

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ревматология, травматология
и ортопедия №1, 2017



№

12

Эффективность
и профиль безопасности
фебуксостата
при подагре

12

Рациональные подходы
и ошибки в лечении
артрита и спондилита
при воспалительных
заболеваниях
кишечника

40

Консервативная
терапия у пациентов
с переломами
и нарушенным
метаболизмом
костной ткани

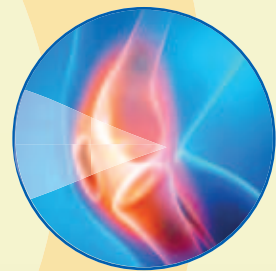
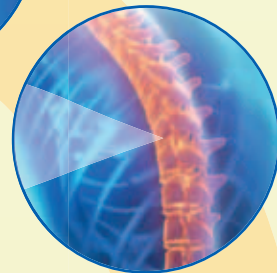
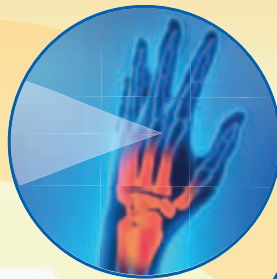
50



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

нимесулид **Нимесил**[®]



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

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

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

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

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

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

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

* гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь

** по сравнению с таблетированной формой

Сокращенная информация по применению препарата Нимесил[®]. Показания к применению: острая боль (боль в спине, пояснице; болевой синдром в костно-мышечной системе, включая ушибы, растяжения связок и вывихи суставов; тендиниты, бурситы; зубная боль); симптоматическое лечение остеоартроза (остеоартрита) с болевым синдромом; первичная альгодисменорея. Препарат предназначен для симптоматической терапии, уменьшения боли и воспаления на момент использования; нимесулид рекомендуется для терапии в качестве препарата второй линии. **Побочное действие:** наиболее часто встречающиеся побочные эффекты - диарея, тошнота, рвота, повышение активности «печеночных» ферментов. **Противопоказания:** гиперчувствительность к нимесулиду или другим компонентам препарата; гиперергические реакции в анамнезе, связанные с применением ацетилсалициловой кислоты или других НПВП, в том числе, нимесулида; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в т.ч. в анамнезе); гепатотоксические реакции на нимесулид в анамнезе; одновременное применение с другими лекарственными препаратами с потенциальной гепатотоксичностью; хронические воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в фазе обострения; период после проведения аортокоронарного шунтирования; лихорадочный синдром при простуде и острых респираторно-вирусных инфекциях; подозрение на острую хирургическую патологию; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в фазе обострения; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта; перфорации или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе; цереброваскулярные кровотечения в анамнезе или другие заболевания, сопровождающиеся повышенной кровоточивостью; тяжелые нарушения свертывания крови; тяжелая сердечная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин), подтвержденная гиперкалиемия; печеночная недостаточность или любое активное заболевание печени; детский возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания; алкоголизм, наркотическая зависимость; наследственная непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы-изомальтазы и синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **С осторожностью:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, компенсированная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, дислипидемия/гиперлипидемия, заболевания периферических артерий, геморрагический диатез, курение, клиренс креатинина 30-60 мл/мин; язвенное поражение ЖКТ в анамнезе; инфекция, вызванная *Helicobacter pylori* в анамнезе; пожилой возраст; длительное предшествующее применение НПВП; тяжелые соматические заболевания. Одновременное применение со следующими препаратами: антикоагулянты, антиагреганты, пероральные глюкокортикостероиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. **Способ применения и дозы:** Нимесил[®] принимают внутрь по 1 пакету (100 мг нимесулида) два раза в день. Препарат рекомендуется принимать после еды. Максимальная продолжительность курса лечения – 15 дней.

Отпускается по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения.
Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Нимесил[®] П N011439/01-070515

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

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

RU_NIM-10-2016. Одобрено 10.2016.

реклама

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

11–13 ОКТЯБРЯ | МОСКВА | ВДНХ | ПАВИЛЬОН 75

III Российский конгресс лабораторной медицины –
междисциплинарная площадка для общения
медицинского сообщества

8000 СЛУШАТЕЛЕЙ

БОЛЕЕ 200 ДОКЛАДЧИКОВ
российских и иностранных

БОЛЕЕ 150 КОМПАНИЙ-УЧАСТНИКОВ –
ведущих российских и зарубежных производителей
и поставщиков лабораторного оборудования и расходных
материалов

50 НАУЧНЫХ СЕКЦИЙ

КОНФЕРЕНЦИИ:

- «День сепсиса»
- «Клиническая и санитарная микробиология»
- «Бактериофаги для дезинфекции»
- «Клиническая цитология»
- «Лабораторная диагностика в эндокринологии»
- «Гемостаз: вчера, сегодня, завтра»
- «Лабораторная служба в условиях реформирования».

ШКОЛА ПО ПРЕАНАЛИТИКЕ ДЛЯ СМП

II МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания»

III МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА «ЛАБОРАТОРНЫЙ ГОРОД»:

«Выставка достижений лабораторного хозяйства (ВДЛХ)»

ПОСТЕРНАЯ ЗОНА

ДЕНЬ КИТАЯ:

Секция «РОССИЯ – КИТАЙ: обмен опытом
организации лабораторного обследования» и культурная
программа «Китай – родина чая, цирка и пороха»

ПРЕМИЯ В ОБЛАСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ ИМ. В.В. МЕНЬШИКОВА

ГАЛЕРЕЯ ART LAB – специальные арт-зоны (музей, художественные выставки)

ФОТОВЫСТАВКА по номинациям: «Лабораторный город и его жители»,
«Китай глазами российских лабораторных работников», сэлфи

МУЗЫКА И ИСКУССТВО – «Джаз в городе»

КОНКУРС ДЛЯ ЖУРНАЛИСТОВ «СПЕКТР»



ОРГКОМИТЕТ КОНГРЕССА

Тел.: +7 (499) 348-21-06, +7 (968) 086-95-53

congress@fedlab.ru

www.congress.fedlab.ru

ОРГ '17

ЗДРАВ

18 и 19 мая

МОСКВА

V МЕЖДУНАРОДНАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ И ВЫСТАВКА
ЭФФЕКТИВНОЕ
УПРАВЛЕНИЕ
МЕДИЦИНСКОЙ
ОРГАНИЗАЦИЕЙ

ОРГАНИЗАТОРЫ



ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



ПРОВАЙДЕР



ЕЖЕГОДНО 500 РУКОВОДИТЕЛЕЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ НА ОДНОЙ ПЛОЩАДКЕ



12 КРЕДИТОВ
НМО
ЗА УЧАСТИЕ

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Экономика и здравоохранение России: пути улучшения здоровья населения в условиях ограниченных ресурсов
- Модернизация процессов в медицинской организации
- Современные подходы в организации медицинской помощи в сельской местности и труднодоступных районах
- Управление рисками в медицинской организации
- Повышение эффективности онкологической службы в РФ
- Оптимизация расходов медицинской организации
- Big data в здравоохранении
- Непрерывное медицинское образование и аккредитация
- Конкуренция за госзаказ: правила игры



www.vshouz.ru

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОГРАММНОГО КОМИТЕТА
УЛУМБЕКОВА Гузель Эрнстовна, д.м.н.
ректор Высшей школы организации и управления
здравоохранением (ВШОУЗ)

ИНОСТРАННЫЕ ЭКСПЕРТЫ



**РИЧАРД СИГРИСТ /
RICHARD SIEGRIST**
Бостон, США

Профессор, директор по инновациям и предпринимательству Гарвардской школы общественного здоровья, ведет циклы по финансово-экономическому анализу деятельности медицинских организаций и управленческому контролю. «Выдающийся преподаватель 2008 г.» (премия Roger L. Nichols Excellence).



**ПИТЕР ПИСТЕРС /
PETER PISTERS**
Торонто, Канада

Президент и генеральный директор крупнейшего в Канаде и Северной Америке академического медицинского центра University Health Network. Ранее, с 1994 по 2014 гг., работал в Онкологическом центре им. Андерсона (MD Anderson Cancer Center), пройдя путь от ассистента профессора хирургии до вице-президента Центра.



ООО «Комплексный медицинский консалтинг».

Тел.: (495) 921-3907 доб. 564,565, (917) 550-4875. E-mail: conf@medobr.ru. WEB: www.rosmedobr.ru

реклама

Эффективная
фармакотерапия. 12/2017.
Ревматология, травматология
и ортопедия. № 1

ISSN 2307-3586

Главный редактор

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

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

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

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

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

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

докт. мед. наук, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор направления

«Ревматология, травматология и ортопедия»

докт. мед. наук, проф. В.В. БАДОКИН

Редакционный совет направления

«Ревматология, травматология и ортопедия»

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА,

Р.М. БАЛАБАНОВА, Б.С. БЕЛОВ,

В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ,

И.С. 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

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор А. СИНИЧКИН

Руководитель направления

«Ревматология, травматология и ортопедия»

А. КОЧЕТКОВА (a.kochetkova@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Н. НИКАШИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 8000 экз.

Выходит 4 раза в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

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 Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Клинические исследования

- В.И. МАЗУРОВ, И.Б. БЕЛЯЕВА, И.В. ОКТЯБРЬСКАЯ
Современная стратегия лечения раннего ревматоидного артрита 6

Клиническая эффективность

- И.Б. БЕЛЯЕВА, В.И. МАЗУРОВ, М.С. ПЕТРОВА
Эффективность и профиль безопасности нового антигиперурикемического
препарата Аденирик (фебуксостат) при подагре 12
- К.В. РАЙМУЕВ, Н.Ф. ФОМИН, А.М. ЛИЛА, И.Б. БЕЛЯЕВА
Локальная инъекционная терапия дегенеративных заболеваний суставов
и позвоночника: фокус на Алфлутопе 18
- И.Б. БЕЛЯЕВА, В.И. МАЗУРОВ
Современный взгляд на проблему диагностики и лечения болей в спине 26

Лекции для врачей

- И.Б. БЕЛЯЕВА, В.И. МАЗУРОВ
Рациональные подходы к диагностике и терапии анкилозирующего
спондилоартрита 34
- И.Б. БЕЛЯЕВА, В.И. МАЗУРОВ
Лечение артрита и спондилита при воспалительных заболеваниях кишечника:
рациональные подходы и ошибки 40

Медицинский форум

- Остеопороз в практике врача первичного звена 44
- Комплексный подход к терапии пациентов с нарушением метаболизма
костной ткани в травматологии и ортопедии 50

Effective Pharmacotherapy. 2017.
Issue 12. Rheumatology,
Traumatology & Orthopaedics. Issue 1

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

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

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

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

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

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

A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.

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

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

Scientific Editor for

Rheumatology, Traumatology & Orthopaedics

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

Editorial Council

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

R.M. BALABANOVA, B.S. BELOV,

N.V. CHICHASOVA, L.N. DENISOV,

I.S. DYDYKINA, D.Ye. KARATEYEV,

O.M. LESNYAK, N.V. TOROPTSOVA,

VI. VASILYEV, N.V. YARYGIN,

N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA,

Ye.G. ZOTKIN

© **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. KOCHETKOVA

a.kochetkova@medforum-agency.ru

Contents

Clinical Studies

- V.I. MAZUROV, I.B. BELYAYEVA, I.V. OCTYABRSKAYA
The Current Treatment Strategy for Early Rheumatoid Arthritis 6

Clinical Efficacy

- I.B. BELYAYEVA, V.I. MAZUROV, M.S. PETROVA
Efficacy and Safety Profile of a New Antihyperuricemic
Drug Adenuric (Febuxostat) in Gout 12
- K.V. RAYMUYEV, N.F. FOMIN, A.M. LILA, I.B. BELYAYEVA
Local Injection Therapy for Degenerative Diseases of the Joints and Spine:
Alflutop in Focus 18
- I.B. BELYAYEVA, V.I. MAZUROV
Current Insight into Diagnostics and Treatment of Back Pain 26

Clinical Lectures

- I.B. BELYAYEVA, V.I. MAZUROV
Rational Approaches to Diagnostics and Therapy of Ankylosing Spondylitis 34
- I.B. BELYAYEVA, V.I. MAZUROV
Treatment of Arthritis and Spondylitis during Inflammatory Bowel Disease:
Rational Approaches and Errors 40

Medical Forum

- Osteoporosis in Practice of a Primary Care Physician 44
- An Integrated Approach in Therapy of Patients with Impaired Bone Metabolism
in Traumatology and Orthopedics 50

1 - 2 ИЮНЯ
2017 г.

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

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

IX Международный конгресс

НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

2017

«НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ ПОЖИЛОГО ПАЦИЕНТА»

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ:

- Организация реабилитационной помощи и ухода за больными пожилого и старческого возраста, проблемы и перспективы
- Реабилитация при хронической недостаточности мозгового кровообращения (ДЭП)
- Реабилитация при хронической недостаточности спинального кровообращения и дисметаболических нарушениях (дисциркуляторные миелопатии, полинейропатии, синдром перемежающейся каудогенной хромоты и др.)
- Поздняя реабилитация и уход при церебральном инсульте в пожилом и старческом возрасте
- Реабилитация и качество жизни при болезни Паркинсона
- Пароксизмальные состояния
- Коморбидность
- Инконтиненция
- Реабилитация при поздних дискинезиях
- Реабилитация и качество жизни при симптоматической эпилепсии
- Реабилитация и уход при сосудистой деменции, болезни Альцгеймера, болезни Бинсвангера, хорее Гентинктона и др.
- Реабилитация при болях в спине у пациентов пожилого и старческого возраста
- Реабилитация при кардиоцеребральном синдроме
- Тревожно-депрессивные расстройства в пожилом возрасте, особенности реабилитации и ухода
- Головокружения
- Нарушения равновесия
- Расстройства высших психических функций
- Остеопороз

Подробная информация размещена на официальном сайте конгресса «Нейрореабилитация 2017» <http://congress-neuro.ru>

реклама

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА



¹ Северо-Западный
государственный
медицинский
университет
им. И.И. Мечникова

² Клиническая
ревматологическая
больница № 25,
Санкт-Петербург

Современная стратегия лечения раннего ревматоидного артрита

В.И. Мазуров¹, И.Б. Беляева¹, И.В. Октябрьская²

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

Цель исследования: сравнить эффективность сульфасалазина (СС), метотрексата (МТ), лефлуномида (ЛФ)

и комбинации метотрексата и инфликсимаба (ИФ) у пациентов с ранним ревматоидным артритом (рРА).

Материал и методы. Из 151 больного рРА (средний возраст – $58,2 \pm 5,5$ года) сформированы три группы в зависимости от базисной терапии. Первая группа ($n = 55$) получала СС, вторая ($n = 55$) – МТ, третья ($n = 41$) – ЛФ. Длительность наблюдения составила 12 месяцев. 16 пациентов с DAS 28 > 3,2 балла через 12 месяцев терапии СС, МТ или ЛФ были переведены на терапию комбинацией «МТ+ ИФ» продолжительностью 24 недели.

Оценивались показатели клинической активности, рентгенологическое прогрессирование заболевания, иммунологический статус и качество жизни пациентов.

Результаты. Терапия СС была недостаточно эффективной. Через 12 месяцев лечения клиническая ремиссия достигнута у достоверно большего числа пациентов группы МТ по сравнению с группой ЛФ.

Применение комбинации «МТ + ИФ» у больных рРА с DAS 28 > 3,2 балла способствовало улучшению клинического течения заболевания и качества жизни пациентов.

Заключение. Ранняя цитостатическая терапия приводит к улучшению клинического течения и замедляет рентгенологическое прогрессирование РА. Комбинация МТ и ИФ улучшает качество жизни больных.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, сульфасалазин, метотрексат, лефлуномид, инфликсимаб, качество жизни

Ревматоидный артрит (РА) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся развитием эрозивного симметричного полиартрита и поражением различных органов и систем. Современная стратегия лечения РА базируется на ранней диагностике заболевания. Это позволяет своевременно (окно возможности) инициировать активную терапию для максимально быстрого достижения ремиссии (лечение до достижения цели) [1, 2].

Концепция «лечение до достижения цели» была сформулирована Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism – EULAR) в 2010 г. и дополнена в 2016 г. исходя из новых научных данных и клинического опыта [3]. Речь, в частности, идет об использовании традиционных базисных болезнь-модифицирующих препаратов, биопрепаратов и биосимиляров, а также целевых синтетических препаратов, таких как ингибиторы JAK (Just Another Kinase).

В настоящее время сформулированы четыре принципа лечения РА:

- 1) решение о выборе терапии принимается совместно – и врачом, и пациентом;
- 2) решение о лечении должно основываться на активности заболевания, степени повреждений, наличии со-



путствующих патологий и его безопасности;

3) ведущую роль в ведении таких больных играют ревматологи;

4) следует учитывать высокие индивидуальные, медицинские и социальные издержки.

В рекомендациях EULAR-2016 особый акцент сделан на применении базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Отмечено, что терапия ими должна быть начата, как только будет поставлен диагноз РА. Лечение должно быть направлено на достижение устойчивой ремиссии или низкой активности болезни. Эти рекомендации основаны на большом количестве данных, свидетельствующих, что раннее вмешательство и выбор оптимального подхода в лечении могут радикально изменить течение РА. Значительное улучшение должно быть достигнуто через три месяца, цель лечения – в течение шести месяцев. Метотрексат (МТ) по-прежнему является препаратом первой линии для лечения пациентов с РА как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии с другими БПВП и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Роль МТ определена в индукции и поддержании ремиссии, в том числе ремиссии без терапии ГИБП и другими препаратами [4]. Следует отметить, что во всех исследованиях, посвященных оценке эффективности фармакотерапии раннего РА (рРА), эффективность всех методов лечения сравнивалась с эффективностью МТ. Другие БПВП – лефлуноמיד (ЛФ) и сульфасалазин (СС) рассматриваются как альтернатива у пациентов, имеющих противопоказания к назначению МТ [5–8]. Однако контролируемые исследования эффективности моно- или комбинированной терапии ЛФ и СС при рРА в рамках концепции «лечение до достижения цели» немногочисленны. Одним из представителей класса ГИБП, применяемых при РА, является инфликсимаб (ИФ) – химерное моноклональное антитело против фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа). Данные о преимуществах комбинированной терапии ИФ и МТ перед монотерапией МТ в отношении влияния на показатели качества жизни паци-

ентов с рРА немногочисленны [9, 10]. Поэтому целью настоящего исследования стала оценка показателей клинической активности, иммунологических параметров и показателей рентгенологического прогрессирования рРА при применении в течение 12 месяцев СС, МТ и ЛФ в качестве первых БПВП, а также сравнение эффективности комбинированной терапии ИФ и МТ с монотерапией МТ у пациентов с активным течением РА.

Материал и методы

Проведено клиничко-лабораторное и инструментальное обследование 151 пациента с рРА. Диагноз РА ставился на основании критериев Европейской антиревматической лиги и Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) (2010 г.) [11, 12]. Длительность заболевания на момент первичного обследования составляла от трех недель до 12 месяцев (в среднем $6,5 \pm 0,3$ месяца). Средний возраст больных – $58,2 \pm 5,5$ года. Большая часть пациентов (51,2%) была серонегативной по ревматоидному фактору (РФ). Антитела к циклическим цитруллиновым пептидам выявлены у 76% участников исследования. Отмечены преимущественно средняя и высокая степени активности иммунновоспалительного процесса по индексу активности болезни (Disease Activity Score – DAS 28) – DAS 28 > 3,2 балла, I и II рентгенологические стадии РА по классификации Штейнброекера (23,2 и 60,5% соответственно), второй функциональный класс (59,7%). После постановки диагноза больным методом случайной выборки была назначена базисная терапия. Первая группа (n=55) получала СС в дозе 2 г в сутки, вторая (n=55) – МТ *per os* или в/м в дозе 1,0–12,5 мг в неделю, третья (n=41) – три дня ЛФ в дозе 100 мг в сутки, затем по 20 мг в сутки. Наряду с базисной терапией назначался нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП). Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Второй этап исследования предполагал отбор 46 пациентов с рРА с умеренной (DAS 28 > 3,2, но < 5,1 балла)

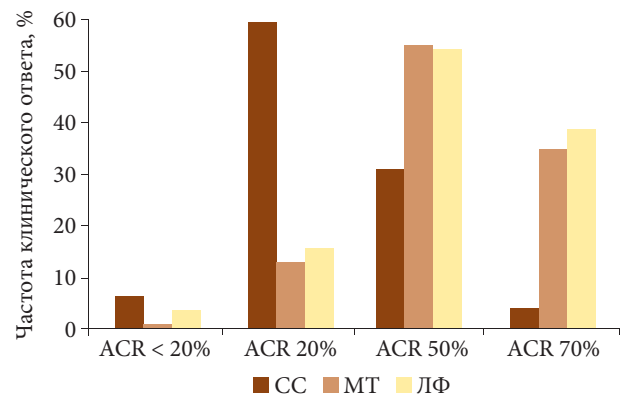


Рис. 1. Частота клинического ответа по критериям АСR в исследуемых группах через 12 месяцев лечения

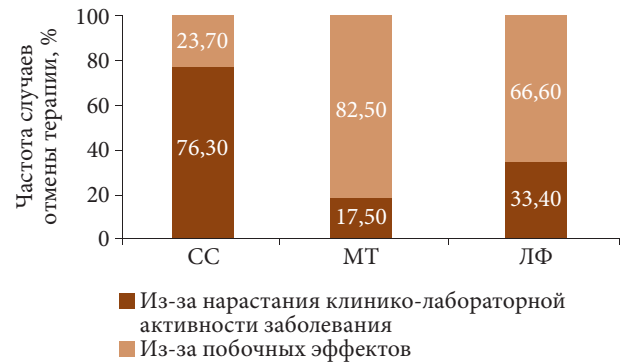
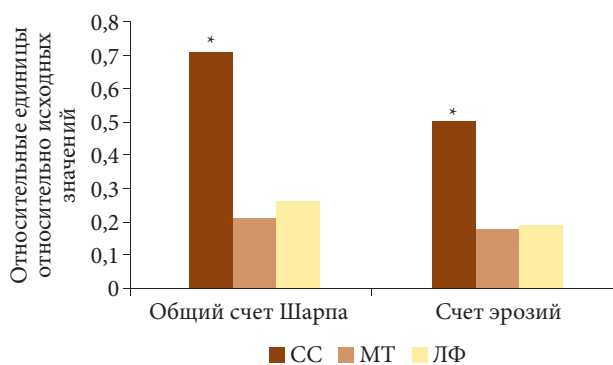


Рис. 2. Отмена СС, МТ и ЛФ через 12 месяцев лечения

и высокой (DAS 28 > 5,1 балла) степени активности болезни, несмотря на проведенную терапию СС, МТ и ЛФ. Обследованные пациенты методом слепой выборки были разделены на две группы. Первой (n=30) назначили МТ (15–20 мг/нед), второй (n=16) – МТ (15–20 мг/нед) в комбинации с инфликсимабом (Ремикейд) из расчета 3 мг на 1 кг в/в капельно. Схема введения: нулевая, вторая и шестая недели, затем через каждые восемь недель. Группы были сравнимы по полу, возрасту, длительности заболевания, активности РА по DAS 28 и его рентгенологической стадии. Длительность второго этапа наблюдения составила 24 недели. Оценивались суставной синдром, выраженность боли по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индекс Риччи, количество болезненных и припухших суставов, функциональный индекс оценки здоровья (Health Assessment Questionnaire – HAQ),



* $p < 0,05$ – достоверность различий в нарастании медианы при лечении СС по сравнению с лечением ЛФ и МТ.

Рис. 3. Динамика медианы счета Шарпа и счета эрозий через 12 месяцев лечения

показатели качества жизни по опроснику SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study).

Эффективность лечения определялась с помощью индекса активности DAS 28 и критериев ACR по 20, 50 и 70%-ному улучшению.

Иммунологическое обследование включало оценку уровней интерлейкинов (ИЛ) 1-бета, 2, 4, 6, 10 и ФНО-альфа с помощью диагностических наборов фирмы Randox и автоматизированного иммунохемилюминесцентного анализатора Evidence с использованием биочиповой технологии. Оценивались фенотипические характеристики лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+, CD25+, CD56+ и HLA-DR+) методом проточной цитометрии на проточном цитофлуориметре FACScan (Becton Dickinson, США).

Исследование иммуноглобулинов (Ig) А, М, G в сыворотке крови осуществлялось методом жидкофазной иммунопреципитации, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) – методом преципитации с раствором полиэтиленгликоля.

Состояние суставов у больных оценивалось по результатам рентгенографии, которая проводилась на аппарате Sireskop CX (Siemens). Рентгенологические стадии РА определялись по классификации Штейнброкера.

Рентгенологическое прогрессирование заболевания – по методу Шарпа (1985 г.) в модификации M.F.M. van der Heijde (1999 г.). Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы Statistica 5,5 для Windows с использованием критериев Стьюдента, Манна – Уитни, Фишера, медианного хи-квадрата, модуля ANOVA, коэффициента корреляции по Спирмену. Средние значения представлены в виде $M \pm m$.

Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Через 12 месяцев в первой группе на фоне лечения СС значения индекса Ричи, НАQ, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ) достоверно не отличались от исходных. Во второй и третьей группах отмечено существенное снижение данных показателей без достоверных различий между группами.

Средние показатели активности рРА через 12 месяцев лечения по DAS 28 расценивались как умеренные в первой группе и низкие во второй и третьей группах.

По окончании первого этапа наблюдения в первой группе клинической ремиссии РА (DAS 28 < 2,6 балла) достичь не удалось. Таковая у больных второй группы наблюдалась чаще, чем у больных третьей группы, – 43,2 и 32,4% случаев ($p < 0,05$) (рис. 1).

Через 12 месяцев в связи с нарастанием клинико-лабораторной активности и отрицательной рентгенологической динамикой лечение отменено 76,3% пациентов, получавших СС, 17,5% – получавших МТ и 33,4% – получавших ЛФ (рис. 2).

Изучение динамики показателей субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных рРА на фоне лечения СС, МТ и ЛФ исходно и через 12 месяцев показало, что терапия МТ и ЛФ способствует снижению экспрессии маркеров ранней активации Т-лимфоцитов, которые, как известно, инициируют развитие патогенетических механизмов рРА (табл. 1).

Динамика уровней цитокинов и хемокинов на фоне проводимого лечения представлена в табл. 2.

