. Один проводится в положении лежа (сгибание, аддукция, внутренняя ротация бедра), его чувствительность составляет 78%, специфичность – 80%. Второй – в положении сидя (поворот стопы), его специфичность составляет 52%, чувствительность – 90%. Положительные результаты двух тестов дают основание поставить диагноз «синдром грушевидной мышцы». Для уточнения диагноза применяются дополнительные методы обследования.

При синдроме грушевидной мышцы назначают ацеклофенак 100 мг два раза в день, толперизон 150 мг три раза в день в течение 21 дня, Алфлутоп 1,0 мл в/м один раз в день в течение 20 дней с последующим повторением курса через шесть месяцев.

У пациентов с нейрогенной перемежающейся хромотой боль, как правило, усиливается при ходьбе. Выделяют три типа заболевания:

центральный стеноз, стеноз латерального кармана, фораминальный стеноз. В настоящее время общепринятые диагностические критерии патологии отсутствуют. Кроме того, нет четкой корреляции между клиническими проявлениями и степенью сужения канала. Так, у 50% пациентов при имеющемся по данным МРТ стенозе отмечается стабильное течение заболевания, у 25% – улучшение, у 25% – ухудшение.

Каковы клинические признаки нейрогенной перемежающейся хромоты? Прежде всего это разная дистанция ходьбы, улучшение состояния в положении наклона вперед или сидя, наиболее удобная поза в положении лежа – поза «обезьяны». Могут также отмечаться парестезии, боли в ногах в ночное время.

Основная причина возникновения боли у этих пациентов – двухуровневая компрессия сосудов и корешков. Когда сдавливаются не только корешки, но и сосуды, питающие спинной мозг, увеличивается ликворное давление. Особое значение придается специфическому нейровоспалению (IL-1 β), распространению провоспалительных цитокинов из фасеточных суставов в желтую связку и спинномозговой канал.

Первая линия терапии предполагает применение ацеклофенака 100 мг два раза в день, Алфлутопа 1,0 мл в/м один раз в день с проведением повторного курса через шесть месяцев, Тебантина/прегабалина, проведение эпидуральной блокады ГКС. Если комплексное медикаментозное лечение не способствует купированию нейропатической боли, показано оперативное вмешательство.

Для диагностики фасеточного синдрома предложено использовать следующие критерии: боль не усиливается при кашле, чихании, натужности, выпрямлении из положения флексии, разгибании с ротацией, гиперэкстензии, при этом боль уменьшается при сгибании (чувствитель-

¹³ Van der Windt D.A., Simons E., Riphagen I.I. et al. Physical examination for lumbar radiculopathy due to disc herniation in patients with low-back pain // Cochrane Database Syst. Rev. 2010. Vol. 2. ID CD007431.

¹⁴ Олару Л., Димитриу Б., Эне Д.М. и др. Изменение in vitro механизмов остеоартрита с помощью препарата Алфлутоп // Академия румынских ученых. Вестник биологических наук. 2017. Т. 6. № 1. С. 82–99.



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

ность – 96%, специфичность – 65%)¹⁵. Другими критериями считаются возраст более 65 лет (специфичность – 85%), уменьшение боли в положении лежа (чувствительность – 94%), отсутствие централизации боли (чувствительность – 96%), а также положительный тест квадратной мышцы (чувствительность – 70%, специфичность – 86%).

В качестве первой линии терапии назначают ацеклофенак 100 мг один раз в день длительно, Алфлутоп 1,0 мл в/м один раз в день в течение 20 дней, повторение курса через шесть месяцев. В качестве второй линии применяются локальные инъекции ГКС.

Установлено, что после первого приступа боли в спине вероят-

ность повторного увеличивается на 38–84%.

Насколько эффективны в отношении профилактики рецидивов реабилитационные мероприятия?

Согласно результатам финского исследования, в котором оценивалась эффективность реабилитационных программ у больных с фасеточным синдромом (n = 126), в течение двух лет рецидив заболевания отмечался в 11% случаев. Необходимо отметить, что участники исследования были разделены на три группы: мультидисциплинарной реабилитационной групповой программы в стационаре (два-три занятия в неделю, три недели по пять дней и по шесть часов), мультидисциплинарной реабилита-

ционной индивидуальной программы в стационаре с физиотерапевтом (два-три занятия в неделю длительностью один час, 12 недель), самостоятельных занятий в соответствии с рекомендациями. Группу контроля составили 50 участников.

Улучшение качества жизни и снижение физических проявлений по шкале Роланда – Морриса наблюдались у пациентов, занимавшихся по реабилитационной программе в группе, а также с физиотерапевтом. Между группой контроля и группой пациентов, занимавшихся самостоятельно по программе реабилитации, различий не выявлено. Различия по трудопотерям (в днях) между исследуемыми группами отсутствовали.

Дифференциальная диагностика суставного синдрома. Фокус на раннем остеоартрите

Доцент кафедры терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (СЗГМУ), к.м.н. Евгений Александрович ТРОФИМОВ начал свое выступление с представления результатов анализа причин дефектов оказания клинической медицинской помощи. Данный анализ был проведен в 2018 г. специалистами СЗГМУ. Так, среди причин лидировали недостаточно внимательное отношение к пациентам, отсутствие информированного согласия на лечение и недостаточная профессиональная компетентность. В качестве последней, как правило, указывали на отсутствие осмотра или поверхностный осмотр. Между тем от результатов объективного осмотра во многом зависит правильная постановка диагноза и, как следствие, эффективность лечения.

Как показывает клиническая практика, у большинства пациентов остеоартрит – это всегда диагноз-исключение. Необходимо дифференцировать ОА

от значительного количества патологий, в том числе от воспалительных артропатий, синдрома дисплазии соединительной ткани. При этом совсем не обязательно проводить генетическое исследование. Так, предположить диагноз «синдром дисплазии соединительной ткани» позволяют пять критериев оценки степени подвижности суставов (шкала Бейтона): пассивное тыльное сгибание мизинца кисти более 90 градусов, пассивное прижатие одного пальца кисти к сгибателям предплечья, переразгибание в коленном суставе более 10 градусов, переразгибание в локтевом суставе более 10 градусов, касание пола ладонями при сгибании туловища вперед. Данные пациенты нуждаются в нефармакологических методах коррекции.

В настоящее время в качестве предиктора формирования недифференцированного или раннего ОА рассматривается артралгия. Определен ряд признаков, которые следует принимать во внимание у пациентов с артралгиями в отсутствие клинических проявлений артрита или других оче-



К.м.н.
Е.А. Трофимов

видных причин артралгии. Прежде всего – длительная утренняя скованность суставов (более 60 минут). При обследовании – невозможность сжать руку в кулак, положительный тест поперечного сжатия¹⁶.

«Сегодня артралгии, особенно при ОА на ранней стадии, – это то, что имеет какой-то морфологический субстрат, что можно выявить с помощью МРТ. Мы видим структурные изменения, определенное свечение при синовите, теносиновите. Это признаки воспаления, которое требует активного лечения», – уточнил Е.А. Трофимов. Однако клинические проявления всегда находятся в приоритете.

¹⁵ Revel M., Poiraudou S., Auleley G.R. et al. Capacity of the clinical picture to characterize low back pain relieved by facet joint anesthesia. Proposed criteria to identify patients with painful facet joints // Spine (Phila Pa 1976). 1998. Vol. 23. № 18. P. 1972–1976.

¹⁶ Burgers L.E., Siljehult F., Ten Brinck R.M. et al. Validation of the EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis // Rheumatology (Oxford). 2017. Vol. 56. № 12. P. 2123–2128.



Динамика значений WOMAC и выраженности боли по ВАШ в разных группах терапии, мм

Группа терапии	Индекс WOMAC			Выраженность боли по ВАШ в покое/при движении		
	исходно	через 6 месяцев	через 12 месяцев	исходно	через 6 месяцев	через 12 месяцев
Эторикоксиб (n=20)	1005,89±69,69	862,07±76,91	816,74±73,81	34,3±5,3/53,8±6,1	25,7±3,9/42,7±3,8	24,6±4,1/40,3±3,9
Алфлутоп (n=22)	1020,39±63,41	881,52±59,41	627,33±48,72	31,4±7,1/52,1±5,2	29,2±5,3/49,4±3,6	18,7±4,2/31,5±3,8
Гиалуронат натрия (n=21)	1024,44±64,06	871,20±43,76	732,56±64,21	33,9±5,8/54,0±4,4	27,6±4,3/46,5±4,1	21,1±3,9/36,4±3,6

Согласно результатам исследования в условиях *in vitro*, в зависимости от влияния на биосинтез суставного хряща 13 НПВП условно были разделены на три группы: препараты с хондронегативным действием (индометацин, ибупрофен, нимесулид, напроксен), препараты с хондронейтральным действием (пироксикам, аспирин) и препараты с хондропротективным действием (ацеклофенак, мелоксикам, кетопрофен)^{17, 18}. В то же время экспериментальные данные свидетельствуют о нейтральном влиянии диклофенака на метаболизм гиалинового хряща¹⁹. Ацеклофенак и мелоксикам повышали синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты при среднетяжелом ОА. Эффект данных препаратов носил дозозависимый характер. При этом ацеклофенак превосходил по эффективности мелоксикам. Влияние ацеклофенака на метаболизм гиалинового хряща при ОА заключается²⁰:

- в селективном ингибировании циклооксигеназы 2;
- стимулировании синтеза протеогликанов, гликозаминогликанов, гиалуроновой кислоты;
- подавлении стимулируемой IL-1 продукции металлопротеиназ;
- индуцировании активности антагониста рецептора IL-1;
- подавлении экспрессии IL-6 хондроцитами;
- снижении продукции оксида азота хондроцитами;
- ингибировании синтеза IL-1β и фактора некроза опухоли α в культуре синовиоцитов;
- торможении апоптоза хондроцитов.

«Тем не менее известно, что длительное назначение НПВП, в большей степени ингибиторов циклооксигеназы 2, негативно или нейтрально влияет на хрящ», – констатировал докладчик.

