

## РЕВМАТОЛОГИЯ



Обновленные международные  
рекомендации по ведению  
пациентов с остеоартритом

Применение НПВП у больных  
ревматоидным артритом с точки зрения  
сердечно-сосудистой безопасности

Результаты клинических исследований  
по лечению больных подагрой  
и профессиональных спортсменов  
с тендопатиями

№11(II), 2019

ISSN 2587-6821 (print)  
ISSN 2686-9918 (online)

сайт  
для практикующих  
врачей

всегда на связи



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



Реклама

Полные тексты статей  
и рекомендации для практикующих врачей.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы  
в разделе «Избранное» после регистрации  
в личном кабинете!

## РМЖ (Русский Медицинский Журнал). Медицинское обозрение

№ 11(II), 2019

**Учредитель**

ООО «Русский Медицинский Журнал»

**Издатель и редакция**

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: http://www.rmj.ru

**директор**

А.М. Шутая

**главный редактор**

А.Д. Каприн

**шеф-редактор**

Ю.Е. Ефремова

**медицинские редакторы**

Л.С. Ладенкова

Ж.Г. Оганезова

**редактор-корректор**

В.Н. Калинина

**коммерческий директор**

О.В. Филатова

**отдел рекламы**

Е.Л. Соснина

М.М. Андрианова

**дизайн**

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

**отдел распространения**

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтияпина

**техническая поддержка  
и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электровозовская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 269662

Распространяется по подписке (индекс 57973)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору  
в сфере связи, информационных технологий и массовых  
коммуникаций (Роскомнадзором)Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации

ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,  
в связи с чем на него не распространяются требования  
Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ  
«О защите детей от информации,  
причиняющей вред их здоровью и развитию»За содержание рекламных материалов редакция  
ответственности не несетОпубликованные статьи не возвращаются  
и являются собственностью редакцииМнение редакции не всегда совпадает  
с мнениями авторовПолная или частичная перепечатка материалов без  
письменного разрешения редакции не допускается

Свободная цена

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных  
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2017 – 0,513

▲ – на правах рекламы

**Дата выхода в свет**

26.11.2019

# Содержание

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОАРТРИТА

### Остеoarтрит и ассоциированная патология — клинико-патогенетические взаимосвязи

Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, А.А. Клименко, А.А. Кондрашов, В.Т. Тимофеев ..... 44

### Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций

А.М. Лиля, Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина ..... 48

### Витамин D в терапии остеоартрита: новые возможности и перспективы

М.А. Кабалык ..... 54

### Роль молочных продуктов в поддержании костного здоровья

О.А. Никитинская ..... 59

## НПВП В ПРАКТИКЕ РЕВМАТОЛОГА

### Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов у больных ревматоидным артритом с точки зрения сердечно-сосудистой безопасности

Д.С. Новикова, Е.В. Удачкина, Т.В. Попкова, А.М. Лиля ..... 64

### Сердечно-сосудистый риск применения эторикокиба в ревматологии — вопрос без ответа

И.З. Гайдукова, В.И. Мазуров, О.В. Инамова, Е.А. Василенко ..... 71

### Локальные формы НПВП: современный взгляд на эффективность и безопасность

А.Е. Каратеев, А.М. Лиля ..... 75

## ГИБП В ПРАКТИКЕ РЕВМАТОЛОГА

### Результаты переключения на различные таргетные препараты пациентов с ревматоидным артритом после отмены этанерцепта

Е.Н. Кольцова, Г.В. Лукина, Е.И. Шмидт, К.А. Лыткина, Е.В. Жиляев ..... 81

### Выживаемость биологической терапии у пациентов с псориазическим артритом

К.А. Лыткина, Г.В. Лукина, Е.Н. Кольцова, Е.И. Шмидт, Е.В. Жиляев ..... 86

## РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

### Одноцентровое открытое проспективное исследование влияния комбинированной уратснижающей и противовоспалительной терапии на течение подагры

М.С. Елисеев, М.Н. Чикина ..... 90

### Стабилизированные гиалуронаты с комбинированным составом в лечении тендинитов и тендинопатий у профессиональных спортсменов

М.А. Страхов, Н.В. Загородний, К.А. Егиазарян, Т.Г. Гаев ..... 96

### Преимущества использования протекторов синовиальной жидкости при гонартрозе

Л.Н. Елисеева, С.В. Карташова, А.Ю. Бледнова, И.В. Семизарова ..... 103

### Болезнь Форестье как причина боли в спине

Л.Р. Кадырова, И.Б. Башкова, Ю.И. Павлов, Е.С. Акарачкова ..... 108

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

**Каприн А.Д.**, академик РАН

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Алексеева Л.И.**, д.м.н., профессор, зав. отделом метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

**Алексеев Б.Я.**, д.м.н., профессор, зам. генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

**Балязин В.А.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

**Беляев А.М.**, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Вербовой А.Ф.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Винник Ю.С.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

**Гиляревский С.Р.**, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

**Доброхотова Ю.Э.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ЛФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Емельянов А.В.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Калюжин О.В.**, д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ЛФ, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

**Бабенко А.Ю.**, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, зав. НИЛ диабетологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

**Баткаев Э.А.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии ФПК ФГАОУ ВО РУДН, Москва

**Визель А.А.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой физиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Верткин А.Л.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

**Восканян С.Э.**, д.м.н., профессор, зам. главного врача по хирургической помощи, руководитель Центра хирургии и трансплантологии ФГБУ «ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

**Гаврилова С.И.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

**Гамидов С.И.**, д.м.н., профессор, зав. отделением урологии и андрологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова»; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Горелов А.В.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

**Драпкина О.М.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» Минздрава России, Москва

**Козлов И.Г.**, д.м.н., профессор, зав. лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

**Кульчавеня Е.В.**, д.м.н., профессор кафедры туберкулеза ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный научный сотрудник, руководитель отдела урологии ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России

**Лукушкина Е.Ф.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

**Ненашева Н.М.**, д.м.н., профессор, кафедра клинической аллергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

**Овчинников А.Ю.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

**Синякова Л.А.**, д.м.н., профессор, кафедра урологии и хирургической андрологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

**Снарская Е.С.**, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Терещенко С.Н.**, д.м.н., профессор, зам. генерального директора по научной работе, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

**Фазылов В.Х.**, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Шемеровский К.А.**, д.м.н., профессор, зав. отделом физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

**Каратеев А.Е.**, д.м.н., зав. лабораторией гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

**Кит О.И.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, Ростов-на-Дону

**Кунельская Н.Л.**, д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва

**Маев И.В.**, академик РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ЛФ, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

**Недогода С.В.**, д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе, зав. кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Окулов А.Б.**, д.м.н., профессор, зав. отделом детской хирургии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

**Руднов В.А.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

**Спирин Н.Н.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Ткачева О.Н.**, д.м.н., профессор, директор ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Юренева С.В.**, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

## Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение»

**Ж**урнал «РМЖ. Медицинское обозрение» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекцией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

**Титульный лист** должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

**Резюме** должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

**Текстовая часть статьи** должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц (до 24 000 знаков).

**Список литературы** необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru)



## Уважаемые коллеги!

*Мы представляем вам очередной ревматологический выпуск «РМЖ. Медицинское обозрение», в создании которого приняли участие наши коллеги из различных регионов Российской Федерации — от Санкт-Петербурга до Владивостока.*

*Практическая направленность журнала отражена в его содержании. В частности, тема остеоартрита, наиболее часто встречающегося ревматического заболевания, остается крайне актуальной для реальной клинической практики. В номере представлены обновленные (2019 г.) рекомендации по ведению больных остеоартритом, рассмотрены коморбидные состояния, а также значение витамина D<sub>3</sub>, молока и молочных продуктов для поддержания костного здоровья.*

*По-прежнему много вопросов в практической деятельности врачей вызывает применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), особенно у пациентов с факторами риска. В этой связи рассмотрены особенности различных классов НПВП и возможностей их дифференцированного назначения пациентам с кардиоваскулярным риском, а также путей минимизации побочного действия НПВП при использовании локальных форм представляется очень актуальным.*

*Вы ознакомитесь с особенностями применения генно-инженерных биологических препаратов у больных ревматоидным и псориатическим артритом, уратснижающей терапии при подагре. Авторами рассматриваются также вопросы локального применения препаратов гиалуроновой кислоты, в т.ч. у спортсменок. Обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики болей в спине.*

*Надеемся на дальнейшее сотрудничество и расширение географии наших авторов!*

**Главный редактор номера  
доктор медицинских наук,  
профессор Александр Михайлович Лила**

# Остеоартрит и ассоциированная патология — КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ

Профессор Н.А. Шостак, к.м.н. Н.Г. Правдюк, к.м.н. А.А. Клименко, А.А. Кондрашов,  
В.Т. Тимофеев

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Остеоартрит (ОА) — группа заболеваний, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава. К основным механизмам развития ОА относят нарушения репаративных процессов, «механический стресс» и хроническое воспаление в суставе. При ОА в 1,2 раза чаще встречается сопутствующая патология, в 2,5 раза чаще наблюдается сочетание 3 заболеваний, т. е. имеет место явление коморбидности. Под коморбидностью понимают проявление дополнительного клинического состояния, которое существует или возникает на фоне текущего заболевания. При ОА повышается риск развития инсульта, пептической язвы и метаболического синдрома. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов с ОА повышает риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Симптоматические препараты замедленного действия (*symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOAs*) обладают более благоприятным профилем безопасности, собственным анальгетическим эффектом, участвуют в подавлении катаболического воспаления, лежащего в основе прогрессирования ОА. Одним из препаратов данной группы является Алфлутон®, эффективность и безопасность которого показаны в ряде доклинических и клинических исследований. Алфлутон® может применяться для лечения ОА у пациентов с коморбидными состояниями.

**Ключевые слова:** остеоартрит, коморбидность, коморбидные заболевания, коморбидные состояния, безопасность, Алфлутон, SYSADOAs.