Через 12 месяцев терапии СС в крови больных отмечалось достоверное снижение уровня ИЛ-1-бета ($p < 0,05$). У пациентов, получавших МТ и ЛФ, к концу первого этапа наблюдения зафиксировано статисти-

Таблица 1. Уровень основных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови

Показатели	Группа терапии						p		
	СС (n = 19)		МТ (n = 18)		ЛФ (n = 17)		P ₁₋₂	P ₃₋₄	P ₅₋₆
	исходно (1)	через 12 месяцев (2)	исходно (3)	через 12 месяцев (4)	исходно (5)	через 12 месяцев (6)			
CD3+ (%)	70,06 ± 1,39	70,72 ± 2,89	68,34 ± 4,52	64,72 ± 4,93	71,40 ± 3,39	71,92 ± 3,54	НД	НД	НД
CD4+ (%)	43,50 ± 1,89	45,02 ± 2,01	46,72 ± 4,50	44,56 ± 2,23	45,50 ± 1,48	49,14 ± 2,68	НД	НД	НД
CD8+ (%)	23,62 ± 0,85	25,41 ± 2,44	23,35 ± 1,97	28,90 ± 2,54	27,31 ± 1,70	22,71 ± 1,62	НД	НД	НД
CD4/CD8	1,79 ± 0,16	2,25 ± 0,17	2,17 ± 0,21	2,60 ± 0,84	1,85 ± 0,16	2,25 ± 0,97	НД	НД	НД
CD16+ (%)	12,75 ± 1,61	17,72 ± 1,93	17,78 ± 2,75	19,35 ± 2,11	12,15 ± 1,45	17,35 ± 1,85	НД	НД	НД
CD19+ (%)	14,42 ± 1,75	15,50 ± 2,77	16,21 ± 1,35	9,21 ± 2,03	15,31 ± 1,47	10,76 ± 2,15	НД	НД	НД
CD25+ (%)	25,51 ± 2,51	21,13 ± 3,83	24,85 ± 2,21	16,92 ± 4,69	23,75 ± 1,51	12,80 ± 4,53	НД	НД	< 0,05
CD56+ (%)	13,22 ± 0,94	14,07 ± 1,08	14,46 ± 1,23	15,22 ± 1,02	14,73 ± 1,11	16,87 ± 1,46	НД	НД	НД
HLA-DR+ (%)	14,21 ± 1,59	13,21 ± 1,53	16,61 ± 1,47	14,32 ± 2,03	13,25 ± 1,39	15,76 ± 3,41	НД	НД	НД

Примечание. НД – различия статистически недостоверны.



Таблица 2. Динамика уровней цитокинов, пг/мл

Показатели	Группа терапии						p					
	СС (n=18)		МТ (n=18)		ЛФ (n=16)		P ₁₋₂	P ₃₋₄	P ₅₋₆	P ₂₋₄	P ₂₋₆	P ₄₋₆
	исходно (1)	через 12 месяцев (2)	исходно (3)	через 12 месяцев (4)	исходно (5)	через 12 месяцев (6)						
ИЛ-1-бета	34,3 ± 3,9	11,1 ± 1,3	32,7 ± 4,3	17,4 ± 2,5	33,0 ± 8,5	18,4 ± 4,7	<0,05	<0,05	<0,05	НД	НД	НД
ИЛ-2	25,8 ± 15,4	21,7 ± 9,4	21,0 ± 15,0	9,01 ± 3,0	26,3 ± 6,8	5,07 ± 2,8	НД	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	НД
ИЛ-4	38,8 ± 17,1	28,9 ± 37,8	42,4 ± 19,1	15,7 ± 6,9	39,8 ± 24,8	15,3 ± 3,8	НД	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	НД
ИЛ-6	38,2 ± 10,1	49,6 ± 12,1	44,2 ± 10,3	31,1 ± 19,8	47,7 ± 20,0	18,6 ± 12,4	НД	НД	<0,05	НД	<0,05	<0,05
ИЛ-10	21,8 ± 5,8	24,8 ± 3,5	19,4 ± 4,2	13,1 ± 0,7	21,2 ± 2,7	12,4 ± 1,7	НД	НД	НД	НД	НД	НД
ФНО-альфа	41,9 ± 9,6	28,2 ± 13,2	39,4 ± 3,8	21,9 ± 2,5	46,5 ± 15,7	27,0 ± 6,8	НД	НД	НД	НД	НД	НД

Примечание. НД – различия статистически недостоверны.

чески значимое снижение уровней ИЛ-1-бета, -2 и -4 (p<0,05).

Полученные результаты свидетельствуют, что терапия МТ и ЛФ у пациентов с рРА оказывает большее влияние на провоспалительные цитокины и хемокины по сравнению с терапией СС.

Терапия СС привела к достоверному уменьшению только уровня IgG (p<0,05), в то время как терапия МТ и ЛФ – к достоверному снижению уровней IgG, РФ и ЦИК.

При оценке влияния лечения на рентгенологическое прогрессирование заболевания установлено, что через 12 месяцев применения СС произошел достоверный прирост медианы общего счета Шарпа и счета эрозий (p<0,05), в то время как на фоне применения МТ и ЛФ динамика показателей рентгенологического прогрессирования была недостоверной (рис. 3).

В таблице 3 представлена сравнительная характеристика клинических показателей больных рРА через 24 недели лечения МТ 20 мг/нед и МТ 20 мг/нед в комбинации с ИФ.

В первой группе у пациентов отмечалось достоверное снижение интенсивности боли по ВАШ и количества болезненных суставов. Кроме того, у них наблюдалась тенденция к снижению значений НАQ, СОЭ и DAS 28, однако достоверных различий с исходными показателями получено не было.

Во второй группе зафиксировано статистически значимое уменьшение числа болезненных и припухших суставов, значений ВАШ,

Таблица 3. Динамика клинических показателей

Показатель	Группа терапии			
	МТ (n=30)		МТ + ИФ (n=16)	
	исходно	через 24 недели	исходно	через 24 недели
Степень боли по ВАШ, мм	89,2 ± 4,6	54,1 ± 2,9*	90,4 ± 1,6	45,8 ± 1,9*
Число припухших суставов, абс.	24,3 ± 4,0	25,2 ± 9,4	25,8 ± 1,6	13,5 ± 1,1*
Число болезненных суставов, абс.	26,2 ± 2,7	13,9 ± 1,8*	28,0 ± 3,0	14,5 ± 1,1*
НАQ, балл	1,81 ± 1,5	1,64 ± 0,5	1,89 ± 1,5	1,39 ± 0,15*
СОЭ, мм/ч	35,2 ± 1,7	28,1 ± 5,9	47,3 ± 1,3	25,7 ± 1,9*
DAS 28, балл	4,6 ± 2,1	3,9 ± 1,9	5,3 ± 2,0	3,4 ± 0,7*

* p<0,05 – достоверность различий относительно исходных значений.

Таблица 4. Показатели качества жизни по SF-36, балл

Показатели качества жизни	Группа терапии			
	МТ (n=30)		МТ + ИФ (n=16)	
	исходно	через 24 недели	исходно	через 24 недели
PF	32,22 ± 8,12	33,19 ± 7,97	30,14 ± 6,81	36,24 ± 1,61*
RP	39,62 ± 5,53	41,34 ± 8,9	35,12 ± 5,14	44,13 ± 6,44
BP	39,23 ± 7,12	43,67 ± 9,45	40,65 ± 6,12	47,55 ± 5,92
GH	38,84 ± 6,23	42,45 ± 5,91	39,43 ± 7,34	43,40 ± 7,74
VT	42,33 ± 6,98	41,56 ± 2,65	37,35 ± 7,64	44,37 ± 7,84*
SF	42,83 ± 8,87	47,92 ± 7,65	36,76 ± 8,12	46,45 ± 9,23
RE	41,78 ± 9,13	41,83 ± 1,34	40,17 ± 7,32	43,61 ± 1,62*
MH	41,68 ± 8,12	42,65 ± 3,78	40,71 ± 7,89	41,91 ± 8,98

* p<0,05 – достоверность различий относительно соответствующих значений в группе МТ.

Примечание. PF – физическое функционирование, RP – ролевое физическое функционирование, BP – соматическая боль, GH – общее состояние здоровья, VT – жизнеспособность, SF – социальное функционирование, RE – ролевое эмоциональное функционирование, MH – психическое здоровье.

НАQ и СОЭ, достоверное снижение DAS 28 с 5,3 до 3,4 балла (DAS 28 > 3,2, но < 5,1 балла), что соответствует умеренной активности заболевания и удовлетворительному ответу на терапию по критериям EULAR.

В таблице 4 представлены данные об изменении качества жизни

больных РА, оцениваемого по SF-36.

Через 24 недели лечения во второй группе отмечены достоверно более высокие значения физического функционирования, жизнеспособности и ролевого эмоционального функционирования (p<0,05).



Заключение

Внедрение в клиническую практику рекомендаций EULAR-2016 позволяет улучшить результаты терапии РА и в целом прогноз его течения.

Результаты нашего сравнительного исследования подтвердили преимущество ранней цитостатической терапии

перед применением ступенчатой схемы лечения с использованием на первых этапах СС в качестве первого базисного препарата при рРА. Применение МТ в течение 12 месяцев по сравнению с применением ЛФ способствовало достижению ремиссии у достоверно большего числа пациентов.

Полученные данные свидетельствуют, что комбинированная терапия ИФ и МТ имеет очевидные преимущества перед монотерапией МТ и ведет к значимому снижению клинической активности заболевания и улучшению показателей качества жизни пациентов. ☺

Литература

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит // Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 290–331.
2. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита – взгляд в 21 век // Клиническая медицина. 2005. № 6. С. 8–12.
3. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. № 1. С. 8–27.
4. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы // Научно-практическая ревматология. 2013. Т. 51. № 6. С. 609–623.
5. Мазуров В.И., Лиля А.М. Ревматоидный артрит // Клиническая ревматология. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова. СПб.: Фолиант, 2005. С. 87–140.
6. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Сравнительная оценка лечебного эффекта сульфасалазина, метотрексата и лефлуномида при раннем ревматоидном артрите // Вестник Санкт-Петербургского государственного ме-

7. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимова Т.Н. Ранний ревматоидный артрит. Принципы диагностики и лечения. Учебное пособие. СПб., 2007. 102 с.
8. Авлохова С.Р., Мазуров В.И. Зависимость показателей качества жизни больных ревматоидным артритом от длительности заболевания // Материалы XIII Северо-Западной научно-практической конференции по ревматологии. СПб., 2013. С. 3.
9. Мазуров В.И., Рассохин В.В., Жугрова Е.С., Завьялкина Е.В. Применение инфликсимаба (Ремикейд) у больных ревматоидным артритом // Вестник Санкт-Петербургского государственного университета. 2007. № 3. С. 50–55.
10. Van Vollenhoven R.F. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009 // Nat. Rev. Rheumatol. 2009. Vol. 5. № 10. P. 531–541.
11. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 1988. Vol. 31. № 3. P. 315–324.
12. Октябрьская И.В., Беляева И.Б. Влияние средств базисной и биологической терапии на показатели клинической активности, качество жизни и психологический статус больных ранним ревматоидным артритом // Фарматека. 2011. № 9. С. 75–77.

The Current Treatment Strategy for Early Rheumatoid Arthritis

V.I. Mazurov¹, I.B. Belyayeva¹, I.V. Ochyabrskaya²

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

² Clinical Rheumatic Hospital № 25, St. Petersburg

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

Study objective: compare the efficacy of sulfasalazine (SS), methotrexate (MTX) or leflunomide (LF), and combinations of MT + infliximab (IF) in the treatment of patients with early rheumatoid arthritis (ERA).

Materials and Methods. 151 patients with ERA were divided into 3 groups depending on the purpose of basic therapy: group I (SS, n = 55), group II (MT, n = 55), group III (LF, n = 41). Follow-up was 12 months. 16 patients with DAS 28 > 3.2 after 12 months of therapy SS, MT or LF conducted therapy MTX+ IF for 24 weeks.

Assessed indicators of clinical activity, immunological status, radiographic progression and quality of life.

Results. SS therapy was not effective. Clinical remissions were achieved at significantly greater number of patients, treated by MTX, as compared with the LF group after 12 months of continuous treatment. Use MTX + IF in patients with DAS 28 > 3,2 through 12 months of treatment SS, MT or LF led to an improvement of the clinical course of RA and quality of life.

Conclusion. Early RA cytostatic therapy leads to an improvement of its clinical course and slows radiographic progression. The combination of MTX and IF improves the quality of life of patients with ERA.

Key words: early rheumatoid arthritis, sulfasalazine, methotrexate, leflunomide, infliximab, quality of life



120 лет со дня рождения В.Х. Василенко

XII Национальный конгресс терапевтов

22–24 ноября 2017 года

Москва  КРОКУС ЭКСПО

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД


Зарегистрироваться на сайте www.congress.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

 Реклама

Конгресс-оператор:

 ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: +7 (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru



Эффективность и профиль безопасности нового антигиперурикемического препарата Аденурик (фебуксостат) при подагре

И.Б. Беляева, В.И. Мазуров, М.С. Петрова

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

Подагра – хроническое системное метаболическое заболевание, связанное с нарушением пуринового обмена и приводящее к гиперурикемии. Основой противоподагрической терапии является снижение уровня мочевой кислоты, что позволяет предотвратить формирование тофусов, развитие подагрической нефропатии, сердечно-сосудистых и церебральных осложнений. Используемый длительное время в целях контроля гиперурикемии аллопуринол имеет ряд недостатков: ограниченный эффект или его отсутствие у ряда пациентов, серьезные побочные реакции. В отличие от него Аденурик® (фебуксостат) – селективный ингибитор ксантиноксидазы демонстрирует высокую эффективность в отношении снижения и последующего поддержания уровня мочевой кислоты, а также лучшую переносимость.

Ключевые слова: подагра, противоподагрическая терапия, селективный ингибитор ксантиноксидазы, фебуксостат

Подагра – хроническое системное метаболическое заболевание, связанное с нарушением пуринового обмена и приводящее к гиперурикемии. Основными клиническими проявлениями заболевания признаны рецидивирующий острый артрит и подагрические тофусы. В последние десятилетия распространенность данной патологии

увеличивается [1]. Согласно результатам эпидемиологических исследований, подагрой страдает не менее 1–3% взрослого населения. Пик заболеваемости у мужчин приходится на 40–50 лет, у женщин – на 60 лет и старше. Соотношение мужчин и женщин – 4:1, среди пациентов старше 65 лет – 3:1 [2]. Особенности течения подагры сегодня во многом связаны с тем, что

она все чаще развивается у лиц молодого возраста. Отмечается раннее вовлечение в патологический процесс почек и сердечно-сосудистой системы.

Для лиц пожилого возраста характерно более тяжелое течение заболевания – полиартикулярное поражение, частые и длительные обострения, множественные тофусы и более выраженная гиперурикемия.

Установлено, что с каждой декадой жизни число больных подагрой увеличивается, а у пациентов старше 60 лет расстройство экскреторной функции почек при менее выраженном суставном синдроме отмечается раньше и чаще [2, 3].

Согласно Американской ассоциации ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) современная классификация подагры включает бессимптомную гиперурикемию, острый подагрический артрит, хроническую тофусную подагру, которая характеризуется формированием в течение ряда лет околоуставных тофусов в результате рецидивирующих подагрических атак, мочекаменный уролитиаз и дру-



гую ассоциированную с подагрой патологию почек [4].

Среди причин, приводящих к накоплению уратов в организме, на первом месте стоят повышенный биосинтез мочевой кислоты (МК) и снижение экскреции уратов почками.

Нормальный уровень МК в организме составляет 1000 мг при скорости обновления в пределах 650 мг/сут. Ее источник – пуриновые соединения, поступающие с пищей, а также образующиеся в организме в процессе обмена нуклеотидов.

Мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуринов и образуется в результате каскада реакций «гипоксантин – ксантин – мочевая кислота», контролируемых сложной системой ферментных реакций. На рисунке 1 представлены синтез, промежуточные и конечные этапы окисления гипоксантина и ксантина в МК, контролируемые ксантиноксидазой [5].

В норме МК не оказывает повреждающего действия на органы и ткани. Патогенетическое значение имеют лишь отложения МК в виде кристаллов. Растворимость МК зависит от pH мочи. При снижении pH до 5,75 кислота становится недиссоциированной.

В норме уровень МК в сыворотке крови у мужчин не должен превышать 0,41 ммоль/л (7 мг/дл), у женщин – 0,36 ммоль/л (6 мг/дл). В норме процессы синтеза и выведения МК сбалансированы, однако при нарушении одного из этапов обмена пуринов отмечается ее избыточное содержание в сыворотке крови – гиперурикемия [4].

В настоящее время выделяют две группы факторов, приводящих к гиперурикемии:

- 1) обуславливающие повышенное образование МК:
 - ✓ специфические ферментные дефекты;
 - ✓ снижение активности гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы;
 - ✓ повышение активности фосфорибозилпирофосфат-синтазы;
 - ✓ усиление обмена нуклеотидов;
 - ✓ особенности питания;

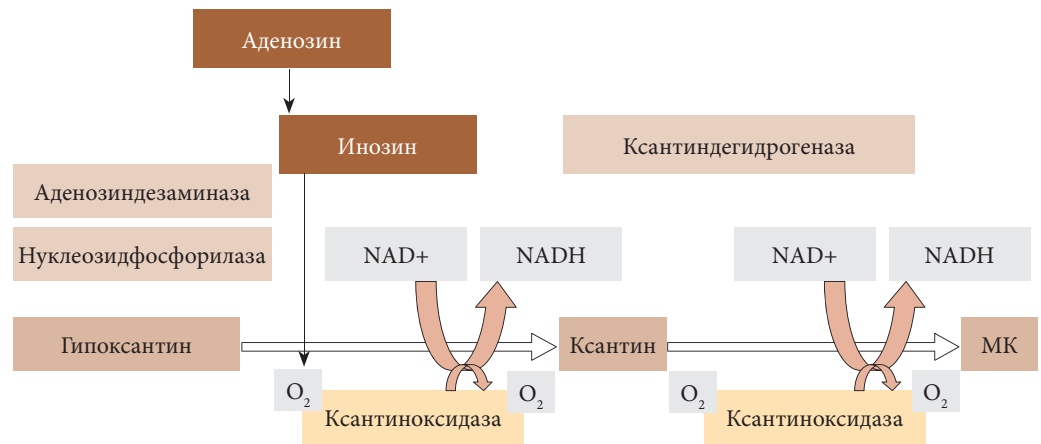


Рис. 1. Схема метаболизма пуринов

2) обуславливающие медленное выведение МК:

- ✓ нарушение функции почек;
- ✓ прием лекарственных препаратов;
- ✓ накопление кетоновых соединений;
- ✓ наличие артериальной гипертензии.

Кроме того, имеют значение раса, пол, возраст, нарушение липидного обмена, потребление алкоголя.

У больных подагрой уровень гипоксантина и ксантина в плазме крови повышен, в моче – снижен [4]. Выявлена положительная корреляция между почечным клиренсом МК, гипоксантина и ксантина. Это свидетельствует о том, что у большинства пациентов нарушена экскреция не только МК, но и ее предшественников.

Выбор фармакотерапии при подагре достаточно сложная задача, особенно при назначении уратснижающих препаратов: важно обеспечить длительное, непрерывное, нередко пожизненное лечение [5, 6].

Основными целями антигиперурикемической терапии являются [7]:

- достижение значений МК < 360 мкмоль/л;
- уменьшение очагов накопления уратов в организме;
- сокращение объема (размеров) тофусов;
- значительное снижение частоты приступов подагры.

Уратснижающие препараты влияют на продукцию МК посредством

воздействия на ксантиноксидазу, участвующую в расщеплении пуринов: окисления гипоксантина до ксантина, ксантина – до МК [8].

Аллопуринол – первый ингибитор ксантиноксидазы, который в течение длительного времени применяли для коррекции гиперурикемии при подагре. Однако аллопуринол имеет ряд недостатков. Его применение ассоциируется с серьезными побочными эффектами, такими как аллергические реакции (зуд, кожные высыпания, отек Квинке, васкулит), диспепсические явления, повышение температуры тела, острая почечная недостаточность, агранулоцитоз, синдром Стивена – Джонсона. Кроме того, у ряда пациентов с подагрой аллопуринол неэффективен даже в максимальной дозе [7–9].

Противопоказаниями к применению аллопуринола служат выраженные нарушения функции печени, гемохроматоз, беременность, детский возраст (кроме злокачественных заболеваний с гиперурикемией) [8].

Взаимодействие аллопуринола с другими лекарственными средствами способно приводить к супрессии костного мозга (при сочетанном приеме с циклофосфамидом), увеличению частоты кожной сыпи (при сочетанном приеме с ампициллином). Все сказанное выше способствовало разработке и внедрению фебуксостата – селективного ингибитора ксантиноксидазы.

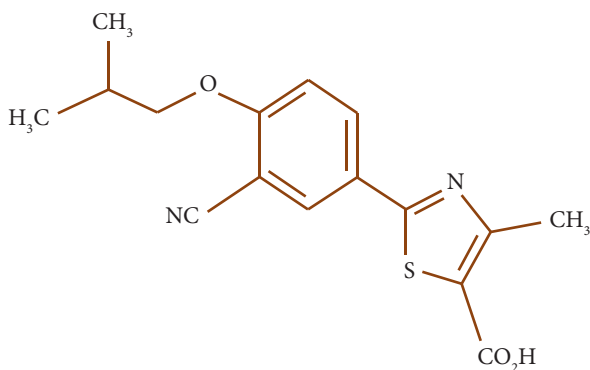


Рис. 2. Химическое строение фебуксостата

В апреле 2008 г. Европейский союз одобрил препарат к применению. Ему было присвоено торговое название Аденурик® (Adenuric). Фебуксостат – 2-(3-циано-4-изобутоксифенил)-4-метилтиазол-5-карбоксильная кислота (рис. 2) – сильный селективный непуриновый ингибитор ксантиноксидазы, его константа ингибирования *in vitro* не превышает 1 нМ. Важно, что фебуксостат в отличие от аллопуринола подавляет активность как окисленной, так и восстановленной формы фермента ксантиноксидазы. При этом ингибирование фермента осуществляется посредством образования высокоаффинных связей. Аллопуринол связывается только с окисленной формой фермента, и эта связь более слабая. Фебуксостат практически не влияет на активность других ферментов пуринового и пиримидинового метаболизма [10–12]. После приема внутрь фебуксостат абсорбируется быстро и в большом объеме (примерно 84%). Период полувыведения составляет 5–8 часов и зависит от дозы препарата. Прием пищи, равно как и одновременный прием антацидов, на скорость всасывания и показатели концентрации вещества в плазме крови не влияет. Связь активного вещества фебуксостата с белками крови достигает 99,2%. Метаболизм осуществляется преимущественно в печени – благодаря связыванию с глюкуронозилтрансферазой и в незначительной степени с участием ферментов системы цитохромов P450.

Фебуксостат и его метаболиты выводятся через кишечник и почки [12].

Рекомендуемая начальная доза фебуксостата составляет 80 мг/сут. Если в течение месяца уровень МК в крови не снижается до целевых значений (< 360 мкмоль/л), дозу увеличивают до 120 мг/сут.

Препарат можно принимать независимо от приема пищи. Противопоказаниями для назначения препарата являются повышенная чувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ, возраст до 18 лет, беременность и период лактации, а также наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и сахарозы.

С осторожностью следует принимать препарат пациентам с застойной сердечной недостаточностью, почечной недостаточностью тяжелой степени.

Снижение уровня МК в сыворотке крови на фоне приема фебуксостата происходит быстро, поэтому контролировать ее концентрацию необходимо через две недели после начала лечения.

Прием фебуксостата не приводит к прогрессированию хронической болезни почек по сравнению с приемом аллопуринола, доза которого титруется в зависимости от функции почек.

Фармакокинетика фебуксостата не изменяется у пациентов с легкой или средней степенью дисфункции почек [13].

Лекарственное взаимодействие фебуксостата с другими препаратами клинически незначимо. Ибупрофен и варфарин не влияют на связывание фебуксостата с белками плазмы [14]. Получены данные об отсутствии взаимного влияния фебуксостата и колхицина, напроксена, индометацина [15]. В отношении взаимодействия с диуретиками установлено, что одновременное применение 80 мг фебуксостата и 50 мг гидрохлортиазида в сутки в течение семи дней не отражается на фармакокинетике фебуксостата, хотя приводит к небольшому повышению уровня МК в сыворотке крови [16].

Основные фармакологические и клинические различия между фебуксостатом и аллопуринолом представлены в таблице [11].

Эффективность фебуксостата изучена в большом количестве международных клинических исследований фаз II и III FACT, APEX, CONFIRMS, а также расширенных долгосрочных открытых исследованиях FOCUS, EXCEL. В этих исследованиях действие фебуксостата сравнивалось с действием плацебо и аллопуринола.

В многоцентровом плацебоконтролируемом клиническом исследовании FOCUS у пациентов с подагрой изучались эффективность и профиль безопасности фебуксостата в дозах 40, 80 и 120 мг/сут [13]. Результаты исследования продемонстрировали, что количество больных с уровнем МК < 6,0 мг/дл и степень снижения уровня МК были достоверно выше у принимавших фебуксостат, чем у получавших плацебо.

В общей сложности на момент последнего визита целевого уровня МК < 6,0 мг/дл достигли 83% пациентов, включенных в исследование (95/114).

Среднее процентное снижение уровня МК относительно исходного уровня для всех визитов колебалось в пределах 45–59%.

Для всех визитов доля пациентов, достигших уровня МК < 5 и < 4 мг/дл, варьировалась от 47 до 66% и от 11 до 28% соответственно [15].

Снижение уровня МК ассоциировалось с уменьшением риска развития обострений и тофусов.

В рандомизированном двойном слепом 52-недельном многоцентровом исследовании фазы III FACT, посвященном сравнительной оценке эффективности и безопасности фебуксостата и аллопуринола [16, 17], участвовали 760 пациентов с подагрой.

Уровень МК до начала лечения превышал 480 мкмоль/л. Достижение целевого уровня МК (< 360 мкмоль/л) отмечалось в трех последних измерениях у 53% пациентов, получавших фебуксостат в дозе 80 мг/сут, у 62% пациентов, принимавших фебуксостат в дозе 120 мг/сут, и только у 21% паци-

Аденурик®

фебуксостат

Новый оригинальный препарат для снижения уровня мочевой кислоты¹



< 360
мкмоль/л

Целевой уровень следует поддерживать на протяжении всей жизни²

- ✿ Было показано, что Аденурик® значительно эффективнее позволяет достичь целевого уровня мочевой кислоты (<360 мкмоль/л), чем аллопуринол в дозе 300 мг в сутки³
- ✿ Было показано, что Аденурик® уменьшает частоту приступов подагры и тофусы при длительной терапии⁴
- ✿ Не требует коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести и у пожилых пациентов¹

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аденурик® ЛП-003746-200716 от 20.07.2016.
2. Richette, P., et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14 [Epub ahead of print]
3. Becker MA, et al. J Rheumatol 2009; 36:1273-82.
4. Schumacher HR, et al. Rheumatology 2009;48:188-194.

Не рекомендуется

Лечение пациентов с ишемической болезнью сердца или застойной сердечной недостаточностью препаратом Аденурик® не рекомендуется.¹

Сокращенная информация по применению препарата Аденурик®. Фармакодинамика: в результате селективного ингибирования фебуксостатом ксантиноксидазы (окисленной и восстановленной форм) происходит снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. **Показания к применению:** хроническая гиперурикемия при состояниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов (при наличии тофусов и/или подагрического артрита, в т.ч. в анамнезе); лечение и профилактика гиперурикемии у взрослых пациентов при проведении цитостатической терапии гемобластозов с риском развития синдрома распада опухоли от умеренного до высокого (только для дозировки 120 мг). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к фебуксостату и/или любому из вспомогательных веществ; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы. **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина <30 мл/мин) (эффективность и безопасность изучены недостаточно); печеночная недостаточность; аллергические реакции в анамнезе; **ишемическая болезнь сердца; застойная сердечная недостаточность;** заболевания щитовидной железы; одновременное применение с меркаптопурином/азатиоприном (возможно повышение концентрации данных веществ в плазме крови и усиление их токсичности); состояния после трансплантации органов (опыт применения фебуксостата ограничен); синдром Леша-Нихана (опыт применения фебуксостата ограничен). **Побочное действие: наиболее часто встречающиеся побочные эффекты у пациентов с подагрой** - головная боль; приступы подагры; диарея, тошнота; нарушение функции печени; кожная сыпь; отеки. *Начало применения препарата Аденурик® может спровоцировать развитие острого приступа подагры за счет высвобождения уратов из тканевых депо и последующего повышения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Применение препарата Аденурик® следует начинать только после купирования острого приступа подагры. Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в Инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Аденурик® ЛП-003746-200716. RU_ADE-01-2017 от 20.07.2016. Одобрено 04.2017.