Установлено, что SOX9 является транскрипционным фактором, необходимым для дифференциации хондроцитов, роста хряща и образования межклеточного матрикса. Существует прямая зависимость между объемом этого фактора и образованием коллагена 2-го типа, а также агрегата внеклеточного матрикса²¹.

При ОА количество SOX9 снижается, что коррелирует с уменьшением содержания коллагена 2-го типа и агрегата внеклеточного матрикса и в конечном итоге сопротивления хряща разрушению. Применение Алфлутопа способствует повышению экспрессии SOX9 на 58%⁶.

Специалистами кафедры терапии и ревматологии СЗГМУ было проведено исследование эффективности разных вариантов терапии раннего ОА. В нем приняли участие пациенты довольно молодого возраста (44–46±4,5 года), с нормальным индексом массы тела (23–25,1±2,1 кг/м²), сопоставимой интенсивностью боли по WOMAC (1005–1024±6,4 мм) и по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (50–54±4,4 мм). Всех больных разделили на три группы: первая (n=20) получала эторикоксиб, вторая (n=22) – Алфлутоп, третья (n=21) – гиалуронат натрия. Через 12 месяцев значимое снижение суммарного значения WOMAC и выраженности боли при движении по ВАШ отмечалось во

всех трех группах, более выраженное – в группе Алфлутопа (627,33±48,72 и 31,5±3,8 мм) (таблица).

Для оценки влияния терапии на структурные изменения в суставах всем участникам исследования проведена МРТ с картированием хряща. Анализ протонной плотности хрящевой ткани подтвердил наличие хондродегенеративного процесса, наиболее выраженного в группе пациентов, получавших лечение НПВП. Завершая выступление, Е.А. Трофимов подчеркнул, что при назначении лечения больным ОА следует учитывать и профиль безопасности препаратов. Хорошая переносимость хондропротекторов третьего поколения, представителем которых является Алфлутоп, наряду с эффективностью дает основание рассматривать их в качестве базисных препаратов при раннем ОА.

Заключение

В связи с появлением новых данных о патогенезе ОА не вызывает сомнений необходимость применения медленнодействующих противовоспалительных препаратов, представителем которых является Алфлутоп. Алфлутоп обладает достоверным хондропротективным и противовоспалительным действием, анальгезирующим эффектом и регенераторной активностью. Как следствие, его применение расширяет функциональные возможности пациентов и улучшает качество их жизни.

Препарат Алфлутоп может применяться в практике ревматологов, неврологов, терапевтов, ортопедов. ☉

¹⁷ Dingle J.T. The effects of NSAID on the matrix of human articular cartilages // Z. Rheumatol. 1999. Vol. 58. № 3. P. 125–129.

¹⁸ Бадюкин В.В. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на метаболизм суставного хряща // РМЖ. 2013. № 32. С. 1657–1661.

¹⁹ Blot L., Marcellis A., Devogelaer J.P., Manicourt D.H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage // Br. J. Pharmacol. 2000. Vol. 131. № 7. P. 1413–1421.

²⁰ Бадюкин В.В. Ацеклофенак (Аэртал) в терапии заболеваний суставов и позвоночника // РМЖ. 2006. № 25. С. 1800–1804.

²¹ Dunn S.L., Soul J., Anand S. et al. Gene expression changes in damaged osteoarthritic cartilage identify a signature of non-chondrogenic and mechanical responses // Osteoarthritis Cartilage. 2016. Vol. 24. № 8. P. 1431–1440.

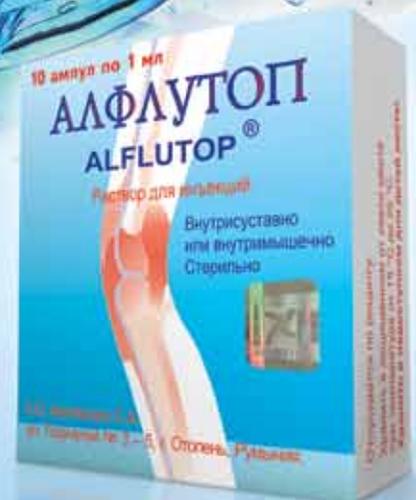


АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



- 💧 Достоверное уменьшение боли
- 💧 Улучшение функции суставов
- 💧 Достоверное повышение уровня гиалуроновой кислоты в суставной щели
- 💧 Уменьшение деградации матрикса суставного хряща*



РУ ПН01210/01



BIOTENHOS
115432, Москва,
пр-т Андропова,
д. 18, корп. 6
8-800-333-24-71
www.alflutop.ru

* Л.И. Алексеева, Е.П. Шарапова, Е.А. Таскина, Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамединова, Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Л.Н. Денисов. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(2): 174-177. DOI:10.14412/1995-4484-2014-174-177

На правах рекламы

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



Какую помощь ждут терапевты от ревматологов

В рамках ежегодной научно-практической конференции «Ревматические и аутовоспалительные заболевания», организованной ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва, 6 декабря 2018 г.), особое внимание было уделено методам, позволяющим оптимизировать работу терапевтов, проводить быструю клиническую диагностику и определять пациентов, которым требуется помощь специалистов. Данные вопросы стали ключевыми в выступлении известного ученого-интерниста, директора терапевтической клиники и заведующего кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», руководителя РОО «Амбулаторный врач», заслуженного деятеля науки РФ, д.м.н., профессора Аркадия Львовича ВЕРТКИНА.



По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, с 2000 г. в мире отмечается тенденция к увеличению распространенности хронически неинфекционных заболеваний. В структуре смертности от таковых преобладают сердечно-сосудистые патологии, злокачественные новообразования, хронические бронхолегочные заболевания и сахарный диабет. Болезни суставов и позвоночника отсутствуют в вышеприведенном перечне, однако они ассоциируются со значительным снижением качества жизни пациентов, ограничением подвижности и инвалидизацией. Кроме того, патология опорно-двигательного аппарата является неизбежным спутником старения. Так, каждый седьмой пациент старше 40 лет, обращающийся за амбулаторной помощью, жалуется на боль в суставах.

В настоящее время порядок оказания медицинской помощи претерпел существенные изменения. Главной фигурой первичного звена системы здравоохранения стал терапевт, врач общей практики.

Для решения кадрового вопроса на этой ступени привлекают лиц, недавно окончивших медицинские вузы, – без интер-

натуры, ординатуры. Как следствие, в их профессиональной деятельности нередко возникают трудности, что объясняется не только дефицитом времени при проведении приема, но и нехваткой опыта.

Что главное при проведении амбулаторного осмотра? Правильно поставить диагноз. Исходя из этого назначается обследование, лечение, ведется наблюдение за состоянием пациента, решается вопрос о необходимости направления его к узкому специалисту. Именно поэтому в основу разработанной программы «Терапевт нашего времени» легли два метода – М.П. Кончаловского и М.В. Яновского. Настоящий профессионал должен уметь поставить диагноз без стетоскопа.

В определенной степени популяризатором технологии быстрой диагностики стал Дж. Белл, профессор Эдинбургского университета, чьим учеником был Артур Конан Дойл. Он заставлял учеников по внешнему виду устанавливать, что это за человек, откуда прибыл и какова причина его заболевания. Дж. Белл говорил: «Вы видите все, но не даете себе труда поразмыслить над тем, что вы видите!»

Метод «в двери» стал одним из четырех, применяемых для постановки диагноза в рамках реализации разработанной программы. Уже при первом взгляде на пациента можно отвергнуть или предположить наличие тех или иных заболеваний. Что нужно учитывать? Прежде всего пол и возраст.

Если говорить о ревматических заболеваниях, то ревматологи могли бы помочь терапевтам, составив структуру ревматологических заболеваний в зависимости от половозрастных характеристик.

Для диагностики немаловажно оценить конституцию пациента. В частности,

при очень низкой массе тела можно заподозрить наличие онкологического заболевания, хронической обструктивной болезни легких. Большая масса тела может свидетельствовать о метаболическом синдроме, легочном сердце. Необходимо также учитывать социальный фактор – у мигрантов, наркоманов, маломобильных граждан причины обращения за медицинской помощью различаются.

Разумеется, для постановки диагноза указанных выше данных недостаточно. Необходимо провести осмотр пациента, назначить простые, но обязательные исследования.

Кроме того, терапевт должен владеть информацией о наиболее распространенных заболеваниях, которые чаще всего ассоциируются с высокими показателями инвалидизации и смертности. Если в отношении наиболее распространенных заболеваний будет составлен алгоритм действий, отведенных на прием пациента 12–15 минут будет достаточно.

В распоряжении терапевта должен находиться список основных лекарственных препаратов, официально рекомендованных для лечения конкретного заболевания.

«Для улучшения функции суставов, уменьшения боли и дегенерации хряща в перечень лекарственных опций включены препараты группы хондропротекторов, например Алфлутоп. Этих препаратов достаточно для терапевта», – уточнил докладчик.

Если диагноз сложный или лечение неэффективно, терапевт должен направить больного к специалисту. ☺

Второй национальный междисциплинарный конгресс
с международным участием

Физическая и реабилитационная медицина в педиатрии: традиции и инновации

www.nasdr.ru

06.04

—

07.04

Москва

2019

детские
реабилитологи
национальная
ассоциация

Место проведения:

гостиница "Холидей Инн Сокольники",
г. Москва, ул. Русаковская, д. 24



Актуальность комплексного подхода к лечению пациентов с остеоартритом

Остеоартрит занимает лидирующие позиции среди причин инвалидизации пациентов с ревматическими заболеваниями. Широкая распространенность патологии и высокий риск инвалидизации определяют необходимость профилактики ее развития, повышения эффективности лечения и проведения реабилитационных мероприятий. В рамках ежегодной научно-практической конференции «Ревматические и аутовоспалительные заболевания» 6 декабря 2018 г. состоялся сателлитный симпозиум компании «Биотехнос», в котором приняли участие ведущие специалисты в области ревматологии и травматологии. Участники симпозиума обсудили актуальные вопросы лечения остеоартрита, перспективы применения современных комплексных препаратов и методы медицинской реабилитации.