**Для цитирования:** Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А. и др. Остеоартрит и ассоциированная патология — клинико-патогенетические взаимосвязи. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;11(II):44–47.

## ABSTRACT

Osteoarthritis and associated pathology-clinical and pathogenetic associations

N.A. Shostak, N.G. Pravdyuk, A.A. Klimentko, A.A. Kondrashov, V.T. Timofeev

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Osteoarthritis (OA) is a group of diseases, based on the violation of all joint components. The main OA development mechanisms include reparative process disorders, “mechanical stress” and chronic inflammation in the joint. In OA, a concomitant pathology is 1.2 times more likely to be manifested; 2.5 times more often there is a combination of 3 diseases, i.e. there is a phenomenon called comorbidity. Comorbidity is the manifestation of an additional clinical condition that exists or arises in the setting of the current disease. In OA, the progression risk of a stroke, peptic ulcer and metabolic syndrome increases. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with OA increases the risk of complications from the gastrointestinal tract and the cardiovascular system. Symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOAs) have a more favorable safety profile, have their own analgesic effect and are involved in the catabolic inflammation suppression that underlies the OA progression. One of the drugs in this group is Alflutop®, the effectiveness and safety of which are shown in a number of preclinical and clinical studies. Alflutop® can be used to treat OA in patients with comorbid conditions.

**Keywords:** osteoarthritis, comorbidity, comorbid diseases, comorbid conditions, safety, Alflutop, SYSADOAs.

**For citation:** Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Klimentko A.A. et al. Osteoarthritis and associated pathology-clinical and pathogenetic associations. RMJ. Medical Review. 2019;11(II):44–47.

## ВВЕДЕНИЕ

Бремя костно-мышечных заболеваний значительно возросло в период с 2000 по 2015 г., став второй причиной в мире по показателю «количество лет, прожитых населением в нетрудоспособности (years lived with disability, YLDs)» [1]. Между 5-й и 9-й декадами жизни остеоартрит (ОА) и боль в спине являются основными костно-мышечными заболеваниями. По прогнозам экспертов, ОА станет самой распространенной причиной инвалидности к 2030 г. [2]. ОА рассматривается как гетерогенная группа заболеваний со сходными биологическими, морфологиче-

скими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение хряща, субхондральной кости, синовия, связок, капсулы сустава с вовлечением около-суставных мышц. На современном этапе к основным механизмам развития ОА относят нарушения репаративных процессов, механический стресс и хроническое низкоинтенсивное воспаление в суставе. Нарушения репаративных процессов обусловлены замедлением пролиферации и дифференцировки хондроцитов, снижением синтеза протеогликанов и формирования гиалуроната, нарушением минерализации и ремоделирования субхондральной кости.

Факторами, определяющими механический стресс, являются избыточная масса тела, чрезмерная нагрузка на сустав, мышечная слабость, деформации сустава, перенесенные травмы и заболевания сустава, гипермобильность суставов. К развитию хронического низкоинтенсивного воспаления в суставе приводит наличие системной воспалительной активности (метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа), наследственные или приобретенные нарушения регуляции воспалительного процесса. Последнее выступает также в роли важнейшего фактора прогрессирования ОА.

## ОА и КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Все большую актуальность приобретают проблемы тактики ведения пациентов с наличием 2 и более заболеваний, которые в отечественной научной литературе называют «сопутствующими», «сочетанными», «ассоциированными», тогда как в зарубежных источниках используются термины «коморбидные заболевания» или «коморбидные состояния» (comorbid diseases, comorbid conditions), «коморбидность» (comorbidity), «мультикоморбидность» (multimorbidity). Коморбидность — это проявление дополнительного клинического состояния, которое существует или возникает на фоне текущего заболевания. Заболевания могут иметь общие патогенетические механизмы, совпадать по времени возникновения вне зависимости от активности или являться осложнениями основного заболевания или терапии [3] (рис. 1).

В XIX в. С. J. Bouchard отметил феномен сочетанной патологии и роль наследственности в ее формировании. У пациентов с артропатиями и их родственников часто встречались сахарный диабет, ожирение, камни желчных и мочевых путей, ранний атеросклероз, мигрень, бронхиальная астма и экзема. Это явление было названо артритизмом. Понятие «коморбидность» (comorbidity) ввел в практику Feinstein в 1970 г. Он продемонстрировал коморбидность на примере ухудшения прогноза больных острой ревматической

лихорадкой, страдающих одновременно несколькими заболеваниями.

В настоящее время сформулированы основные постулаты коморбидности, излагаем их с собственными дополнениями [3].

- ♦ Коморбидность чаще всего характеризует пожилых пациентов.
- ♦ Неслучайный характер взаимосвязи заболеваний может быть обусловлен общими этиологическими и патогенетическими факторами, а также общими факторами риска.
- ♦ У пациентов с коморбидностью увеличивается тяжесть состояния и ухудшается прогноз.
- ♦ Сочетанные заболевания могут характеризоваться схожими клиническими субъективными и объективными симптомами.
- ♦ Лечебная тактика в отношении коморбидных болезней должна быть пациентоориентированной; лечебные мероприятия проводятся параллельно или последовательно.
- ♦ При лечении нескольких заболеваний одновременно обязательно должны учитываться фармакокинетические и фармакодинамические лекарственные взаимодействия.
- ♦ Чем больше количество применяемых лекарственных препаратов, тем выше риск развития побочных эффектов.
- ♦ Коморбидные заболевания снижают приверженность лечению.
- ♦ Наличие дополнительного клинического состояния, существующего или возникающего на фоне текущего заболевания, подразумевает оценку коморбидного статуса (с использованием оценочных шкал, например индекса Чарлсона (Charlson Index) и др.).

Результаты систематического обзора по изучению ассоциированной патологии у пациентов с ОА (42 исследования из 16 стран) свидетельствуют о том, что при ОА в 1,2 раза чаще встречается сопутствующая патология, в 2,5 раза чаще имеется сочетание 3 заболеваний. При ОА повышается риск развития инсульта, пептической язвы и метаболического синдрома. Наличие ОА повышает в 1,5 раза риск общей и в 1,7 раза — кардиоваску-

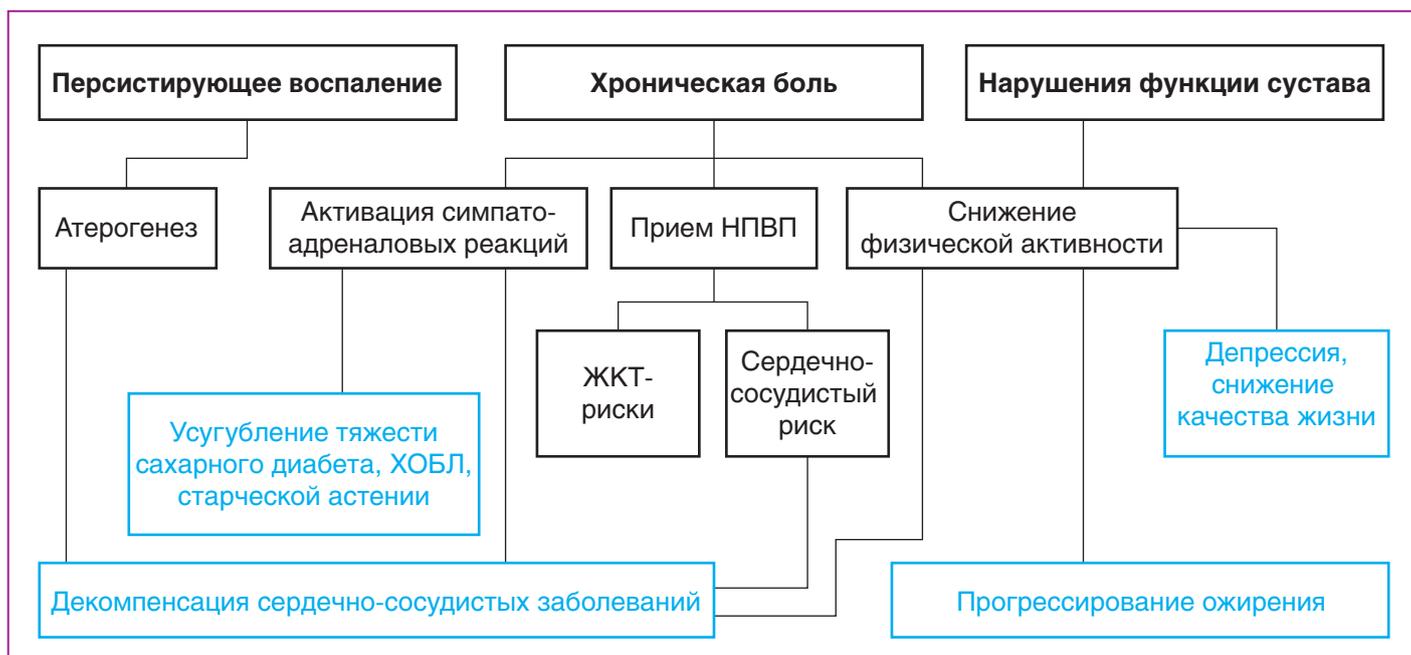


Рис. 1. Остеоартрит и ассоциированные состояния.

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

лярной смертности начиная с 35-летнего возраста, что обусловлено снижением уровня физической активности, наличием сопутствующих заболеваний, неблагоприятными эффектами препаратов, используемых в лечении ОА [4]. Пятилетний анализ данных когорты KHOALA выявил значительную ассоциацию между сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и структурным прогрессированием гонартроза у пациентов без ожирения (ИМТ <30 кг/м<sup>2</sup>). Другие сопутствующие заболевания не влияли на структурный прогноз ОА. При коксартрозе отсутствие связи между структурными изменениями и коморбидностью подтверждает наличие двух разных определяющих факторов фенотипа заболевания [5].