реклама





Таблица. Основные фармакологические и клинические различия фебуксостата (Аденурика) и аллопуринола

Показатели	Аденурик	Аллопуринол
Химическая структура	Непуриновый аналог	Пуриновый аналог
Ингибирование ксантиноксидазы	Селективный ингибитор	Неселективный ингибитор
Путь введения	Пероральный	Пероральный
Суточная доза	80–120 мг	100–900 мг (средняя доза 300 мг)
Период полувыведения	5–8 часов	Аллопуринол – 1–2 часа, оксипуринол – 15 часов
Экскреция	Печень и почки	Преимущественно почки
Коррекция дозы при легкой и умеренной почечной дисфункции	Нет	Да
Лекарственное взаимодействие	Отсутствуют подтвержденные серьезные лекарственные взаимодействия	Азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклофосфамид
Серьезные побочные эффекты	Не установлены	Синдром гиперчувствительности

ентов, получавших аллопуринол в дозе 300 мг/сут.

Количество нежелательных явлений было сопоставимым во всех группах. Наиболее часто наблюдались повышение уровня печеночных ферментов, диарея, головная боль.

Таким образом, в исследовании была продемонстрирована более высокая эффективность фебуксостата в снижении уровня МК по сравнению с аллопуринолом при сопоставимом профиле безопасности.

В другом плацебоконтролируемом исследовании – EXCEL [14] в течение 40 недель у пациентов с подагрой сравнивалась эффективность фебуксостата (80 или 120 мг) и аллопуринола (300 мг). В исследовании приняли участие свыше тысячи пациентов с уровнем МК > 480 мкмоль/л. После одного месяца терапии уровень МК < 360 мкмоль/л достигнут более чем у 80% больных, принимавших фебуксостат (обе дозы), и только у 46% больных, получавших аллопуринол. Тофусы устранены в 46, 36 и 29% случаев соответственно.

Во всех группах терапии частота нежелательных явлений (включая сердечно-сосудистые), скорректированная с учетом десятикратного различия доз фебуксостата и аллопуринола, была примерно одинаковой. Таким образом, долговременная эффективность фебуксостата

в обеих исследуемых дозах обеспечивала практически полное нивелирование подагрических приступов и уменьшение среднего количества тофусов.

Аналогичные результаты получены в ходе 28-недельного мультицентрового рандомизированного двойного слепого исследования фазы III CONFIRMS. В нем сравнивались эффективность и безопасность фебуксостата и аллопуринола более чем у 2,2 тыс. пациентов с подагрой. У 65% из них диагностировано нарушение функции почек.

Участники исследования были рандомизированы на группы терапии фебуксостатом в дозе 40 или 80 мг/сут и аллопуринолом в дозе 200 или 300 мг/сут (в зависимости от функции почек) [18].

У пациентов с различной степенью тяжести почечной недостаточности получены следующие результаты. Среди принимавших фебуксостат в дозе 80 мг/сут целевого уровня МК достигли 72% пациентов, тогда как среди получавших фебуксостат в дозе 40 мг/сут или аллопуринол 200/300 мг/сут таковых насчитывалось 50 и 42% соответственно. Не получено статистически достоверных различий между группами по частоте развития неблагоприятных реакций, в том числе сердечно-сосудистых катастроф.

Базируясь на результатах клинических исследований фебуксостата под торговым названием

Аденурик® (компания Menarini – Von Heyden GmbH), Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMA) одобрило препарат к применению пациентами с хронической гиперурикемией при заболеваниях, сопровождающихся отложением кристаллов уратов, в том числе при наличии тофусов и/или подагрического артрита.

Особый интерес с точки зрения клинической практики представляют постмаркетинговые исследования эффективности и профиля безопасности фебуксостата. Одно из них – мультицентровое открытое проспективное обсервационное клиническое исследование, проведенное в условиях рутинной медицинской практики в Германии [19]. В нем участвовали 5948 тыс. пациентов, среди них 72,6% мужчины. Средний возраст участников составил 63,7 года.

Лечение фебуксостатом в течение четырех недель позволило статистически достоверно снизить уровень МК с 534,0 ± 114,6 до 372,0 ± 150,0 мкмоль/л. При этом 67% пациентов достигли целевого уровня МК (366,0 ± 59,4 мкмоль/л).

Всего зарегистрировано 178 нежелательных реакций (в основном обострений подагры) у 152 (2,6%) пациентов.

В Японии изучали эффективность фебуксостата у пациентов в возрастной категории ≥ 65 лет (2015 г.). Результаты исследования подтвердили эффективность фебуксостата в отношении снижения уровня МК в данной группе больных. При этом указанный эффект был более существенным среди женщин и не зависел от исходного уровня МК [20].

Таким образом, фебуксостат (Аденурик®) продемонстрировал эффективность в отношении снижения уровня МК. При этом профиль безопасности и его переносимость оказались значительно выше, чем таковые аллопуринола. Важно и то, что пациентам пожилого возраста не требуется коррекции дозы препарата и его можно назначать при хронической почечной недостаточности. ☺



Литература

1. Барскова В.Г. Рациональные подходы к диагностике подагры (по материалам рекомендаций Европейской антиревматической лиги) // Современная ревматология. 2007. № 1. С. 110–112.
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. М.: 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., Roysse-Smith D., O'Sullivan W.J. Orotidinuria induced by allopurinol // Science. 1970. Vol. 168. № 3933. P. 861–862.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Schumacher H.R. Jr., 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.
14. Wortmann R.L., Becker M.A., Schumacher H.R. Jr. 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/ARHP Annual Scientific Meeting, 2006.
15. Becker M.A., Schumacher H.R. Jr., Wortmann R.L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. № 23. P. 2450–2461.
16. Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial // Arthritis Rheum. 2008. Vol. 59. № 11. P. 1540–1548.
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 // Meeting of the American College of Rheumatology, 2008. Abstr. L11. P. 57.
18. Tausche A.K., Reuss-Borst M., Koch U. Urate lowering therapy with febuxostat in daily practice – a multicentre, open-label, prospective observational study // Int. J. Rheumatol. 2014. Vol. 2014. ID 123105.
19. Mizuno T., Hayashi T., Hikosaka S. et al. Efficacy and safety of febuxostat in elderly female patients // Clin. Interv. Aging. 2014. Vol. 9. P. 1489–1493.
20. Yamamoto T., Hidaka Y., Inaba M. et al. Effects of febuxostat on serum urate level in Japanese hyperuricemia patients // Mod. Rheumatol. 2015. Vol. 25. № 5. P. 779–783.

Efficacy and Safety Profile of a New Antihyperuricemic Drug Adenuric (Febuxostat) in Gout

I.B. Belyayeva, V.I. Mazurov, M.S. Petrova

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

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

Gout is a chronic systemic metabolic disorder linked to impaired purine turnover and resulting in hyperuricemia. Lowering of uric acid is a basis for anti-gout therapy allowing for preventing development of tophi, gouty nephropathy, cardiovascular and cerebral complications. Allopurinol used for a long time for controlling hyperuricemia has a number of disadvantages: limited/lacked effect in some patients, and serious side effects. In contrast, Adenuric® (febuxostat) as a selective xanthine oxidase inhibitor demonstrates high efficacy in lowering and subsequent maintenance of uric acid level as well as better tolerability.

Key words: gout, anti-gout therapy, selective xanthine oxidase inhibitor, febuxostat



¹ Северо-Западный
государственный
медицинский
университет
им. И.И. Мечникова

² Военно-медицинская
академия
им. С.М. Кирова

Локальная инъекционная терапия дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника: фокус на Алфлутопе

К.В. Раймуев¹, Н.Ф. Фомин², А.М. Лила¹, И.Б. Беляева¹

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

Локальная инъекционная терапия считается одним из важных компонентов лечения воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов, позвоночника и мягких тканей. В статье представлены основные группы лекарственных средств, применяемых для внутрисуставного введения у пациентов с данной патологией, включая глюкокортикостероиды, препараты гиалуроновой кислоты и комплексный биоактивный препарат Алфлутоп. Представлены результаты многочисленных исследований, свидетельствующие о том, что препарат Алфлутоп обладает хондропротективным, противовоспалительным, трофическим действием. Данный препарат характеризуется быстро развивающимся клиническим эффектом, продолжительным периодом последствия (четыре – шесть месяцев), высоким профилем безопасности. Может быть рекомендован для широкого применения в ревматологической, неврологической, терапевтической, травматологической и ортопедической практике.

Ключевые слова: дегенеративные заболевания суставов, позвоночника и мягких тканей, локальная инъекционная терапия, Алфлутоп

Самая частая причина жалоб на боль и нарушение функций опорно-двигательного аппарата – воспаление и дегенеративные изменения структур суставов (гиалиновый хрящ, субхондральная кость). Однако патологический процесс затрагивает не только сустав, но и околоуставные ткани (энтезисы, сухожилия, суставные сумки).

Целями лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата являются снижение выраженности симптомов и замедление прогрессирования патологии, что может способствовать улучшению мобильности и качества жизни пациентов. Один из важных компонентов лечения воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов, позвоночника и мягких тканей – локальная инъекционная терапия [1].

В настоящее время эффективность глюкокортикостероидов (ГКС) и препаратов из компонентов матрикса хрящевой ткани для внутрисуставного введения доказана в десятках рандомизированных контролируемых многоцентровых исследований. Поэтому они рекомендованы Европейской антиревматической лигой и Американской ассоциацией ревматологов.

Инъекционная терапия ГКС, применяемая в ревматологии уже более 50 лет, считается хорошей альтернативой терапии как пероральными, так и парентеральными нестероидными противовоспалительными препаратами, а также другим способам локального и системного медикаментозного воздействия на воспалительный процесс в суставах. В результате введения суспензии медленно растворимых кристаллов ГКС эффективно подавляется воспаление в синовиальной оболочке, суставной сумке, сухожильных влагалищах и энтезисах [2].

Показанием к локальному введению ГКС служат [2]:

- ✓ воспалительные явления в нескольких суставах, суставных сумках, сухожильных влагалищах, энтезисах при исключении их инфекционного генеза;
- ✓ артриты отдельных (наиболее болезненных/функционально значимых) суставов у пациен-



- тов с полиартритом в ожидании эффекта от системной терапии;
- ✓ артриты одного-двух суставов у больных в целом с хорошо контролируемым полиартритом;
- ✓ облегчение программ реабилитации (улучшение возможности больного выполнять упражнения лечебной гимнастики);
- ✓ противопоказания к другим видам лечения (активная язва желудка, аллергия ко многим препаратам) или их неэффективность.

Противопоказания [1]:

- ✓ наличие инфекции в суставе или окружающих тканях;
- ✓ геморрагический синдром;
- ✓ тяжелое общее состояние;
- ✓ нестабильность сустава;
- ✓ асептический некроз в прилежащих эпифизах;
- ✓ анатомическая недоступность сустава (резкое сужение щели сустава, его анкилоз);
- ✓ механический ритм боли в суставе;
- ✓ отсутствие воспалительного процесса;
- ✓ отсутствие эффекта (или его кратковременность) от предшествующих двух инъекций.

Характеристика ГКС, применяемых для локальной инъекционной терапии, представлена в табл. 1.

Гиалуроновая кислота ответственна за вязко-эластические свойства синовиальной жидкости, которая выполняет функции лубриканта в суставе. Внутрисуставное введение гиалуроната способствует увеличению синтеза внеклеточных матричных белков, включая хондроитинсульфат и кератансульфат, а также нормализации состава синовиальной жидкости, ингибированию продукции провоспалительных цитокинов и простагландинов, замедлению катаболических процессов в матриксе хряща. При использовании препаратов гиалуроновой кислоты уменьшается выраженность болевого синдрома и улучшается подвижность сустава, что положительно влияет на качество жизни пациентов [2].

Показаниями для введения гиалуронатов являются:

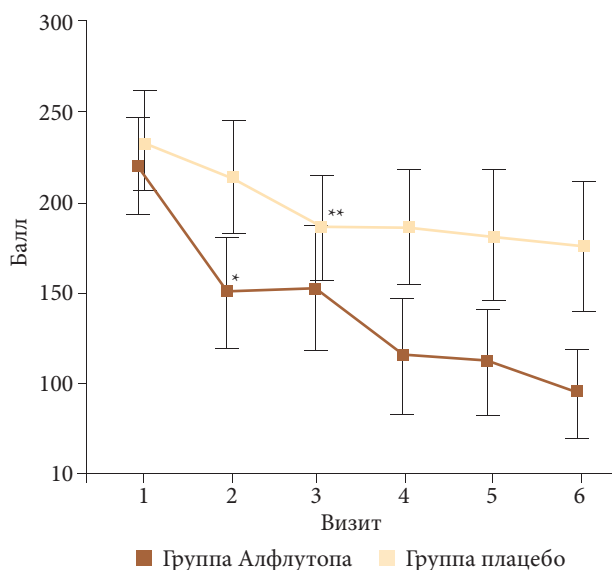
- ✓ остеоартрит;
- ✓ механический ритм боли;

Таблица 1. Характеристика ГКС, применяемых для локальной инъекционной терапии

Препарат	Максимальная разовая доза	Характеристика
Бетаметазона дипропионат и фосфат (Дипроспан, Флостерон)	1 мл (5 мг дипропионата и 2 мг фосфата бетаметазона) во флаконе или шприце	Действие быстрое и длительное. Периартикулярное введение не сопровождается местными дегенеративными осложнениями. Не вызывает микрокристаллических реакций
Триамцинолона ацетонид (Кеналог)	40 мг (одна ампула)	При периартикулярном введении возможны атрофические изменения тканей вплоть до разрыва сухожилий. При введении в сустав нередки системные реакции (артериальная гипертензия, дисменорея)
Метилпреднизолона ацетат (Депо-Медрол)	40 мг (одна ампула)	Препарат средней длительности действия. Не вызывает системных эффектов и дегенеративных изменений тканей. В связи с массивной разовой дозой возможны микрокристаллические реакции при периартикулярном введении
Гидрокортизона ацетат	125 мг (один флакон)	Препарат короткого действия. Не вызывает системных эффектов и атрофии тканей. При периартикулярном введении часты микрокристаллические реакции. В состав препарата входит лидокаин (0,5%-ный раствор)

Таблица 2. Препараты гиалуроновой кислоты, применяемые для внутрисуставных инъекций у больных остеоартритом

Название препарата	Молекулярная масса, г/моль
<i>Низкая молекулярная масса</i>	
Hyalgan Fidia (Гиалган Фидия)	500 000–730 000
Suplasyn (Суплазин)/Suplasyn 1-shot (Суплазин 1-Шот)	500 000–1 000 000
<i>Средняя молекулярная масса</i>	
Jointex (Джойнтекс)/Jointex Starter (Джойнтекс Стартер)	800 000–1 200 000
Intrigel (Интрагель)	800 000–1 200 000
Fermathron (Ферматрон)/Fermathron Plus (Ферматрон Плюс)	1 000 000
Ortholure (Ортолур)	1 200 000
Viscoseal (Вискосил)	1 200 000
GO-ON (Гоу-Он)	1 400 000
Ostenil (Остенил)/Ostenil mini (Остенил-мини)	1 400 000–1 700 000
Synocrom (Синокром)/Synocrom mini (Синокром-мини)	1 600 000
ViscoPlus (ВискоПлюс)	2 000 000
Synocrom forte (Синокром Форте)	2 100 000
Hyruan Plus (Гируан Плюс), Hialux (Гиалюкс)	3 000 000
Гиастат	3 000 000
РусВиск	3 500 000
<i>Высокая молекулярная масса</i>	
Synvisc (Hylan G-F 20) (Синвиск (Hylan G-F 20))	6 000 000–7 000 000 (cross-linked)
<i>Препараты с наличием перекрестных молекул (cross-linked)</i>	
Durolane (Дьюралан)/Durolane SJ (Дьюралан Эс Джей)	1 000 000
Synvisc (Hylan G-F 20)	6 000 000–7 000 000
Fermathron S (Ферматрон С)	Нет данных
<i>Препараты с активными сопутствующими добавками</i>	
Ostenil Plus (Остенил Плюс)	1 400 000–1 700 000 (маннитол)
Hyalual Artro (Гиалуаль Артро)	3 000 000 (сукцинат натрия)



* Первое достоверное отличие от исходного значения для группы Алфлутопа ($p < 0,001$).

** Первое достоверное отличие от исходного значения для группы плацебо ($p < 0,025$).

Рис. 1. Динамика интенсивности боли по WOMAC на фоне терапии Алфлутопом или плацебо

- ✓ отсутствие признаков синовита;
- ✓ рентгенологические первая – третья стадии.

Основные препараты из группы гиалуроновой кислоты представлены в табл. 2.

В лечении остеоартрита более четверти века широко используется комплексный биоактивный препарат *Алфлутоп* (компания Biotechnos S.A., Румыния) [3]. В его состав входят сульфатированные глюкозаминогликаны, аналогичные матриксу гиалинового хряща: хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, низкомолекулярные полипептиды (≤ 50 кДа), свободные аминокислоты и микроэлементы (Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn), имеющие большое значение для обменных процессов и метаболизма соединительной ткани в целом.

Алфлутоп воздействует на внешние рецепторы клеток, такие как CD44, ICAM1, TL-4. Доказано, что препарат способен препятствовать фрагментации внеклеточного матрикса, защищая рецепторы, вовлекаемые в воспалительную реакцию, и блокировать сигнальные пути, активируемые фрагментами матрикса. Как

следствие, уменьшается транслокация ядерных провоспалительных факторов.

Именно через рецепторное воздействие Алфлутоп контролирует три компонента синовиального воспаления: клеточную инфильтрацию, высвобождение воспалительных медиаторов и ангиогенез.

Приведенные данные служат обоснованием не только парентерального способа введения Алфлутопа, но и целесообразности локальной доставки препарата в поврежденную область.

При внутрисуставном, периартикулярном или околосухожильном введении Алфлутоп также обладает антигиалуронидазной активностью, что позволяет нормализовать физико-химические свойства синовиальной жидкости в полости сустава, то есть препарат осуществляет функцию своеобразного синовиального протектора [4, 5].

На восьмой Европейской выставке инноваций и изобретений (май 2016 г.) исследователей наградили золотой медалью и дипломом за изучение влияния препарата Алфлутоп на хондроциты на гетерическом, клеточном и молекулярном уровнях. В ходе исследования было показано, что под действием препарата Алфлутоп *in vitro* происходит стимуляция пролиферации и обновления хондроцитов, поддерживается взаимосвязь между клетками и внеклеточным матриксом вследствие модуляции внеклеточного трансформирующего ростового фактора бета в человеческих хондроцитах (CHON-001) – основы для внеклеточных сигналов синтеза структурных протеинов. Эти результаты вместе с результатами о вызванной Алфлутопом *in vitro* модуляции важных медиаторов воспаления (интерлейкинов 6 и 8, факторов роста эндотелия) служат подтверждением хондровосстановительного эффекта препарата при заболеваниях опорно-двигательного аппарата [6, 7].

Алфлутоп можно вводить внутримышечно, внутрисуставно, паравертебрально, периартикулярно, в болевые точки при фибромиалгии [8].

В зависимости от клинической ситуации схемы введения могут быть следующие:

- в случае вовлечения множества суставов – глубоко внутримышечно по 1 мл ежедневно на протяжении 20 дней;
- в случае вовлечения в процесс крупных суставов – внутрисуставно по 2 мл в каждый пораженный сустав один раз в три дня (шесть введений) с последующим внутримышечным введением по 1 мл ежедневно на протяжении 20 дней;
- при поражении позвоночника – паравертебрально по 0,25 мл в четыре точки (суммарно 1 мл) на уровне двух смежных сегментов дважды в неделю (пять введений) с последующим внутримышечным введением по 1 мл ежедневно в течение 20 дней. Повторение курса лечения целесообразно проводить через три – шесть месяцев [8];
- при полиостеоартрозе и остеохондрозе – глубоко внутримышечно по 1 мл в день (всего 20 инъекций);
- возможно сочетание внутрисуставного и внутримышечного введения. Курс лечения целесообразно повторить через шесть месяцев.

В разных научно-медицинских центрах накоплен значительный положительный опыт применения препарата Алфлутоп при дегенеративных заболеваниях суставов и позвоночника [9–11].

С точки зрения доказательной медицины наиболее интересными являются результаты российского двухлетнего многоцентрового слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования симптом- и структурно-модифицирующего действия Алфлутопа, проведенного Л.И. Алексеевой и соавт. (2014 г.) [12]. В исследовании были включены 90 больных остеоартритом коленного сустава второй и третьей стадий по классификации Kellgren – Lawtence. Пациентов рандомизировали на две группы по 45 человек в каждой: первая получала внутримышечные инъекции Алфлутопа по



1 мл курсами по 20 дней с интервалом шесть месяцев в течение двух лет (всего четыре курса), вторая – инъекции плацебо (изотонический раствор натрия хлорида) по аналогичной схеме. В качестве сопутствующей терапии назначался ибупрофен в дозе 600–1200 мг/сут. Период наблюдения – два года. Различия в абсолютной величине снижения интенсивности боли по индексу выраженности остеоартрита университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario McMaster Universities OA Index – WOMAC) между группами оказались достоверными (рис. 1). Достоверное снижение скованности в группе Алфлутопа наблюдалось к третьему визиту, в группе плацебо значимого снижения не зафиксировано ($p < 0,001$). В группе Алфлутопа уже после первого курса терапии отмечены улучшения функции суставов, уменьшение суммарного значения WOMAC, улучшение общего состояния здоровья, сохранявшиеся в течение всего периода наблюдения ($p = 0,001$) (рис. 2). Достоверное улучшение качества жизни отмечено к шестому визиту только в группе Алфлутопа ($p = 0,0045$). Если в группе Алфлутопа на терапию ответили 73% пациентов, то в группе плацебо – только 40% ($p = 0,001$). Терапия Алфлутопом позволила сократить суточную дозу нестероидных противовоспалительных препаратов в 79% случаев и отметить их в 21% случаев. В группе плацебо снижение суточной потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах наблюдалось только у 23% больных. Достоверное замедление сужения суставной щели отмечено у пациентов, получавших Алфлутоп, в отличие от пациентов, получавших плацебо (критерий Вилкоксона, $p = 0,0003$). При этом у 72% больных второй группы наблюдалось увеличение размеров остеофитов, что значительно больше, чем в первой группе – 27% больных (медиальные и латеральные остеофиты бедренной кости, критерий Вилкоксона, $p = 0,0078$; меди-

альные и латеральные остеофиты большеберцовой кости, критерий Вилкоксона, $p = 0,0001$ и $p = 0,0039$ соответственно). Через три месяца лечения Алфлутопом наметилась тенденция к уменьшению уровня маркера деградации хряща С-концевых перекрестных тепепептидов коллагена II типа (СТХ-II). Данная тенденция сохранялась до конца исследования, что свидетельствовало об уменьшении деградации суставного хряща. В группе плацебо уровень СТХ-II не изменился (табл. 3). Исходя из полученных результатов авторы исследования сделали вывод о структурно-модифицирующем эффекте Алфлутопа при остеоартрите коленных суставов. Препарат замедляет рентгенологическое прогрессирование заболевания (сужение суставной щели и рост остеофитов) и уменьшает деградацию матрикса суставного хряща [13]. Оценка хондропротективного действия Алфлутопа у больных остеоартритом коленного сустава проведена Н.И. Коршуновым и соавт. (2003 г.) [14]. В частности, изучалось действие Алфлутопа на структуры коленного сустава. Период наблюдения составил 12 месяцев. Пациентам основной группы препарат Алфлутоп вводился сначала внутрь сустава (два раза в неделю, всего шесть инъекций), затем внутримышечно (ежедневно в течение трех недель). Пациенты контрольной группы получали нестероидные противовоспалительные препараты. В течение года было проведено два курса лечения. Исследование коленных суставов осуществлялось с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Таблица 3. Динамика маркеров деградации хряща у пациентов с остеоартритом на фоне терапии Алфлутопом и плацебо, нг/ммоль

Маркер деградации хряща	Группа Алфлутопа (n = 39)		Группа плацебо (n = 38)	
	исходно	через два года	исходно	через два года
СТХ-II	5,6 ± 4,4	4,08 ± 3,1	4,4 ± 2,97	4,6 ± 3,6
СОМР	1206,1 ± 448,8	1391,9 ± 605,4	1397,6 ± 733,1	1674,5 ± 1008,9

Примечание. СОМР – олигомерный матриксный белок хряща.

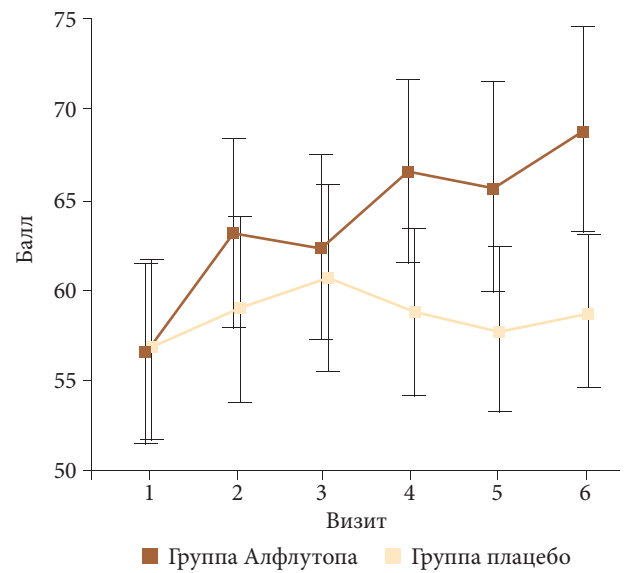


Рис. 2. Динамика Шкалы общего состояния здоровья на фоне терапии Алфлутопом или плацебо

Измерение высоты суставного хряща проводилось в трех точках: в области передней (первая точка) и задней (вторая точка) поверхности головки бедренной кости, а также в точке наибольшего соприкосновения бедренной и большеберцовой костей (третья точка) коленного сустава. При этом в первой и второй точках определялась высота суставного хряща бедренной кости, а в третьей – суммарная толщина хряща бедренной и большеберцовой костей. При визуальной оценке МРТ независимым экспертом в основной группе улучшение наблюдалось у 10 (40%) больных, ухудшение – у 3 (12%), отсутствие изменений – у 12 (48%) больных. В контрольной группе улучшение было зарегистрировано у 4 (17%) больных, ухудшение – у 7 (29%), отсутствие изменений – у 13 (54%) больных. МРТ коленного сустава у пациента с остеоартритом до лечения

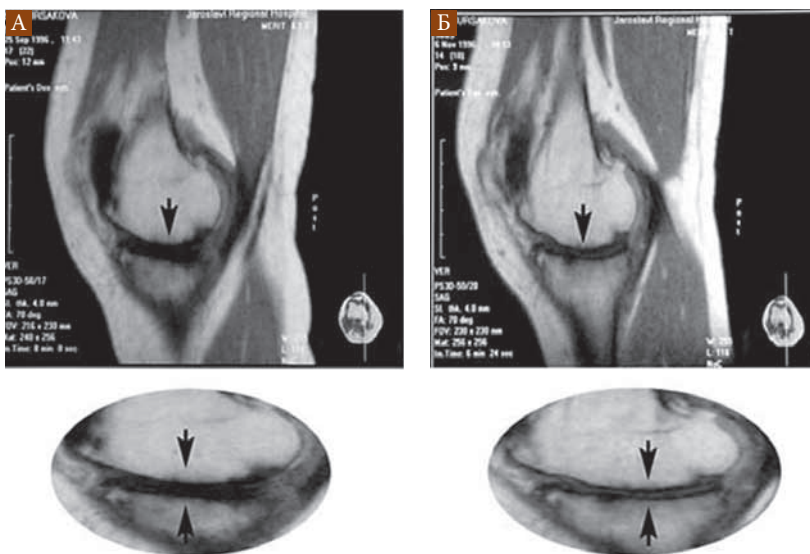


Рис. 3. МРТ коленного сустава пациента К. исходно (А) и через 12 месяцев терапии Алфлутопом (Б)

Алфлутопом и после представлена на рис. 3.