Профессор, д.м.н.
В.И. Мазуров

В начале своего выступления заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (Санкт-Петербург), вице-президент Ассоциации ревматологов России, главный терапевт Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга и главный рев-

Остеоартрит и сопутствующая патология. Фокус на пациента

матолог Ленинградской области, член-корреспондент Российской академии наук, д.м.н., профессор Вадим Иванович МАЗУРОВ отметил, что остеоартрит по-прежнему относится к наиболее распространенным заболеваниям суставов. Патология является ведущей причиной нетрудоспособности. По прогнозам специалистов, к 2030 г. она станет одной из основных причин инвалидности в общей популяции.

В настоящее время выделяют несколько фенотипов остеоартрита, которые различаются патогенетическими механизмами и клиническими проявлениями:

- метаболический;
- посттравматический;
- генетический;
- микрокристаллический;
- остеопоротический;
- возраст-ассоциированный;

- связанный с врожденной патологией;
- связанный с сахарным диабетом (СД).

В настоящее время остеоартрит принято рассматривать как коморбидное заболевание. Так, наиболее часто оно сочетается с болезнями системы кровообращения – 47,6–54,4% случаев, из них на ишемическую болезнь сердца (ИБС) приходится от 3,3 до 5,8% случаев. Неоваскулярная коморбидность встречается у 21,8–28,6% пациентов. Распространенность болезни почек и артериальной гипертензии (АГ) достигает 5,5–5,8%, СД – 12,2–15,0%¹.

Кроме того, наличие остеоартрита ассоциируется с повышением риска смерти. Так, A. Mendy и соавт. установили, что остеоартрит ассоциировался с уве-

¹ Lentz T.A., Marlow N.M., Beneciuk J.M. et al. Comorbidity subgroups among medicare beneficiaries seeking health care for musculoskeletal pain // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2018.



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

личением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (относительный риск (ОР) 1,43 (1,32; 1,64)), СД (ОР 2,04 (1,87; 2,23)) и болезни почек (ОР 1,14 (1,04; 1,25)). Дебют остеоартрита коленных суставов до 40 лет повышал риск летального исхода от любых неинфекционных причин (ОР 1,53 (1,43; 1,65))².

Анализ результатов рандомизированных клинических исследований позволил выделить основные факторы риска смерти у пациентов с остеоартритом³:

- ✓ тяжесть остеоартрита;
- ✓ пожилой возраст;
- ✓ наличие сопутствующих заболеваний.

Далее докладчик привел статистические данные о показателях смертности (на 100 тыс. человек) в Российской Федерации на январь – май 2018 г. по основным классам заболеваний. На первом месте в структуре смертности стоят болезни системы кровообращения – 65%. Важность представленных данных объясняется тем, что в популяции пациентов с остеоартритом распространенность последних достаточно высока. Среди причин смерти от болезней органов дыхания (четвертое место в структуре смертности) лидируют пневмонии. У пациентов с остеоартритом сохраняется высокий риск развития пневмонии, в том числе внебольничной, с учетом коморбидных состояний. Так, почти каждый пятый пациент с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы умирает в 30-дневный срок после перенесенной внебольничной

пневмонии. До 20% пациентов с внебольничной пневмонией – это больные СД^{4, 5}.

Согласно современным рекомендациям, комплексное лечение больных остеоартритом включает немедикаментозные и медикаментозные методы.

К немедикаментозным методам лечения прежде всего стоит отнести снижение массы тела. Установлено, что ожирение является одним из факторов риска возникновения и прогрессирования остеоартрита. Снижение массы тела на 4% приводит к уменьшению болевого синдрома на 25%⁶. Среди принципов рационального питания для снижения массы тела при ожирении следует выделить следующие:

- ✓ увеличение количества пищи с высоким содержанием воды;
- ✓ оптимизация жиров и снижение углеводов;
- ✓ достаточное количество пищевых волокон и микронутриентов.

Важным компонентом в борьбе с лишним весом является физическая активность. По мнению экспертов, пациентам с ожирением необходимы ежедневные аэробные нагрузки средней интенсивности не менее 60 минут. При индексе массы тела (ИМТ) от 27,0 до 29,9 кг/м² и наличии заболеваний, ассоциированных с ожирением, а также при ИМТ > 30,0 кг/м² больным назначают орлистат, сибутрамин, лираглутид. В случае тяжелых форм ожирения применяют методы бариатрической хирургии. У больных ожирением бариатрическая хирургия приводит

к ремиссии СД, снижению не только массы тела, но и выраженности сопутствующих заболеваний.

Важнейшей составляющей медикаментозного лечения остеоартрита являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Последние принято классифицировать в зависимости от селективности к двум изоформам циклооксигеназы (ЦОГ) – ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

Однако терапия НПВП характеризуется высоким риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (развитие НПВП-гастро- и энтеропатий), сердечно-сосудистой системы. Кроме того, были накоплены клинические данные о тромбоемболических осложнениях при приеме НПВП.

В связи с этим эксперты Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов ужесточили требования к информированию пациентов о побочных эффектах такой терапии. В частности, было предписано внести в инструкции рецептурных и безрецептурных НПВП следующую информацию:

- риск острого коронарного события/инсульта повышается с первой недели приема препаратов;
- высокие дозы повышают риск нежелательных реакций;
- тромбоемболические осложнения характерны и для коксибов, и для неселективных НПВП (нНПВП);
- сердечно-сосудистые осложнения развиваются как у пациентов с сердечно-сосудис-

² Mendy A., Park J., Vieira E.R. Osteoarthritis and risk of mortality in the USA: a population-based cohort study // Int. J. Epidemiol. 2018. Vol. 47. № 6. P. 1821–1829.

³ Hochberg M.C. Mortality in osteoarthritis // Clin. Exp. Rheumatol. 2008. Vol. 26. № 5. Suppl. 51. P. S120–124.

⁴ Yang Y., Xu F., Shi L.Y. et al. Efficacy and significance of various scores for pneumonia severity in the management of patients with community-acquired pneumonia in China // Chin. Med. J. (Engl.). 2012. Vol. 125. № 4. P. 639–645.

⁵ Luna C.M., Palma I., Niederman M.S. et al. The impact of age and comorbidities on the mortality of patients of different age groups admitted with community-acquired pneumonia // Ann. Am. Thorac. Soc. 2016. Vol. 13. № 9. P. 1519–1526.

⁶ Berry P.A., Jones S.W., Cicuttini F.M. et al. Temporal relationship between serum adipokines, biomarkers of bone and cartilage turnover, and cartilage volume loss in a population with clinical knee osteoarthritis // Arthritis Rheum. 2011. Vol. 63. № 3. P. 700–707.

Ревматология



Ежегодная научно-практическая конференция «Ревматические и аутовоспалительные заболевания»

тыми заболеваниями, так и у здоровых лиц;

- высокий риск смерти на фоне приема НПВП у пациентов после инфаркта миокарда сохраняется в течение года;
- риск развития сердечной недостаточности (СН) при приеме НПВП увеличивается.

Высокие дозы и продолжительное лечение НПВП могут вызывать нефрит, особенно в группах пациентов с заболеваниями почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями, СД и хронической сердечной недостаточностью.

Для лечения этой группы больных также используют диацереин, производное антрахинолина, диацилированное производное реина. Диацереин, метаболизируясь до активного метаболита – реина, ингибирует активность интерлейкина (IL) 1, который играет важную роль в развитии воспаления и деградации хряща при остеоартрите.

При лечении пациентов с остеоартритом также применяют симптоматические препараты медленного действия (Symptomatic Slow-Active Drug in Osteoarthritis – SYSADOA). К таким препаратам относится Алфлутоп.

Алфлутоп препятствует деградации матрикса хряща. Он снижает уровень катаболизма в матриксе за счет снижения экспрессии протеаз, ответственных за каскад деградации ядерного белка агрекана (ADAMTS-4), матриксных металлопротеиназ 13 и 3, которые участвуют в прогрессировании костных изменений и поражений.

Доказано, что Алфлутоп уменьшает уровень свободных радикалов за счет повышения энзиматической активности каталазы. Кроме того, препарат активирует биосинтез структурных белков внеклеточного матрикса, увеличивая уровень

трансформирующего фактора роста β – одного из ключевых цитокинов редукции локального воспалительного процесса.

Структурно-модифицирующий эффект Алфлутопа при остеоартрите коленных суставов доказан в двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании. На фоне применения препарата отмечалось уменьшение деградации матрикса суставного хряща и замедление прогрессирования ОА⁷.

Таким образом, результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют рекомендовать Алфлутоп в качестве стартового препарата группы хондропротекторов для комплексного лечения первичного и вторичного остеоартрита различной локализации (гонартроза, коксартроза, артроза мелких суставов), а также остеохондроза, спондилеза.



Профессор, д.м.н.
А.Ю. Кочиш

Как отметил заместитель директора по научной и учебной работе ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России (Санкт-Петербург) (РНИИТО им. Р.Р. Вредена), д.м.н., профессор

Взгляд травматолога-ортопеда на современные возможности лечения пациентов с остеоартритом

Александр Юрьевич КОЧИШ, при лечении пациентов с остеоартритом ревматология и травматология-ортопедия признаются смежными специальностями. Так, по мере прогрессирования заболевания пациент сначала находится под наблюдением ревматологов, затем – хирургов и травматологов-ортопедов.

В настоящее время в России патология костно-мышечной системы занимает четвертое место в структуре заболеваемости. Таковая выявляется у 10,63% населения. Из 15 млн пациентов 3,5 млн страдают остеоартритом. Чаще всего при остеоартрите поражаются коленные и тазобедренные суставы, что приводит к функцио-

нальным нарушениям и, как следствие, снижению качества жизни больных.

Лечение пациентов с остеоартритом зависит от стадии заболевания. При остеоартрите первой и второй стадии помощь больным оказывают ревматологи, четвертой стадии – травматологи-ортопеды. На этой стадии проводят не только противовоспалительную терапию (НПВП, опиоиды), но и внутрисуставные инъекции, остеотомию, эндопротезирование, артродезирование.

Согласно рекомендациям экспертов Международного общества по изучению остеоартроза (Osteoarthritis Research Society International – OARSI), целями консервативного лечения должны быть:

⁷ Алексеева Л.И., Шарипова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 – оценка структурно-модифицирующего действия препарата // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. № 2. С. 174–177.