Неожиданные данные получены при изучении связи ОА (без ограничения двигательной активности) и ССЗ. Установлено, что ОА суставов кистей ассоциируется с субклиническим атеросклерозом, ССЗ и смертностью [4, 6–8]. В одном из наиболее цитируемых в медицинской литературе исследований (Фремингемское исследование) выявлена связь симптоматического ОА суставов кистей с двукратным повышением частоты возникновения ИБС по сравнению с данным показателем у больных без ОА [9]. Худший клинический исход генерализованного ОА с симптоматическим ОА кистей ассоциируется с ИБС (n=307 ≥50 лет, рентгенологическая стадия по Келлгрэну — Лоуренсу ≥2, период наблюдения 2,6 года) [10].

## Терапия ОА у коморбидного пациента: ФОКУС НА БЕЗОПАСНОСТЬ

Результаты первого исследования по оценке посреднической роли нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) во взаимоотношениях между ОА и ССЗ (n=7743) продемонстрированы исследователями из Канады [11]. Авторы показали, что 41% от общего влияния ОА на повышение риска ССЗ опосредовано через прием НПВП. Доля вторичных исходов составила 23% для хронической сердечной недостаточности (ХСН), 56% для ИБС и 64% для острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). В публикации 2019 г., посвященной безопасности пероральных неселективных НПВП при ОА, обобщены основные принципы применения этой группы лекарственных средств [12]. Показано, что частота осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (язвы и кровотечения) повышается при применении всех НПВП. Токсичность неселективных НПВП в отношении ЖКТ может быть снижена при одновременном применении ингибиторов протонной помпы до уровня, аналогичного таковому при применении ЦОГ-2-селективных НПВП.

В результате проведенного метаанализа (n=446 763) оценки риска развития инфаркта миокарда при использовании НПВП в терапии ОА получены данные о повышении риска острого сосудистого события при использовании любой дозы НПВП. Риск инфаркта повышается на 15% при приеме целекоксиба (200 мг), на 25% — при использовании напроксена (500 мг), на 35, 40 и 55% — при приеме диклофенака (100 мг), ибупрофена (1200 мг) и рофекоксиба (25 мг) соответственно. Риск развития инфаркта миокарда при использовании целекоксиба зависел от постоянного применения препарата в течение 30 дней и более, тогда как для ибупрофена, рофекоксиба, диклофенака и напроксена повышенный риск наблюдался в течение первых 7 дней использования. Абсолютный риск инфаркта миокарда,

связанного с применением НПВП, оценивался примерно в 0,5–1,0% в год [13].

Отмечен более высокий риск развития ХСН при использовании любых НПВП, вероятно, в результате задержки натрия и воды в процессе ингибирования синтеза простагландинов, управляемых ЦОГ. Повышенный риск геморрагического ОНМК ассоциируется с приемом некоторых НПВП (диклофенак, мелоксикам). Риск острого повреждения почек повышается при использовании неселективных НПВП у пациентов с ОА в сочетании с артериальной гипертензией, ХСН, сахарным диабетом [12].

На современном этапе в условиях реальной клинической практики существуют лекарственные препараты с благоприятным профилем безопасности, применение которых позволяет достигать терапевтических мишеней у пациентов с ОА и сопутствующими заболеваниями. Препараты Симптоматические препараты замедленного действия (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOAs) обладают собственным анальгетическим эффектом, участвуют в подавлении катаболического воспаления, лежащего в основе прогрессирования ОА [11]. Согласно обновленному алгоритму рекомендаций по ведению пациентов с ОА коленного сустава Европейского общества по клиническому и экономическому аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO) 2019 г. лечебная тактика включает обязательное сочетание нефармакологических и фармакологических методов. SYSADOA являются обязательным компонентом лечения ОА. Препаратами первой линии служат рецептурный кристаллический глюкозамин сульфат (1500 мг/сут) или хондроитин сульфат (800 мг/сут). Неомыляемые соединения авокадо и сои, диацереин назначаются в качестве альтернативы базовой терапии. Рекомендуется использовать пероральные НПВП в качестве терапии 2-го этапа эпизодически, при более длительном приеме использование оральных НПВП должно основываться на профиле риска пациента. Использование гиалуроновой кислоты внутрисуставно рекомендуется у пациентов, у которых есть противопоказания к приему НПВП или сохраняются симптомы заболевания на фоне противовоспалительной терапии [14].

В России широко применяется многокомпонентный препарат замедленного симптоматического действия — оригинальный препарат Алфлутоп<sup>®</sup>, стандартизированный раствор для инъекций на основе биоактивного концентрата из мелкой морской рыбы. В состав препарата входят сульфатированные гликозаминогликаны, аналогичные матриксу гиалинового хряща: хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, глюкоуроновая кислота, свободные аминокислоты, макро- и микроэлементы (Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn) [15]. Алфлутоп<sup>®</sup> является референтным (оригинальным) препаратом и на сегодняшний день не имеет аналогов.

Действие препарата хорошо изучено в доклинических исследованиях *in vivo* на различных животных моделях и *in vitro*. Согласно результатам этих исследований Алфлутоп<sup>®</sup> демонстрирует интегрированное влияние на патологические процессы, специфичные для ОА [15]:

- замедление дегградации хрящевой ткани (ингибирование экспрессии протеаз и гиалуронидазы);
- интенсификация анаболических процессов (увеличение синтеза агрекана и гиалуроновой кислоты);

- **противовоспалительный эффект** (угнетение высвобождения ИЛ-6, ИЛ-8, сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), подавление экспрессии ЦОГ-2, регуляция экспрессии генов провоспалительных цитокинов);
- **антиоксидантное действие**;
- **влияние на фосфорно-кальциевый обмен** (уменьшение резорбции кости и снижение потери ионов кальция).

Получены данные о наличии у препарата Алфлутоп® гастропротективного эффекта на модели язвы желудка у крыс, вызванной приемом диклофенака. В контрольной группе животные 20 дней получали перорально диклофенак и плацебо препарата Алфлутоп®, что привело к снижению уровней простагландинов  $E_2$  ( $ПГЕ_2$ ) и  $F_{2\alpha}$  ( $ПГФ_{2\alpha}$ ) в слизистой оболочке желудка, которое сохранялось в течение 20 дней после отмены диклофенака. В экспериментальной группе крыс, получающих диклофенак в сочетании с препаратом Алфлутоп®, зафиксировано восстановление сниженных уровней  $ПГЕ_2$  и  $ПГФ_{2\alpha}$  в слизистой оболочке желудка спустя 20 дней после прекращения введения диклофенака. Полученные результаты демонстрируют наличие гастропротективного эффекта у препарата Алфлутоп®, реализующегося, вероятнее всего, через модуляцию активности ферментов, вовлеченных в каскад арахидоновой кислоты [16].

С момента своего создания Алфлутоп® накопил солидную доказательную базу по результатам доклинических (*in vivo* и *in vitro*) и рандомизированных клинических исследований, его стабильные эффективность и безопасность подтверждены многолетним опытом применения. В то же время продолжают научные исследования препарата, расширяются возможности его применения. Алфлутоп® хорошо зарекомендовал себя у пациентов с ОА и коморбидными заболеваниями, что позволило экспертам включить его в соответствующие рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ). Алфлутоп® будет способствовать повышению приверженности пациентов с ОА лечению и, как следствие, улучшению результатов терапии [17].

В 2019 г. завершено многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения альтернирующего режима введения препарата Алфлутоп® по сравнению со стандартной схемой терапии данным препаратом. Пациенты ( $n=130$ ) с первичным ОА коленных суставов II–III стадии по Келлгрэну — Лоуренсу, с интенсивностью боли при ходьбе не менее 40 мм по визуальной аналоговой шкале, потребностью в приеме НПВП не менее 30 дней за предшествующие 3 мес. были рандомизированы на 2 группы. В первой группе пациенты получали Алфлутоп® в альтернирующем режиме: по 2 мл внутримышечно через день (всего 10 инъекций). Во второй группе пациентам вводили препарат по 1,0 мл в/м ежедневно в течение 20 дней (традиционная схема). Длительность участия пациента в исследовании составила 14 нед. У пациентов обеих групп уже к 20–21-му дню лечения отмечали статистически значимое ( $p<0,001$ ) уменьшение боли в коленных суставах при ходьбе и всех показателей WOMAC (боль, скованность, функциональная недостаточность) по сравнению с исходными. Дальнейшее уменьшение боли и показателей WOMAC наблюдали на протяжении 1 мес. и более после завершения терапии ( $p<0,001$ ). На фоне проводимой терапии у па-

циентов обеих групп отмечали повышение качества жизни по опроснику по здоровью EQ-5D ( $p<0,001$ ) по сравнению с исходным. Полученным данным соответствовала и оценка по критерию OMERACT-OARSI. К моменту завершения лечения на терапию ответили 84,6 и 81,5% пациентов в первой и второй группах соответственно. Авторами показана сопоставимая эффективность применения препарата Алфлутоп® как при стандартном, так и при альтернирующем режиме терапии [18].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОА является одной из самых распространенных причин болевого синдрома в структуре костно-мышечной патологии и остается социально значимой проблемой здравоохранения ввиду повышения продолжительности жизни населения. Заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, дислипидемии) и ЖКТ возглавляют перечень сопутствующих ОА патологий [19]. Ввиду высокой частоты встречаемости ассоциированных заболеваний у пациентов с ОА актуальным является поиск высокоэффективного лекарственного препарата с благоприятным профилем кардио- и гастробезопасности. Клинические и экспериментальные данные демонстрируют симптом- и структурно-модифицирующий эффекты препарата Алфлутоп® при ОА, что в сочетании с хорошей переносимостью, оптимальной степенью безопасности (в т. ч. гастропротективным эффектом) позволяет широко использовать его в терапии ОА при наличии коморбидных состояний в реальной клинической практике.