Согласно результатам трехлетнего проспективного наблюдения, проведенного В.Н. Дроздовым и Е.В. Коломиец (2005 г.), включение Алфлутопа в комплексную терапию больных гонартрозом второй и третьей стадии позволяет значительно сократить или полностью отказаться от приема нестероидных противовоспалительных препаратов, что снижает или исключает риск их повреждающего воздействия на желудочно-кишечный тракт [15].

Данные, полученные И.Г. Салиховым [16] и Н.А. Хитровым [17], подтверждают эффективность параартикулярного введения Алфлутопа у больных гонартрозом с признаками поражения сухожильно-связочного аппарата, а также с энтезопатиями надостной и/или подлопаточной мышц. Курсовое введение препарата в болевые точки, соответствующие энтезисам пораженных мышц (2 мл Алфлутопа с 15 мл 0,25%-ного раствора новокаина два раза в неделю, всего пять инъекций), приводило к уменьшению болей в плечевом суставе по Визуальной аналоговой шкале, увеличению объема движений, снижению дозы принимаемых нестероидных противовоспалительных препаратов на 30–70%.

Алфлутоп также продемонстрировал эффективность у неврологических больных. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании О.С. Левина и соавт. препарат назначался при хронической вертеброгенной люмбоишалгии. Наиболее эффективной терапия Алфлутопом оказалась у пациентов молодого и среднего возраста с относительно короткой продолжительностью заболевания и текущего обострения, при поражении фасеточных суставов [8].

В исследовании сравнивалась эффективность внутримышечного введения Алфлутопа (20 инъекций по 1 мл) у 32 больных и паравертебрального (по 0,25 мл в четыре точки (суммарно 1 мл) на уровне двух смежных сегментов два раза в неделю, всего пять инъекций) у 22 больных. Состояние пациентов оценивалось через один, три и шесть месяцев.

Исходно у всех участников исследования диагностировали некорешковую/корешковую вертеброгенную люмбоишалгию, умеренный или выраженный болевой синдром, хроническое или рецидивирующее течение с длительностью обострения не менее месяца.

Уже через месяц терапии Алфлутопом отмечено достоверно отличающееся от плацебо умень-

шение и вертеброгенного синдрома, и боли. При этом более выраженный эффект лечения отмечен в группе больных, которым препарат вводили паравертебрально. Через три месяца от начала применения Алфлутопа степень нарастания терапевтического эффекта также была выше у тех, кому препарат вводился паравертебрально. Авторы исследования рекомендовали при обострении вертебральной люмбоишалгии начинать курс лечения с паравертебральных инъекций, затем переходить на внутримышечные (20 инъекций). Это позволяет достоверно улучшить функциональное состояние больных и купировать болевой синдром на длительный срок.

При синдроме хронической боли в нижней части спины ее нивелирование после первого курса Алфлутопа отметили 7,1% больных, после второго – 35,7%. Таких результатов не зафиксировано у пациентов контрольной группы. В основной группе установлено также достоверное ступенчатое ($p=0,001$) снижение показателей пробы Томайера: через три месяца после завершения лечения Алфлутопом они уменьшились в 3,6 раза. За период лечения у пациентов этой группы отмечено увеличение объема статической и динамической нагрузки на позвоночник (по индексу хронической нетрудоспособности Ваделя) в 2–2,5 раза. По его окончании 42,9% пациентов основной группы и только 5,6% пациентов контрольной группы прекратили прием нестероидных противовоспалительных препаратов [15]. Приведенные результаты научных исследований свидетельствуют о том, что препарат Алфлутоп обладает хондропротективным, противовоспалительным, трофическим действием, доказанным быстро развивающимся клиническим эффектом, продолжительным периодом последующего действия (четыре – шесть месяцев), высоким профилем безопасности и может быть рекомендован для широкого применения в ревматологичес-



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.ПН#0121/01 от 09.07.2007 (ВМ от 23.09.2016)



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



кой, неврологической, терапевтической, травматологической и ортопедической практике.

Сказанное выше позволяет сделать следующий вывод: на сегодняшний день внутрисуставная

инъекционная терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата является эффективным методом лечения. Результативность и переносимость пациентами данного вида лечения зави-

сят от знания анатомо-топографических особенностей, оценки состояния пораженного сустава и точного выполнения техники внутрисуставных инъекций. ☺

Литература

1. Раймуев К.В., Фомин Н.Ф., Лиля А.М. Внутрисуставная инъекционная терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата. Учебное пособие. СПб.: СПбМАПО, 2010.
2. Лиля А.М. Препараты компонентов матрикса хрящевой ткани // Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: E-noto, 2017.
3. Гроппа Л., Мынзату, Карасава М. и др. Эффективность Алфлутопа у больных деформирующим остеоартрозом // Клиническая ревматология. 1995. № 3. С. 20–22.
4. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Денисов Л.Н. Многолетний опыт применения Алфлутопа в клинической практике // Научно-практическая ревматология. 2005. № 5. С. 64–66.
5. Насонова В.А. Остеоартроз – проблема полиморбидности // Consilium Medicum. 2009. Т. 11. № 2. С. 5–8.
6. Olariu L., Pyatigorskaya N., Dumitriu B. et al. 'In vitro' chondrorestitutive capacity of Alflutop® proved on chondrocytes cultures // Romanian Biotechnological Letters. 2016. Vol. 22. № 6. P. 12047–12053.
7. Olariu L., Dumitriu B., Buse E., Rosoiu N. The 'in vitro' effect of Alflutop® product on some extracellular signaling factors involved in the osteoarticular pathology inflammation // Annals Series on Biological Science. 2015. Vol. 4. № 2. P. 7–18.
8. Левин О.С., Олюнин Д.Ю., Голубева Л.В. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбагоишиалгии по данным двойного слепого плацебоконтролируемого исследования // Научно-практическая ревматология. 2004. № 4. С. 80–84.
9. Ходырев В.Н., Знаишева Н.И., Лобанова Г.М., Ридняк Л.М. Оценка клинической эффективности Алфлутопа при остеоартрозе // Научно-практическая ревматология. 2003. № 1. С. 43–46.
10. Ходырев В.Н., Голикова Л.Г. Клиническая эффективность Алфлутопа при остеохондрозе позвоночника (12-месячное исследование) // Научно-практическая ревматология. 2005. № 2. С. 33–36.
11. Чичасова Н.В. Место медленнодействующих препаратов в рациональной терапии деформирующего остеоартроза // Consilium Medicum. 2005. Т. 7. № 8. С. 634–638.
12. Алексеева Л.И., Шаранова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурномодифицирующего 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.
13. Носков С.М., Шерина Т.А., Паруля О.М. Значение Алфлутопа в терапии первичного остеоартроза // Терапия. 2016. № 2 (6). С. 65–67.
14. Коришунов Н.И., Марасаев В.В., Баранова Э.Я. и др. Роль воспаления и оценка хондропротективного действия Алфлутопа у больных остеоартрозом по данным магнитно-резонансной томографии коленного сустава // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11. № 23. С. 1320–1323.
15. Дроздов В.Н., Коломиец Е.В. Применение Алфлутопа у больных остеоартрозом с НПВС-гастропатией // Фарматека. 2005. № 20. С. 125–128.
16. Салихов И.Г., Волкова Э.Р., Якупова С.П. Периартикулярное применение хондропротекторов у больных гонартрозом с признаками поражения сухожильно-связочного аппарата // Consilium Medicum. 2006. Т. 8. № 2. С. 59–61.
17. Хитров Н.А. Периартрит плечевого сустава – современные пути лечения // Consilium Medicum. 2010. Приложение. Неврология и ревматология. № 1. С. 65–70.

Local Injection Therapy for Degenerative Diseases of the Joints and Spine: Alflutop in Focus

K.V. Raymuyev¹, N.F. Fomin², A.M. Lila¹, I.B. Belyayeva¹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov

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

Local injection therapy is considered as one of the most important components in therapy of inflammatory and degenerative diseases of the joints, spine and soft tissues. Here, the major groups of pharmaceuticals including glucocorticosteroids, hyaluronic acid preparations and complex bioactive drug Alflutop used for intra-articular administration in such patients are presented. The results of multiple research studies evidence that Alflutop has chondroprotective, anti-inflammatory, and trophic activities. This drug is characterized by a rapidly developing clinical effect, a prolonged aftereffect (four – six months), and high safety profile. It may be recommended for broad use in rheumatology, neurology, therapeutic practice, traumatology and orthopedics.

Key words: degenerative diseases of the joints, spine and soft tissues, local injection therapy, Alflutop



ПЕРВЫЙ ЕВРАЗИЙСКИЙ ОРТОПЕДИЧЕСКИЙ ФОРУМ

FIRST EURASIAN
ORTHOPEDIC
FORUM



Россия,
Москва



4000 m²
выставочной
площади



Более
3000
участников

5 ПРИЧИН ПОСЕТИТЬ ЕВРАЗИЙСКИЙ ОРТОПЕДИЧЕСКИЙ ФОРУМ

- 1 ВПЕРВЫЕ БУДУТ ШИРОКО ПРЕДСТАВЛЕНЫ РАЗРАБОТКИ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ АЗИИ И БЛИЖНЕГО ВОСТОКА
- 2 НА ФОРУМЕ СОБЕРУТСЯ БОЛЕЕ 3000 ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ИЗ 25 СТРАН АТР И ЕВРОСОЮЗА
- 3 КРУПНЕЙШАЯ В ЕВРАЗИИ ВЫСТАВКА МЕДИЦИНСКОЙ ПРОДУКЦИИ И ОБОРУДОВАНИЯ ДЛЯ ТРАВМАТОЛОГИИ-ОРТОПЕДИИ ПЛОЩАДЬЮ БОЛЕЕ 4000 КВ. МЕТРОВ
- 4 ПРАКТИЧЕСКИЙ ФОРМАТ ФОРУМА – 2 ДНЯ, 10 ЗАЛОВ, БОЛЕЕ 150 СЕКЦИЙ
- 5 ПРОГРАММА ФОРУМА РАЗРАБАТЫВАЕТСЯ С УЧЕТОМ ВАШИХ ПОЖЕЛАНИЙ, КОТОРЫЕ МОЖНО ВЫСКАЗАТЬ НА САЙТЕ WWW.EOFORUM.RU

29-30 ИЮНЯ 2017

РЕГИСТРАЦИЯ ОТКРЫТА

www.eoforum.ru

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- АССОЦИАЦИЯ ТРАВМАТОЛОГОВ-ОРТОПЕДОВ РОССИИ
- АССОЦИАЦИЯ ТРАВМАТОЛОГОВ-ОРТОПЕДОВ МОСКВЫ
- ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ ИМ. Н.Н. ПРИОРОВА
- ГЛАВНОЕ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЕ УПРАВЛЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РФ
- ГЛАВНЫЙ ВОЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ГОСПИТАЛЬ ИМ. Н.Н. БУРДЕНКО
- АССОЦИАЦИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ ОБОРОННО-ПРОМЫШЛЕННОГО КОМПЛЕКСА – ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ И ОБОРУДОВАНИЯ (АПИ-ОПК)
- КОНСАЛТИНГОВАЯ ГРУППА «ПОЛИЛОГ»
- ФГУП «ЦИТО»



Современный взгляд на проблему диагностики и лечения болей в спине

И.Б. Беляева, В.И. Мазуров

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

Боли в спине (БС) являются одной из наиболее распространенных жалоб пациентов в неотложной медицине и на амбулаторных приемах. Такие боли не признаются отдельной нозологической единицей, а рассматриваются как клинические проявления целого ряда заболеваний. Современные подходы к диагностике БС с постановкой нозологического диагноза и назначение патогенетической терапии способствуют сокращению количества случаев хронического течения болезни. Основная задача лечения острой и хронической БС – купирование болевого синдрома. Это, как правило, осуществляется назначением нестероидных противовоспалительных препаратов с оптимальным соотношением «риск/польза». Особого внимания в настоящее время заслуживает последовательное применение Кеторола и Найза.

Ключевые слова: боли в спине, Кеторол, Найз

Боли в спине (БС) занимают одну из лидирующих позиций среди симптомов различных патологий опорно-двигательного аппарата. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 4% населения земного шара страдают такими заболеваниями. При БС наиболее часто диагностируются спондилез и воспалительные спондилоартропатии – механический и воспалительный характер боли соответственно [1, 2].

Главными причинами спондилеза у 90–95% больных признаны дегенеративные изменения в межпозвоночных дисках, телах позвонков и фасеточных суставах, дисфункция мышечно-связочного аппарата и сужение позвоночного канала. Маркерами раннего развития спондилеза могут служить HLA-антигены A3, B7, B40, маркерами-протекторами – HLA-антигены A1 и A11 [3].

Спондилез чаще развивается у лиц в возрасте 20–50 лет, однако наиболее выраженные его проявления отмечаются у лиц в возрасте 50–64 года. Данной патологией чаще страдают женщины – 19–67% случаев, что обусловлено дисгормональными нарушениями. Спондилез нередко развивается во время беременности и в постменопаузальном периоде. Среди причин болевого синдрома при дегенеративных изменениях позвонков выделяют:

- механическое раздражение нервных корешков;
- раздражение болевых рецепторов на суставных поверхностях;
- болезненное мышечное напряжение, приводящее к нарушению осанки;
- локальное раздражение сосудов с нарушением метаболического транспорта;
- появление биохимических и иммунных реакций, которые завершаются формированием асептического нейрогенного воспаления в результате цитокинового каскада на разных уровнях.

Наиболее часто БС сопровождаются грыжами диска. Грыжа диска



с компрессией корешка S1 вызывает типичную боль в пояснице с иррадиацией по задней поверхности бедра, передней области голени и заднебоковой поверхности стопы.

Одним из осложнений спондилеза считается радикулопатия, обусловленная микротравматизацией нервного корешка окружающими тканями. Как следствие, развиваются воспаление, ишемия, отек. Клинические симптомы радикулопатии: стреляющие, радикулярные боли, распространяющиеся в ягодицу, бедро, икру и стопу, усиливающиеся при движении в поясничном отделе позвоночника. Для радикулопатии характерен истинный симптом Ласега (больной лежит на спине, при подъеме ноги в вертикальное положение возникают интенсивные боли в пояснице с иррадиацией по ходу пораженного корешка вплоть до стопы).

Достаточно частой причиной БС является миофасциальный синдром с вовлечением мышц тазового пояса и нижних конечностей. Основные причины его развития – длительная антифизиологическая поза, перегрузка нетренированных мышц, болезни висцеральных органов (желудочно-кишечного тракта и малого таза), аномалии развития скелета. К диагностическим критериям миофасциального синдрома относятся болезненные спазмированные мышцы, болезненные мышечные уплотнения, активные триггерные точки с формированием зон отраженных болей. Существенным для постановки диагноза считается воспроизведение боли при надавливании на активную триггерную точку.

Боли в спине после длительной ходьбы могут свидетельствовать о развитии стеноза позвоночного канала. При обследовании сразу после физической нагрузки отмечается слабость в нижних конечностях, снижение рефлексов и нарушение чувствительности.

Не редкость в ревматологической практике и юношеская остеохондропатия, или болезнь Шейермана – Мау, – врожденный дефект развития опорных площадок (замыкательных пластинок) позвонков. Развитие данной патологии совпадает с периодом интенсивного роста (14–17 лет) и проявляется такими рентгенологическими признаками, как двойной контур опорных площадок, многочисленные грыжи Шморля, клиновидная деформация тел позвонков, ранние дегенеративные изменения.

Боли, продолжающиеся более двух месяцев, – признак вторичного синдрома БС. Его причины могут быть различными, в частности врожденные аномалии (спондилолистез – смещение вперед вышележащего позвонка из-за дефекта межсуставной части), травмы, воспалительные заболевания позвоночника, опухоли позвоночника, инфекционные поражения позвоночника, нарушения метаболизма, заболевания мочеполовых органов, проекционные боли при заболевании внутренних органов. Вторичный синдром БС чаще развивается у лиц моложе 20 лет и старше 50 лет.

Одной из причин болей в спине являются остеопороз и его осложнения – переломы позвоночника, нередко происходящие у женщин в постменопаузальном периоде.

Среди причин воспалительных БС важное место занимают воспалительные заболевания позвоночника – спондилоартриты, которые клинически проявляются при реактивных артритах, анкилозирующем спондилите, псориатическом артрите, а также при воспалительных заболеваниях кишечника, ассоциированных со спондилитом (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона) [4]. При спондилоартритах боль в спине, как правило, отмечается у лиц старше 40 лет. Она характеризуется постепенным началом, однако уменьшается после физических упражнений. Это боль покоя, поэтому пациент чувствует

ее и в ночное время. После пробуждения состояние улучшается. БС считается воспалительной при наличии хотя бы четырех критериев Международного общества по изучению спондилоартритов (Assessment international SpondyloArthritis Society – ASAS) за 2009 г. [5].

Классификационные критерии аксиального спондилита предполагают выявление сакроилеита по результатам рентгенографии или магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также иммуногенетического фактора – антигена HLA B27 [5].

Обследование пациентов и постановка нозологического диагноза

При клиническом обследовании пациента с БС можно выявить чрезмерный поясничный лордоз (сглаженность физиологических изгибов позвоночника), характерные для спондилоартрита сутулость (возможно, вследствие врожденных аномалий или переломов позвоночника), сколиоз, аномалии тазового скелета, асимметричность паравертебральных и ягодичных мышц. Локальная болезненность при пальпации может быть обусловлена спазмом мышц в зоне поражения позвоночника или крестцово-подвздошных сочленений. При пальпации остистых отростков отмечается их подвижность в боковом (перелом) или переднезаднем направлении. Ступенчатое расположение остистых отростков может быть признаком спондилолистеза. Ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника определяется с помощью функциональных проб: пробы Шобера, Томайера и др. Для выявления воспалительного поражения илеосакральных сочленений используются пробы Кушелевского и Макарова.

Для поражений нервных корешков и седалищного нерва характерны усиление болей после пробы Вальсальвы (натуживание, кашель или чихание) и при поднятии вытянутой ноги, а так-



же снижение рефлексов и расстройство чувствительности.

При ишиасе боли распространяются по ходу седалищного нерва, чаще всего по ягодице и задней стороне бедра и голени. Они могут быть изолированными или сопутствовать болям в нижней части спины.

Клинический анализ крови назначается при подозрении на вторичный характер БС (повышение скорости оседания эритроцитов, анемия – признаки воспалительного процесса в позвоночнике, онкопатологии, инфекции).

В биохимическом анализе крови следует обратить внимание на уровень кальция, фосфора, щелочной фосфатазы (для исключения остеопороза, онкопатологии), С-реактивного белка, фибриногена, белковых фракций.

Для исключения спондилоартрита проводится реакция непрямой геммагглютинации с иерсинеозным, сальмонеллезным, псевдотуберкулезным антигенами, полимерная цепная реакция на наличие хламидий, исследование HLA-антигена В27.

При подозрении на рак предстательной железы исследуется простатспецифический антиген.

Туберкулиновые пробы при хроническом воспалительном болевом синдроме в спине проводятся при признаках туберкулезного поражения позвоночника.

Показан также общий анализ мочи для выявления воспалительного процесса в мочевыводящих путях.

Все больные должны быть осмотрены невропатологом. Для женщин обязателен осмотр гинеколога, для мужчин – уролога.

Инструментальная диагностика при БС имеет строгие показания. Рентгенография позвоночника проводится в прямой и боковой проекциях у лиц старше 50 лет (для исключения компрессионных переломов и малигнизации) при неэффективности консервативной терапии в течение четырех – шести недель, а также

при злоупотреблении алкоголем и проведении иммуносупрессивной терапии (риск остеомиелита и переломов) (ICSI 2008) [6].

Показаниями для проведения МРТ и компьютерной томографии позвоночника служат выраженный болевой синдром в спине или ноге и неэффективность консервативной терапии в течение шести недель, прогрессирующий неврологический дефицит (ослабление рефлексов, появившиеся тазовых нарушений, слабость в ногах), клинические и рентгенологические признаки неопластического процесса, клинические и рентгенологические признаки инфекционного процесса (дисцит на фоне иммуносупрессии или хронической алкогольной интоксикации), травма (перелом с неврологическим дефицитом или компрессионный перелом у пожилых с целью выполнения вертебропластики) (ICSI 2008) [6].

Важное значение для диагностики ранних проявлений спондилоартрита отводится МРТ илеосакральных сочленений в режиме STIR/T1 с контрастированием.

Денситометрия используется для диагностики остеопороза. При БС она показана больным старше 50 лет с хронической болью, женщинам в раннем постменопаузальном периоде и после удаления яичников, больным, принимающим глюкокортикостероиды, тиреоидные препараты, антациды, противосудорожные средства, пациентам с переломами (в анамнезе), всем больным, получающим медикаментозное лечение по поводу остеопороза.

Радиоизотопная остеосцинтиграфия проводится пациентам с БС и опухолевыми процессами для выявления метастатического поражения костей и позвоночника.

Миелография – при подозрении на сдавление спинного мозга или конского хвоста.

В комплекс диагностических мероприятий также могут входить (в зависимости от показаний) об-

зорная рентгенограмма легких, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, ректороманоскопия, фиброгастроуденоскопия, ирригоскопия, внутривенная урография.

Лечение и реабилитация

Лечение пациентов с БС проводится исходя из заболевания и его течения. В остром периоде рекомендуется лечение на дому, при выраженном болевом синдроме – в стационаре.

При острой боли необходимы устранение основных причины, приведших к БС, постельный режим (покой) в течение двух-трех дней, холод на зону поражения в первые один-два дня, затем легкое тепло, ношение фиксирующего корсета в острый период, в дальнейшем – только по необходимости [7, 8].

Основная задача терапии острой и хронической БС – купирование болевого синдрома. Для этого рекомендуется использовать *нестероидные противовоспалительные препараты* (НПВП) с оптимальным соотношением «риск/польза».

Препарат кеторолак (международное непатентованное название, торговое название – Кеторол®) обладает мощным противовоспалительным и анальгетическим эффектами. Данный НПВП подавляет активность и циклооксигеназы 1 (ЦОГ-1), и циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2).

Активное вещество препарата – кеторолака трометамин [9, 10], который представляет собой рацемическую смесь (-)S- и (+)R-энантиомеров. Обезболивающее действие обусловлено первым.

Препарат быстро всасывается, обладает высокой биодоступностью (80–100%), связывается с белками плазмы на 90–99%, подвергается метаболизму в печени, выводится с мочой (90%) и калом (6%).

После перорального приема 10 мг препарата эффект развивается через 10–60 минут, после внутримышечного введения 30 мг –



через 15 минут. Продолжительность его действия составляет 6–10 часов. Длительность инъекционной терапии – до двух дней, пероральной – до пяти.

Результаты исследований свидетельствуют, что такой режим способствует снижению выраженности болевого синдрома к третьему – пятому дню лечения на 66%, к пятому – на 82% [11].

Терапевтический потенциал кеторолака доказан для всех областей ургентной анальгезии. Так, в режиме монотерапии эффект кеторолака был сопоставим с эффектом небольших доз «жестких» опиоидов [12]. По степени анальгезии он превосходит другие НПВП, поэтому входит в число препаратов первой линии для кратковременного лечения выраженной боли [13].

Препарат не воздействует на опиоидные рецепторы, поэтому не вызывает побочных реакций со стороны центральной нервной системы, угнетения дыхания и пареза гладкой мускулатуры, лекарственной зависимости, не обладает седативным и анксиолитическим действием [14, 15].

Кеторолак выпускается в виде таблеток по 10 мг, раствора для парентерального введения в ампулах по 30 мг/1 мл, 2%-ного геля для местного применения (Кеторол®, содержит 20 мг активного вещества). Препарат показан при болевом синдроме сильной и умеренной выраженности различного генеза и локализации: травмы, зубная боль, боли в послеродовом и послеоперационном периоде, болевой синдром при онкологических заболеваниях, миалгия, артралгия, невралгия, радикулит, вывихи, растяжения, ревматические заболевания. Предназначен для симптоматической терапии, уменьшения интенсивности боли и воспаления на момент использования. На прогрессирование заболевания препарат не влияет.

В реальной клинической практике при выборе НПВП исходят из соотношения эффективности, безопасности и стоимости.

Оптимальным в этом отношении является нимесулид (Найз®) [16]. Анальгетик можно использовать для быстрого облегчения умеренной или выраженной острой боли.

Молекула нимесулида в отличие от молекул других НПВП имеет свойства основания. Это затрудняет ее проникновение в слизистую верхних отделов желудочно-кишечного тракта, таким образом уменьшается риск контактного раздражения. При этом благодаря биохимическим особенностям нимесулид (Найз®) легко попадает в область воспаления (в частности, в пораженные суставы при артрите) и накапливается там в большей концентрации, чем в плазме крови.

Вследствие высокой биодоступности уже через 30 минут после перорального приема концентрация препарата в крови достигает ~ 50% от пиковой и отмечается обезболивающий эффект. Через 1–3 часа концентрация препарата достигает пика и наблюдается максимальное анальгетическое действие [16]. Как и другие НПВП, нимесулид подавляет активность ЦОГ-2 в очагах воспаления. Помимо основного фармакологического он демонстрирует другие эффекты, которые не зависят от класс-специфического влияния на синтез простагландинов и во многом определяют его терапевтическое преимущество. Речь, в частности, идет о способности подавлять синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкина 6, фактора некроза опухоли альфа); активность металлопротеиназ, ответственных в том числе за разрушение гликопротеинового комплекса хрящевой ткани при остеоартрозе; блокировать фосфодиэстеразу 4, снижая таким образом активность клеток воспалительной агрессии – макрофагов и нейтрофилов; оказывать антигистаминное влияние [16].

Рандомизированные клинические исследования подтверждают

мощный и быстрый обезболивающий и противовоспалительный эффект нимесулида. Так, при лечении острой патологии околосуставных мягких тканей – плечелопаточном периартрите, бурситах и тендинитах нимесулид продемонстрировал эффективность, сопоставимую (даже превосходящую) с эффективностью традиционных НПВП – диклофенака и napроксена в высоких дозах [18].

Подтверждена эффективность нимесулида и при острой боли в нижней части спины. Так, в Финляндии было проведено рандомизированное клиническое исследование, в котором 102 пациента в течение десяти дней получали нимесулид 100 мг два раза в сутки или ибупрофен в дозе 600 мг три раза в сутки. Нимесулид превосходил препарат контроля как по степени снижения выраженности боли, так и по влиянию на функции позвоночника. У больных, принимавших нимесулид, значения индекса Остерверти в среднем уменьшились на 23 балла (с 38 до 15), принимавших ибупрофен – на 16 баллов (с 35 до 20) ($p=0,02$). За период терапии у первых побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта зафиксированы в 7% случаев, у вторых – в 13% случаев [17].