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

Тактика выбора НПВП у пациентов с рисками развития побочных эффектов

Риск развития побочных эффектов	Описание	Терапия
<i>Со стороны желудочно-кишечного тракта</i>		
Низкий	Факторы риска отсутствуют	Любые НПВП
Умеренный	Пожилой возраст Язвенная болезнь (редкие рецидивы) Инфицированность <i>Helicobacter pylori</i> Прием стероидных гормонов Курение и прием алкоголя	сНПВП нНПВП + ИПП
Высокий	Сочетание двух и более факторов риска Язвенный анамнез (частые рецидивы, осложненные кровотечением и/или перфорацией) Прием антиагрегантов и/или антикоагулянтов	сНПВП + ИПП
<i>Со стороны сердечно-сосудистой системы</i>		
Низкий	Факторы риска отсутствуют или SCORE < 1%	нНПВП + ИПП сНПВП
Умеренный	SCORE 1–4% Компенсированная АГ и СН Неосложненная ИБС	сНПВП + низкие дозы ацетилсалициловой кислоты нНПВП + ИПП + низкие дозы ацетилсалициловой кислоты
Высокий	SCORE ≥ 5% Осложненное течение ИБС (в анамнезе инфаркт миокарда, операции на сердце (аортокоронарное шунтирование, эндоваскулярное стентирование и др.)) Ишемический инсульт	НПВП не рекомендованы

Примечание. SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) – шкала риска смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы, сНПВП – селективный НПВП, ИПП – ингибитор протонной помпы.

- уменьшение боли;
- замедление прогрессирования заболевания за счет предотвращения дегенерации суставного хряща;
- улучшение качества жизни за счет увеличения объема движений суставов;
- предупреждение развития деформаций и инвалидизации;
- уменьшение побочных эффектов фармакотерапии и обострений сопутствующих заболеваний.

На решение о проведении оперативного лечения прежде всего влияет степень выраженности болевого синдрома. Оперативное вмешательство может быть показано даже при остеоартрите второй стадии, если болевой синдром характеризуется как тяжелый. В то же время в некоторых случаях даже на последней стадии заболевания удается

купировать болевой синдром с помощью фармакологических методов, что особенно важно у пациентов преклонного возраста.

Болевой синдром представляет собой серьезную клиническую проблему. По данным наблюдений, проведенных специалистами РНИИТО им. Р.Р. Вредена, выраженность болевого синдрома у больных остеоартритом варьируется до и после эндопротезирования. До эндопротезирования тазобедренного сустава высокие баллы по визуальной аналоговой шкале (7–10 баллов) отмечены практически у половины пациентов (46%). Через три месяца после операции достаточно выраженный болевой синдром (5–10 баллов) сохраняется у 19% больных.

В 2016 г. состоялся междисциплинарный экспертный совет

по вопросу купирования болевого синдрома у пациентов до и после эндопротезирования крупных суставов. 17 российских экспертов, среди которых были ревматологи, терапевты, невропатологи, анестезиологи-реаниматологи, специалисты по реабилитации и травматологи-ортопеды занимались разработкой резолюции в отношении тактики борьбы с болью. В частности, в резолюции представлена схема, облегчающая выбор оптимального препарата из группы НПВП в зависимости от степени риска развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта или сердечно-сосудистой системы (таблица)⁸.

К новым интервенционным направлениям в терапии болевого синдрома при остеоартрите следует отнести селективные

Ревматология

⁸ Согласованная резолюция форума экспертов по проблеме лечения болевого синдрома у пациентов с остеоартритом до и после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава // Травматология и ортопедия России. 2016. Т. 22. № 3. С. 146–148.



Ежегодная научно-практическая конференция «Ревматические и аутовоспалительные заболевания»

Традиционно при лечении остеоартрита используют малые хирургические манипуляции, такие как внутрисуставные инъекции. Для внутрисуставных инъекций, как правило, применяют глюкокортикостероиды (во «влажный» сустав), препараты гиалуроновой кислоты (в «сухой» сустав), препараты комплексного патогенетического действия (Алфлутоп)

околосуставные блокады нервных окончаний в области пораженных суставов, а на следующем этапе – радиочастотную абляцию (криодеструкцию) нервных окончаний в области пораженных суставов. Выполняется нейромодуляция – подавление путей передачи болевых импульсов посредством интраспинального введения опиоидов либо электронейростимуляции. Современные методы терапии, направленные на купирование болевого синдрома, позволяющие повысить качество жизни, отсрочить эндопротезирование.

Традиционно в лечении больных остеоартритом используют малые хирургические манипуляции, такие как внутрисуставные инъекции. Для внутрисуставных инъекций, как правило, используют глюкокортикостероиды (ГКС) (во «влажный» сустав), препараты гиалуроновой кислоты (в «сухой» сустав), препараты комплексного патогенетического действия (Алфлутоп). В последнее время все чаще используют обогащенную тромбоцитами плазму (PRP) или стромально-васкулярную фракцию жировой ткани (SVF).

Показаниями для внутрисуставного введения ГКС являются:

- ✓ значительная выраженность воспалительного процесса с наличием синовита («влажный» сустав);
- ✓ неэффективность или неспособность других средств сни-

зить выраженность воспалительного процесса.

С целью замены и восполнения дефицита синовиальной жидкости разработаны так называемые протезы синовиальной жидкости – препараты гиалуроновой кислоты. Их вводят внутрь суставной капсулы для снижения трения, повышения амортизации и улучшения подвижности в суставе. Данная терапия также оказывает структурно-модифицирующий эффект на хрящ.

В настоящее время существует несколько видов препаратов гиалуроновой кислоты. Они различаются молекулярной массой, источником гиалуроновой кислоты и наличием перекрестных связей в молекулах. По мнению докладчика, для достижения наилучшей стимуляции биосинтеза новых молекул эндогенной гиалуроновой кислоты молекулярная масса препарата должна составлять от 500 тыс. до 4 млн нанодальтон. Источником гиалуроновой кислоты не должны служить ткани животного происхождения, что позволит избежать побочных эффектов. Предпочтительно отсутствие перекрестных связей за счет «мостиковых» молекул, чтобы избежать эффекта инородного тела в полости сустава и отрицательного воздействия на суставной хрящ. Патогенетическая терапия позволяет снизить активность заболевания и препятствует деструкции суставов. Среди препаратов

комплексного воздействия можно выделить биоактивный препарат Алфлутоп, который производится с использованием современных биологических технологий из четырех видов мелкой морской рыбы. Препарат оказывает анальгетический, противовоспалительный и хондропротективный эффекты.

Состав Алфлутопа сходен с матриксом гиалинового хряща человека и содержит глюкозаминогликаны (хондроитин-4 сульфат, хондроитин-6 сульфат, дерматансульфат, кератансульфат), глюкуроновую кислоту, глицерофосфолипидные соединения, миоинозитолфосфаты, аминокислоты и соли натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка. Многие из указанных веществ входят в структуру протеогликана. Известно, что протеогликановая недостаточность – одно из звеньев патогенеза остеоартрита.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют также об антиоксидантной активности Алфлутопа.

Проведено клиническое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности препарата Алфлутоп при остеоартрите коленного сустава. В нем приняли участие 90 больных с остеоартритом коленного сустава второй и третьей стадии. Больных разделили на группы. Пациентам основной группы назначили внутримышечные инъекции Алфлутопа 1,0 мл, курсами по 20 дней с шестимесячным интервалом в течение двух лет, группы сравнения – инъекции плацебо по той же схеме и ибупрофен 600–1200 мг/сут. В основной группе по сравнению с группой сравнения отмечена положительная динамика показателей интенсивности боли и функциональной недостаточности, оцениваемых с помощью индекса выраженности остеоартрита Университетов Западного Онтарио и МакМастера. Результаты исследования продемонстрировали, что препарат



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

Алфлутоп уменьшает выраженность болевого синдрома в коленном суставе при остеоартрите, снижает потребность в НПВП, увеличивает объем движений в коленном суставе, а также замедляет рентгенологическое прогрессирование заболевания. На фоне терапии препаратом Алфлутоп снижается скорость деградации суставного матрикса. Препарат обладает благоприятным профилем безопасности.

Профессор А.Ю. Кочиш отметил, что эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов при остеоартрите второй – четвертой стадии в настоящее время не имеет альтернативы, в частности – в отношении купирования боли. Однако это справедливо не для всех пациентов. Поэтому отсрочка эндопротезирования на несколько лет или месяцев является важной задачей, особенно у молодых пациентов.

Ее решению может способствовать только эффективная комплексная консервативная терапия. Она должна включать НПВП с хорошим профилем безопасности и доказанной эффективностью, внутрисуставные инъекции препаратов гиалуроновой кислоты и препаратов с комплексным патогенетическим действием (Алфлутоп), корригирующие околоуставные остеомииты (по показаниям).

Комплексный подход к лечению остеоартрита. Открываем новые возможности

Директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», д.м.н., профессор Александр Михайлович ЛИЛА отметил, что большинство пациентов с остеоартритом начинают лечение только тогда, когда уже наступила органическая недостаточность. На этом этапе упущена возможность репарации тканей сустава, что осложняет дальнейшее лечение. Поэтому снижать выраженность симптомов и замедлять прогрессирование патологии необходимо уже на ранней стадии заболевания.

С позиции современных представлений, в патогенезе остеоартрита доминирующую роль играет хроническое низкоинтенсивное воспаление (low grade). Гиперпродукция провоспалительных цитокинов в конечном итоге приводит к повреждению и деградации хрящевой ткани.

По мнению ряда авторов, остеоартрит можно рассматривать как общую недостаточность сустава. Недостаточность сустава возникает вследствие первичных нарушений в суставном хряще, подлежащей кости, синовиальной оболочке и околоуставных мышцах⁹. «Развитие остеоартрита – цепь событий, которые в ко-

нечном итоге приводят к органической недостаточности», – уточнил выступающий.