## Литература

- Sebbag E., Felten R., Sagez F. et al. The world-wide burden of musculoskeletal diseases: a systematic analysis of the World Health Organization Burden of Diseases Database. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):844–848. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215142.
- Palazzo C., Ravaut J.-F., Papelard A. et al. The Burden of Musculoskeletal Conditions. *PLoS One.* 2014;9(3):e90633. DOI: 10.1371/journal.pone.0090633.
- Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Боль в спине и коморбидность — диагностика, лечебная тактика. Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. 2016;3–4:63–64. [Shostak N.A., Pravdyuk N.G. Back pain and comorbidity — diagnosis, therapeutic tactics. Outpatient surgery. Stationary technology. 2016;3–4:63–64 (in Russ.).]
- Nüesch E., Dieppe P., Reichenbach S. et al. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ.* 2011;342:d1165.
- Roubille C., Coste J., Sellam J. et al. Cardiovascular Comorbidities have a deleterious impact on knee osteoarthritis prognosis at 5 years: data from the prospective KHOALA COHORT. *Ann Rheum Dis.* DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.3500.
- Hall A.J., Stubbs B., Mamas M.A. et al. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(9):938–946. DOI: 10.1177/2047487315610663.
- Koutroumpas A., Giannoukas A., Zintzaras E. et al. Erosive hand osteoarthritis is associated with subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction. *Int J Biomed Sci.* 2013;9(4):217–223.
- Jonsson H., Helgadottir G.P., Aspelund T. et al. Hand osteoarthritis in older women is associated with carotid and coronary atherosclerosis: the AGES Reykjavik study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(11):1696–700. DOI: 10.1136/ard.2008.096289.
- Haugen I.K., Ramachandran V.S., Misra D. et al. Hand osteoarthritis in relation to mortality and incidence of cardiovascular disease: data from the Framingham heart study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):74–81. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203789.
- Courtney A., Sellam J., Maheu E. et al. Coronary heart disease is associated with a worse clinical outcome of hand osteoarthritis: a cross-sectional and longitudinal study. *RMD Open.* 2017;3(1):e000344. DOI: 10.1136/rmdopen-2016-000344.
- Atiquzzaman M., Karim M.E., Kopec J. et al. Role of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID s) in the Association between Osteoarthritis and Cardiovascular Diseases: A Longitudinal Study. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(11):1835–1843. DOI: 10.1002/art.41027.
- Cooper C., Chapurlat R., Al-Daghri N. et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs Aging.* 2019;36(Suppl 1):15–24. DOI: 10.1007/s40266-019-00660-1.
- Bally M., Dendukuri N., Rich B. et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: Bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ.* 2017;357:j1909.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций

Профессор А.М. Лила, д.м.н. Л.И. Алексеева, к.м.н. Е.А. Таскина

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

## РЕЗЮМЕ

*Остеоартрит (ОА) — хроническое прогрессирующее заболевание суставов, представляющее собой серьезную общемедицинскую и социальную проблему. Заболевание ассоциируется с увеличением риска смерти и требует как можно более раннего назначения терапии. В статье проанализированы современные алгоритмы лечения ОА, предложенные Европейской антиревматической лигой (EULAR), Международным обществом по изучению остеоартрита (OARSI) и Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO). Согласно современным рекомендациям лечение больных должно включать нефармакологические и фармакологические методы. Эксперты ESCEO обращают внимание на то, что в настоящее время немедикаментозные вмешательства при ОА недостаточно внедрены в практическое здравоохранение и в дальнейшем необходимо улучшить организацию их проведения. В статье рассматривается базисная терапия ОА, включающая симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA), обсуждаются вопросы эффективности и безопасности применения парацетамола, нестероидных противовоспалительных препаратов, внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты и глюкокортикостероидов, а также вопросы обезболивания при выраженном болевом синдроме. Тотальное эндопротезирование коленного сустава рекомендовано только пациентам с последней стадией ОА. Предложен пошаговый алгоритм назначения терапии при ОА, который будет полезен для практикующих врачей.*

**Ключевые слова:** остеоартрит, современная терапия, рекомендации, коморбидность, симптоматические препараты замедленного действия, SYSADOA, хондроитин сульфат, Алфлутон.

**Для цитирования:** Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. *PMJ. Медицинское обозрение.* 2019;11(II):48–52.

## ABSTRACT

**Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international guidelines**

A.M. Lila, L.I. Alekseeva, E.A. Taskina

V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow

*Osteoarthritis (OA) is a chronic progressive joint disease, presenting a serious medical and social problem. The disease is associated with increased mortality risk and requires therapy as early as possible. The article analyzes modern treatment tactics in OA proposed by experts of the European League Against Rheumatism (EULAR), the Osteoarthritis Research Society International (OARSI) and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). According to current guidelines, patient treatment should be carried out using a combination of non-pharmacological and pharmacological methods. ESCEO experts noted that currently non-drug interventions in OA are not sufficiently implemented in practical health care, and it is necessary to improve the organization of their implementation in the future. The article discusses approaches to basic OA therapy, including symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA), discusses the effectiveness and safety of paracetamol, non-steroidal anti-inflammatory drugs, intra-articular administration of hyaluronic acid and glucocorticosteroids, as well as pain relief in patients with severe pain syndrome. Total knee replacement is recommended only for patients with the last stage of OA. A step-by-step algorithm for prescribing therapy in OA is proposed, which will be useful for practitioners.*

**Keywords:** osteoarthritis, modern therapy, guidelines, comorbidity, symptomatic slow-acting drugs, SYSADOA, chondroitin sulfate, Alflutop.

**For citation:** Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international guidelines. *RMJ. Medical Review.* 2019;11(II):48–52.

## ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) — самое частое хроническое прогрессирующее заболевание суставов [1], представляющее собой серьезную общемедицинскую и социальную проблему, приводящее к огромным экономическим затратам в связи с высокой распространенностью и тяжестью поражения опорно-двигательного аппарата. По данным ВОЗ за 2018 г., более 300 млн человек в 195 странах страдают этим заболеванием, при этом наблюдается постоянный рост одного из показателей ОА — «количество лет, прожитых населением в состоянии нетрудоспособности» [2]. По оценкам Федеральной службы государственной статистики РФ

за 2015 г., болезни костно-мышечной системы, среди которых большую распространенность имеет ОА, в структуре инвалидности занимают 3-е место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [3]. В последние годы подтверждено, что ОА ассоциируется с увеличением риска смерти [4], возможно, это объясняется низкоинтенсивным хроническим («lowgrade») воспалением, лежащим в основе патогенеза ОА, длительным болевым синдромом и высокой коморбидностью [5]. Учитывая вышесказанное, Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) в августе 2018 г. отнесло ОА к серьезным заболева-

ям, которые требуют более тщательного наблюдения за пациентами и как можно более раннего назначения терапии.

В 2019 г. Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism, EULAR) еще раз подчеркнула, что до сих пор нет общепризнанного лечения этого заболевания. Основными целями терапии ОА являются: уменьшение боли; сохранение или улучшение функции суставов; предотвращение нарастания функциональной недостаточности; улучшение качества жизни, связанного со здоровьем; предупреждение и сокращение нежелательных явлений от фармакотерапии. В будущем целями лечения должны стать снижение боли у пациентов с недостаточным ответом на современные методы терапии и уменьшение/предотвращение структурного прогрессирования заболевания.

За последнее десятилетие рекомендации по лечению ОА опубликовали Американский колледж ревматологии (American College of Rheumatology, ACR, 2012 г.), EULAR (2013 и 2018 гг.), Международное общество по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI, 2010 и 2014 гг.), Американская академия хирургов-ортопедов (American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS, 2008 и 2013 гг.), Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE, 2008 и 2014 гг.), Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO, 2014 и 2016 гг.), Ассоциация ревматологов России (АРР, 2017 г.), Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ, 2016 г.) и др. Несмотря на широкую представленность рекомендаций, ведение пациентов с ОА до сих пор остается сложным вопросом. Существующие рекомендации зачастую не учитывают отдельные важные факторы (например, наличие сопутствующих заболеваний, генерализацию процесса), содержат противоречивые данные. Возможно, объяснение этому кроется в гетерогенности ОА, и изучение в дальнейшем определенных фенотипов заболевания (метаболического, остеогенного, воспалительного и др.) будет способствовать проведению персонализированной терапии.

Одними из первых дифференцированный подход к лечению ОА в зависимости от локализации поражения и наличия/отсутствия сопутствующих заболеваний предложили в 2014 г. эксперты OARSI [6]. Однако эти рекомендации не вошли в повседневную клиническую практику в связи с трудностью применения предложенных алгоритмов. Например, при генерализованном ОА у коморбидного больного предлагалось внутрисуставное (в/с) введение глюкокортикоидов (ГКК), однако в рекомендациях не было указано, в какие суставы вводить ГКК, кроме того, рекомендации не учитывали наличие у пациентов противопоказаний к применению ГКК, таких как некомпенсированный сахарный диабет 2 типа и серьезные сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Летом 2019 г. были представлены обновленные рекомендации OARSI [7] по терапии ОА коленных и тазобедренных суставов и генерализованного ОА с учетом коморбидности (учитывались ССЗ, заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), немощность (англ. — «*frailty*»), депрессия и распространенный болевой синдром). Данные рекомендации были созданы на основе последних высококачественных систематических обзоров и метаанализов по системе GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation). Эксперты еще раз подтвердили, что нефармакологические

методы лечения (образовательные программы, регулярное выполнение физических упражнений и нормализация избыточного веса) являются приоритетными и обязательными. Однако к алгоритму медикаментозного лечения (как и к предыдущим рекомендациям) закономерно возникает целый ряд вопросов. Так, при сочетании ОА тазобедренных суставов с ССЗ или немощностью лечение включает только нефармакологические методы, а при генерализации процесса добавлены лишь нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) для местного применения. Кроме того, медикаментозное лечение имеет условную силу рекомендаций, в отличие от нефармакологических методов, сила рекомендаций которых высокая.

## Алгоритм лечения ОА, разработанный ESCEO

Рекомендации ESCEO, которые определяют приоритетность лечебных мероприятий у пациентов с ОА коленных суставов, были представлены в 2014 г. [8], в 2016 г. они были дополнены [9]. В 2019 г. с учетом новых доказательств эффективности и безопасности препаратов, используемых для лечения ОА, алгоритм был обновлен [10]. Разработчики еще раз подтвердили, что лечение должно включать комбинацию нефармакологических и фармакологических методов (рис. 1).