В исследовании В.И. Мазурова и соавт. у больных остеоартрозом через 30 дней терапии Найзом в дозе 200 мг в сутки не отмечено дестабилизации артериального давления (АД) (по данным точного мониторинга) [19]. Применение диклофенака, напротив, сопровождалось негативной динамикой указанного показателя. Если на фоне приема нимесулида среднее систолическое АД снизилось с 143 до 140 мм рт. ст., на фоне приема диклофенака оно повысилось с 147 до 156 мм рт. ст. ($p<0,05$).

Собственные данные и анализ исследований, представленных в литературе, позволяют сделать вывод: нимесулид (Найз®) – эф-

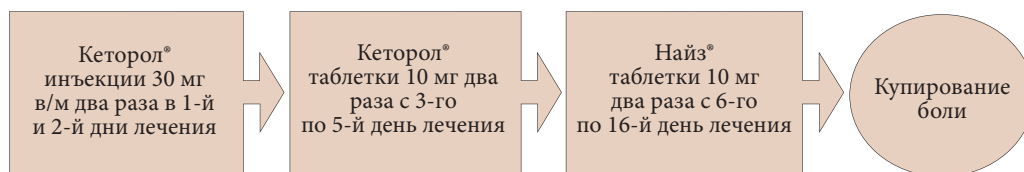


Рисунок. Ступенчатая терапия острой неспецифической боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника

эффективный и безопасный препарат, который может использоваться для купирования как острой, так и хронической боли в спине.

Перспективным на данный момент считается последовательное применение Кеторола и Найза.

В работах В.В. Алексева (2010 г.) представлена схема эффективной ступенчатой терапии острой неспецифической боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника (рисунок) [20].

В отсутствие эффекта от максимальных доз НПВП, а также при наличии побочных эффектов на фоне их применения показано применение трамадола, опиоидного анальгетика. Разовая доза (капли или капсулы) должна составлять 50 мг. В каждом конкретном случае доза трамадола может быть увеличена до 200 мг два раза в сутки.

В связи с тем что в генезе болевого синдрома большую роль играет мышечный спазм, патогенетически обоснованным является включение в терапию миорелаксантов. Их применение позволяет уменьшить потребность в НПВП. Среди миорелаксантов центрального действия хорошо зарекомендовал себя толперизон (Мидокалм). Его максимальная доза при боли в нижней части спины может составить 450 мг в сутки в два приема. Эффективно также использование тизанидина (Сирдалуда) по 4–8 мг два раза в сутки в течение 10–14 дней.

У пациентов с БС, ассоциированными с остеопоротическими переломами позвоночника, эффективно применение кальцитонина лосося (Миакальцика), обладающего наряду с антире-

зорбтивной выраженной анальгетической активностью.

При неэффективности терапии (после исключения инфекции, опухоли, эрозии кости, остеопороза и некоторых других заболеваний) рекомендуется эпидуральное введение глюкокортикостероидов и/или анестетиков (10–20 мл 0,5%-ного раствора новокаина и 1,0 мл бетаметазона или триамцинолона). Для повышения эффективности лечения – транквилизаторы с выраженным мышечнорелаксирующим эффектом: диазепам 10–30 мг/сут в течение 14 дней с постепенным снижением дозы. При рецидивирующих или хронических БС показаны антидепрессанты (амитриптилин, миансерин, флуоксетин). Они назначаются не менее чем на шесть недель.

Важным компонентом является локальная терапия – использование мазей, кремов и гелей, в состав которых входит НПВП. Средства хорошо проникают в подкожно-жировую клетчатку, мышцы, связки. Они обладают анальгетическим, противовоспалительным и противоотечным эффектами.

В остром периоде БС при спондилоартрозе эффективны Финалгон, обладающий раздражающим и сосудорасширяющим действием, Финалгель и др. Для длительного применения рекомендуются Фастгум гель, гель диклофенака и др.

При лечении БС вследствие спондилоартроза перспективными остаются медленно действующие болезнь-модифицирующие препараты. Многочисленными исследованиями подтверждена высокая активность препаратов,

содержащих хондроитина и глюкозамина сульфат.

После того как острая боль стихает, в программу лечения включают сосудистые препараты: винпоцетин, пентоксифиллин, циннаризин, производные никотиновой кислоты. Улучшению венозного оттока способствуют аминофиллин, троксерутин, Детралекс.

После нивелирования острой боли необходимо проведение программ реабилитации. Они включают мануальную терапию, точечный массаж, иглорефлексотерапию, физиотерапию, грязелечение, сухое и подводное вытяжение, лечебную физкультуру. Противопоказаниями для проведения мануальной терапии и вытяжений являются выраженные спондилез и остеопороз, нестабильность позвоночно-двигательного сегмента со спондилолистезом.

При неэффективности медикаментозной терапии БС решается вопрос о хирургическом лечении. Наиболее частыми показаниями для хирургического лечения БС являются грыжи диска и стеноз позвоночного канала.

В лечении аксиального спондилита используются кинезиотерапия, реабилитационные и обучающие программы, длительное и регулярное применение НПВП, локальное введение глюкокортикостероидов при энтезитах, применение сульфасалазина 2–3 г в сутки при периферическом энтезите, в качестве болезнь-модифицирующей терапии – биологические агенты (антитела к фактору некроза опухоли альфа) [21].

Заключение

Боли в спине отмечаются при многих заболеваниях. Современные подходы к диагностике БС с постановкой нозологического диагноза и назначение патогенетической терапии обеспечивают уменьшение количества случаев хронического течения болезни, а также улучшение трудового и социального прогноза у таких пациентов. ☺

Найз®



Нестероидный противовоспалительный препарат нового поколения
(селективный ингибитор ЦОГ-2)

150.000.000

упаковок препарата



Доверие, основанное на опыте

★ <http://Int.imshealth.com>



Литература

1. Brevik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment // Eur. J. Pain. 2006. Vol. 10. № 4. P. 287–333.
2. Neville A., Peleg R., Singer Y. et al. Chronic pain: a population-based study // Isr. Med. Assoc. J. 2008. Vol. 10. № 10. P. 676–680.
3. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Егорова В.А. Боль в спине у пожилых – подходы к диагностике и лечению // Клиницист. 2011. № 3. С. 72–77.
4. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Дорсопатии – новый взгляд на проблему диагностики и лечения // Современная ревматология. 2010. № 1. С. 28–31.
5. Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X. et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68. Suppl. 2. P. ii1–44.
6. Modic M.T., Steinberg P.M., Ross J.S. et al. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging // Radiology. 1988. Vol. 166. № 1. Pt. 1. P. 193–199.
7. Thorson D.C. Health Care Guideline // Adult Low Back Pain, 2008 // www.icsi.org.
8. Алексеев В.В., Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Алгоритмы диагностики и лечения пациентов с болевыми синдромами в пояснично-крестцовой области // Боль. 2006. № 2. С. 29–37.
9. Верткин А.Л., Тополянский А.В., Вовк Е.И. и др. Место Кеторолака в терапии острых болевых синдромов на догоспитальном этапе // Consilium Medicum. 2006. Т. 8. № 2. С. 86–90.
10. Jelinek G.A. Ketorolac versus morphine for severe pain. Ketorolac is more effective, cheaper, and has fewer side effects // BMJ. 2000. Vol. 321. № 7271. P. 1236–1237.
11. Moeller C., Pawlowski J., Pappas A.L. et al. The safety and efficacy of intravenous ketorolac in patients undergoing primary endoscopic sinus surgery: a randomized, double-blinded clinical trial // Int. Forum Allergy Rhinol. 2012. Vol. 2. № 4. P. 342–347.
12. Mireku-Boateng A.O. Intravenous ketorolac significantly reduces the pain of office transrectal ultrasound and prostate biopsies // Urol. Int. 2004. Vol. 73. № 2. P. 123–124.
13. Базикян Э.А., Игнатович В.В. Оценка эффективности Кеторола и Найза в клинической практике хирургической стоматологии // Стоматология. 2005. Т. 84. № 3. С. 49–50.
14. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Одинцов В.В. и др. Актуальные вопросы диагностики и лечения плечелопаточного периартрита // Поликлиника. 2011. № 2. С. 56–58.
15. Брагина Г.И., Виноградова Л.А., Горшкова Ю.М. и др. Болевой синдром в поликлинической практике: Кеторол // Вестник семейной медицины. 2006. № 2. С. 44–47.
16. Rainsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide // Inflammopharmacology. 2006. Vol. 14. № 3–4. P. 120–137.
17. Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L., Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective anti-inflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen // Spine (Phila Pa 1976). 2000. Vol. 25. № 12. P. 1579–1585.
18. Минушкин О.Н. Использование препарата «Найз» у больных, страдающих сочетанной патологией суставов и поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Научно-практическая ревматология. 2003. № 5. С. 72–76.
19. Мазуров В.И., Лила А.М. Отчет о результатах пилотного исследования по сравнительной оценке влияния Найза (нимесулида) и диклофенака на гемодинамические показатели у больных остеоартрозом в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией. СПб., 2007.
20. Алексеев В.В. Ступенчатая терапия НПВП остро болевого синдрома в пояснично-крестцовой области // Эффективная фармакотерапия в неврологии и психиатрии. 2010. № 4. С. 22–28.
21. Мазуров В.И., Беляева И.Б. Анкилозирующий спондилоартрит // Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: Е-ното, 2017. С. 288–296.

Current Insight into Diagnostics and Treatment of Back Pain

I.B. Belyayeva, V.I. Mazurov

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

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

Back pain (BP) is one of the most common complaints in emergency medicine and outpatient facilities.

It is not a separate nosology unit but rather considered as clinical manifestations of multiple disorders.

Current approach to diagnose BP with establishing diagnosis and administering pathogenetic therapy facilitate to shortening rate of cases with chronic course diseases.

The main task of treating acute and chronic BP includes relief of pain syndrome. Usually, it is accomplished by applying non-steroidal anti-inflammatory drugs with optimal risk-benefit ratio. At present, a sequential administration of Ketorol followed by Nise deserves a special attention.

Key words: back pain, Ketorol, Nise



Научно-практическая конференция по медицинской реабилитации «ВЕРНУТЬ УТРАЧЕННОЕ»

15 июня 2017 г., Санкт-Петербург,
ул. Бестужевская, д. 50

ФГБУ СПб НЦЭПР им. Г.А. Альбрехта Минтруда России

Начало в 12.00

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ

ФГБУ СПб НЦЭПР им. Г.А. Альбрехта Минтруда России
Ассоциация врачей амбулаторной реабилитации
Профессиональная ассоциация рефлексотерапевтов
Научное общество физической и реабилитационной медицины
Санкт-Петербургская общественная организация «Гомеопатическая ассоциация»
Национальная ассоциация специалистов по развитию спелео- и галотерапии

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ

- Нормативно-правовое регулирование медицинской реабилитации
- Ранняя послеоперационная и этапная реабилитация пациентов ортопедо-травматологического профиля
- Интегративный подход к лечению болевого синдрома при поясничном стенозе позвоночного канала
- Новое в диагностике и лечении остеоартрита
- Стереотипы движения, с которыми сталкиваемся в амбулаторной практике. Функционально-двигательные тесты
- Актуальные вопросы диагностики и терапии пациентов с остеоартритом и остеопорозом. Принципы лечения и ведения пациентов
- Нарушение осанки. Правильная постановка целей и сроков восстановления

**Подробности на сайте www.medical-rehab.net
Телефон оргкомитета +7(951)666-58-66
E-mail: inforehab@mail.ru**



Рациональные подходы к диагностике и терапии анкилозирующего спондилоартрита

И.Б. Беляева, В.И. Мазуров

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

Анкилозирующий спондилоартрит (АС) характеризуется воспалительным поражением суставов позвоночника, околопозвоночных тканей и крестцово-подвздошных сочленений с анкилозированием межпозвоночных суставов и развитием кальцификации спинальных связок.

Важное значение при ранней диагностике спондилоартрита отводится таким показателям, как боль в спине воспалительного характера, HLA B27-позитивность, а также выявлению сакроилеита по данным рентгенографии костей таза или магнитно-резонансной томографии илеосакральных сочленений в режиме STIR/T2 с подавлением жира.

Для медикаментозного лечения АС активно используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), анальгетики, глюкокортикостероиды, сульфасалазин, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина 17. Из группы НПВП целесообразным является применение нимесулида (Нимесил), сочетающего высокую эффективность и относительную безопасность (по сравнению с традиционными препаратами данной группы) в отношении риска развития серьезных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилоартрит, нестероидные противовоспалительные препараты, нимесулид

Анкилозирующий спондилоартрит (АС), или болезнь Бехтерева, – хроническое системное заболевание, характеризующееся воспалительным поражением суставов позвоночника, околопозвоночных тканей и крестцово-подвздошных сочленений с анкилозированием межпозвоночных суставов и развитием кальцификации спинальных связок. Его распространенность в разных странах варьирует от 0,5 до 2%. Заболевание развивается главным образом у мужчин в возрасте 15–30 лет. Соотношение заболевших мужчин и женщин составляет в среднем 9:1 [1].

Этиология АС неизвестна. Однако большое значение в его развитии придается генетическим факторам, в частности антигену гистосовместимости HLA B27. Он обнаруживается у 90–95% больных, примерно у 20–30% их родственников и лишь у 7–8% лиц в общей популяции. Обсуждается также



роль инфекционных факторов. В частности, получены данные об участии некоторых штаммов *Klebsiella* и других видов энтеробактерий в развитии периферического артрита у пациентов с АС. Существует несколько гипотез, объясняющих связь между носительством антигена гистосовместимости HLA B27 и АС. Согласно гипотезе антигенной мимикрии рецепторное сходство антигена HLA B27 и микробного антигена может способствовать его длительной персистенции и стимулировать развитие аутоиммунного процесса [2].

Анкилозирующий спондилоартрит, как правило, развивается постепенно, в подростковом или молодом возрасте (15–30 лет). Основным симптомом заболевания считается сакроилеит – двустороннее воспаление крестцово-подвздошных суставов. Для сакроилеита характерны жалобы на воспалительные боли в крестце, ягодицах, по задней поверхности бедер, напоминающие пояснично-крестцовый радикулит. Боль чаще двусторонняя, носит постоянный характер, усиливается во второй половине ночи. Нередко отмечается атрофия ягодичных мышц, их напряжение. Второй по значимости ранний симптом АС – боль и скованность в пояснице. Отмечается также тугоподвижность в поясничном отделе позвоночника. Объективно выявляются сглаженность или полное исчезновение поясничного лордоза.

Поражение грудного отдела позвоночника характеризуется болями, часто иррадирующими по ходу ребер. Вследствие образования анкилозов грудинно-реберных сочленений резко уменьшается экскурсия грудной клетки. При поражении шейного отдела позвоночника основной жалобой может быть резкое ограничение движений вплоть до неподвижности, а также боль при движении головой. Пациент не способен достать подбородком грудину. При прогрессировании болезни исчезают физиологические изгибы

позвоночника, формируется поза просителя – выраженный кифоз грудного отдела позвоночника и гиперлордоз шейного отдела позвоночника.

Часто у пациентов с АС в процесс вовлекаются периферические суставы. При АС поражаются тазобедренные (коксит) и плечевые суставы. Процесс начинается постепенно, носит симметричный характер, как правило заканчивается анкилозированием.

Нередко в дебюте заболевания в патологический процесс вовлекаются суставы нижних конечностей по типу моно- или олигоартрита.

Ярким клиническим проявлением АС служат энтезопатии – преимущественно в местах прикрепления к пяточной кости пяточного сухожилия и подошвенный апоневроз.

У пациентов с АС наблюдаются также внескелетные симптомы. У 10–30% – поражение глаз, в частности ирит, иридоциклит. Поражение глаз может быть первым проявлением заболевания, предшествовать симптомам сакроилеита и нередко носит рецидивирующий характер.

Нарушения сердечно-сосудистой системы при АС отмечаются в 20–22% случаев. К таковым относятся аортит, миокардит, перикардит и миокардиодистрофия. Описаны случаи тяжелого перикардита с прогрессирующей недостаточностью кровообращения, полная атриовентрикулярная блокада с синдромом Морганьи – Адамса – Стокса. При длительном течении АС с высокой клинико-лабораторной активностью может формироваться недостаточность аортального клапана.

Специфичным поражением легких при АС считается развитие апикального пневмофиброза, который встречается в 3–4% случаев и требует дифференциальной диагностики с туберкулезными изменениями.

Почки поражаются у 5–31% больных. Чаще развивается амилоидоз, как правило через много лет от начала заболевания. Реже – IgA-нефропатия. Причиной моче-

Анкилозирующий спондилоартрит, как правило, развивается постепенно, в подростковом или молодом возрасте (15–30 лет). Основным симптомом заболевания считается сакроилеит – двустороннее воспаление крестцово-подвздошных суставов

вого синдрома, проявляющегося протеинурией и микрогематурией, может стать длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с развитием лекарственной нефропатии.

В связи с выраженным остеопорозом незначительные травмы могут привести к переломам шейных позвонков с развитием квадриплегии. Вследствие небольшой травмы при деструкции поперечной связки атланта развиваются атлантоаксиальные подвывихи – 2–3%. Более редким осложнением считается синдром конского хвоста вследствие хронического эпидурита с импотенцией и недержанием мочи [3].

Диагностика

В диагностике АС особое внимание уделяется оценке подвижности в разных отделах позвоночника: в шейном (проба «подбородок – грудина»), грудном (проба Отта). Для определения подвижности реберно-позвоночных суставов измеряют дыхательную экскурсию грудной клетки (норма 5–6 см). Подвижность в поясничном отделе позвоночника оценивают с помощью теста Шобера [4].

Для определения активности АС используют BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index). Значения BASDAI, превышающие 40 баллов, свидетельствуют о высокой активности заболевания. В 2009 г. Европейской антиревматической лигой предложен индекс ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease



В диагностике АС особое внимание уделяется оценке подвижности в разных отделах позвоночника: в шейном (проба «подбородок – грудина»), грудном (проба Отта).

Для определения подвижности реберно-позвоночных суставов измеряют дыхательную экскурсию грудной клетки (норма 5–6 см). Подвижность в поясничном отделе позвоночника оценивают с помощью теста Шобера

Activity Score), который учитывает не только клинические проявления АС, но и такие лабораторные показатели активности заболевания, как С-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Если показатели ASDAS < 1,3 балла, активность АС низкая, от 1,3 до 2,1 балла – умеренная, от 2,1 до 3,5 балла – высокая, > 3,5 балла – очень высокая [5].

Признаком воспалительного поражения суставов и позвоночника при АС считается высокий уровень СОЭ, СРБ и циркулирующих иммунных комплексов. Ревматоидный фактор обычно не обнаруживается.

Важная роль в диагностике отводится рентгенологическому исследованию. Наиболее ранние изменения отмечаются в крестцово-подвздошных сочленениях – признаки сакроилеита. Однако на ранней стадии заболевания рентгенологические изменения в позвоночнике могут отсутствовать, поэтому целесообразно выполнять магнитно-резонансную томографию (МРТ) крестцово-подвздошных сочленений в режиме STIR (Short Tau Inversion Recovery) и T2 с подавлением жира. Проведение МРТ показано для выявления ранних изменений в тазобедренных суставах и илеосакральных сочленениях. Она позволяет диагностировать

синовит, капсулит, деструкции головки бедра, эрозии, склеротические изменения, анкилоз.

При обнаружении сакроилеита рекомендовано установить соответствие клинической картины по модифицированным Нью-Йоркским критериям АС:

- 1) боль и скованность в нижней части спины (в течение не менее трех месяцев), уменьшающиеся после физических упражнений;
- 2) ограничение движений в поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях;
- 3) ограничение дыхательных экскурсий грудной клетки по сравнению с показателями у здоровых лиц;
- 4) сакроилеит (двусторонний второй стадии и более или односторонний третьей и четвертой стадий), диагностированный при проведении рентгенологического исследования.

При наличии четвертого (рентгенологического) критерия и хотя бы одного из первых трех (клинических) диагноз считается достоверным [3, 6].

Согласно положениям Международного общества по изучению спондилоартритов для пациентов с болью в спине продолжительностью три месяца и более и возрастом начала заболевания менее 45 лет классификационными критериями аксиального спондилоартрита являются сакроилеит, подтвержденный результатами МРТ (активное (острое) воспаление, характерное при спондилоартрите) или рентгенографии (достоверный сакроилеит по модифицированным Нью-Йоркским критериям), плюс один признак и более спондилоартрита или наличие антигена HLA B27 плюс два и более признака спондилоартрита. К признакам последнего относятся воспалительная боль в спине, артрит, энтезит (пяточный), увеит, дактилит, псориаз, болезнь Крона/язвенный колит, хороший ответ на НПВП, отягощенный семейный анамнез по

заболеванию, наличие антигена HLA B27, повышенный уровень СРБ [6].

Лечение

Основные цели лечения АС – максимальное улучшение качества жизни посредством купирования и снижения боли, уменьшение скованности и утомляемости, улучшение/стабилизация функциональных возможностей, предотвращение/замедление структурных повреждений [6].

Ведущее место в лечении АС занимает *кинезиотерапия*. Данная терапия направлена на сохранение подвижности позвоночника, его разгрузку, активацию диафрагмального дыхания.

Лечебная физкультура должна проводиться с осторожностью. Она начинается с малых объемов движений, периодичность занятий – два-три раза в день. Необходимо избегать подъема тяжестей, прыжков, бега. Больным показаны прогулки на лыжах, плавание в бассейне. Необходимо также обучать их техникам релаксации.

К *лекарственным средствам*, которые активно используются при АС, относятся НПВП, анальгетики, глюкокортикостероиды, базисные противовоспалительные препараты, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и интерлейкина (ИЛ) 17.

Препаратами первой линии признаны НПВП. Они должны назначаться сразу после постановки диагноза, независимо от стадии заболевания. У пациентов с персистирующей активностью АС терапия НПВП должна быть длительной. АС, пожалуй, является единственным ревматическим заболеванием, при котором длительный прием препаратов данной группы патогенетически обоснован, высокоэффективен и не имеет альтернативы, кроме ингибиторов ФНО-альфа. Непрерывный прием НПВП замедляет прогрессирование болезни, в то время как прием «по требованию» на прогрессирование практически не влияет. При



назначении НПВП необходимо учитывать наличие сердечно-сосудистых патологий, патологий желудочно-кишечного тракта и почек [7].

При длительном применении хороший противовоспалительный и обезболивающий эффект достигается в случае назначения диклофенака натрия (препарат Вольтарен в дозе 100 мг/сут) и индометацина (75–150 мг/сут).

К сожалению, высокий терапевтический потенциал НПВП ограничивается риском развития класс-специфических нежелательных реакций, связанных с подавлением активности физиологического изомера циклооксигеназы (ЦОГ) 1. Наибольшее клиническое значение имеет развитие патологии желудочно-кишечного тракта (НПВП-гастропатия).

Существенно снизить риск развития язв, желудочно-кишечного кровотечения, перфорации, а также нарушения проходимости можно благодаря использованию селективных ЦОГ-2-ингибиторов.

В России применяются такие селективные НПВП, как целекоксиб, эторикокиб, мелоксикам и нимесулид. Именно эти препараты, согласно существующим в России рекомендациям по рациональному использованию НПВП, должны использоваться у больных с высоким риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. К этой категории относятся пациенты с язвенным анамнезом (особенно с язвами, осложненными кровотечением или перфорацией), пожилого возраста (65 лет и старше), а также пациенты, получающие в качестве сопутствующей терапии низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, антикоагулянты или глюкокортикостероиды.

Нимесулид (Нимесил) синтезирован в биохимической лаборатории 3М (подразделение Riker Laboratories) доктором G. Moore и лицензирован в 1980 г. швейцарской фирмой Helsinn Healthcare SA.

Впервые на фармакологическом рынке нимесулид появился в 1985 г. в Италии, где по-прежнему остается наиболее популярным рецептурным НПВП.

Нимесулид представляет собой N-(4-Нитро-2-феноксифенил) метансульфонамид. При приеме внутрь быстро и практически полностью абсорбируется независимо от приема пищи, связывается с альбумином на 99%. При применении 100 мг максимальной концентрации в плазме крови достигается через 1,22–2,75 часа. Молекула нимесулида в отличие от других молекул НПВП обладает слабыми кислотными свойствами, как следствие, характеризуется низким потенциалом в отношении контактного повреждения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В то же время это свойство позволяет препарату легко проникать и накапливаться в очагах воспаления в более высокой концентрации, чем в плазме крови. Выведение нимесулида происходит как с мочой, так и с калом. Нимесулид обладает наименьшим периодом полувыведения – 1,8–4,7 часа [8, 9].

В Италии проведено исследование частоты сообщений о серьезных нежелательных эффектах, связанных с назначением различных НПВП. Проанализировано 10 608 сообщений, поступивших с 1988 по 2000 г. Установлено, что нимесулид вызывал осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта в два раза реже, чем другие НПВП: 10,4% случаев против 21,2% при приеме диклофенака, 21,7% – кетопрофена, 18,6% – пироксикама [10].

В Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой проведено исследование безопасности нимесулида у больных с высоким риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта [8]. Согласно плану исследования нимесулид (Нимесил) в дозе 200 мг назначался 20 больным, получавшим до начала исследо-

вания лечение по поводу язвы или множественных (более 10) эрозий желудка и/или двенадцатиперстной кишки, возникших на фоне приема других НПВП. Контрольная группа состояла из 20 пациентов, которым после заживления НПВП-гастропатии назначался диклофенак в дозе 100 мг (ректальные свечи).

Через два месяца наблюдения рецидив язвы зафиксирован у трети больных (33,3%), получавших диклофенак, и лишь у одного больного (5,6%), получавшего нимесулид ($p < 0,05$).

Данные, которые позволили бы сделать вывод о значительном повышении риска сердечно-сосудистых осложнений при использовании нимесулида, не получены.

Масштабное популяционное исследование, проведенное в Финляндии (33 309 эпизодов острого инфаркта миокарда, контрольная группа – 138 949 лиц без указанной патологии), показало, что на фоне приема нимесулида риск сердечно-сосудистых катастроф не выше, чем на фоне приема мелоксикама, набуметона и этодолака, коксибов и неселективных НПВП [11].