В рекомендациях OARSI 2014 г. сделана попытка выделить формы остеоартрита в зависимости от субтипа поражения суставов. Так, разграничивают формы остеоартрита с поражением только коленных суставов и мультисуставным поражением (коленные суставы плюс тазобедренные суставы плюс суставы кистей). Кроме того, при определении формы заболевания следует учитывать наличие/отсутствие коморбидных состояний, а также степень коморбидного риска (высокий, умеренный)¹⁰.

В качестве возможных признаков подтипов остеоартрита можно рассматривать:

- локализацию поражений и количество пораженных суставов – локализованный или генерализованный остеоартрит;
- выраженность морфологических изменений – гипертрофический или атрофический;
- наличие или отсутствие воспаления;
- наличие или отсутствие хондрокальциноза или отложения основных кристаллов фосфата кальция;
- скорость прогрессирования;



Профессор, д.м.н.
А.М. Ли́ла

- наличие или отсутствие очевидной причины заболевания (первичный или вторичный остеоартрит).

Эксперты Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита в 2014 г. опубликовали рекомендации по лечению остеоартрита, в которых представлены варианты терапии и их последовательность. Особое внимание при формировании схем лечения было уделено снижению выраженности болевого синдрома. Согласно данным опросов, в России пациенты с остеоартритом не удовлетворены эффективностью обезболивающей терапии.

У некоторых больных даже после тотального эндопротезирования сустава не удается достичь купирования боли. Установлено, что 15% пациентов испытывают сильную

⁹ Brandt K.D. Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis. Professional communications, Inc., 2000.

¹⁰ McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. Response to letter to the editor entitled «Comments on 'OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis'» // Osteoarthritis Cartilage. 2014. Vol. 22. № 6. P. 890–891.



Ежегодная научно-практическая конференция «Ревматические и аутовоспалительные заболевания»

боль через три-четыре года после операции¹¹.

Среди факторов риска, приводящих к послеоперационной боли, – выраженная предоперационная боль, поражение других отделов скелета, острая послеоперационная боль, перегрузка эндопротеза и наличие коморбидных состояний.

В связи с этим возникает вопрос о периоперационной реабилитации. На этом этапе рекомендована терапия структурно-модифицирующими препаратами. Наибольшая доказательная база собрана в отношении глюкозамина сульфата, который блокирует гиперпродукцию матриксной металлопротеиназы, обеспечивает защиту суставного хряща и замедляет прогрессирование заболевания.

В последние годы появились данные, подтверждающие многоплановую биологическую активность препарата Алфлутоп на молекулярном, генетическом и клеточном уровнях. В исследованиях на клеточных линиях установлено, что на фоне терапии препаратом Алфлутоп увеличивается экспрессия генов семейства SOX9 (принимают участие в дифференцировке и пролиферации хондроцитов), а также содержание фермента

НАS1. Кроме того, препарат способствует поддержанию гомеостаза матрикса хряща¹².

Биологическая активность Алфлутопа обуславливает его симптом- и структурно-модифицирующее воздействие.

Докладчик подчеркнул необходимость комплексного подхода к лечению больных остеоартритом. Оно должно включать нефармакологические, фармакологические и хирургические методы. Прежде всего пациенты с остеоартритом должны получать локальные препараты, снижающие выраженность болевого синдрома. Согласно рекомендациям экспертов Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) и OARSI, высоким уровнем доказательности в отношении уменьшения боли обладают препараты, содержащие НПВП.

Другим современным методом лечения остеоартрита является PRP-терапия. На ее фоне уменьшается выраженность боли и увеличивается подвижность сустава. На сегодняшний день результаты исследований эффективности и безопасности этого метода лечения достаточно противоречивы. Однако данные клинической практики под-

тверждают положительный эффект PRP-терапии.

К современным методам лечения также следует отнести кинезиотейпирование. Кинезиотейп – эластичная лента из хлопка на клейкой основе. Кинезиотейпирование применяют для профилактики и лечения травм опорно-двигательного и связочно-сухожильного аппарата. При воспалительном фенотипе остеоартрита коленного сустава среди перспективных фармакологических методов можно отметить использование противовоспалительных препаратов, в частности метотрексата. Ингибировать воспалительные реакции также способны диациреин-содержащие наночастицы, ингибиторы Wnt-пути (при внутрисуставном введении). К перспективным методам лечения также следует отнести ингибиторы ADAMTS-5 или антигранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор (Colony Stimulating Factor 2 (Granulocyte-Macrophage) – GM-CSF).

Подводя итог выступления, профессор А.М. Лиля отметил, что подход к лечению остеоартрита должен быть рациональным и учитывать патогенетические особенности, а также фенотип заболевания.



К.м.н.
М.Л. Сухарева

Медицинская реабилитация: перспективы в ревматологии

Несмотря на достижения современной науки, создание таргетных противовоспалительных препаратов, фармакологические методы терапии не всегда приводят к ремиссии заболевания.

«Лечение должно быть системным и включать как фармакологические, так и нефармакологические методы», – пояснила заведующая отделением физиотерапии и ре-

абилитации ФБГНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», к.м.н. Марина Леонидовна СУХАРЕВА.

Стратегия лечения остеоартрита предполагает купирование боли, сохранение (улучшение) функциональной активности больных и предотвращение структурных повреждений суставов¹³.

Нередко пациентам с ревматическими заболеваниями требуется ре-

¹¹ Wylde V, Hewlett S, Learmonth I.D., Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants // Pain. 2011. Vol. 152. № 3. P. 566–572.

¹² Olariu L, Pyatigorskaya N, Dumitriu B. et al. 'In vitro' chondro-restitutive capacity of Alflutop® proved on chondrocytes cultures // Romanian Biotechnological Letters. 2016. Vol. 22. № 6. P. 12047–12053.

¹³ Алексеева Л.И., Шаранова Е.П., Кашеварова Н.Г., Пьяных С.Е. Новые возможности в терапии остеоартроза // Справочник поликлинического врача. 2015. № 6–8. С. 4–7.



Сателлитный симпозиум компании «Биотехнос»

абилитация. Методы медицинской реабилитации отражены в европейских, международных и федеральных рекомендациях.

На основании приказа Минздрава России от 29.12.2012 № 1705 «О порядке организации медицинской реабилитации» создана трехэтапная система медицинской реабилитации. На первом этапе помощь больным оказывается в отделениях реабилитации и интенсивной терапии медицинских организаций по профилю основного заболевания. Вторым этапом осуществляется в стационарных условиях (реабилитационных центрах, отделениях реабилитации), третий этап – в амбулаторных условиях (в отделениях реабилитации: физиотерапии, лечебной физкультуры (ЛФК), рефлексотерапии и др.).

Однако клиническая практика свидетельствует о необходимости применения методов медицинской реабилитации уже на ранней стадии остеоартрита. При прогрессировании патологии реабилитацию продолжают уже в условиях стационара, а в случаях, когда консервативное лечение не помогает, проводят операцию и послеоперационную реабилитацию.

Основными принципами реабилитации при остеоартрите являются:

- приоритетность первичных целей (боль, воспаление, восстановление тонуса скелетных мышц и двигательных реакций, контрактуры, снижение потребности в обезболивающих и НПВП, качество жизни больного);
- одновременное воздействие на суставы, прилегающие группы мышц, биомеханику в целом;
- сочетание с любой медикаментозной терапией;
- воздействие на другие органы и системы с учетом коморбидных состояний;
- составление персонализированных программ реабилитации с учетом показаний и противопоказаний.

На сегодняшний день применяется широкий спектр методов реабилитации. При этом не все из них обладают хорошей доказательной базой. В национальные и международные клинические рекомендации по лечению остеоартрита включены такие методы, как двигательная реабилитация (ЛФК, аэробика, аквааэробика и др.), ортезирование, физиотерапия (тепло/холод-терапия, ультразвуковая терапия, электростимуляция, чрескожная электронейростимуляция (ЧЭНС)), рефлексотерапия, массаж, мануальная терапия. Кроме того, обязательным компонентом программы реабилитации признаны образовательно-обучающие программы и коррекция (снижение) массы тела. Как было отмечено ранее, стратегия лечения прежде всего подразумевает купирование болевого синдрома. Боль может иметь разные причины и характер.

Для купирования боли используют нефармакологические методы с хорошей доказательной базой. Среди них акупунктура, электромагнитная терапия, лазерная терапия (низкоинтенсивная), мануальная терапия и мобилизация.

Двигательная реабилитация – часть общей концепции улучшения качества жизни. При этом важной задачей является повышение комплаентности пациента, его мотивации к продолжению физической активности. К методам двигательной реабилитации относятся общая лечебная физкультура, аэробика, растяжки. По данным исследований, во время физических тренировок скелетные мышцы секретируют сотни пептидов, протеинов и других молекул, которые обладают аутокринным, паракринным и эндокринным эффектами. Белки миокины, вырабатываемые скелетными мышцами, воздействуют на обмен углеводов и жировую ткань, в том числе висцеральную, которая является причиной системного хронического низкоинтенсивного воспаления¹⁴. Доказан

также противовоспалительный эффект IL-6, который активирует экспрессию противовоспалительных медиаторов в макрофагах при физической активности¹⁵.

Двигательная реабилитация направлена на восстановление тонуса скелетных мышц и двигательных реакций. ЛФК показана всем пациентам с остеоартритом. Нагрузка определяется по реабилитационному статусу больного с учетом коморбидных состояний. Другим видом двигательной реабилитации является механотерапия. Она назначается в зависимости от выраженности боли, наличия воспалительного процесса, функциональной недостаточности и с учетом противопоказаний. Механотерапия – это выполнение различных физических упражнений на аппаратах, разработанных для улучшения подвижности суставов и мышц. Ее подразделяют на пассивную, пассивно-активную и активную. Пассивное воздействие показано пациентам с выраженным воспалительным процессом, резистентной болью, ограничениями подвижности сустава. Пассивно-активные манипуляции назначают при умеренно выраженном воспалительном процессе, персистирующей боли, ограничениях подвижности в суставе. Активные виды механотерапии применяют при остеоартрите в стадии затухающего обострения. В последнее время набирает популярность так называемая гибридная терапия – сочетание механотерапии и электростимуляции верхних и нижних конечностей.