Немедикаментозное лечение рекомендовано проводить в течение всего периода ведения пациента. Помимо образовательных программ, лечебной физкультуры (упражнения должны быть персонализированными и адаптированными к потребностям и предпочтениям каждого пациента) и снижения массы тела, лечение должно включать коррекцию нарушенной оси сустава (варусной/вальгусной) с помощью ортопедических приспособлений (ортезы, супинаторы), разгрузку суставов при поздних стадиях ОА (использование трости, костылей, ходунков и т. п.).

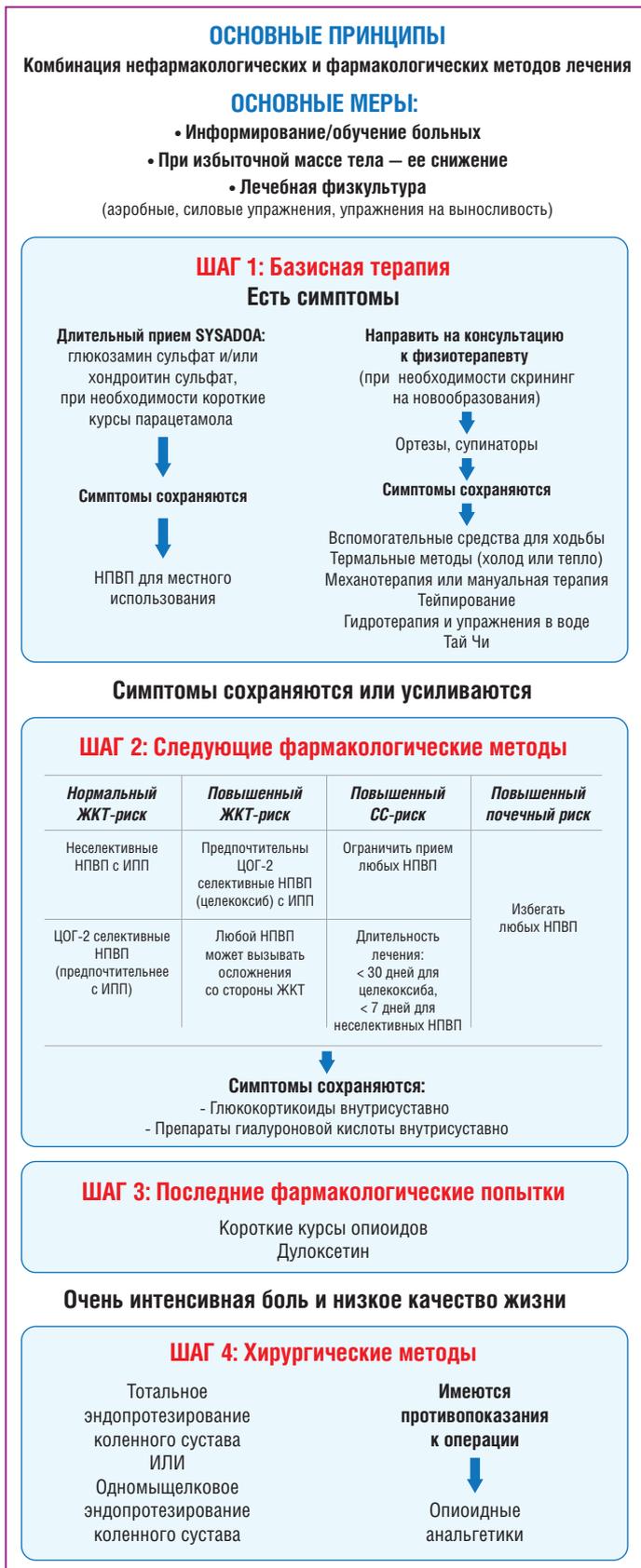
В этой версии алгоритма ESCEO, кроме термальных методов лечения (использование холода или тепла) и мануальной терапии, впервые рекомендованы: механотерапия, гидротерапия, упражнения в воде, тейпирование и Тай Чи.

Что касается медикаментозного лечения, то пошаговое назначение препаратов сохранено (см. рис. 1).

### Шаг I. Базисная терапия

*Симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA).*

По мнению экспертов, в качестве первого шага всем пациентам с ОА необходимо на длительный срок назначать высококачественный хондроитин сульфат (ХС) и/или кристаллический глюкозамин сульфат (ГС). Препараты из группы диацереина и неомыляемых соединений авокадо и сои эксперты рекомендуют в качестве альтернативного лечения. Действительно, в литературе наиболее изучено действие ХС и ГС. Показано, что их анальгетический эффект превосходит плацебо, парацетамол и сопоставим с эффектом НПВП. Однако в отличие от последних, ХС и ГС проявляют клиническое действие постепенно, в среднем через 2–3 мес. от начала приема. Преимуществами данных препаратов являются их высокая безопасность, сопоставимая с плацебо, и возможность снижения дозы или полной отмены НПВП на фоне их приема, что приводит к уменьшению частоты нежелательных явлений (НЯ), связанных с использованием НПВП.



**Рис. 1.** Алгоритм ESCEO по лечению ОА коленных суставов, 2019 г. (адаптировано из [10])

У препаратов имеется большая доказательная база (включающая метаанализы, систематические обзоры и т. д.), подтверждающая их позитивное влияние на боль, скованность и функцию суставов. Кроме того, длительный прием

способствует замедлению прогрессирования ОА и снижению рисков тотального эндопротезирования суставов. В 2018 г. в журнале JAMA [11] был представлен большой систематический обзор (47 РКИ, n=22037), показавший, что ГС (стандартизованная разность средних (SMD): -0,42, 95% ДИ: -0,65; -0,19) и ХС (SMD: -0,20, 95% ДИ: -0,31; -0,07) обладают структурно-модифицирующим действием.

Хондроитин сульфат — молекула с высокой молекулярной массой, которая оказывает эффект посредством взаимодействия с белками-рецепторами CD44, TLR4 и ICAM1 на поверхности хондроцитов, синовиоцитов, остеобластов и др. [12]. При связывании ХС с вышеуказанными рецепторами происходит ингибирование перемещения NF-κB в ядро, что приводит к блокаде внутриклеточных воспалительных сигнальных путей, запущенных в результате активации рецепторов. Как следствие, в тканях сустава (за счет снижения экспрессии MMP1, MMP3, MMP13, ADAMTS1, ADAMTS2, IL1β и пр.) уменьшаются воспаление, дегенерация хряща, разрушение костной ткани, образование сосудов в зоне воспаления (ангиогенез) и апоптоз клеток [13].

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование J.Y. Reginster et al. (2017 г.) доказало, что симптоматический эффект ХС при длительном применении сопоставим с эффектом целекоксиба [14]. Для повышения биодоступности и достижения более быстрого обезболивающего эффекта SYSADOA могут назначаться парентерально, в виде внутримышечных (в/м) инъекций. К таким препаратам относится Алфлутоп, в состав которого входит ХС. Препарат уже давно хорошо зарекомендовал себя на российском рынке, имеет доказательную базу по эффективности и безопасности, включая двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования [15, 16].

В двухлетнем двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, был подтвержден не только симптоматический и противовоспалительный, но и структурно-модифицирующий эффект препарата Алфлутоп. Отмечено статистически значимое улучшение как отдельных показателей индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index): боли, скованности, функциональной недостаточности, так и суммарного. Хороший клинический потенциал препарата был подтвержден и по критерию OMERACT-OARSI: лечение оказалось эффективным у 73% пациентов, получавших Алфлутоп, и только у 40% получавших плацебо (p=0,001). Результаты показали, что на фоне терапии в 1,5 раза снижался риск прогрессирования ОА (сужение суставной щели или появление/увеличение в размерах остеофитов) коленных суставов (OR 1,5; 95% ДИ: 1,17; 1,99; p<0,003).

Одним из способов повышения приверженности пациентов терапии ОА может стать использование более удобных схем применения препарата. Так, недавно проведено многоцентровое проспективное исследование по оценке эффективности и безопасности Алфлутопа в альтернативном режиме (по 2 мл в/м через день № 10) по сравнению со стандартным (по 1 мл в/м ежедневно № 20) его введением у пациентов с ОА коленных суставов [17]. В исследовании подтверждена сопоставимая эффективность и безопасность Алфлутопа как при стандартном, так и при альтернативном режиме терапии. На фоне лечения отмечено выраженное уменьшение интенсивности боли, улучшение функции коленных суставов и качества жизни. Показана возможность назначения препа-

рата не только ежедневно № 20 по 1 мл, но и через день № 10 по 2 мл — 2 раза в год.

**Парацетамол.** В новой редакции рекомендаций существенно изменилось отношение к парацетамолу. Если ранее он предлагался на регулярной основе в качестве монотерапии или в комбинации с симптоматическими препаратами замедленного действия, то теперь эксперты рекомендуют прием препарата только короткими курсами на фоне лечения SYSADOA (в дозе не более 3 г/сут) при непереносимости других анальгетических средств.

Парацетамол на протяжении 70 лет является наиболее популярным безрецептурным анальгетиком в США и многих странах Западной Европы. До недавнего времени он был препаратом первой линии для купирования боли при ОА и считался одним из безопасных лекарственных средств. В последние годы увеличилось количество данных, свидетельствующих о высокой частоте развития НЯ со стороны ССС, ЖКТ, печени и почек при его применении, особенно при использовании высоких суточных доз [18–20]. Согласно Российским рекомендациям по лечению ОА назначение препарата должно быть лимитировано минимально эффективной дозой, не превышающей 3 г/сут.

**НПВП для местного применения.** Эксперты ESCEO рекомендуют при болевом синдроме начинать лечение с топических форм НПВП до назначения пероральных препаратов.