Анализ связи между развитием гепатотоксических реакций и приемом конкретных препаратов из группы НПВП продемонстрировал, что частота указанных осложнений при использовании нимесулида составила 35,3 на 100 тыс. пациенто-лет, что оказалось ниже, чем при использова-

Согласно существующим в России рекомендациям по рациональному использованию НПВП у больных с высоким риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта должны использоваться селективные НПВП. К таковым относятся целекоксиб, эторикокиб, мелоксикам и нимесулид



Таблица. Рекомендуемые схемы фармакотерапии анкилозирующего спондилита

Группы препаратов	Препарат	Режим применения
НПВП	Диклофенак	Внутрь по 100 мг один раз в сутки
	Индометацин	Внутрь по 75 мг два раза в сутки
	Нимесулид	Внутрь по 100 мг два раза в сутки
	Мелоксикам	Внутрь по 15 мг один раз в сутки
	Целекоксиб	Внутрь по 100 мг два раза в сутки
	Эторикоксиб	Внутрь по 90 мг один раз в сутки три – пять дней, далее по 60 мг один раз в сутки
Ингибиторы Н ⁺ /К ⁺ -АТФазы	Омепразол	Внутрь по 20 мг один раз в сутки
Анальгетики	Парацетамол	Внутрь по 500 мг четыре раза в сутки
	Трамадол	Внутрь по 50 мг четыре раза в сутки
Глюкокортикостероиды	Дипроспан или Метипред	Внутрисуставное или периартикулярное введение 0,25–1 мл с интервалом в три месяца в один и тот же сустав, не более трех инъекций в год
	Метилпреднизолон	Внутривенное капельное введение по 500–1000 мг в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида один – три дня подряд
Базисные противовоспалительные препараты	Сульфасалазин	Внутрь по 1000 мг (две таблетки) два-три раза в сутки во время еды в течение четырех – шести месяцев, далее по 500–1000 мг длительно
Ингибиторы ФНО-альфа	Инфликсимаб	Внутривенное капельное введение по 5 мг/кг. Повторные введения через две, шесть недель, далее – каждые шесть – восемь недель
	Адалимумаб	Подкожное введение по 40 мг один раз в две недели
	Этанерцепт	Подкожно по 50 мг один раз в неделю
	Голимумаб	Подкожное введение по 50 мг один раз в месяц
Ингибитор ИЛ-17	Секукинумаб	Подкожное введение по 300 мг один раз в две-три недели, начиная с восьмой – 300 мг один раз в месяц
Миорелаксанты	Толперизон	Внутрь по 100–150 мг один раз в сутки
	Тизанидин	Внутрь по 4–6 мг один раз в сутки

нии диклофенака – 39,2, кеторолака – 66,8 и ибупрофена – 44,6 на 100 тыс. пациенто-лет [12, 13]. Приведенные выше данные свидетельствуют о целесообразности использования нимесулида (Нимесила) в лечении АС. Препарат показал как высокую эффективность, так и относительную безопасность (по сравнению с традиционными НПВП) в отношении риска развития серьезных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы [14]. В качестве дополнительного краткосрочного лечения при неэффективности или плохой пе-

реносимости/противопоказаниях для назначения НПВП могут быть использованы анальгетики, такие как парацетамол (500 мг четыре раза в сутки с интервалом до 3 часов) и трамадол (50 мг до четырех раз в сутки). Системное применение глюкокортикостероидов как при аксиальной форме АС, так и при наличии периферического артрита не рекомендуется. Локальное введение глюкокортикостероидов показано при периферическом артрите, сакроилеите и энтезитах. Местное лечение препаратами данной группы высокоэффективно при остром иридоциклите.

В случае устойчивого, торпидного течения АС с высокой иммунологической активностью быстрый и положительный эффект может оказать пульс-терапия метилпреднизолоном (Солу-Медрол, Метипред) 500–1000 мг в течение одного – трех дней. Базисная противовоспалительная терапия направлена на уменьшение проявлений иммунокомплексного механизма воспаления. Препаратами выбора при поражении периферических суставов считаются салазопроизводные – сульфасалазин. Лечебная доза этих препаратов составляет 2–3 г/сут. Для достижения эффекта они назначаются не менее чем на четыре – шесть месяцев. Затем переходят на поддерживающую дозу (0,5–1 г/сут), которая при хорошей эффективности принимается практически постоянно.

Влияние метотрексата, лефлуномида и сульфасалазина на замедление поражения позвоночника не доказано.

В случае высокой активности АС (BASDAI более 40 баллов) и в отсутствие эффекта от применения НПВП, сульфасалазина, глюкокортикостероидов назначаются ингибиторы ФНО-альфа (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб) и ИЛ-17 (секукинумаб). Инфликсимаб при АС применяют в дозе 5 мг/кг массы тела в виде внутривенных инъекций. Через две и шесть недель после первого введения проводятся повторные инфузии в той же дозе, затем введения повторяются каждые восемь недель. Адалимумаб вводится подкожно в дозе 40 мг один раз в две недели. Этанерцепт также вводится подкожно в дозе 50 мг один раз в неделю. Голимумаб вводится подкожно в дозе 50 мг один раз в месяц. До начала и на протяжении всего периода лечения необходимо проводить рентгенографию легких и делать пробы Манту для исключения туберкулезной инфекции. Отмечена высокая эффективность секукинумаба при АС – как



у пациентов, ранее не получавших биологических агентов, так и у пациентов, для которых предшествующая терапия ингибиторами ФНО-альфа была неэффективной или плохо переносилась. Секукинумаб вводится подкожно по 300 мг один раз в две-три недели, начиная с восьмой недели – один раз в месяц. Препарат

можно применять при беременности и в период лактации.

Для снятия мышечного спазма назначают миорелаксанты: толперизон – 100–150 мг/сут, тизанидин – 4–6 мг/сут.

В таблице представлены рекомендуемые схемы фармакотерапии анкилозирующего спондилита [1]. При анкилозах тазобедренных

суставов с функциональной недостаточностью третьей стадии проводится *протезирование*.

Заключение

Применение современных методов диагностики позволяет своевременно поставить диагноз АС и начать лечение, что способствует улучшению прогноза. ☺

Литература

1. Мазуров В.И., Беляева И.Б. Анкилозирующий спондилоартрит // Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: Е-ното, 2017. С. 288–296.
2. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
3. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Болезнь Бехтерева // Клиническая ревматология. М.: Медицина, 1989.
4. Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике // Научно-практическая ревматология. 2010. Т. 48. № 2. С. 43–48.
5. Эрдес Ш.Ф., Бочкова А.Г., Дубинина Т.В. и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита // Научно-практическая ревматология. 2013. Т. 51. № 4. С. 365–367.
6. Zochling J., van der Heijde D., Burgos-Vargas R. et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis // Ann. Rheum. Dis. 2006. Vol. 65. № 4. P. 442–452.
7. Wanders A., Heijde Dv., Landewé R. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52. № 6. P. 1756–1765.
8. Карамеев А.Е. Российский опыт применения нимесулида: обзор клинических испытаний // Consilium Medicum. 2011. № 13 (9). С. 89–95.
9. Rainsford K. Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide // Inflammopharmacology. 2006. Vol. 14. № 3–4. P. 120–137.
10. Conforti A., Leone R., Moretti U. et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area // Drugs. 2001. Vol. 24. № 14. P. 1081–1090.
11. Gulmez S.E., Larrey D., Pageaux G.P. et al. Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study // Drug Saf. 2013. Vol. 36. № 2. P. 135–144.
12. Карамеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А., Аширова Т.Б. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном использовании нимесулида в реальной клинической практике // Русский медицинский журнал. 2009. Т. 17. № 21. С. 1466–1471.
13. Балабанова Р.М., Подрядова М.В. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата при анкилозирующем спондилите // Современная ревматология. 2014. № 4. С. 86–89.
14. Насонов Е.Л., Карамеев А.Е. Нимесулид в России: казнить нельзя помиловать (поставим запятую правильно) // Справочник поликлинического врача. 2007. № 12. С. 39–42.

Rational Approaches to Diagnostics and Therapy of Ankylosing Spondylitis

I.B. Belyayeva, V.I. Mazurov

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

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

Ankylosing spondylitis (AS) is characterized by inflammatory injury of spinal joints paravertebral tissues and sacroiliac joints with ankylosing of intervertebral joints and development of calcified spinal chords. Such parameters as inflammatory back pain, HLA B27 positive marker, and revealed sacroileitis based on pelvic X-ray scan or sacroiliac joint MRI in STIR/T2 mode with fat suppression a great important in early diagnostics of spondylarthritis.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), analgesics, glucocorticosteroids, sulfasalazine, inhibitors of Tumor Necrosis Factor-alpha and Interleukin-17 are extensively used for AS medical treatment. Among NSAIDs, it is rational to use nimesulide (Nimesil) that combines high efficacy and relative safety (compared to routine drugs from this group) regarding a risk of developing serious complications in GI-tract and cardiovascular system.

Key words: ankylosing spondylitis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, nimesulide



Лечение артрита и спондилита при воспалительных заболеваниях кишечника: рациональные подходы и ошибки

И.Б. Беляева, В.И. Мазуров

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

В статье рассмотрены современные подходы в диагностике и терапии артрита и спондилита при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Представлены основные группы лекарственных средств, используемых для лечения патологии суставов и позвоночника при ВЗК. Проанализированы ошибки в лечении таких пациентов и необоснованные назначения им лекарственных средств.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, артрит, спондилит

Воспалительный процесс в суставах может развиваться вследствие воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), таких как неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона.

Неспецифический язвенный колит – хроническое воспалительное заболевание толстой кишки невыясненной этиологии, характеризующееся развитием местных и системных осложнений.

Болезнь Крона (регионарный энтерит, терминальный илеит) – хроническое неспецифическое трансмуральное гранулематозное воспаление чаще терминального отдела толстой кишки, распространяющееся на брыжейку

и регионарные лимфатические узлы [1, 2].

Основное значение в патогенезе отводится нарушениям как регионарной иммунной системы кишечника, так и иммунореактивности организма. В кровяном русле выявляется циркуляция аутоантител и иммунных комплексов, в кишечной стенке – дисбаланс Т-хелперов и Т-супрессоров. Активность Т-хелперов повышается, Т-супрессоры угнетаются, снижается выработка интерлейкина 2.

В органах и тканях накапливаются Т-клеточные клоны, несущие маркеры CD4. Такие клоны со свойствами Т-хелперов 1-го типа способны длительно поддержи-

вать активность окружающих их макрофагальных и эпителиоидных клеток, формируя длительно существующий очаг аутоиммунного воспаления в виде гранулемы (при болезни Крона), или проявлять цитотоксические свойства и вызывать повреждение сосудистых и тканевых структур кишечника (при НЯК) [3, 4].

Воспалительный процесс в кишечнике обуславливает нарушение кишечной проницаемости и проникновение аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов из просвета кишечника в кровяное русло. Это вызывает системный иммуновоспалительный процесс с поражением сосудов, синовиальной оболочки суставов и связочного аппарата позвоночника.

Артрит периферических суставов у пациентов с НЯК и болезнью Крона развивается чаще при распространенном поражении толстой кишки. Как правило, его манифестация приходится на первый год от начала заболевания кишечника.

В 60–70% случаев артрит развивается при обострении кишечной патологии, однако иногда



его симптомы могут предшествовать симптомам основного заболевания, особенно у детей с болезнью Крона.

При НЯК поражение суставов наблюдается у 20% больных, при болезни Крона – у 5–10%.

В 75% случаев поражение суставов протекает в форме периферического артрита, в 25% – спондилита и сакроилеита.

При указанных патологиях кишечника наиболее характерно поражение суставов нижних конечностей. Как правило, отмечается острое начало суставного синдрома в виде моноартрита с поражением коленного или голеностопного сустава с одной стороны. По прошествии нескольких дней в процесс вовлекаются симметрично коленные, голеностопные, плечевые, локтевые суставы. Поражение мелких суставов менее характерно. При болезни Крона суставной синдром может проявляться мигрирующими артралгиями, а также эрозивным артритом и деформацией суставов. Сакроилеит диагностируется у 25% пациентов с НЯК и у 15% – с болезнью Крона, как правило симметричный. Частота встречаемости HLA-антигена B27 при сакроилеите у лиц с болезнью Крона составляет 55%, с НЯК – 70% [5].

Клинические особенности поражения позвоночника аналогичны таковым при анкилозирующем спондилоартрите [6]. Поражение позвоночника чаще встречается у мужчин, чем у женщин (3:1). Пациенты жалуются на боль в спине и длительную утреннюю скованность, особенно в ночное время и после пробуждения. При объективном обследовании выявляются признаки сакроилеита и нарушение подвижности в грудном и поясничном отделах позвоночника [7–11]. Типичные рентгенологические признаки сакроилеита и спондилита у больных с воспалительными заболеваниями кишечника аналогичны таковым при анкилозирующем спондилите.

Нередко при болезни Крона диагностируются тендинит ахиллова сухожилия (подошвенный фасциит), изменения фаланг пальцев (в виде барабанных палочек), гипертрофическая остеоартропатия, абсцесс в области поясничной мышцы и инфекционный артрит тазобедренного сустава в результате образования фистулы.

Поражение глаз (иридоциклит) в сочетании со спондилитом характерно для пациентов с НЯК. У лиц с болезнью Крона при наличии полиартрита в 50% случаев выявляются конъюнктивит и эписклерит. Развитие патологии со стороны органов зрения связано с обострением течения основного заболевания.

У пациентов с НЯК и болезнью Крона отмечаются также симптомы дерматологических заболеваний – гангренозная пиодермия и узловатая эритема. Первая – у 12% пациентов с НЯК, вторая – у 9 и 15% пациентов с НЯК и болезнью Крона соответственно.

При НЯК и болезни Крона с высокой клинико-лабораторной активностью заболеваний возможно поражение сердечно-сосудистой системы с развитием миокардита, эндокардита и выпотного перикардита.

Редким осложнением болезни Крона считается диффузный гломерулонефрит, проявляющийся протеинурией, гематурией, нефротическим синдромом. Осложнения со стороны мочевых путей наиболее часто наблюдаются у пациентов, страдающих болезнью Крона. При болезни Крона в почках могут образовываться оксалатные камни. Лечение в данном случае заключается в увеличении количества употребляемой жидкости и пероральном приеме цитрата кальция, который связывает оксалаты в желудочно-кишечном тракте и предотвращает их экскрецию в мочевые пути.

Воспаление в тонкой кишке может вызывать воспалительную реакцию в мочеточниках, что способно привести к их об-

Воспалительный процесс в кишечнике обуславливает нарушение кишечной проницаемости и проникновение аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов из просвета кишечника в кровяное русло. Это вызывает системный иммуновоспалительный процесс с поражением сосудов, синовиальной оболочки суставов и связочного аппарата позвоночника

струкции и развитию гидронефроза. Возможно также образование свищей между кишкой и мочевым пузырем или мочеточниками.

Склерозирующий холангит чаще развивается при язвенном колите. Его проявлениями могут быть слабость, желтуха и изменение показателей печеночных ферментов. Назначение урсодезоксихолевой кислоты способствует улучшению значений печеночных ферментов, однако не улучшает выживаемость пациентов. Наиболее тяжелым осложнением склерозирующего холангита признана холангиокарцинома [1].

Образование желчных камней наиболее характерно для болезни Крона. Желчнокаменная болезнь у этих пациентов обычно протекает бессимптомно, хотя в редких случаях может потребоваться холецистэктомия.

У пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника достаточно часто развиваются внутрикишечные кровотечения, что приводит к железодефицитной анемии.

Приблизительно у одной трети пациентов, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями кишечника, отмечается гиперкоагуляция, которая может приводить к образованию тромбов и, как следствие,



Таблица. Лечение артрита и спондилита при болезни Крона и НЯК

Клиническая ситуация	Препарат	Дозы и режимы применения
Периферический артрит, тендинит	Сульфасалазин	3,0 г в сутки
	Метотрексат	7,5–15,0 мг в неделю
Прогрессирующее течение воспалительного поражения кишечника	Сульфасалазин	6,0–8,0 г в сутки
	Азатиоприн	100,0–150,0 мг в сутки
Периферический артрит, тендинит, сакроилеит	Дипроспан	0,5 мл внутрисуставно (периартикулярно), в область энтезиса или илеосакральное сочленение (под контролем ультразвукового исследования)
Воспалительная форма болезни Крона, фульминантное течение НЯК	Преднизолон	30,0–40,0 мг в сутки
Увеит, эписклерит, лихорадка, спондилит	Преднизолон	10,0–15,0 мг в сутки две – четыре недели
Высокая активность НЯК и болезни Крона с системными проявлениями (васкулит, миокардит, артрит, перикардит, гломерулонефрит)	Метилпреднизолон	В/в капельно 500,0–1000,0 мг в сутки, три раза
Прогрессирующее течение воспалительного поражения кишечника (в том числе НЯК), системные проявления, периферический артрит, тендинит, сакроилеит (в отсутствие эффекта от ранее назначаемых базисных противовоспалительных препаратов и ГКС)	Инфликсимаб	В/в капельно 3,0–5,0 мг на кг на нулевой, второй и шестой неделях, далее каждую шестую – восьмую неделю
	Адалимумаб	П/к 40 мг один раз в две недели
	Цертолизумаб пегол	П/к 400 мг в виде двух инъекций по 200 мг в один день в первую, вторую и четвертую недели лечения, затем – 400 мг один раз в четыре недели
	Голимумаб	П/к 100 мг каждые четыре недели

инсультам, тромбозу сетчатки и тромбозу легочной артерии.

Воспалительные заболевания кишечника ассоциируются со следующими осложнениями:

- ✓ стриктуры и полная кишечная непроходимость;
- ✓ формирование свищей;
- ✓ токсический мегаколон (при язвенном колите);
- ✓ развитие инфекционного колита;
- ✓ малигнизация (рак толстой кишки, рак тонкой кишки).

Описаны случаи сочетанного течения НЯК, саркоидоза и болезни Такаясы, болезни Крона и синдрома Бехчета.

Специфические лабораторные тесты при ВЗК отсутствуют. Для них характерно повышение уровня С-реактивного белка

и скорости оседания эритроцитов. Возможны тромбоцитоз (преимущественно при болезни Крона) и гипохромная анемия вследствие хронической кровопотери. При остром течении заболевания обнаруживают лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, признаки метаболического ацидоза. Ревматоидный фактор не выявляется. НLA-антиген В27 обнаруживается у половины больных энтеропатическим спондилитом. Определенное значение в диагностике ВЗК отводится перинуклеарным антителам к цитоплазме нейтрофилов (pANCA) – выявляются в 70% случаев при болезни Крона и в 10% – при НЯК. Большое значение для верификации болезни Крона имеет обнаружение в биоптате синовиальной оболочки

гранулем с клетками Пирогова – Лангханса.

Течение хронических ВЗК, как правило, отличается чередованием периодов ремиссии и обострений.

Основными причинами смерти таких пациентов являются злокачественные новообразования и тромбоэмболическая болезнь [1, 2]. Принято считать, что риск развития колоректального рака среди пациентов, страдающих язвенным колитом в течение нескольких лет, незначительно выше, чем таковой в основной популяции. Однако уже через восемь – десять лет после постановки диагноза риск развития данного вида рака у таких больных увеличивается на 0,5–1% в год.

Лечение артрита и спондилита при болезни Крона и НЯК должно проводиться в соответствии с консенсусом Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (European Crohn's Colitis Organisation – ECCO) 2004 г. (таблица) [1]. Принципы лечения артрита периферических суставов и позвоночника, связанного с ВЗК, аналогичны принципам лечения серонегативных спондилоартритов.

Препаратами первой линии признаны нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако следует помнить, что НПВП могут вызвать обострение воспалительного процесса в кишечнике.

С целью уменьшения болевого синдрома при артритах, тендинитах и сакроилеитах применяют локальные инъекции глюкокортикостероидов (ГКС).

При тяжелом течении ВЗК показано системное применение ГКС. Суточная доза преднизолона должна быть не менее 30,0–40,0 мг/сут. Из базисных препаратов наиболее эффективен сульфасалазин в дозе 2,0–3,0 г/сут. При интестинальном воспалительном процессе его доза увеличивается до 6,0–8,0 г/сут. Для профилактики



рецидивов препарат назначают по 1,5 г/сут. В случае преобладания артрита периферических суставов возможно применение метотрексата в дозе 7,5–15,0 мг/нед. При системных проявлениях показано назначение пульсовых доз ГКС и цитостатиков (азатиоприн, циклоспорин А). В случае прогрессирующего течения болезни Крона и НЯК используют генно-инженерные биологические препараты – блокаторы фактора некроза опухоли альфа. Доказано, что лекарственные средства этой группы (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол и голимумаб) способны обеспечить стойкую

ремиссию болезни Крона и НЯК. Установлено, что инфликсимаб не повышает риска бактериемии или тяжелых бактериальных инфекций [12, 13].

Ошибки и необоснованные назначения лекарственных средств. Следует помнить, что НПВП при ВЗК могут быть причиной обострения интестинальных симптомов и ulcerогенного колита, поэтому при их использовании предпочтительнее отдавать селективным ингибиторам циклооксигеназы 2-го типа.

ГКС перорально и инъекционно не следует назначать при свищевой форме болезни Крона из-за риска развития бактериемии.

Внутрисуставное введение ГКС при ВЗК показано только при ограниченном количестве пораженных суставов.

Назначение этанерцепта при ВЗК неэффективно.

Таким образом, включение в алгоритм обследования больных с воспалительными поражениями суставов и позвоночника эндоскопических методов исследования кишечника позволяет своевременно поставить нозологический диагноз ВЗК и провести патогенетическую терапию, направленную на снижение активности и улучшение прогноза течения этих заболеваний. ☺

Литература

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Van Assche G., Dignass A., Panes J. et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis // J. Crohns. Colitis. 2010. Vol. 4. № 1. P. 7–27.
3. Тертычный А.С., Андреев А.И., Гебоэс К. Современные подходы к морфологической диагностике воспалительных заболеваний кишечника на материале эндоскопических биопсий // Архив патологии. 2011. Т. 73. № 1. С. 40–47.
4. Белоусова Е.А. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона // Фарматека. 2009. № 13. С. 38–44.
5. Григорьева Г.А., Мещалкина Н.Ю. О проблеме системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника // Фарматека. 2011. № 15. С. 44–49.
6. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Артрит и спондилит при воспалительных заболеваниях кишечника // Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: Е-ното, 2017. С. 321–327.
7. Мазуров В.И., Беляева И.Б. Анкилозирующий спондилоартрит // Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: Е-ното, 2017. С. 288–296.
8. Насонова Е.Л., Насонова В.А. Ревматология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
9. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Болезнь Бехтерева // Клиническая ревматология. М.: Медицина, 1989.
10. Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Причины поздней диагностики анкилозирующего спондилита в клинической практике // Научно-практическая ревматология. 2010. Т. 48. № 2. С. 43–48.
11. Эрдес Ш.Ф., Бочкова А.Г., Дубинина Т.В. и др. Ранняя диагностика анкилозирующего спондилита // Научно-практическая ревматология. 2013. Т. 51. № 4. С. 365–367.
12. Feagan B.G., Sandborn W.J., Baker J.P. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of CDP571, a humanized monoclonal antibody to tumour necrosis factor-alpha, in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 21. № 4. P. 373–384.
13. Colombel J.F., Rutgeerts P., Reinisch W. et al. SONIC: a randomized, double blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy // Gut. 2008. Vol. 57. Suppl. II. ID A1.

Treatment of Arthritis and Spondylitis during Inflammatory Bowel Disease: Rational Approaches and Errors

I.B. Belyayeva, V.I. Mazurov

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

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

Current approaches to diagnostics and therapy of arthritis and spondylitis during inflammatory bowel disease (IBD) are discussed. The major groups of drug substances used for treatment of joint and spine pathologies during IBD are presented. Errors in treatment as well as groundless administration of drug substances in such patients are analyzed.

Key words: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, arthritis, spondylitis



Остеопороз в практике врача первичного звена

Остеопороз признан безмолвной эпидемией, наносящей огромный ущерб здоровью населения, – ежегодно в мире происходит около 9 млн остеопоротических переломов. В России 14 млн человек страдают остеопорозом (10% населения), еще 20 млн имеют остеопению. Следовательно, в группу высокого риска остеопоротических переломов попадают 34 млн россиян. Поэтому так важно выявлять пациентов с указанной патологией и своевременно начинать лечение. Эта задача в первую очередь ложится на врачей первичного звена, где сконцентрирован основной поток данных больных. Рассмотрению наиболее эффективных подходов к диагностике и лечению пациентов с остеопорозом был посвящен симпозиум, организованный при поддержке компании «Сандоз» в рамках Российского конгресса по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета (Казань, 9 сентября 2016 г.).



Профессор, д.м.н.
О.М. Лесняк

Президент Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП), профессор кафедры семейной медицины Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н. Ольга Михайловна ЛЕСНЯК акцентировала внимание участников симпозиума на важной миссии врача первичного звена – своевременно заподозрить у пациента риск развития остеопороза и направить

Оценка риска перелома врачом первичного звена

его на обследование. «Без активной помощи участковых врачей, врачей общей практики с проблемой своевременного выявления и лечения остеопороза не справиться», – пояснила выступающая.

Согласно эпидемиологическим данным, в нашей стране остеопорозом страдают 30% женщин и 25% мужчин старше 50 лет, еще 10% лиц старшего возраста имеют в анамнезе компрессионные переломы позвонков. Если экстраполировать эти данные на участок врача общей практики, под наблюдением должно находиться в среднем 150 больных остеопорозом и 50 пациентов с компрессионными переломами позвонков. В реальной практике таких больных единицы, что лишний раз демонстрирует низкий уровень выявляемости данного заболевания.

К факторам риска развития заболевания относятся курение, чрезмер-

но низкий/высокий индекс массы тела (ИМТ), неправильное питание, дефицит витамина D и т.д.

У большинства больных первым симптомом остеопороза становится низкоэнергетический перелом, за которым, как правило, происходит серия аналогичных переломов. При этом риск последних в большей степени зависит от локализации перелома: проксимальный отдел бедра, позвонки и предплечье¹, а не от уровня минеральной плотности кости (МПК). Так, перелом предплечья, перенесенный женщиной старше 50 лет, ассоциируется с повышением риска перелома позвонков на 72%, проксимального отдела бедра – на 43%, даже если значения МПК не позволяют поставить диагноз «остеопороз» (Т-критерий > -2,5 стандартного отклонения (СО))². Аналогичные данные получены в американском

¹ Blank R.D. Official Positions for FRAX® clinical regarding prior fractures from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX® // J. Clin. Densitom. 2011. Vol. 14. № 3. P. 205–211.

² Schousboe J.T., Fink H.A., Taylor B.C. et al. Association between self-reported prior wrist fractures and risk of subsequent hip and radiographic vertebral fractures in older women: a prospective study // J. Bone Miner. Res. 2005. Vol. 20. № 1. P. 100–106.



Сателлитный симпозиум компании «Сандоз»

исследовании NORA: перелом предплечья, перенесенный женщиной в возрасте 45 лет или старше, увеличивает риск перелома проксимального отдела бедра в 1,9 раза³.

У лиц 50 лет и старше низкоэнергетический перелом типичной для остеопороза локализации рассматривается как клиническая манифестация заболевания. В связи с этим одна из задач врача первичного звена – идентифицировать пациентов, перенесших такой перелом в данном возрасте. В отсутствие возможности провести денситометрию такой перелом является поводом поставить диагноз «остеопороз» и начать лечение.

Денситометрическое исследование костной ткани с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) считается золотым стандартом диагностики остеопороза. Снижение МПК в области шейки бедра на 1 СО повышает риск перелома проксимального отдела бедра в 2,6 раза, перелома другой локализации – в 1,6 раза.

Однако следует помнить, что МПК имеет характер континуума, поскольку нет такого значения МПК или T-критерия, ниже которого риск перелома становился бы абсолютным и выше которого он бы отсутствовал. Таким образом, определение МПК не позволяет идентифицировать пациентов,

у которых в будущем произойдет перелом.

В связи с этим Всероссийская организация здравоохранения разработала универсальный метод расчета десятилетнего абсолютного риска переломов (FRAX). Принципы работы и интерпретации результатов FRAX изложены на сайте <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.jsp?lang=rs>.

Калькулятор FRAX определяет риск остеопоротических переломов исходя из наличия клинических факторов риска остеопороза и переломов. Если проведение денситометрии затруднено, например из-за отсутствия денситометров в медицинских учреждениях, расчет FRAX поможет в принятии клинического решения.

Разнообразие методов диагностики остеопороза позволяет выявить максимальное количество пациентов, которым необходимо лечение для снижения риска переломов.