Задачами ортезирования являются защита и разгрузка суставов, коррекция анатомических осей, уменьшение боли и воспаления за счет создания контролируемого покоя, а также замедление развития контрактур, нестабильности или деформации суставов. Эксперты EULAR для уменьшения боли в запястно-пястном суставе при остеоартрите рекомендуют носить ортезы длительно.

¹⁴ Pedersen B.K., Akerström T.C., Nielsen A.R., Fischer C.P. Role of myokines in exercise and metabolism // J. Appl. Physiol. 1985. 2007. Vol. 103. № 3. P. 1093–1098.

¹⁵ Goh J., Niksirat N., Campbell K.L. et al. Exercise training and immune crosstalk in breast cancer microenvironment: exploring the paradigms of exercise-induced immune modulation and exercise-induced myokines // Am. J. Transl. Res. 2014. Vol. 6. № 5. P. 422–438.

Ежегодная научно-практическая конференция
«Ревматические и аутовоспалительные заболевания»

Основные физиотерапевтические методы, используемые при остеоартрите, – криотерапия, низкоинтенсивная и высокоинтенсивная лазеротерапия, ультразвуковая терапия и ультрафонофорез с лекарственными препаратами. Сегодня популярным методом, не включенным в рекомендации, считается ударно-волновая терапия. Этот метод позиционируется как альтернатива хирургическому вмешательству.

Электромагнитную терапию у пациентов использовать не рекомендуется, поскольку при ее проведении происходит локальное нагревание ткани, что неблагоприятно при синовитах и воспалительных процессах.

Еще один физиотерапевтический метод реабилитации – электростимуляция. Основные цели электростимуляции – облегчение боли, восстановление тонуса скелетных мышц и двигательных реакций. Выделяют несколько типов электростимуляции – ЧЭНС, СМТ-терапия (синусоидальные модулированные токи), динамическая электронейростимуляция, транскраниальная электростимуляция. Криоэлектронейростимуляция (КЭНС) объединяет в себе криотерапию, ЧЭНС и электромышечную стимуляцию. Результаты исследования эффективности КЭНС у больных остеоартритом коленного сустава с выраженной болью свидетельствуют о достоверном уменьшении боли и улучшении функции коленного сустава при ее применении.

Среди основных методов рефлексотерапии, использующихся при остеоартрите, можно выделить инва-

зивные и неинвазивные. К первым относятся акупунктура, фармакопунктура, электроакупунктура и др., ко вторым – прижигание, лазеропунктура, электропунктура, КВЧ-пунктура (крайне высокочастотная). Фармакопунктура объединяет в себе традиционное медикаментозное воздействие и иглорефлексотерапию (точечные инъекции лекарственных препаратов). При введении лекарственных препаратов малыми дозами в точки акупунктуры достигается двойной эффект – стимуляция точек и фармакотерапия.

При остеоартрите используют два вида препаратов – быстродействующие симптом-модифицирующие (НПВП, ГКС, анальгетики) и SYSADOA.

В реабилитационной практике широко применяется препарат Алфлутоп, обладающий хондропротективным, противовоспалительным и анальгетическим действием. Состав препарата соответствует составу суставного гиалинового хряща. В настоящее время опубликовано множество работ, подтверждающих эффективность и безопасность препарата Алфлутоп в лечении больных остеоартритом.

Докладчик привела данные исследования эффективности фармакопунктуры Алфлутопом. В исследование вошли 59 больных остеоартритом коленного сустава, средний возраст составил $60,4 \pm 14,6$ года. Пациентов разделили на группы. В первой группе получали Алфлутоп методом фармакопунктуры, во второй – «сухая игла», в третьей – 0,9%-ный раствор натрия хлорида методом фармако-

пунктуры. Эффективность лечения оценивали по результатам ультразвукового исследования, данным опросников, а также по результатам прохождения лечебно-диагностического комплекса.

Установлено, что в группе Алфлутопа достоверно уменьшилась выраженность болевого синдрома и улучшились показатели функции суставов. Положительный результат терапии сохранялся в течение шести месяцев с незначительными ухудшениями.

Эрготерапия носит адаптивный и обучающий характер и показана пациентам с остеоартритом, которые испытывают сложности с самообслуживанием, работой и отдыхом¹⁶.

Одной из ключевых целей медицинской реабилитации больных остеоартритом является снижение избыточной массы тела. Поэтому в начале реабилитационной работы с каждым пациентом необходимо оценивать ИМТ и в зависимости от результатов разрабатывать схему снижения массы тела.

В заключение М.Л. Сухарева отметила, что на сегодняшний день к актуальным проблемам реабилитации пациентов с ревматическими заболеваниями следует отнести отсутствие единого подхода к проведению таких мероприятий, достаточного количества объектов здравоохранения с необходимой инфраструктурой и кадровыми ресурсами для оказания данных медицинских услуг. Кроме того, нет единой системы маршрутизации пациентов, пролеченных в стационаре. Решение этих проблем позволит оптимизировать реабилитацию ревматических больных.

ции хрящевой ткани. Алфлутоп характеризуется благоприятным профилем безопасности. Кроме того, он не взаимодействует с другими препаратами.

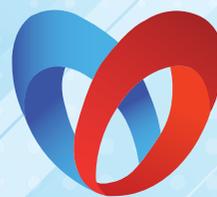
Алфлутоп может быть рекомендован в качестве стартового хондропротектора в ревматологической, травматологической и ортопедической практике. ☺

Заключение

Препарат Алфлутоп компании «Биотехнос» (Румыния) – оригинальный инъекционный хондропротектор на основе биоактивного концентрата из четырех видов мелкой морской рыбы, который содержит

мукополисахариды (хондроитин сульфат), аминокислоты, пептиды, ионы натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка. Препарат обладает хондропротективным и противовоспалительным эффектами, препятствует дегра-

¹⁶ Kjeker I. Occupational therapy-based and evidence-supported recommendations for assessment and exercises in hand osteoarthritis // Scand. J. Occup. Ther. 2011. Vol. 18. № 4. P. 265–281.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2019

24–26 СЕНТЯБРЯ 2019 ГОДА | ЕКАТЕРИНБУРГ

ЭКСПО-БУЛЬВАР, Д. 2
(МЕЖДУНАРОДНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЕКАТЕРИНБУРГ-ЭКСПО»)

www.scardio.ru



Точки опоры в принятии решения о назначении генно-инженерных биологических препаратов пациентам с псориатическим артритом

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое системное воспалительное заболевание, приводящее к потере трудоспособности и ухудшению качества жизни пациентов. Современные цели лечения предусматривают не только длительное сохранение эффекта терапии, но и достижение ремиссии. Значительно расширить возможности терапии ПсА, особенно при тяжелых стадиях, позволяет применение инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Именно поэтому на симпозиуме компании «Новартис», организованном 6 декабря 2018 г. в рамках научно-практической конференции «Ревматические и аутовоспалительные заболевания», посвященной 60-летию ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», центральными стали вопросы эффективности, безопасности и экономической целесообразности использования разных ГИБП у пациентов с диагнозом ПсА. В частности, эксперты представили данные об эффективности и безопасности, экономических преимуществах ингибитора интерлейкина 17А – секукинумаба, а также поделились опытом его применения в реальной клинической практике.



Профессор, д.м.н.
А.М. Ли́ла

Открывая симпозиум, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР), д.м.н., профессор Александр Михайлович ЛИЛА отметил, что от назначенной терапии нередко

Проблема выбора и необходимость принятия решений: инновации или консерватизм

зависит не только прогноз заболевания, но и жизнь пациента. Для определения максимально эффективной терапии лечащему врачу необходимо поставить точный диагноз, а дифференциальная диагностика в ревматологической практике может быть крайне затруднительна. Медицина не стоит на месте, и с внедрением новых эффективных решений и технологий расходы на здравоохранение возрастают. В то же время основная задача, которая сегодня стоит перед мировыми организаторами здравоохранения, – обеспечить максимальный доступ к современным и эффективным методам диагностики и терапии¹.

Пациентам с ревматическими заболеваниями требуется длительное лечение, в том числе дорогостоящими генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). В России в связи с недостаточным финансированием около половины пациентов не получают необходимую терапию ГИБП. Остро также стоит вопрос недостатка кадров – врачей-ревматологов². «При невозможности сразу обратиться к врачу нет и речи о ранней диагностике и лечении. В то же время позднее начало терапии генно-инженерными биологическими препаратами, как правило, связано с недостаточной эффективностью, развитием побочных эффектов», – отметил А.М. Ли́ла.

¹ Садовничий В.А., Григорьева Н.С., Чубарова Т.В. От традиций к инновациям. Реформы здравоохранения в современном мире. М.: Экономика, 2012.

² Ли́ла А.М., Древалёв Р.О., Шипицын В.В. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации // Современная ревматология. 2018. Т. 12. № 3. С. 112–119.



Сателлитный симпозиум компании «Новартис»

При выборе конкретного ГИБП для пациента с диагнозом «псориатический артрит» (ПсА) следует ориентироваться на административные, финансовые и клинические аспекты. Это оценка прямых и непрямых затрат, эффективности и безопасности конкретного препарата. Так, при терапии ПсА очень важно не только купировать симптомы, но и оценивать рентгенологическое прогрессирование.

Далее А.М. Лиля отметил, что ингибитор интерлейкина (ИЛ) 17А секукинумаб «отвечает всем указанным требованиям».

Секукинумаб, блокируя ключевой цитокин развития энтезитов – ИЛ-17А, препятствует развитию воспаления, боли, потере функции и костному повреждению (прогрессированию структурных изменений^{3, 4}).

Кроме того, секукинумаб обладает благоприятным профилем безопасности, а наиболее часто встречающимися нежелательными явлениями на фоне терапии секукинумабом являются инфекции верхних дыхательных путей (назофарингит, ринит)⁵⁻⁷.

Помимо высокой клинической эффективности терапия секуки-

нумабом ассоциировалась с наименьшими расходами. Доказана экономическая целесообразность применения секукинумаба в лечении биологически наивных пациентов с ПсА, которым секукинумаб назначали в дозе 150 мг.