Недавно был представлен большой метаанализ [21], продемонстрировавший преимущества НПВП над плацебо по влиянию на боль (SMD -0,30; 95% ДИ: -0,40;-0,20) и функцию суставов (SMD -0,35; 95% ДИ: -0,45;-0,24). При сравнении различных схем применения НПВП (перорально и местно) показано, что местные НПВП также эффективны, как и пероральные (соответственно ES=0,42; 95% ДИ: 0,19–0,65 и ES=0,39; 95% ДИ: 0,24–0,55) [22]. Однако в отличие от последних местные НПВП обладают лучшим профилем безопасности благодаря низкой системной абсорбции. В 2019 г. опубликованы данные систематического обзора и метаанализа, посвященных безопасности использования местных форм НПВП [23]. Было отмечено, что местные НПВП не увеличивают класс-специфические НЯ в виде поражения ЖКТ (отношение шансов (ОШ) 0,96; 95% ДИ: 0,73;1,27) и повышения риска осложнений со стороны ССС (ОШ 2,26; 95% ДИ: 0,86–5,94). Наблюдалась тенденция к более частому выявлению побочных эффектов с стороны кожи и подкожной клетчатки (ОШ 1,73; 95% ДИ: 0,96;3,10).

Таким образом, местная терапия должна назначаться на первом этапе лечения ОА, учитывая доказанную эффективность и хорошую переносимость, являясь методом выбора у пациентов, имеющих серьезную патологию со стороны ЖКТ и ССС, а также в возрасте старше 75 лет.

## Шаг II. Следующие фармакологические методы

**НПВП.** Фармакологические средства терапии второго шага назначаются пациентам при недостаточной эффективности предыдущих лечебных мероприятий, а также пациентам с умеренной/сильной болью в коленных суставах.

Рабочая группа ESCEO, как и ранее, рекомендует дифференцированный подход к выбору НПВП в зависимости от коморбидности пациента. Появились положения, связанные с уточнением длительности приема НПВП у пациентов с ССЗ. Показана возможность применения целекоксиба при кардиальных заболеваниях.

Эффективность НПВП при ОА не вызывает сомнения, это еще раз демонстрирует недавно опубликованный в журнале *Lancet* (2017 г.) метаанализ 76 РКИ (n=58 451), показавший, что эффект НПВП значимо выше, чем у плацебо, и носит дозозависимый характер [24]. Также эксперты еще раз обратили внимание на то, что эффективность как селективных (сНПВП), так и неселективных НПВП (нНПВП) сопоставима. В России из сНПВП используются два препарата — целекоксиб и эторикоксиб.

Метаанализ по исследованию безопасности НПВП в сравнении с плацебо (280 исследований, 124 513 участников, 68 342 человеко-лет) показал, что прием любого препарата этого класса ассоциирован с увеличением рисков развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ [25]. Последние данные демонстрируют, что наименьшие ЖКТ-риски характерны для целекоксиба по сравнению с другими препаратами (НЯ встречались на 46% реже; 95% ДИ: 29–58%) [26].

Эксперты ESCEO рекомендуют назначение сНПВП (целекоксиб) под прикрытием ингибиторов протонной помпы при наличии у пациента заболеваний ЖКТ. В Российских рекомендациях по рациональному использованию НПВП [27] также отмечено, что целекоксиб имеет наименьший ЖКТ-риск (уровень доказательности 1а). Эторикоксиб реже вызывает диспепсию и бессимптомные язвы, но не желудочно-кишечные кровотечения, в т. ч. из дистальных отделов ЖКТ, по сравнению с нНПВП (уровень доказательности 1а).

В обновленном алгоритме еще раз подчеркнуто: все НПВП могут вызывать острую почечную недостаточность, особенно в 1-й мес. лечения. Этот риск снижен у пациентов с нормальной функцией почек. Пациентам со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин прием НПВП запрещен.

Кардиоваскулярные осложнения НПВП в последнее десятилетие находятся в центре внимания исследователей и организаторов здравоохранения как проблема, не получившая до настоящего времени однозначного решения. В большинстве случаев прием любых НПВП способствует обострению имеющихся ССЗ, тем самым существенно повышая риск развития кардиоваскулярных катастроф: инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта и внезапной коронарной смерти.

Длительное время считалось, что селективность НПВП по ЦОГ-2 регулирует профиль токсичности для ССС, однако недавние результаты показали, что только рофекоксиб четко ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистых событий [28]. В когортном исследовании (2018 г.) с включением 233 816 пожилых пациентов шанс развития ИМ повышался на фоне лечения целекоксибом в дозе 200 мг/сут в 1,16 раза, диклофенаком (150 мг) в 1,59, ибупрофеном (1200 мг) в 1,42, напроксеном (750 мг) в 1,38 раза. Кроме того, авторы отметили зависимость от длительности приема НПВП. Так, риски развития ИМ возрастали через 30 дней при приеме целекоксиба и через неделю при приеме ибупрофена, диклофенака и напроксена. Поэтому в обновленной редакции пошагового алгоритма ESCEO рекомендовано при ССЗ ограничивать не только дозировку, но и длительность приема НПВП, назначать их периодически, но на срок не более 30 дней для целекоксиба и 7 дней для нНПВП [29].

**Внутрисуставные введения: гиалуроновая кислота и глюкокортикостероиды.** Эксперты ESCEO рекомендуют в/с введение препаратов гиалуроновой кислоты (ГК) в случае противопоказаний к НПВП или отсутствия ответа на проводившуюся ранее терапию.

На сегодняшний день во многих РКИ и метаанализах доказано существенное превосходство препаратов ГК при ОА коленных суставов над плацебо и НПВП [2]. Часть экспертов считают, что в/с введение ГК имеет более благоприятный профиль безопасности, чем прием НПВП, и может быть альтернативой последним при лечении ОА, особенно у пожилых пациентов и лиц с высокой коморбидностью. Препараты ГК способствуют не только снижению интенсивности болевого синдрома при ОА, но и улучшают функцию, при этом длительность эффекта может сохраняться до 6 мес. [30–32].

Одной из обсуждаемых проблем применения ГК является продолжительность лечения. A. Concoff et al. [33] показали преимущества повторных курсов применения ГК. В метаанализе 30 исследований авторы продемонстрировали, что один курс ГК не имеет преимуществ над плацебо, при последующих введениях (2–4 курса) выявлено значимое превосходство ГК. Похожие результаты получены в систематическом анализе R. Altman, выполненном в 2018 г. [34]. Исследователи также отметили, что повторные в/с инъекции ГК не только эффективны, но и безопасны. В литературе имеются сведения о том, что на фоне лечения увеличивается время до эндопротезирования, снижается необходимость в приеме НПВП и опиоидов.

Тем не менее нельзя не отметить значительные сложности и спорные моменты в оценке терапевтической ценности препаратов ГК, учитывая имеющееся разнообразие в составе молекул, ее молекулярной массе и пр. Кроме того, на результаты могут влиять такие факторы, как правильность выполнения в/с инъекций (методика), введение препарата по показаниям (только в «сухой» сустав).

При наличии воспаления в суставе рекомендовано в/с введение ГКК, но не более 1–2 раз в год в один сустав. По данным метаанализов в/с введение ГКК обладает большей эффективностью по сравнению с плацебо, однако их действие в основном кратковременно. В Кохрейновском обзоре 2015 г. (27 исследований, 1767 участников) наибольшая эффективность в/с ГКК в сравнении с плацебо показана через 1–2 нед. после инъекции (эффективность (ES) 0,48; 95% ДИ: 0,27; 0,70). В дальнейшем отмечалось постепенное снижение эффекта: через 4–6 нед. — ES 0,41; 95% ДИ: 0,21; 0,61; через 13 нед. — ES 0,22; 95% ДИ: 0,00; 0,44 и через 26 нед. — ES 0,07; 95% ДИ: 0,11; 0,25 [35]. При сопоставлении эффективности ГКК и ГК отмечено, что ГКК позволяют получить эффект в более короткие сроки, но инъекции ГК обеспечивают гораздо более продолжительное улучшение (до 6–12 мес.).

### Шаг III. Последние фармакологические попытки

**Трамадол.** Эксперты ESCEO рекомендуют кратковременное назначение трамадола пациентам с ОА при наличии очень интенсивной боли и отсутствии ответа на другие методы терапии, когда уже возникает вопрос о хирургическом лечении.

Действительно, слабые опиоиды обладают доказанным анальгетическим действием при терапии ОА (размер эффекта колеблется от небольшого до выраженного). По данным метаанализа (n=4856), проведенного французскими авторами, ES для всех опиоидов равнялась 0,79; 95% ДИ: 0,98; 0,59 и для трамадола ES 0,5; 95% ДИ: 0,58; 0,43 [36]. В более поздней работе [37], посвященной изучению эффективности препарата при длительном применении у пациентов с ОА при наличии хронической боли, показан менее значимый эффект (SMD -0,22; 95% ДИ: -0,28; -0,17). Согласно последним результатам обезболивающий потенциал у трамадола (при использовании невысоких доз) со-

поставим с эффектом НПВП, но при худшей переносимости. Для минимизации риска развития НЯ рекомендовано начинать прием препарата с 50 мг с последующим постепенным увеличением дозировки.

В систематическом обзоре N. Fuggle et al. (2019 г.) [38] по изучению безопасности пероральных опиоидов, используемых при ОА, отмечены повышенные риски развития НЯ со стороны ЖКТ.

Таким образом, учитывая взаимоотношение пользы и риска от применения трамадола, целесообразно назначать его только при неэффективности всех других противоболевых методов и на короткий период времени.

**Дулоксетин.** Антидепрессанты, так же как и опиоиды, рекомендованы в качестве последних фармакологических попыток. В РКИ подтверждена эффективность препарата у пациентов с хронической болью и при наличии элементов центральной сенситизации [39–41].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности дулоксетина у пациентов с ОА коленных суставов и предшествующей неэффективностью терапии НПВП подтвердилось превосходство антидепрессанта над плацебо (ES (боль по WOMAC) 0,43; 95% ДИ: 0,24; 0,61). Эти выводы позволили экспертам внести дулоксетин в последние рекомендации по лечению данного заболевания. OARSI также предложило назначение препарата пациентам с ОА коленных суставов, имеющим депрессию или распространенную боль [42].