Естественный фактор риска переломов – падение. Согласно результатам исследования SOF, каждое сообщение о падении в предшествующем году увеличивает десятилетний абсолютный риск перелома бедра на 30% по сравнению с отсутствием таких сообщений. Поэтому оценка риска падений имеет существенное значение в прогнозировании риска переломов и должна проводиться в каждом конкрет-

ном случае. Снизить риск падения можно с помощью медикаментозных и немедикаментозных методов. К последним, в частности, относятся физические упражнения, улучшение зрения, модификация окружающей обстановки.

О роли врачей общей практики в успешном лечении остеопороза и профилактике остеопоротических переломов свидетельствуют результаты метаанализа шести контролируемых исследований, в которых оценивалась эффективность мероприятий, направленных на улучшение диагностики и лечения остеопороза в первичном звене здравоохранения. Его результаты показали, что обеспечение пациентов информационными материалами, обучение врачей общей практики или уведомление их о наличии факторов высокого риска у пациентов способствовало повышению частоты инициации лечения на 20%⁴.

В заключение профессор О.М. Лесняк отметила, что врач первичного звена имеет дело с популяционной группой, отличающейся разной степенью риска развития остеопороза и остеопоротического перелома. В настоящее время его первоочередной задачей должно стать выявление лиц с высоким риском остеопоротических переломов. И в этом ему должны помочь специалисты, занимающиеся проблемой остеопороза.

Современные возможности лечения остеопороза

По словам вице-президента РАОП, профессора кафедры терапии Ярославской государственной медицинской академии, д.м.н. Ольги Борисовны ЕРШОВОЙ, тактику лечения остеопороза можно представить в виде пирамиды, в основании которой – изменение образа жизни (диета, прием препаратов кальция

и витамина D, физическая активность, профилактика падений), в средней части – лечение вторичного остеопороза, на вершине – фармакотерапия (антирезорбтивная, анаболическая).

Безусловно, эффективность лекарственного средства в лечении остеопороза должна быть доказана в многоцентровых клинических



Профессор, д.м.н.
О.Б. Еришова

³ Barrett-Connor E., Sajjan S.G., Siris E.S. et al. Wrist fracture as a predictor of future fractures in younger versus older postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) // Osteoporos. Int. 2008. Vol. 19. № 5. P. 607–613.

⁴ Laliberté M.C., Perreault S., Jouini G. et al. Effectiveness of interventions to improve the detection and treatment of osteoporosis in primary care settings: a systematic review and meta-analysis // Osteoporos. Int. 2011. Vol. 22. № 11. P. 2743–2768.



Российский конгресс по остеопорозу, остеоартрозу и другим метаболическим заболеваниям скелета

исследованиях, в которых конечной точкой был риск переломов.

При выборе препарата врачу первичного звена следует руководствоваться клиническими рекомендациями, которые предоставляют полную и объективную информацию о его преимуществах, а также об ограничениях разных методов и вмешательствах. Кроме того, клинические рекомендации должны отличаться логичностью данных, отсутствием предвзятости и соответствием последней научной информации.

В настоящее время арсенал препаратов для лечения остеопороза достаточно велик. Каждый из них характеризуется тем или иным преимущественным механизмом влияния на цикл костно-ремоделирования.

Уже много лет при остеопорозе используются антирезорбенты (бисфосфонаты, женские половые гормоны, селективные модуляторы рецепторов эстрогена, деносумаб). Основной механизм их действия – подавление костной резорбции. Есть препараты двойного действия (стронция ранелат). Они не только подавляют костную резорбцию, но и стимулируют остеобразование. Стимулируют препараты, которые стимулируют рост новой костной ткани и увеличивают ее массу, например паратиреоидный гормон. Независимо от того, какая патогенетическая терапия назначена, она должна сопровождаться приемом препаратов кальция и витамина D.

На сегодняшний день наиболее изученными препаратами для фармакотерапии и профилактики развития остеопороза считаются бисфосфонаты. Их эффективность доказана в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях.

С 1995 г. бисфосфонаты успешно применяются для предотвращения потери костной массы. В США с 2005 по 2009 г. пациентам было выписано более 150 млн рецептов на бисфосфонаты.

Каково же влияние бисфосфоната на остеокласты?

После поглощения остеокластами бисфосфоната отмечаются утрата щеточной каемки, дезорганизация цитоскелета, гибель клеток, нарушение внутриклеточного движения везикул, что приводит к существенному сокращению числа активных остеокластов и уменьшению резорбции.

Сегодня в России зарегистрированы практически все применяемые в мире азотсодержащие бисфосфонаты, в том числе их дженерики, – алендронат, ибандронат, золедроновая кислота, ризедронат.

В связи с постоянным ростом цен на лекарственные средства Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и другие международные организации рекомендуют заменять оригинальные препараты на их дженерики. Поэтому в нашей стране фармакотерапия больных остеопорозом, не имеющих права на получение препаратов по льготе в рамках программы дополнительного лекарственного обеспечения, может основываться на использовании более доступных дженериков. Однако важно, чтобы дженерик соответствовал требованиям ВОЗ: препарат должен иметь документальное подтверждение того, что произведен с соблюдением требований надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice – GMP) и является терапевтически эквивалентным аналогичным продуктам, уже находящимся на фармрынке.

Интермиттирующее введение азотсодержащих бисфосфонатов, несомненно, относится к значимым их преимуществам, поскольку способствует повышению комплаентности терапии и снижению побочных эффектов. Установлено, что при эквивалентных эффектах в отношении снижения риска переломов интермиттирующее введение бисфосфонатов предпочтительнее из-за меньшей частоты побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Схемы введения бисфосфонатов таковы: алендронат назначают в дозе 70 мг один раз в неделю; ибандро-

нат – в дозе 150 мг один раз в месяц или в дозе 3 мг внутривенно один раз в три месяца; золедроновую кислоту – в дозе 5 мг в виде внутривенной инфузии один раз в год.

В исследовании D.M. Black и соавт. (2007) продемонстрировано, что золедроновая кислота эффективно предотвращает все виды остеопоротических переломов. Результаты исследования HORIZON-RFT позволили сделать вывод, что введение золедроновой кислоты в дозе 5 мг в течение 90 дней после хирургического вмешательства по поводу перелома бедренной кости при хорошей переносимости препарата снижает риск клинически выраженных переломов на 35%, а именно: переломов позвонков – на 46%, внепозвоночных переломов – на 27%, а также показатель летальности – на 28%⁵.

Однако, назначая золедроновую кислоту с целью профилактики переломов у пациентов с переломами проксимального отдела бедра, необходимо помнить следующее:

- ✓ первую инфузию препарата можно проводить через две недели и более после операции по поводу перелома;
- ✓ пациентам с недавним (до 90 дней) переломом проксимального отдела бедренной кости рекомендуется за две недели до инфузии золедроната однократно принять витамин D в высокой дозе (50 000 – 120 000 МЕ перорально или в/м);
- ✓ после однократного применения витамина D в высоких дозах в течение 14 дней до инфузии золедроновой кислоты необходим ежедневный прием препаратов кальция (1000 мг/сут) и витамина D (800 МЕ/сут);
- ✓ после инфузии в течение года также следует принимать препараты кальция и витамина D.

Работа M. McClung и соавт. продемонстрировала, что больные остеопорозом предпочитают применять препарат один раз в год в/в. В качестве аргументов они называли

⁵ Lyles K.W., Colón-Emeric C.S., Magaziner J.S. et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. № 18. P. 1799–1809.



Сателлитный симпозиум компании «Сандоз»

удобство такого режима, его соответствие образу жизни и необходимости длительного лечения⁶.

Восстановление костной ткани в среднем может занять от трех до пяти лет, однако больные с высоким риском переломов должны продолжать лечение и по прошествии пяти лет. Критериями для продолжения лечения (смены препарата) являются⁷:

- ✓ наличие более двух переломов;
- ✓ снижение во время лечения МПК на $\geq 5\%$ в позвонках и на $\geq 4\%$ в бедренной кости;
- ✓ снижение маркеров костной резорбции менее чем на 25% либо увеличение менее чем на 25% через шесть месяцев терапии – для анаболиков.

Важно также помнить, что бисфосфонаты продолжают ингибировать резорбцию в течение нескольких лет после отмены терапии – например, период полужизни алендроната в кости достигает десяти лет.

В исследованиях безопасности и длительности действия этих препаратов после отмены оцениваются прежде всего польза (результат) от проведенного лечения и целесообразность дальнейшего приме-

нения препарата. Для определения профиля безопасности анализируется частота развития атипичных переломов, остеонекроза челюсти, фибрилляции предсердий при внутривенном использовании бисфосфонатов и др.⁸ «В случае если длительная терапия бисфосфонатом не приносит дополнительной пользы пациенту и риск от таковой начинает превышать эффект, лечение следует прекратить», – пояснила профессор О.Б. Ершова.

По словам докладчика, глобальная польза от антиостеопоротической терапии заключается в снижении смертности. Так, метаанализ десяти рандомизированных исследований по пяти препаратам (алендронат, золедроновая кислота, ризедронат, деносуибаб, стронция ранелат), включивший более 40 тыс. пациентов, продемонстрировал, что лечение остеопороза ассоциируется со снижением риска смерти после перелома бедра на 10%⁹. Оценка влияния приема антиостеопоротических препаратов после перелома на снижение смертности в течение трех лет показала, что терапия уменьшает

смертность среди женщин на 43%. Анализ выживаемости пациентов обоего пола с переломом шейки бедра в ретроспективных исследованиях показал тенденцию к еще лучшей выживаемости, если препараты кальция плюс добавки витамина D или витамин D используются с антиостеопоротическими препаратами одновременно¹⁰.

В заключение профессор О.Б. Ершова подчеркнула, что лечение антиостеопоротическими препаратами с доказанной эффективностью и безопасностью следует назначать больным и лицам с высоким риском развития остеопороза и переломов как можно раньше, при появлении показаний. Лечение проводится длительно, непрерывно, не менее трех лет. Патогенетическая терапия должна дополняться препаратами кальция и витамина D. Эффективность терапии следует оценивать по наличию новых переломов, динамике МПК и биомаркеров. Правильно подобранный препарат с удобным режимом приема будет способствовать лучшей приверженности пациентов рекомендуемому лечению.

Боль в спине как мультидисциплинарная проблема: тактика эффективного лечения

Боль характеризуется как неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей. Локализация боли может быть различной, однако самой распространенной является боль в области спины.

Боль в области спины считается второй по значимости причиной

инвалидизации и утраты трудоспособности населения, констатирует заведующая отделом активного долголетия и эндокринологии, заведующая отделением реабилитации пациентов с соматическими заболеваниями Российской Федерации центра медицинской реабилитации и курортологии, член президиума РАОП, к.м.н. Лариса Александровна МАРЧЕНКОВА.



К.м.н.
Л.А. Марченкова

⁶ McClung M., Recker R., Miller P. et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate // Bone. 2007. Vol. 41. № 1. P. 122–128.

⁷ Diez-Perez A., Adachi J.D., Agnusdei D. et al. Treatment failure in osteoporosis // Osteoporosis. Int. 2012. Vol. 23. № 12. P. 2769–2774.

⁸ Khosla S., Bilezikian J.P., Dempster D.W. et al. Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. № 7. P. 2272–2282.

⁹ Bolland M.J., Grey A.B., Gamble G.D., Reid I.R. Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. № 3. P. 1174–1181.

¹⁰ Nurmi-Liithje I., Liithje P., Kaukonen J.P. et al. Post-fracture prescribed calcium and vitamin D supplements alone or, in females, with concomitant anti-osteoporotic drugs is associated with lower mortality in elderly hip fracture patients: a prospective analysis // Drugs Aging. 2009. Vol. 26. № 5. P. 409–421.



Российский конгресс по остеопорозу, остеоартрозу и другим метаболическим заболеваниям скелета

Скелетно-мышечные боли наблюдаются у каждого четвертого пациента с остеопорозом. Именно остеопороз считается одной из наиболее частых причин болей в спине у женщин в постменопаузе. Такая боль – основная причина обращения к врачу первичного звена.

Острая боль в спине, возникающая при абсолютном здоровье, иррадиирующая в грудную клетку, брюшную полость или бедро, – один из видов болевого синдрома. Ее развитие связано со свежим компрессионным переломом позвонков, сопровождающимся периостальным кровоизлиянием, раздражением периоста и реактивным напряжением мышц в пораженной области. Острый процесс длится одну-две недели и стихает в течение двух-трех месяцев.

Хроническая боль в спине – еще один вид болевого синдрома. Она возникает время от времени, чаще при чередовании покоя и двигательной активности. Появление хронической боли в спине обусловлено медленно прогрессирующими деформациями позвоночника с формированием грудного кифоза, шейного и поясничного гиперлордоза.

Деформация позвоночника и укорочение туловища приводят к гипертензону и спазмированию скелетных мышц, натяжению позвоночных связок.

Существует три основных метода купирования боли в спине:

- немедикаментозный (лечебная физкультура, физиотерапия, хирургическое лечение, ортезирование и др.);
- системная терапия (анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), миорелаксанты, антидепрессанты и т.д.);

- топическая терапия (блокады, мази/гели и т.д.).

Установлено, что патогенетическая терапия остеопороза, не оказывая прямого анальгетического действия, также способствует снижению боли в спине. В исследовании Н. Kawate и соавт. показано, что терапия алендронатом более эффективна в отношении снижения интенсивности боли в спине, повышения качества жизни, чем терапия альфакальциолом¹¹. Аналогичные результаты получены в исследовании по оценке влияния на качество жизни терапии алендронатом и элкатонином¹².

Результаты собственного исследования продемонстрировали, что уже через три месяца лечения алендронатом (без применения анальгетиков) у пациенток с постменопаузальным остеопорозом снизилась боль в спине и расширились физические возможности при работе по дому, через шесть месяцев – повысилась общая оценка здоровья, через девять месяцев – увеличилась физическая активность¹³.

Необходимо отметить, что алендронат и его дженерики оказывают сопоставимое влияние на качество жизни¹⁴. Способность ряда бисфосфонатов уменьшать интенсивность боли в спине была продемонстрирована и в исследовании HORIZON фазы III. Так, применение золедроновой кислоты (по сравнению с плацебо) пациентками с постменопаузальным остеопорозом способствовало сокращению дней нетрудоспособности вследствие болей в спине – 61 день против 72 дня ($p=0,0076$), а также постельного режима – 1,8 против 1,92 дня¹⁵.

В то же время, согласно анализу частоты применения различных препаратов при остеопорозе, анальгетики

используются в два раза чаще, чем патогенетические препараты. Что же касается лечения боли в спине, то в данном случае пальма первенства по частоте применения принадлежит НПВП. Более 30 млн человек в мире ежедневно принимают НПВП, из них 40% – лица старше 60 лет.

Всемирной организацией здравоохранения разработана трехступенчатая схема лечения боли. Так, на первом этапе назначается простой анальгетик или НПВП плюс адъювантная терапия, на втором – НПВП в сочетании со слабым опиоидом или комбинация парацетамола и трамадола плюс адъювантная терапия, на третьем этапе – наркотические анальгетики, которые могут применяться с НПВП.

Почему нестероидные противовоспалительные препараты так эффективны при болевом синдроме? Потому что боль и воспаление имеют общий генез – повышение синтеза простагландинов. Если снижается выработка простагландинов, уменьшается выраженность как боли, так и воспаления. Механизм действия НПВП заключается в блокаде циклооксигеназы (ЦОГ) и биосинтеза простагландинов. Провоспалительный эффект НПВП обусловлен ингибированием ЦОГ-2, который способствует образованию простагландинов в воспаленных тканях. Скорость наступления обезболивающего эффекта зависит от скорости достижения максимальной концентрации препарата в сыворотке крови. Поскольку большинство НПВП оказывают побочное действие вследствие физиологического подавления ЦОГ-1, выбирать препарат для обезболивания необходимо с учетом риска развития желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений.

¹¹ Kawate H., Ohnaka K., Adachi M. et al. Alendronate improves QOL of postmenopausal women with osteoporosis // Clin. Interv. Aging. 2010. Vol. 5. P. 123–131.

¹² Iwamoto J., Makita K., Sato V. et al. Alendronate is more effective than elcatonin in improving pain and quality of life in postmenopausal women with osteoporosis // Osteoporos. Int. 2011. Vol. 22. № 10. P. 2735–2742.

¹³ Древал А.В., Марченкова Л.А., Крюкова И.В. и др. Эффективность, переносимость и комплаентность алендроната натрия (70 мг 1 раз в неделю) при лечении постменопаузального остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 2006. № 2. С. 13–17.

¹⁴ Hadji P., Ziller V., Gamberdinger D. et al. Quality of life and health status with zoledronic acid and generic alendronate – a secondary analysis of the Rapid Onset and Sustained Efficacy (ROSE) study in postmenopausal women with low bone mass // Osteoporos. Int. 2012. Vol. 23. № 7. P. 2043–2051.

¹⁵ Black D.M., Boonen S., Cauley J. et al. Effect of once-yearly infusion of zoledronic acid 5 mg on spine and hip fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis: the HORIZON pivotal fracture trial // American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting. 2006. Abstr. 665.



Сателлитный симпозиум компании «Сандоз»

В помощь врачам Международный совет экспертов разработал алгоритм выбора НПВП. Если у пациента низкий риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), можно использовать любые НПВП. При умеренном/высоком сердечно-сосудистом риске и отсутствии риска со стороны ЖКТ назначают naproxen, ketoprofen, ibuprofen (менее 1200 г), при умеренном желудочно-кишечном и умеренном/высоком сердечно-сосудистом риске – неселективные НПВП в сочетании с ингибиторами протонной помпы (ИПП) либо селективные НПВП. Последние также применяются при высоком желудочно-кишечном и умеренном/высоком сердечно-сосудистом риске, но уже в сочетании с ИПП.

Прогипертензивное действие НПВП может проявляться снижением эффективности гипотензивной терапии. Однако тактика дифференцированного назначения НПВП в зависимости от степени их воздействия на артериальное давление у больных остеоартрозом и артериальной гипертензией до сих пор не разработана.

Оценке профиля сердечно-сосудистой безопасности НПВП, применяемых в России, в частности их влияния на артериальное давление, было посвящено исследование Л.Б. Лазебника и соавт.¹⁶ Оценка динамики суточного артериального давления при применении НПВП показала, что при артериальном давлении, контролируемом эналаприлом, кетопрофен 200 мг/сут, мелоксикам 7,5 мг/сут в течение четырех, восьми, 12 недель не вызывают достоверного его повышения. Терапия диклофенаком, Артротеком, нимесулидом сопровождается достоверным повышением артериального давления на фоне базисной антигипертензивной терапии. По безопасности прогипертензивного влияния изученные НПВП и трамадол ранжируются следующим образом: трамал, кетопрофен,

мелоксикам, нимесулид, Артротек, диклофенак.

В крупном финском исследовании «случай – контроль» (более 33 тыс. случаев сердечно-сосудистых эффектов) оценивался относительный риск развития острого инфаркта миокарда при приеме различных НПВП в общей популяции¹⁷. Вывод: селективность не является гарантией ЖКТ безопасности препарата, необходимо оценивать индивидуальные риски каждого селективного и неселективного НПВП.

По мнению Л.А. Марченковой, важным является и то, что было продемонстрировано снижение риска развития желудочно-кишечных осложнений при использовании одной молекулы НПВП и повышение риска в два-три раза при применении нескольких препаратов этой группы одновременно или последовательно.

Далее Л.А. Марченкова обратила внимание аудитории на различие в подходах к лечению острой и хронической боли в спине. При острой боли НПВП являются препаратами стартовой терапии. Хроническая боль – это не просто физический симптом, и при хронической боли монотерапия НПВП нецелесообразна, требуется расширенный фармакологический и психосоциальный подход. При острой боли в спине неселективный НПВП назначают в хорошо зарекомендовавших в плане безопасности дозах с учетом ступенчатого алгоритма терапии: в первые два-три дня их применяют парентерально, затем переходят на пероральный прием – по одной таблетке/капсуле два раза в день либо пролонгированные формы один раз в сутки в течение одного – пяти дней, затем в течение семи – двадцати одного дня – поддерживающая терапия для купирования болевого синдрома при необходимости в сочетании с адьювантной терапией. В заключение Л.А. Марченкова отметила, что боль в спине – социально значимая и мультидисциплинарная проблема. Первыми с такими пациентами сталкиваются участковые врачи

и врачи общей практики. Именно от их компетентности зависит успех лечения.

Заключение

Препаратами первой линии при остеопорозе на сегодняшний день считаются бисфосфонаты. Наибольший интерес для практикующего врача представляют алендронат, золедроновая кислота и ибандронат. Указанные препараты обладают преимущественно антирезорбтивным потенциалом. Возможность интермиттирующего введения обуславливает уменьшение побочных реакций со стороны ЖКТ при сохранении терапевтического эффекта. Кроме того, указанный режим способствует повышению compliance лечению.

Патогенетическая терапия остеопороза способна оказывать влияние на интенсивность боли и качество жизни пациентов с остеопорозом, а также на снижение риска смерти среди пациентов с переломом бедра. Об этом свидетельствуют результаты исследований алендроната и золедроновой кислоты. При использовании нестероидных противовоспалительных средств, традиционно применяющихся при остром болевом синдроме в спине у пожилых пациентов, необходимо учитывать эффективность, клиническую целесообразность и факторы риска развития осложнений как со стороны ЖКТ, так и ССС, в том числе оценивать риск артериальной гипертензии. Забота о благо пациента является первоочередной задачей работников системы здравоохранения.

Среди нестероидных противовоспалительных средств, традиционно применяемых при остром болевом синдроме в спине, выраженным обезболивающим эффектом обладает кетопрофен. Данный препарат характеризуется наиболее благоприятным профилем безопасности в отношении риска развития осложнений со стороны ЖКТ и ССС. ☺

ревматология

¹⁶ Lazebnik L.B., Kotsiubinskaia O.B., Konev Iu. V., Drozdov V.N. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and tramadol in the treatment of osteoarthritis deformans in patients with arterial hypertension // Klin. Med. (Mosk.). 2004. Vol. 82. № 10. P. 56–61.

¹⁷ Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland // Eur. Heart J. 2006. Vol. 27. № 14. P. 1657–1663.



Комплексный подход к терапии пациентов с нарушением метаболизма костной ткани в травматологии и ортопедии

Симпозиум, организованный компанией Pierre Fabre в рамках Международной конференции «Травма-2016» (Москва, 3 ноября 2016 г.), был посвящен рассмотрению наиболее оптимальных подходов в терапии пациентов с нарушением костного метаболизма в травматологии и ортопедии. Участники симпозиума обсуждали вопросы эффективности использования современных малоинвазивных технологий в сочетании с фармакологической коррекцией нарушений ремоделирования костной ткани у пациентов с переломами костей и остеопорозом, особенности консервативной терапии асептического некроза мышечков большеберцовой кости после артроскопической менискэктомии, возможности применения оссеин-гидроксиапатитного соединения (Остеогенон) в составе комплексной остеотропной терапии.



Профессор, д.м.н.
Э.И. Солод

Для успешного проведения эндопротезирования и остеосинтеза при переломе шейки бедра и плечевой кости на фоне остеопороза на сегодняшний день активно применяются современные малоинвазивные технологии в сочетании с фармакологической коррекцией нарушений ремоделирования костной ткани.

По словам докладчика, перелом шейки бедренной кости приводит к длительной обездвижен-

Особенности оперативного лечения пациентов с переломами костей и нарушением метаболизма костной ткани

ности пациента, что чревато риском развития декубитальных язв, гипостатической пневмонии, венозных тромбозов. Свой вклад в негативный прогноз вносят плохое кровоснабжение, несвоевременно проведенное оперативное лечение, а также нестабильность остеосинтеза на фоне продолжающейся потери минеральной плотности кости (МПК) в тех случаях, когда пациенты не получают лечения по поводу остеопороза.

Так, у 85% больных с переломами шейки бедра при обследовании выявлен остеопороз (Т-критерий $> -2,5$ стандартного отклонения (СО) плюс перелом).

По мнению д.м.н., профессора Э.И. Солода, лечение таких пациентов будет успешным:

1) если провести остеосинтез как можно раньше (в первые три дня после травмы);

- 2) использовать малоинвазивные методы (сохранение местной и регионарной гемоперфузии);
- 3) использовать фиксаторы, не разрушающие кость;
- 4) учитывать биомеханические особенности переломов (osteosинтез проводится при переломах типа I и II по классификации Пауэлса, I–III по классификации Гардена, в остальных случаях – эндопротезирование);
- 5) назначить медикаментозную терапию остеопороза в послеоперационном периоде.

Классификация переломов Пауэлса основана на оценке угла между горизонтальной плоскостью и плоскостью перелома. Типы I (30°) и II (50°) – стабильные переломы, характеризующиеся благоприятным исходом после проведения остеосинтеза, тип III (70°) – более неблагоприят-



Сателлитный симпозиум компании Pierre Fabre

ятный, требующий эндопротезирования.

Классификация Гардена основана на степени смещения головки бедра относительно его шейки в прямой и боковой проекциях. Тип I – неполный перелом без смещения или с незначительным отклонением в боковой проекции (вколоченный), тип II – полный перелом без смещения или с незначительным отклонением в боковой проекции, тип III – полный перелом со смещением в двух проекциях, при этом отломки остаются в контакте друг с другом, тип IV – полный перелом с полным смещением отломков. Переломы типов I и II являются несмещенными и благоприятны для лечения, типов III и IV – смещенными, требуют раннего оперативного лечения (до 48 часов), закрытой или открытой репозиции и стабильной внутренней фиксации. Одним из малоинвазивных методов остеосинтеза считается перкутанный остеосинтез шейки бедренной кости V-образными спицами. Благодаря ему удается предотвратить потерю костной ткани во время операции.

Подобный метод успешно используется в клинике ЦИТО им. Н.Н. Приорова у пациентов разного возраста. Так, применение перкутанного остеосинтеза шейки бедренной кости V-образными спицами у 76-летней пациентки Б. обеспечило ей подвижность уже в первые сутки после операции. Больная могла ходить без дополнительной опоры. У 24-летней пациентки Д. на фоне сахарного диабета развился остеопороз (Т-критерий -4,2 СО), ставший причиной трансцервикального перелома бедренной кости (согласно классификации Пауэлса – тип II, Гардена – тип II). Через два года после остеосинтеза V-образными спицами у больной констатировано сращение бедренной кости, полное восстановление функций. Применение данного метода у 51-лет-

ней пациентки К. способствовало сращению костей уже через шесть месяцев, через год конструкция была удалена.

При остеосинтезе фиксаторы могут в той или иной степени оказывать негативное влияние на шейку бедренной кости. Наименьшая степень ее разрушения отмечается при использовании V-образных спиц – 8%. Степень разрушения шейки бедра при использовании винтов АО составляет 22%, проксимального бедренного винта (DHS) – 24,6%, трехлопастного гвоздя – 12%.

Для лечения неблагоприятных субкапитальных переломов шейки бедренной кости (по классификации Пауэлса – тип III) в сроки более трех суток применяется первичное эндопротезирование. Эндопротезирование тазобедренного сустава может проводиться биполярным протезом SL-Plus (Цваймюллер) с использованием гидроксипатита Остим-100, эндопротезом Stryker и др.

Важной составляющей ведения таких больных является фармакологическая терапия, которая направлена на нормализацию процесса костеобразования и минерализации вновь образованной кости. Как следствие, увеличивается масса костной ткани и повышается ее прочность.

Всем пациентам в послеоперационный период назначали оссеин-гидроксипатитное соединение и альфакальцидол.