В заключение профессор А.М. Лиля подчеркнул, что ГИБП – высокоэффективный метод терапии. Однако не следует забывать, что использование таких опций требует высокого уровня профессионализма от врачей. Только в этом случае лечение может оказать нужный эффект и быть безопасным.

Структурные изменения при артритах как фактор принятия решения о тактике ведения пациентов

Заведующая лабораторией диагностики и инновационных методов лечения псориатического артрита НИИР, д.м.н. Татьяна Викторовна КОРОТАЕВА отметила, что согласно критериям CASPAR (CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis), помимо признаков воспалительного заболевания суставов (артрита, спондилита, энтезита), а также других характерных симптомов одним из важнейших диагностических критериев ПсА являются структурные повреждения (признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний на рентгенограммах кистей и стоп)⁸.

Выступающая подробно остановилась на формах клинического течения псориатического артрита, а также характерных признаках каждой из них. Важной особенностью данной патологии является то, что при ПсА поражаются разные структуры костно-суставного аппарата. Каждая форма ПсА имеет свои рентгенологические особенности. Благодаря рентгенографии есть возможность не только подтвердить диагноз псориатического артрита, но, что еще более важно, оценить динамику прогрессирования заболевания.

При выборе терапии необходимо учитывать активность и локализацию воспалительного процесса, степень структурных



Д.м.н.
Т.В. Коротаева

повреждений. Например, эрозии костной ткани являются основанием для интенсификации терапии, а вовлечение позвоночника – добавления к базисной противовоспалительной терапии современных таргетных лекарственных средств.

³ Strand V, Mease P, Gossec L. et al. Secukinumab improves patient-reported outcomes in subjects with active psoriatic arthritis: results from a randomised phase III trial (FUTURE 1) // Ann. Rheum. Dis. 2017. Vol. 76. № 1. P. 203–207.

⁴ Bissonnette R., Luger T., Thaçi D. et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study) // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2018. Vol. 32. № 9. P. 1507–1514.

⁵ Karle A., Spindeldreher S., Kolbinger F. et al. Secukinumab, a novel anti-IL-17A antibody, shows low immunogenicity potential in human in vitro assays comparable to other marketed biotherapeutics with low clinical immunogenicity // MAbs. 2016. Vol. 8. № 3. P. 536–550.

⁶ Kammüller M., Tsai T.F., Griffiths C.E. et al. Inhibition of IL-17A by secukinumab shows no evidence of increased Mycobacterium tuberculosis infections // Clin. Transl. Immunology. 2017. Vol. 6. № 8. P. e152.

⁷ Reich K., Sullivan J., Arenberger P. et al. Effect of secukinumab on the clinical activity and disease burden of nail psoriasis: 32-week results from the randomized placebo-controlled TRANSFIGURE trial // Br. J. Dermatol. 2018 [Epub ahead of print].

⁸ Taylor W., Gladman D., Helliwell P. et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study // Arthritis Rheum. 2006. Vol. 54. № 8. P. 2665–2673.



Ежегодная научно-практическая конференция «Ревматические и аутовоспалительные заболевания»

Баланс эффективности и безопасности – ключ к выбору ГИБП

Свое второе выступление д.м.н. Т.В. Коротаева посвятила вопросам эффективности и безопасности ГИБП. «В настоящее время спектр лекарственных средств для лечения ревматических заболеваний достаточно широкий. Это и синтетические базисные противовоспалительные препараты, и таргетные препараты, и нестероидные противовоспалительные препараты, и глюкокортикостероиды, и генно-инженерные биологические препараты», – отметила Т.В. Коротаева.

При выборе препарата для конкретного пациента необходимо руководствоваться соотношением риска и пользы. Установлено, что терапия ГИБП и некоторыми таргетными синтетическими препаратами связана с риском реактивации или развития туберкулеза.

Ингибирование фактора некроза опухоли (ФНО) α может вызывать осложнения вирусной инфекции *Varicella zoster*⁹, нейтропению, оппортунистические инфекции¹⁰.

Среди ГИБП наиболее благоприятный профиль безопасности с точки зрения риска развития инфекций у секукиномаба и устекиномаба^{11, 12}.

В исследованиях последних лет доказано, что ИЛ-17 в отличие от ФНО- α не участвует в клеточном иммунитете против туберкулеза¹³. Было также отмечено, что различия в структуре молекул ингибиторов ФНО- α определяют различия в степени эффективности и риска развития нежелательных явлений¹⁴.

Терапия секукиномабом не приводит к реактивации туберкулеза, в том числе у пациентов с латентной формой¹².

Далее докладчик поделилась результатами успешного клинического наблюдения пациента с ПсА. Больному было очень трудно подобрать эффективную терапию, которая не вызвала бы серьезных нежелательных явлений, требовавших отмены препарата. После нескольких неудачных попыток, опираясь на данные об эффективности и безопасности терапии препаратом Козэнтикс, было принято решение о переводе пациента на данный вид терапии.

На сегодняшний день пациент продолжает лечение, нежелательных реакций на фоне такой терапии не наблюдается.

Подводя итог выступления, Т.В. Коротаева подчеркнула необходимость персонализированного подхода к выбору терапии, а также учета не только сопутствующих заболеваний, но и риска развития нежелательных реакций.



А.Л. Чудинов

Верные решения принимаются глядя вперед, а не оборачиваясь назад. Клинический разбор

Врач-ревматолог третьего ревматологического отделения ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» (Санкт-Петербург) Антон Леонидович ЧУДИНОВ представил клинический случай ведения пациентки Е., которой был поставлен диагноз ПсА с воспалительным поражением позвоночника (псориатический

спондилит) в 2017 г. Базисная терапия метотрексатом, а в дальнейшем и нестероидные противовоспалительные препараты оказались неэффективными.

«Основной целью лечения ПсА является достижение ремиссии или снижение активности заболевания. При этом цель должна быть достигнута через три – шесть месяцев терапии», – уточнил выступающий.

⁹ Strangfeld A., Listing J., Herzer P. et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents // JAMA. 2009. Vol. 301. № 7. P. 737–744.

¹⁰ Ford A.C., Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials // Am. J. Gastroenterol. 2013. Vol. 108. № 8. P. 1268–1276.

¹¹ Papp K., Gottlieb A.B., Naldi L. et al. Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the PSORIASIS Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) // J. Drugs Dermatol. 2015. Vol. 14. № 7. P. 706–714.

¹² Van de Kerkhof P.C., Griffiths C.E., Reich K. et al. Secukinumab long-term safety experience: a pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis // J. Am. Acad. Dermatol. 2016. Vol. 75. № 1. P. 83–98.

¹³ Wareham A.S., Tree J.A., Marsh P.D. et al. Evidence for a role for interleukin-17, Th17 cells and iron homeostasis in protective immunity against tuberculosis in cynomolgus macaques // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 2. P. e88149.

¹⁴ Marotte H., Cimaz R. Etanercept – TNF receptor and IgG1 Fc fusion protein: is it different from other TNF blockers? // Expert Opin. Biol. Ther. 2014. Vol. 14. № 5. P. 569–572.



Сателлитный симпозиум компании «Новартис»

Поскольку заболевание прогрессировало быстро, была инициирована биологическая терапия секукинумабом (препаратом Козэнтикс). Согласно данным исследований, секукинумаб эффективен в отношении всех проявлений ПсА, в том числе аксиального спондилита, периферического артрита, способствует полному разрешению дактилитов и энтезитов¹⁵, а также предотвращает структурное повреждение как в позвоночнике, так и в периферических суставах¹⁶. Важным преимуществом секукинумаба является длительное (по данным клинических исследований, в течение пяти лет) сохранение терапевтического эффекта¹⁷.

Пациентке, согласно рекомендациям, ввиду высокой активности заболевания, рефрактерности к терапии метотрексатом и наличия факторов неблагоприятного прогноза было решено назначить Козэнтикс в дозе 150 мг (согласно инструкции). На фоне терапии значительно снизилась выраженность аксиальных проявлений ПсА (положительная динамика по BASDAI (Bath AS Disease Activity Index)).

У биологически наивных пациентов с ПсА препарат Козэнтикс позволяет добиться быстрого и стойкого снижения основных лабораторных показателей воспаления, а также значений индексов активности заболевания. Кроме того, терапия секукинумабом обеспечивает стойкую ремиссию заболевания

К четвертой неделе терапии секукинумабом активность спондилита купировалась практически полностью, а к 52-й неделе BASDAI снизился до нуля. У пациентки также отмечалось значимое уменьшение активности ПсА. Так, к четвертой неделе терапии показатели DAPSA (Disease Activity Index PsA) уменьшились, к 24-й неделе – приблизились к нулю. Уже на второй-третьей неделе после первой инъекции препарата снизилась выраженность кожных проявлений псориаза, после второй – они полностью купировались.

В течение года у больной не наблюдалось кожных прояв-

лений псориаза и поражения ногтей.

Таким образом, у биологически наивных пациентов с ПсА препарат Козэнтикс позволяет добиться быстрого и стойкого снижения основных лабораторных показателей воспаления, а также значений индексов активности заболевания. Кроме того, на фоне терапии секукинумабом наблюдается стойкая ремиссия заболевания.

Эксперт также отметил, что секукинумаб включен в российские и международные рекомендации по лечению ПсА. Назначение препарата в дозе 150 мг/мл является экономически выгодным и обоснованным.

Ответственный выбор в лечении пациентов с ПсА при ограниченном бюджете. Основные правила

Финансы – точка опоры, которая позволяет перевернуть весь мир. Новая наука, которая изучает соотношение между затратами и эффективностью, безопасностью и качеством жизни пациентов при разных схемах лечения или профилактики заболевания, получила название «фармакоэкономика». Как отметил профессор кафедры

организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», д.м.н. Андрей Юрьевич КУЛИКОВ, фармакоэкономист из академической дисциплины постепенно переходит в практическую. Фармакоэкономист для здравоохранения – это инструмент,



Профессор, д.м.н.
А.Ю. Куликов

¹⁵ McInnes I.B., Mease P.J., Ritchlin C.T. et al. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study // Rheumatology (Oxford). 2017. Vol. 56. № 11. P. 1993–2003.