Таким образом, эксперты ESCEO (рекомендация слабой силы) свидетельствуют, что дулоксетин может быть альтернативой слабым опиоидам, в первую очередь у пациентов с признаками центральной сенситизации.

### Шаг IV. Хирургические методы

При неэффективности предыдущих методов лечения пациента необходимо направить на консультацию к травматологу-ортопеду. Рабочая группа ESCEO, так же как и EULAR, настоятельно рекомендует проводить тотальное эндопротезирование коленного сустава у пациентов только с последней стадией ОА [9, 10].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2019 г. были представлены обновленные рекомендации OARSI и ESCEO по терапии ОА. За последнее время (2014–2019 гг.) появилось много новых качественных исследований, существенно меняющих ряд представлений об эффективности и безопасности применяемых ранее методов лечения ОА, что нашло отражение в этих рекомендациях.

Терапия ОА, согласно всем современным рекомендациям, должна включать как медикаментозные, так и немедикаментозные методы лечения. Эксперты ESCEO обращают внимание на то, что в настоящее время немедикаментозные вмешательства при ОА недостаточно внедрены в практическое здравоохранение и в дальнейшем необходимо улучшить организацию их проведения. Что касается медикаментозного лечения, то эксперты предложили простой и понятный пошаговый механизм назначения терапии при ОА, который будет полезен для практикующих врачей. Обращает на себя внимание то, что в качестве первого этапа фармакотерапии рабочая группа ESCEO обосновывает необходимость длительного назначения базисной терапии препаратами SYSADOA.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



# 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\*

ПОВЫШАЕТ УРОВЕНЬ ЗАЩИТНЫХ P<sub>g</sub> В СЛИЗИСТОЙ ЖЕЛУДКА\*\*



ЗдоровьеСуставов.рф



БИОТЕННОС  
115432, Москва,  
пр-т Андропова,  
д. 18, корп. 6  
8 (495) 150-24-71  
www.alflutop.ru

\* Л.И. Алексеева, Е.П. Шаропова, Е.А. Таскина, Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамединова, Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Л.Н. Денисов. Много-центровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое 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.

\*\* В.Н. Дроздов и соавт. Алфлутоп – в современной симптом- модифицирующей терапии остеоартрита. Терапевтический архив. 2019, №5.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Реклама

РУП N012210/01

# Витамин D в терапии остеоартрита: новые возможности и перспективы

К.м.н. М.А. Кабалык

ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток

## РЕЗЮМЕ

Остеоартрит (ОА) является дегенеративно-воспалительным заболеванием синовиальных суставов, приводящим к утрате их функции. При ОА поражаются все структуры суставов, включая субхондральную кость, суставной хрящ, мышцы и связки, что требует мультимодальных подходов к терапии, которая должна обеспечить адекватное воздействие на все ткани, участвующие в развитии и прогрессировании заболевания. В статье приводится анализ результатов исследований, посвященных применению витамина D и его активных метаболитов в терапии ОА. Длительный прием высоких доз витамина D приводит к уменьшению интенсивности боли и функционального дефицита у пациентов с ОА. Витамин D и его активные метаболиты восполняют дефицит колекальциферола и тем самым снижают интенсивность синовиального воспаления при ОА, в максимальных дозировках демонстрируют хондропротективный эффект путем ингибирования апоптоза хондроцитов, на ранних стадиях препятствуют неадаптивному ремоделированию субхондральной кости. В статье обсуждаются вопросы эффективности и безопасности применения масляного и водного растворов витамина D. Водные растворы характеризуются более высокой биодоступностью витамина D, чем масляные. Результаты фундаментальных и рандомизированных клинических исследований позволяют сделать вывод о целесообразности включения витамина D в комплексную терапию ОА. Важно включать витамин D в комплексную терапию на ранних стадиях заболевания.

**Ключевые слова:** остеоартрит, колекальциферол, витамин D, воспаление, хрящ, субхондральная кость, боль, водный раствор, Дэ-ТриФерол.

**Для цитирования:** Кабалык М.А. Витамин D в терапии остеоартрита: новые возможности и перспективы. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;11(II):54–58.

## ABSTRACT

Vitamin D in osteoarthritis therapy: new opportunities and prospects

M.A. Kabalyk

Pacific State Medical University, Vladivostok

Osteoarthritis (OA) is a degenerative inflammatory disease of the synovial joints, leading to their function loss. OA affects all joint structures, including subchondral bone, articular cartilage, muscles and ligaments, which requires multimodal approaches to therapy, providing adequate impact on all tissues involved in the disease development and progression. The article analyzes the study results on vitamin D use and its active metabolites in OA therapy. Long-term administration of vitamin D high doses leads to a decrease in pain intensity and functional deficiency in patients with OA. Vitamin D and its active metabolites compensate for the cholecalciferol deficiency and thereby reduce the synovial inflammation intensity in OA, in maximum dosages demonstrate chondroprotective effect by inhibiting chondrocytes apoptosis, in the early stages prevent maladaptive subchondral bone remodeling. The article discusses the effectiveness and safety of the use of oil and aqueous solutions of vitamin D. Aqueous solutions are characterized by higher vitamin D bioavailability than in oil. The fundamental and randomized clinical study results suggest the feasibility of including vitamin D in the complex therapy of OA. It is important to include vitamin D in complex therapy during the disease onset.

**Keywords:** osteoarthritis, cholecalciferol, vitamin D, inflammation, cartilage, subchondral bone, pain, aqueous solution, D-3 Ferol.

**For citation:** Kabalyk M.A. Vitamin D in osteoarthritis therapy: new opportunities and prospects. RMJ. Medical Review. 2019;11(II):54–58.

## ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) является широко распространенным дегенеративно-воспалительным заболеванием синовиальных суставов, развивающимся вследствие клеточно-гормонального стресса и неадаптивных процессов регенерации, приводя к утрате функции и необходимости тотального эндопротезирования пораженных суставов. Актуальность проблемы ОА подчеркивается широкой распространенностью данного заболевания среди населения Российской Федерации, неуклонным ростом числа больных. Так, за период с 1997 по 2017 г. рост общей заболеваемости ОА составил 260% [1]. Не менее важной остается проблема эффективного

консервативного лечения ОА. Существующие подходы, которые включают применение препаратов с замедленными структурно-модифицирующими эффектами, нестероидных противовоспалительных препаратов, внутрисуставных кортикостероидов и гиалуроната натрия, являются по большей части паллиативными.

При ОА поражаются все структуры суставов, включая субхондральную кость, суставной хрящ, мышцы и связки. Эта важная особенность требует мультимодальных подходов к терапии, которая должна обеспечить адекватное терапевтическое воздействие на все ткани, участвующие в развитии и прогрессировании заболевания. В связи

с этим в последние годы активно обсуждается возможность использования в комплексной терапии ОА препаратов витамина D (колекальциферола). Актуальность этой дискуссии поддерживается многогранными остеопротективными и плейотропными эффектами колекальциферола и его активных метаболитов [2]. С другой стороны, важным представляется значительный дефицит витамина D у населения Российской Федерации, усиливающийся с возрастом. Так, у лиц молодого возраста сывороточная концентрация колекальциферола составляет в среднем 31,7 пг/мл, в пожилом и старческом возрасте этот показатель снижается до 24,9 и 20,7 пг/мл соответственно [3].

**Цель** данной работы — критический анализ результатов исследований эффективности и безопасности применения витамина D в терапии ОА.

## Витамин D и остеоартрит

Эффективность препарата для лечения ОА принято оценивать с точки зрения влияния на ключевые клинические параметры — боль и дисфункцию суставов, а также патогенетического влияния на основных участников патогенеза заболевания — суставной хрящ, субхондральную кость и околосуставные ткани.

### Боль и дисфункция суставов

В крупном метаанализе, включившем 19 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с 3436 пациентами, имевшими хронический болевой синдром, было показано анальгетическое действие продолжительного приема витамина D ( $\geq 4$  нед.), а именно значимое снижение (в среднем 0,7, 95% доверительный интервал [ДИ]: -1,26; -0,14) боли, по сравнению с приемом плацебо [4]. По данным выполненного Gao et al. (2017) метаанализа 4 РКИ (1136 пациентов с гонартрозом), применение витамина D в суточной дозе свыше 2000 МЕ приводит к существенному уменьшению боли и функциональной дисфункции коленных суставов [5]. В обоих исследованиях подчеркиваются хорошая переносимость и низкое число нежелательных реакций, сопоставимых с действием плацебо. С другой стороны, возникает вопрос об оптимальном дозировании колекальциферола. Проведенные исследования показали эффективность витамина D в достижении его целевых сывороточных концентраций вне зависимости от дозировки, однако влияние на боль и функциональный дефицит оказывали более высокие дозы препарата.

Имеются убедительные доказательства эффективности длительного приема витамина D при ОА. В частности, показано, что уменьшение боли отмечается после 12 мес. лечения [6]. Таким образом, имеются достаточные основания полагать, что длительное применение высоких доз витамина D способно оказывать выраженное симптоматическое действие и быть полезным в комплексной терапии ОА.

### Мышечная дистрофия

При ОА формируется саркопенический фенотип мышечной дистрофии, который непосредственно связан с рентгенологической стадией [5, 7]. Очевидно, что утрата массы мышечной ткани вызвана низкой мобильностью больных ОА. Мышечная дистрофия при этом обусловлена дисфункцией актина и миозина, активацией протеолитических ферментов, апоптозом миоцитов,

диффузной пролиферацией соединительной ткани [7]. Исследование биоптатов мышечной ткани у больных с поздними стадиями ОА показало прочную связь низких уровней витамина D с высокой интенсивностью дегградации мышечных убиквитин-протеосом — ключевого участника саркопении [6, 7].