Латеральные переломы проксимального отдела бедренной кости в плане сращения считаются более благоприятными, чем переломы шейки бедра, поэтому для лечения пациентов такой способ, как эндопротезирование, не используется. При латеральных переломах применяются фиксирующие конструкции (GN, LPFP, DHS, DHHS, PFN, PFH A). Особенность современных имплантов – скользящий динамический винт в прочной конструкции. Они полностью

соответствуют АО-принципам межотломковой динамической компрессии.

Однако у пациентов с системным остеопорозом нередко происходит перелом металлоконструкций из-за нестабильной фиксации обломков кости. Чтобы выбрать подходящую конструкцию, следует учитывать, что повреждение заднего кортикала часто сопровождается отрывом большого вертела, а потеря медиальной опоры – результат отрыва малого вертела в сочетании с переломом медиальной дуги. В клинике ЦИТО им. Н.Н. Приорова гериатрическим больным на фоне остеопороза при чрезвертельных переломах проводили остеосинтез DHS.

При стабильном переломе использование DHS позволяет добиться хорошего результата и активизировать больного сразу после операции. В настоящее время при стабильных чрезвертельных переломах используются цефаломедуллярные стержни. При многооскольчатых чрезвертельных переломах, характеризующихся разрушением медиальной опоры, оптимальную биомеханику обеспечивает остеосинтез проксимальным бедренным гвоздем с блокированием (PFN).

При чрезподвертельных переломах также применяли остеосинтез PFN. Если замедленная консолидация в виде медиальной опоры приводила к усталостному перелому, использовали конструкцию PFN A-long, позволяющую обеспечить разгрузку.

При периимплантных переломах из-за концентрации нагрузки у короткого дистального конца около дистального блокирующего отверстия производился остеосинтез системой ГАММА-3.

Кроме того, с целью профилактики повторных переломов шейки бедра в послеоперационном периоде назначалась медикаментозная терапия.

травматология



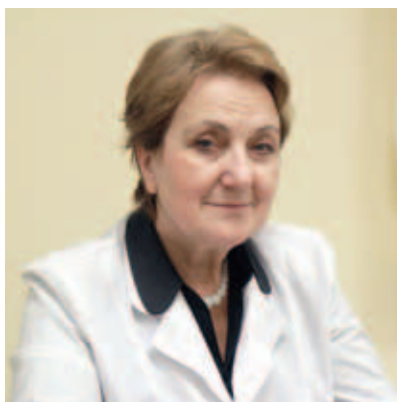
Далее д.м.н., профессор Э.И. Солод акцентировал внимание участников симпозиума на сложностях лечения больных с переломами проксимального отдела плечевой кости, которые в 15–30% случаев возникают на фоне остеопороза. Во всех случаях фиксация костей V-образными спицами способствовала восстановлению функции плечевого сустава к четвертой –

пятой неделе и их сращению через четыре-пять месяцев.

Всем больным проводилась комплексная медикаментозная терапия с использованием оссеин-гидроксиапатитного соединения в комбинации с альфа-кальцидолом. На фоне терапии МПК через четыре месяца увеличилась на 7,3%.

Завершая выступление, д.м.н., профессор Э.И. Солод отметил, что за

десятилетнюю историю применения препарат Остеогенон доказал свою эффективность. Результаты исследований свидетельствуют о том, что применение оссеин-гидроксиапатитного соединения значительно уменьшает частоту образования ложных суставов после изолированных переломов и достоверно более эффективно по сравнению с препаратами кальция увеличивает МПК^{1,2}.



Профессор, д.м.н.
С.С. Родионова

Консервативная терапия как часть комплексного лечения пациентов с переломами и нарушенным метаболизмом костной ткани

рации. Эти процессы требуют не только участия системных и локальных гормонов, сигнальных молекул, но и достаточного поступления кальция и фосфора как обязательных компонентов для создания костной ткани. При системном остеопорозе, задолго до перелома, отмечается нарушение этого сложного механизма, который поддерживает равновесие в разрушении и создании новой кости. Изменение интенсивности механизма резорбции или костеобразования приводит к транзиторному или постоянному нарушению физиологии костной ткани и замедлению консолидации перелома. Поэтому даже хорошо проведенная операция остеосинтеза может быть обречена на неудачу.

Если у пациентов с нормальным костным метаболизмом после операции по поводу перелома повышенная костная резорбция сочетается с адекватно повышенным костеобразованием, что приводит к консолидации перелома, то у пациентов с нарушенным метаболизмом костной ткани несоответствие интенсив-

ности этих двух процессов замедляет консолидацию перелома или приводит к формированию ложного сустава. Имеются многочисленные доказательства, что исходные нарушения ремоделирования костной ткани, характерные для остеопороза, оказывают такое же негативное влияние на консолидацию перелома, как и нестабильный остеосинтез. Исходя из изложенного выше становится очевидным, что любое хирургическое вмешательство, которое выполняется пациенту на фоне системного остеопороза, должно сопровождаться назначением препаратов, способных влиять на ремоделирование костной ткани и оптимизировать образование полноценной костной ткани в зоне перелома.

Алгоритм фармакологической коррекции костного ремоделирования при переломах на фоне системного остеопороза предусматривает:

- ✓ в течение первых шести месяцев с момента операции для подавления резорбции назначение антирезорбтивных препаратов в комбинации с препаратами

Остеопороз и связанные с ним переломы являются актуальной медико-социальной проблемой. В Европе каждые 30 секунд происходит перелом шейки бедра вследствие остеопороза. Для таких переломов характерна замедленная консолидация – в 5–12% случаев, формирование ложных суставов после оперативного лечения – в 30% случаев.

Почему системный остеопороз ухудшает лечение пациентов после перелома?

Консолидация перелома – сложный процесс, для которого необходима как стабильная фиксация и адекватный остеосинтез, так и сохранение координированного взаимодействия клеток кости, их способности к дифференцировке и пролифе-

¹ Климовицкий В.Г., Черныш В.Ю. Частота замедленной консолидации переломов у пострадавших разных возрастных групп и влияние на нее остеотропной терапии // Травма. 2011. Т. 12. № 3 // www.mif-ua.com/archive/article/23297.

² Гольназарова С.В., Кузнецова О.А. Оптимизация исходов лечения пациентов с ложными суставами длинных костей нижних конечностей // medbe.ru/materials/kostnaya-patologiya/optimizatsiya-iskhodov-lecheniya-patsientov-s-lozhnymi-sustavami-dlinnykh-kostey-nizhnykh-konechnost/.



Сателлитный симпозиум компании Pierre Fabre

витамина D и оссеин-гидроксиапатитного соединения;

- ✓ в течение последующих 6–12 месяцев с момента операции при необходимости антирезорбтивные препараты могут быть заменены на препараты, стимулирующие костеобразование. Обязательным компонентом лечения и в этом случае остаются препараты, поддерживающие гомеостаз кальция и фосфора (оссеин-гидроксиапатитное соединение);
- ✓ через год и более после операции препараты, влияющие на оба процесса ремоделирования (активные метаболиты витамина D и оссеин-гидроксиапатитное соединение), остаются базовыми для профилактики повторных переломов при системном остеопорозе.

В настоящее время существуют антирезорбтивные препараты разных механизмов действия (бисфосфонаты, моноклональные антитела и др.). Данные исследований показывают, что однократное введение зоledроновой кислоты не сокращает срок сращения костей при остеотомии, однако увеличивает плотность и качество костной мозоли, а использование зоledроновой кислоты после перелома проксимального отдела бедра способствует снижению смертности и риска повторных переломов^{3, 4}. В исследовании FREEDOM, посвященном изучению деносумаба, была продемонстрирована способность препарата увеличивать время до повторного перелома, в его продленной фазе – снижать частоту переломов костей запястья⁵.

«Назначение только антирезорбтивных препаратов не обусловит успех лечения, – подчеркнула д.м.н., профессор С.С. Родионова. – Поэтому с первого дня после операции к антирезорбтивной терапии необходимо добавлять оссеин-гидроксиапатитное соединение как необходимый компонент синтеза гидроксиапатита при образовании новой костной ткани». Почему это важно особенно в России? Анализ питания различных групп населения нашей страны продемонстрировал дефицит поступления кальция в организм у 80% населения⁶.

Ежедневное потребление кальция должно составлять 1000–1200 мг. Его дефицит ассоциируется с повышенной потерей костной массы и риском переломов.

Наиболее широко в комплексном лечении первичного остеопороза применяется карбонат кальция. Однако быстрый подъем уровня кальция в крови в течение первых часов после приема может быть причиной осложнений, в том числе и сердечно-сосудистых. Кроме того, карбонат кальция не обеспечивает необходимого поступления кальция и не содержит фосфора. Лучшую биодоступность и постепенное поступление кальция и фосфора без риска пиковых гиперкальциемий в отличие от простых солей кальция имеет оссеин-гидроксиапатитное соединение. В то же время, по данным крупных международных исследований, оссеин-гидроксиапатитное соединение безопаснее и эффективнее простых солей кальция.

Гидроксиапатит подавляет резорбцию кости, оссеин способствует костеобразованию, обеспечивая необходимыми компонентами костный матрикс. Их сочетание в составе Остеогенона может оказывать влияние на механизмы ремоделирования.

По оценке эффективности Остеогенона и карбоната кальция было проведено 18 контролируемых исследований. Из них выделено шесть с аналогичными критериями включения и исключения пациентов. Метаанализ данных свидетельствует, что увеличение МПК значительно выше в группе терапии оссеин-гидроксиапатитным соединением⁷. Полученные результаты были подтверждены при анализе чувствительности. Был сделан вывод: оссеин-гидроксиапатитное соединение является значительно более эффективным в предотвращении потери костной массы, чем карбонат кальция.

Препарат также хорошо зарекомендовал себя в клинической практике.

В качестве примеров профессором С.С. Родионовой были представлены клинические случаи. Пациентка С., 59 лет: системный остеопороз, ложный сустав правой ключицы, состояние после операции остеосинтеза пластиной; перелом металлоконструкции. Перед повторной операцией проведен анализ причин неудачи остеосинтеза.

Из анамнеза: нелеченый системный остеопороз, больная не употребляет молочные продукты (как основной источник

травматология

³ Harding A.K., W-Dahl A., Geijer M. et al. A single bisphosphonate infusion does not accelerate fracture healing in high tibial osteotomies // Acta Orthop. 2011. Vol. 82. № 4. P. 465–470.

⁴ Lyles K.W., Colón-Emeric C.S., Magaziner J.S. et al. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. ID 40967.

⁵ Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 8. P. 756–765.

⁶ Оглоблин Н.А., Спиричев В.Б., Батурич А.К. О потреблении населением России кальция с пищей // Вопросы питания. 2005. Т. 74. № 5. С. 14–17.

⁷ Castelo-Branco C., Ciria-Recasens M., Cancelo-Hidalgo M.J. et al. Efficacy of osseine-hydroxyapatite complex compared with calcium carbonate to prevent bone loss: a meta-analysis // Menopause. 2009. Vol. 16. № 5. P. 984–991.



ник кальция). При биохимическом исследовании крови выявлено увеличение показателей маркеров резорбции дезоксипиридинолина (ДПИД) – 14,1 нмоль/ммоль креатинина (норма 3,0–7,4 нмоль/ммоль креатинина) и кальция в суточной моче – 10,4 ммоль/л (норма 2,5–7,5 ммоль/л). Незначительное повышение уровня кальция крови – 2,56 ммоль/л (норма 2,15–2,55 ммоль/л) и паратгормона – 15,6 нг/л (норма 1,45–10,41 нг/л). Выявленные изменения стали основанием для диагноза: системный остеопороз, вторичный гиперпаратиреоз, перелом правой ключицы, состояние после остеосинтеза, ложный сустав, перелом металлоконструкции. Пациентке выполнена операция реостеосинтеза пластиной.

Лечение в послеоперационный период предполагало прием альфакальцидола 0,75 мкг и оссеин-гидроксиапатитного соединения по одной таблетке два раза в день в течение месяца. Через месяц отмечены признаки биохимической нормализации гомеостаза кальция: снижение кальция в крови до 2,45 ммоль/л, паратгормона – до 10,0 нг/л. Через шесть месяцев констатирована консолидация перелома.

Консервативное лечение является вторым важным этапом после хирургического. По данным исследования Э.И. Солода (2002), в котором приняли участие больные в возрасте 80–85 лет, в группе получавших после остеосинтеза перелома шейки бедра терапию оссеин-гидроксиапатитным соединением по две таблетки два раза в день и альфакальцидолом в дозе 0,5–0,75 мг в сутки через год не было зафиксировано ни одного осложнения. В то же время в группе контроля осложнения в виде переломов противоположного бедра или замедленной консолидации отмечались в 18%

случаев. Важно отметить, что при поступлении пожилых пациентов с переломом шейки бедренной кости, произошедшим несколько месяцев назад (в этом заключается отличие тактики при поступлении больных в первые дни после травмы), и отсутствии у них терапии по поводу системного остеопороза оперативное вмешательство на некоторое время следует отложить. Сначала необходимо оценить выраженность нарушения ремоделирования костной ткани и назначить лечение системного остеопороза. После нормализации показателей гомеостаза кальция и устранения дефицита витамина D можно проводить хирургическое вмешательство.

Правильность данной стратегии выступающая подтвердила примером.

Пациентка Ш., 38 лет. Из анамнеза: в течение месяца испытывала боль в тазобедренном суставе; в поликлинике по месту жительства состояние оценено как деформирующий артроз и назначена консервативная терапия (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)). Так как боль усиливалась, пациентка обратилась в ЦИТО им. Н.Н. Приорова.

Больной выполнена компьютерная томография шейки бедренной кости, диагностирован субкапитальный перелом шейки бедра без смещения. Из анамнеза следует, что у матери пациентки также был перелом шейки бедра на фоне системного остеопороза, но в возрасте 65 лет. Наличие системного остеопороза у наблюдаемой подтверждено данными денситометрии (потеря МПК -2,5 СО по Т-критерию). Диагноз: системный остеопороз, идиопатическая форма, осложненный патологическим переломом шейки правой бедренной кости. Анализ крови выявил повышение маркера костной

резорбции: ДПИД – 18,0 нмоль/ммоль креатинина. Это стало основанием для назначения антирезорбтивных препаратов.

Проведено лечение деносуомом в комбинации с оссеин-гидроксиапатитным соединением и альфакальцидолом. Через три месяца от начала введения деносуоба биохимические показатели крови были близки к норме: ДПИД – 5,6 нмоль/ммоль креатинина, остеокальцин – 17,7 нг/мл.

У пациентки появились шансы на консолидацию перелома.

Далее докладчик привела пример, демонстрирующий эффективность медикаментозного лечения даже в тех случаях, когда был нарушен первый этап лечения (оперативный).

Пациент П., 51 год. Из анамнеза: в течение нескольких месяцев жаловался на боль в проксимальном отделе бедра, которая появилась после падения. При рентгенологическом исследовании выявлен чрезвертельный перелом. Возраст и характер перелома были основанием для проведения операции остеосинтеза. Однако по определенным обстоятельствам было рекомендовано консервативное лечение. Спустя шесть месяцев после травмы рентгенологическое обследование показало замедленную консолидацию. Больной был обследован в ЦИТО им. Н.Н. Приорова. По данным денситометрии выявлена потеря МПК, соответствующая остеопорозу. После проведенного биохимического исследования назначено консервативное лечение, которое закончилось консолидацией перелома через 18 месяцев после травмы.

В заключение д.м.н., профессор С.С. Родионова отметила, что добиться хороших отдаленных результатов лечения переломов при наличии остеопороза без соответствующей фармакологической коррекции костного метаболизма невозможно.



Сателлитный симпозиум компании Pierre Fabre

Консервативная терапия асептического некроза коленного сустава после артроскопической менискэктомии

Остеонекроз коленного сустава является вторым по распространенности заболеванием после асептического некроза головки бедра. Различают спонтанный (первичный, идиопатический) и вторичный остеонекроз коленного сустава. При спонтанном остеонекрозе чаще происходит одностороннее поражение, при вторичном – двустороннее. Согласно классификации KOSHINO, ориентированной на рентгенологическую картину, выделяют четыре стадии остеонекроза: первая и вторая – до коллапса, третья и четвертая – с наличием субхондрального коллапса и дегенеративными изменениями⁸. Оценка прогнозов эффективности консервативного лечения проводится на основании показателей стабильности процесса и рентгенологической картины. Если очаг поражения занимает более 40% от ширины мыщелка, прогноз неблагоприятный⁹. В настоящее время для оценки эффективности терапии более активно применяется магнитно-резонансная томография (МРТ). Она позволяет детально исследовать очаг поражения. Использование STIR-режима – определить истинные границы отека, размер асептического некроза, сделать прогноз проводимого лечения.

Повреждение мениска, которое при спонтанном остеонекрозе встречается в 50–78% случаев, является пусковым механизмом развития асептического некроза. При этом отдельные авторы отмечают возможность развития спонтанного остеонекроза после артроскопической менискэктомии. Чаще всего специалисты сталкиваются с асептическим некрозом мыщелков бедренной кости и только в 2% случаев – с асептическим некрозом мыщелков большеберцовой кости¹⁰. В исследовании Н. Higuchi и соавт. (2013) из 136 пациентов с повреждением менисков без признаков асептического некроза в предоперационном периоде у 29 пациентов по результатам МРТ в послеоперационном периоде зафиксирован отек костной ткани в области мыщелков бедренной или большеберцовой кости. Им было назначено консервативное лечение. У шести пациентов из 29 процесс прогрессировал, поэтому было выполнено эндопротезирование сустава. Гистологическое исследование выявило субхондральные переломы, в двух случаях обнаружен остеонекроз кости. Это позволило сделать вывод, что асептический некроз после артроскопической менискэктомии может быть следствием микропереломов субхондральной кости.



К.М.н.
А.Н. Торжаев

Большое значение в развитии остеонекроза мыщелков отводится микропереломам кортикальной кости. В исследованиях показано, что часть пациентов со спонтанным некрозом были старше 60 лет и имели сниженную МПК¹¹. Остеонекроз мыщелков развивался вследствие субхондральных переломов на фоне остеопении. В последующих экспериментальных исследованиях на животных подтверждена теория нарушения микроархитектоники субхондральной кости на фоне общего снижения МПК¹². У животных, которым проводилась овариэктомия, через год после операции регистрировались усиление резорбции и развитие остеопении, что было расценено как предпосылка развития остеонекроза. Ряд авторов придерживаются мнения, что развитие асептического некроза является результатом нарушения кровоснабжения костной ткани¹³. Таким образом, возможной

⁸ Koshio T. The treatment of spontaneous osteonecrosis of the knee by high tibial osteotomy with and without bone-grafting or drilling of the lesion // J. Bone Joint Surg. Am. 1982. Vol. 64. № 1. P. 47–58.

⁹ Lotke P.A., Abend J.A., Ecker M.L. The treatment of osteonecrosis of the medial femoral condyle // Clin. Orthop. Relat. Res. 1982. Vol. 171. P. 109–116.

¹⁰ Carpintero P., Leon F., Zafra M. et al. Spontaneous collapse of the tibial plateau: radiological staging // Skeletal Radiol. 2005. Vol. 34. № 7. P. 399–404.

¹¹ Yamamoto T., Bullough P.G. Spontaneous osteonecrosis of the knee: the result of subchondral insufficiency fracture // J. Bone Joint Surg. Am. 2000. Vol. 82. № 6. P. 858–866.

¹² Holland J.C., Brennan O., Kennedy O.D. et al. Subchondral osteopenia and accelerated bone remodelling post-ovariectomy – a possible mechanism for subchondral microfractures in the aetiology of spontaneous osteonecrosis of the knee? // J. Anat. 2013. Vol. 222. № 2. P. 231–238.

¹³ Zywił M.G., McGrath M.S., Seyler T.M. et al. Osteonecrosis of the knee: a review of three disorders // Orthop. Clin. North Am. 2009. Vol. 40. № 2. P. 193–211.



Значимыми преимуществами оссеин-гидроксиапатитного соединения являются стимулирование костеобразования и хороший профиль безопасности. Отсутствие диспепсических реакций у пациентов, принимавших Остеогенон, связано с более равномерным всасыванием кальция и фосфора в желудочно-кишечном тракте. Благодаря гидроксиапатиту кальций и фосфор высвобождаются постепенно на протяжении 12 часов

причиной могут быть сосудистые нарушения в субхондральной кости, в результате чего возникают отек и ишемия. Данная теория оправдывает проведение декомпрессии очага некроза.

«В нашем центре при разработке способа фармакологической коррекции учитывались обе теории – микроперелом субхондральной кости и нарушение микроциркуляции. Первые схемы лечения применялись у пациентов с асептическим некрозом тазобедренного сустава. Набрав определенный опыт практических наблюдений, мы перенесли их на пациентов с асептическим некрозом коленного сустава и получили хорошие результаты», – констатировал А.Н. Торгашин. Пациенты получали ибандронат в дозе 3,0 мг/3,0 мл в/в один раз в три месяца, дипиридамол в дозе 75 мг/сут, альфакальцидол по 0,5–1,0 мкг/сут, Остеогенон по две таблетки два раза в сутки, НПВП. Всем больным также была рекомендована ортопедическая разгрузка. По мнению докладчика, одними из значимых преимуществ оссе-

ин-гидроксиапатитного соединения являются стимулирование костеобразования и хороший профиль безопасности. Отсутствие диспепсических реакций у пациентов, принимавших Остеогенон, связано с более равномерным всасыванием кальция и фосфора в желудочно-кишечном тракте. Благодаря гидроксиапатиту кальций и фосфор высвобождаются постепенно на протяжении 12 часов¹⁴.

Большие надежды связаны и с органической составляющей препарата, содержащей факторы роста, способные активировать костеобразование.

На фоне приема оссеин-гидроксиапатитного соединения зафиксировано положительное изменение структуры костной ткани.

К.м.н. А.Н. Торгашин продемонстрировал эффективность комбинированного медикаментозного лечения асептического некроза мыщелков бедренной и большеберцовой кости на примере из клинической практики.

Больная Б., 62 года. Диагноз: повреждение внутреннего мениска левого коленного сустава, асептический некроз внутренних мыщелков бедренной и большеберцовой кости, отек большой берцовой кости. Обследование продемонстрировало наличие высоких маркеров резорбции: ДПИД – 14,1 нмоль/ммоль креатинина (норма 3,0–7,4 нмоль/ммоль креатинина).

Пациентке Б. назначено лечение по следующей схеме: альфакальцидол 0,75 мкг и Остеогенон по две таблетки два раза в день, ибандроновая кислота по 3,0 мг один раз в три месяца в/в (четыре раза в год).

Через два года МРТ показала отсутствие признаков отека большой берцовой кости и выраженного склероза костной ткани. Жалобы отсутствовали.

Лечение с соблюдением ортопедического режима, предусматрива-

ющего разгрузку сустава, продолжается.

Таким образом, повреждение или дегенеративное изменение мениска, выявленное при проведении МРТ, нередко сопровождается асептическим некрозом мыщелков бедренной или большеберцовой кости, что ускоряет прогрессирование дегенеративных изменений и снижает эффективность проведенной менискэктомии. Учитывая высокую активность ремоделирования, у части пациентов оправданно назначение антирезорбтивной и остеотропной терапии.

Заключение

Докладчики были единодушны в том, что при наличии Остеопороза без соответствующей фармакологической коррекции костного метаболизма невозможно добиться хороших отдаленных результатов лечения пациентов с переломами и избежать последствий асептического некроза после оперативного лечения. Оригинальный препарат Остеогенон обладает рядом преимуществ, обусловленных включением в его состав минеральной составляющей – гидроксиапатита, содержащего кальций и фосфор, и органической составляющей – оссеина, представленной факторами роста и остеокальцином. Остеогенон способствует ускорению костного ремоделирования за счет активации и костной резорбции, и костеобразования. Результаты исследований и накопленный клинический опыт свидетельствуют об эффективности и безопасности препарата, его несомненном преимуществе перед солями кальция при лечении патологий костной ткани. Это позволяет рекомендовать Остеогенон для широкого применения в травматологической и ортопедической практике. ☺

¹⁴ Buclin T., Jacquet A.F., Burckhardt P. Intestinal absorption of calcium gluconate and oseine-mineral complex: an evaluation by conventional analyses // Schweiz. Med. Wochenschr. 1986. Vol. 116. № 50. P. 1780–1783.

ОСТЕОГЕНОН 830 мг

ОССЕИН-ГИДРОКСИАПАТИТНОЕ СОЕДИНЕНИЕ



**СОХРАНИТ КОСТИ
КРЕПКИМИ**

**ПОКАЗАНИЯ
К ПРИМЕНЕНИЮ:**

- ✓ Остеопороз различной этиологии
- ✓ Лечение переломов костей
- ✓ Регуляция обмена кальция и фосфора



Pierre Fabre
Médicament

реклама

За информацией обращаться: ООО «Пьер Фабр»,
г. Москва, Саввинская наб. д. 15. Тел. (495) 789-95-33; www.pierre-fabre-russia.ru
Информация предназначена для работников здравоохранения





Национальное общество
по изучению болезни Паркинсона
и расстройств движений



— Научный —
ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ

IV Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений с международным участием

11-13 сентября 2017
Москва, гостиница «Космос»

Конгресс приурочен:

к 200-летию классического «Эссе о дрожательном параличе»
Джеймса Паркинсона

к 125-летию со дня рождения К.Н. Третьякова

к 50-летию со дня выхода революционной публикации
J. Cotzias о лечении болезни Паркинсона высокими дозами
леводопы

Ключевые темы

1. История изучения болезни Паркинсона и расстройств движений
2. Ранние биомаркеры болезни Паркинсона
3. Клинический полиморфизм болезни Паркинсона
4. Современные технологии нейромодуляции в лечении болезни Паркинсона
5. Возможности персонализированной фармакотерапии болезни Паркинсона
6. Реабилитация при расстройствах движений
7. Новые генетические и клеточные технологии при расстройствах движений
8. Инновационные подходы к лечению расстройств движений: от эксперимента к клинике

Инна Фисенко
Тел.: +7 (495) 646 01 55, доб. 194
e-mail: parkinson-congress@ctogroup.ru

реклама

www.parkinson-congress.ru

Ассоциация ревмоортопедов
Министерство здравоохранения Российской Федерации
Министерство образования и науки Российской Федерации
Российская академия наук
Федеральное агентство научных организаций (ФАНО)
Ассоциация травматологов-ортопедов России
Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Российский университет дружбы народов



I МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС АССОЦИАЦИИ РЕВМООРТОПЕДОВ

школа ревмоортопедии и «SHOULDER AND ELBOW COURSE»

28-29 сентября 2017 года
Москва



- возможности консервативного и хирургического лечения (артроскопия, эндопротезирование) плечевого и локтевого суставов
 - особенности поражения суставов при ревматических заболеваниях
- современное представление о периоперационном ведении больных ревматическими заболеваниями
 - особенности эндопротезирования при ревматических заболеваниях
- современный подход к хирургии стопы и голеностопного сустава при ревматических заболеваниях
 - современный подход к хирургии кисти при ревматических заболеваниях
 - особенности лечения переломов при ревматических заболеваниях
 - проблема остеопороза в травматологии и ортопедии
 - вопросы патологии хряща

2017.RHEUMOSURGERY.COM



FACEBOOK.COM/RHEUMOSURGERY



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР

Eventarium

+7 (926) 965-25-05
mail@eventarium.pro

• **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 провизоров и фармацевтов



Журнал для организаторов здравоохранения

Интернет-магазин медицинской книги
www.mbookshop.ru