¹⁶ Kampylafka E., d'Oliveira I., Linz C. et al. Resolution of synovitis and arrest of catabolic and anabolic bone changes in patients with psoriatic arthritis by IL-17A blockade with secukinumab: results from the prospective PSARTROS study // Arthritis Res. Ther. 2018. Vol. 20. № 1. P. 153.

¹⁷ Mease P.J., Kavanaugh A., Reimold A. et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms in psoriatic arthritis: final 5 year efficacy and safety results from a phase 3 trial // acrabstracts.org/abstract/secukinumab-provides-sustained-improvements-in-the-signs-and-symptoms-in-psoriatic-arthritis-final-5-year-efficacy-and-safety-results-from-a-phase-3-trial/.



Анализ затрат на одного пациента в первый год лечения ГИБП свидетельствует о наименьшей стоимости терапии секукинумабом – 568 606 руб. Оценка затрат на три года лечения, с учетом ставки дисконтирования результата (3,5%), также подтверждает преимущества применения секукинумаба – 1 358 321 руб.

Анализ затрат на одного пациента в первый год лечения продемонстрировал наименьшую стоимость терапии секукинумабом по сравнению с применением других биологических препаратов. Сумма расходов на одного пациента составила 568 606 руб.

Оценка затрат на одного пациента за три года лечения, с учетом ставки дисконтирования результата (3,5%), также свидетельствовала о преимуществах применения секукинумаба – 1 358 321 руб.

Наименьший коэффициент соотношения «затраты – эффективность» (метаанализ исследований и данные непрямого сравнительного исследования) на одного пациента был у секукинумаба.

Следующим этапом стала оценка показателя «влияние на бюджет». Данный показатель предполагает учет всех релевантных расходов, перевод достигаемой технологией эффективности в денежное выражение, а также представление результатов в соответствии с поставленными в исследовании задачами.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что, терапия секукинумабом в отличие от других проанализированных препаратов ассоциируется с наименьшими затратами.

обеспечивающий лиц, принимающих решение, релевантной и достоверной информацией в целях четкого понимания ситуации и возможности принятия оптимальных решений.

Основной принцип фармакоэкономики – от цены лечения к цене результата лечения. При этом учет затрат должен быть точным и полным, то есть включать расходы на госпитализацию, купирование побочных эффектов, мониторинг состояния, введение препаратов и т.д.

Профессор А.Ю. Куликов подробно рассказал об основных этапах фармакоэкономического анализа в отношении применения ГИБП у пациентов с ПсА старше 18 лет. Были проанализированы следующие препараты: ингибитор ИЛ-17 (секукинумаб), ингибиторы ФНО-α (адалиму-

маб, голимумаб, цертолизумаб пэгол, инфликсимаб, этанерцепт), ингибитор ИЛ-12/23 (устекинумаб).

Все вышеперечисленные препараты были оценены с точки зрения клинической эффективности и фармакоэкономической выгоды.

Для анализа эффективности использованы доступные данные метаанализа ГИБП и непрямого скорректированного сравнения секукинумаба и этанерцепта при ПсА^{18, 19}. Основными точками эффективности в данном анализе стали показатели ACR (American College of Rheumatology) 20, 50 и 70.

Фармакоэкономическое исследование включало анализ таких показателей, как затраты, соотношение «затраты – эффективность», влияние на бюджет.

Заключение

Внедрение современных ГИБП в схемы лечения ПсА позволяет значительно повысить эффективность терапии. Препарат Козэнтикс (секукинумаб) компании «Новартис» продемонстрировал высокую эффективность и безопасность у больных ПсА.

Козэнтикс – полностью человеческое антитело к ИЛ-17А. Он зарегистрирован в России в 2016 г. Показаниями к применению являются псориаз, ПсА и анкилозирующий спондилит.

Терапия секукинумабом способствует не только быстрому достижению ремиссии или минимальной актив-

ности заболевания, но и длительному сохранению эффекта.

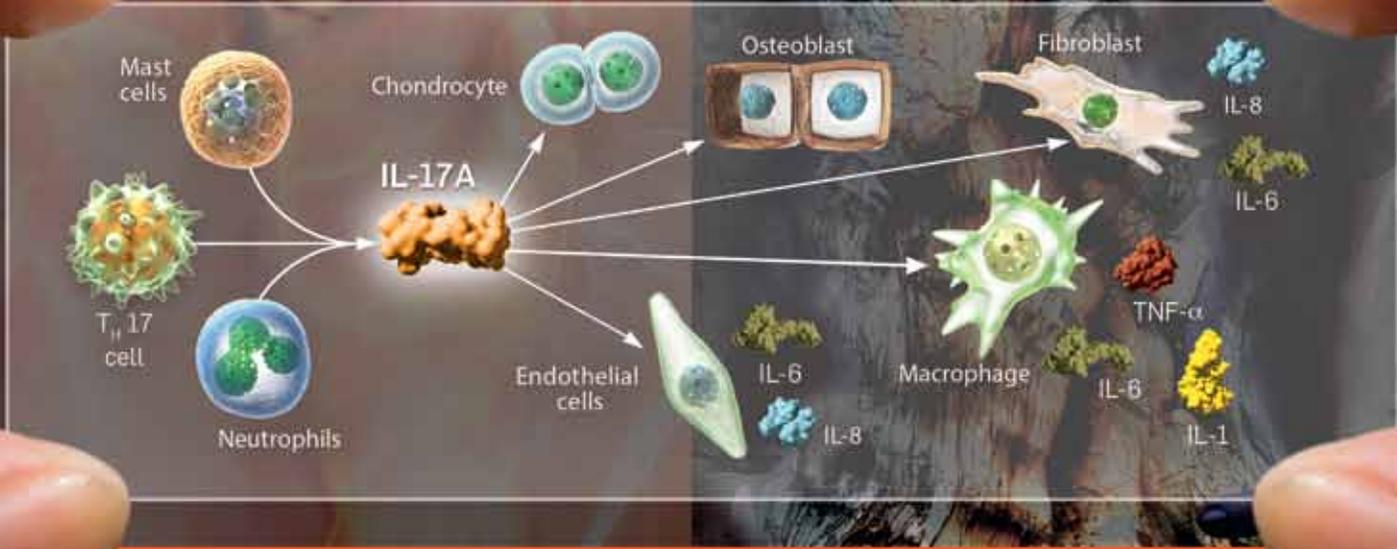
Козэнтикс характеризуется наименьшей иммуногенностью и лучшим профилем безопасности по сравнению с ингибиторами ФНО-α, что повышает приверженность больных лечению.

Терапия секукинумабом является наиболее рациональной не только с клинической, но и с экономической точки зрения. ☺

¹⁸ Nash P, McInnes I.B., Mease P.J. et al. Secukinumab for the treatment of psoriatic arthritis: comparative effectiveness versus adalimumab using a matching-adjusted indirect comparison // Arthritis Rheumatol. 2016. Vol. 68. Suppl. 10 // acrabstracts.org/abstract/secukinumab-for-the-treatment-of-psoriatic-arthritis-comparative-effectiveness-versus-adalimumab-using-a-matching-adjusted-indirect-comparison/.

¹⁹ McInnes I.B., Nash P, Ritchlin C. et al. Secukinumab for psoriatic arthritis: comparative effectiveness versus licensed biologics/apremilast: a network meta-analysis // J. Comp. Eff. Res. 2018. Vol. 7. № 11. P. 1107–1123.

Ревматология



Меняем взгляд на реальность спондилоартритов

- ИЛ-17А — ключевой фактор хронического воспаления при спондилоартритах^{1, 2}
- ИЛ-17А играет важную роль в воспалении энтезисов, что приводит к необратимым структурным изменениям³
- ИЛ-17А — обоснованная цель для таргетной терапии спондилоартритов^{4, 5}

реклама

* Интерлейкин 17А

117439/02/0002/015/2/02/16/0

1. Jandevic G et al. Increased numbers of circulating polyfunctional TH17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum*. 2008; 50: 2307-17. 2. Lubberts E. The IL-23/IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Jul; 11(7):415-29. 3. Scheel G, et al. Endosteitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Nov 21; 13(12):721-741. doi: 10.1038/nrrheum.2017.189. 4. Ebihara S, et al. Interleukin-17 is a critical target for the treatment of ankylosing enthesitis and psoriasis-like dermatitis in mice. *Autoimmunity*. 2015 Jun; 48(4):259-64. 5. Miossec P, Kolla JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov*. 2012 Oct; 11(10):743-74.



ООО «Новартис Фарма»,
Ленинградский пр-т, д. 72, корп. 3,
тел.: +7 495 967 12 77

ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ, ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ.



I Национальный
конгресс по
менопаузе

31 мая – 02 июня
2019, Москва

I Национальный конгресс по менопаузе
с международным участием



*Место
проведения*

Москва, ФГБУ «Научный
медицинский исследовательский
центр эндокринологии»
Минздрава России



Аудитория

Гинекологи, эндокринологи,
дерматологи, урологи,
кардиологи, геронтологи,
неврологи, ревматологи, терапевты

www.menopause-congress.ru



КОНФЕРЕНЦИЯ РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО ОСТЕОПОРОЗУ ПРОФИЛАКТИКА ПОВТОРНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ. КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗБОРЫ

15–16 марта 2019

Санкт-Петербург, «Сокос Отель Олимпия Гарден»
(Батайский пер., 3А)

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Повторные переломы в остеопорозе:
 - оценка риска;
 - служба профилактики;
 - немедикаментозные методы в профилактике
- Саркопения как фактор риска повторных переломов
- Особенности диагностики и лечения переломов:
 - у пациентов с сахарным диабетом;
 - у пациентов пульмонологического профиля;
 - у пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями



Впервые включены вопросы профилактики повторных переломов в педиатрии, а также в основу всех докладов и лекций будут положены клинические случаи и их разборы

• **конференции** • **выставки** • **семинары** •

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

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

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

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru



Журналы для врачей различных специальностей

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
 - 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 организаторов здравоохранения

Интернет-магазин медицинской книги
www.mbookshop.ru