Heidari V. et al. (2016) убедительно показали, что восполнение дефицита витамина D у больных с IV стадией ОА приводит к существенному увеличению силы четырехглавой мышцы бедра и сочетается со значительным снижением уровня боли и функционального дефицита [8]. Аналогичные результаты получены в отношении метаболита колекальциферола альфакальцидола, который ингибирует провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$  [ФНО- $\alpha$ ]) тканевых макрофагов, обеспечивая тем самым увеличение мышечной силы [9]. Поскольку мышечная дисфункция занимает важное место в патофизиологии остеоартрита, применение колекальциферола и его активных метаболитов может быть полезным с точки зрения сохранения мышечной массы и силы.

### Воспаление

Системное и тканевое воспаление играет существенную роль в развитии и прогрессировании ОА. Известно, что изменение фенотипа хондроцитов при ОА ассоциировано с активацией внутриклеточных сигнальных путей, факторов транскрипции и экспрессией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и др.), что приводит в итоге к дегградации межклеточного матрикса суставного хряща [2]. Askari A. et al. (2016) в сравнительном исследовании, включавшем 131 пациента с ОА и 262 добровольцев, установили, что низкий уровень витамина D ассоциирован с высокими сывороточными концентрациями ИЛ-17A [10].

Ключевое значение в поддержании воспаления имеет синовиальная оболочка, макрофаги и лимфоциты которой способны экспрессировать высокие концентрации медиаторов воспаления. В исследованиях *in vitro* показано, что добавление к культуре синовиоцитов активного метаболита витамина D приводит к существенному снижению экспрессии ИЛ-6, интерферона- $\gamma$ , фактора роста фибробластов и эндотелия сосудов, сопоставимому с влиянием дексаметазона. При этом отмечено отсроченное сохранение противовоспалительного эффекта активного метаболита витамина D [11]. Активный метаболит колекальциферола альфакальцидол в дозе 0,5 мкг в течение 3 мес. увеличивал соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов и уменьшал соотношение ИЛ-6/ИЛ-10, что свидетельствует о системном влиянии данного препарата на клеточный и гуморальный иммунитет [12].

Приведенные данные убедительно показывают, что низкие уровни витамина D непосредственно связаны с активацией гуморальных факторов врожденного иммунитета у больных ОА, а восполнение дефицита колекальциферола приводит к снижению интенсивности синовиального воспаления.

### Суставной хрящ

Уменьшение объема суставного хряща принято считать одним из ключевых факторов патогенеза ОА. Снижение механических свойств вследствие изменения биохимического пейзажа хряща за счет снижения концентрации глюкозаминогликанов и обезвоживания межклеточного матрикса

ассоциировано с уровнем боли и функционального дефицита. Факторами прогрессирования структурных изменений в суставах при этом являются механический, оксидативный, микрокристаллический стрессовые векторы, которые оказывают непосредственное влияние на фенотип хондроцитов, состояние межклеточного матрикса, трофические паттерны, неоваскуляризацию и иннервацию хряща [13, 14]. Указанные факторы реализуются через молекулярные паттерны воспаления и активацию матриксных металлопротеиназ, что приводит к деградации суставного хряща [15, 16].

Первое сообщение о влиянии витамина D на метаболизм хряща было сделано Z. Schwartz et al. в 1989 г. Авторы показали, что колекальциферол модулирует синтез внеклеточного матрикса суставного хряща, активирует синтез коллагена и мембранные АТФазы хондроцитов [17]. В последующем было установлено, что 25-дигидроксивитамин D<sub>3</sub> активирует синтез сульфатированного глюкозаминогликана внеклеточного матрикса хряща, ингибирует активность матриксных металлопротеиназ, апоптоз за счет переноса ионов кальция, активации фосфолипидов D, увеличения продукции лизофосфатидиновой кислоты [18]. Внутрисуставная инъекция витамина D после травмы коленного сустава стимулирует регенерацию суставного хряща, предотвращает развитие ОА [19]. С другой стороны, в исследовании VIDEO лечение витамином D в суточной дозе 800 МЕ у больных с поздними стадиями ОА не сопровождалось значимым увеличением хрящевой массы [20].

Имеются достоверные данные о положительном влиянии колекальциферола на биохимию суставного хряща, регуляцию процессов апоптоза и воспаления. Следует отметить, что добавление витамина D в комплексную терапию ОА должно быть осуществлено как можно раньше и в максимально переносимых дозах.

### СУБХОНДРАЛЬНАЯ КОСТЬ

Собственная пластинка субхондральной кости имеет важное значение в осуществлении локомоторных, биохимических и трофических функций синовиальных суставов. Она обеспечивает амортизационную функцию, экспрессирует факторы роста суставного хряща, обеспечивает диффузию питательных веществ в базальные отделы хрящевой пластинки [21]. Ряд авторов подчеркивают первоочередную роль субхондральной кости в развитии ОА. Так, наиболее ранние изменения при ОА наблюдаются именно в собственной пластинке субхондральной кости, в то время как хрящ не имеет морфологических изменений [22]. Ремоделирование подлежащей кости проходит ряд последовательных стадий: истончение, кистообразную пристройку, неадаптивную репарацию с формированием грубоволокнистого кальцинированного соединительнотканного (остеоподобного) матрикса [23]. При этом субхондральная кость утрачивает свои фундаментальные функции, что оказывает прямое негативное влияние на суставной хрящ. В частности, имеется тесная прямая связь между изменениями в подлежащей кости и деградацией хрящевой пластинки сустава [24].

Известно, что высокие дозы витамина D активируют остеоцитарную дифференцировку и функциональную активность остеобластов субхондральной кости, что знаменуется повышением экспрессии остеокальцина, препятствует резорбции кости [25, 26]. В исследовании

Rotterdam установлено, что низкий уровень витамина D ассоциирован с высоким риском прогрессирования гонартроза, особенно этот эффект был выражен у лиц с исходно низкой минеральной плотностью костной ткани [27]. Сопоставимые результаты получены в другом крупном исследовании — Framingham. Низкое потребление витамина D с пищей, низкие концентрации витамина D в сыворотке крови ассоциированы с сужением суставной щели и ростом остеофитов (отношение шансов (ОШ) 2,3 (95% ДИ от 1,9 до 5,5), ОШ 3,1 (95% ДИ от 1,3 до 7,5) соответственно) [28].

Таким образом, колекальциферол демонстрирует остеопротективные эффекты, которые наиболее важны на начальных стадиях заболевания, когда формируется неадаптивное ремоделирование субхондральной кости. Однако на более поздних стадиях клетки остеоподобного матрикса утрачивают реактивность в отношении колекальциферола [29].

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ВИТАМИНА D

На фармацевтическом рынке присутствуют две растворимые формы витамина D — водная и масляная. Активная дискуссия о преимуществах той или иной формы витамина D велась до недавнего времени с позиций безопасности и биодоступности. Высказывались мнения о потенциально высокой частоте аллергических реакций ввиду наличия стабилизаторов и низкой биодоступности при лечении водным раствором. Экспериментальные исследования *in vivo* показали, что водные растворы холекальциферола проходят естественное мицелирование в кишечнике с образованием поверхностного слоя фосфолипидов под влиянием желчных кислот и жиров пищи, что обеспечивает успешное усвоение препарата [30]. M. Rautureau и J.C. Rambaud (1981) убедительно показали, что с точки зрения усвоения наиболее эффективным является водный раствор витамина D за счет эффективно-го образования смешанных мицелл, содержащих липиды и секвестранты желчных кислот [31]. Систематический обзор 46 исследований показал, что воздействие пищеварительных липаз в тонком кишечнике способно частично инактивировать масляный раствор колекальциферола [28]. Кроме того, масляный раствор может препятствовать связыванию витамина D с белками в кишечной стенке, ограничивая всасывание [29]. Это позволяет сделать вывод о преимуществах водного раствора витамина D ввиду более высокой биодоступности. В многочисленных исследованиях была показана безопасность нативного колекальциферола вне зависимости от формы препарата [32]. Нежелательные реакции в исследованиях наблюдались при превышении суточной однократной дозировки более 3000 МЕ [33].

В Российской Федерации зарегистрирован водный раствор витамина D для приема внутрь — препарат ДэТриФерол (ООО «Гротекс»), капли для приема внутрь (колекальциферол 15 000 МЕ/мл) на водной основе. Одна капля препарата ДэТриФерол содержит 500 МЕ нативного колекальциферола. Для достижения оптимальной дозировки пациентам с ОА необходимо применять по 4 капли препарата ежедневно, при этом продолжительность курса лечения должна быть более 12 мес., что позволяет достичь дополнительного хондропротективного и положительного остеометаболического эффектов.

# S

капли  
для приема внутрь

колекальциферол  
**15000 МЕ/мл**

**АНИСОВЫЙ**



# Дэ Три Ферол

Восстанавливает нормальный  
уровень витамина D3 и способствует  
правильной минерализации и  
росту костной ткани

# D<sub>3</sub>

>> Быстро усваивается  
организмом благодаря  
мицеллярной форме  
Колекальциферола

Инструкция по медицинскому применению  
препарата ДэТриФерол ЛП-005163

ООО «Гротекс», 195279, Россия, Санкт-Петербург,  
Индустриальный пр., д. 71, корп. 2, лит. А  
Тел.: +7 812 385 47 87 | [www.solopharm.com](http://www.solopharm.com)



Реклама

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен критический анализ современной литературы, результатов исследований эффективности и безопасности применения колекальциферола в терапии ОА. Многочисленные рандомизированные клинические исследования позволяют судить о целесообразности включения витамина D в комплексную терапию ОА. В частности, длительное применение высоких доз витамина D способно оказывать симптоматические эффекты, уменьшая интенсивность боли и функциональный дефицит, и быть полезным в комплексной терапии ОА. Кроме того, альфакальцидол оказывает положительное влияние на мышечную силу и массу, которые утрачиваются при ОА и являются важным звеном в развитии дисфункции суставов.

Отечественный препарат витамина D ДЭТриФерол в дозе 2000 МЕ/сут восполняет дефицит колекальциферола и тем самым снижает интенсивность синовиального воспаления при ОА, в максимальных дозировках обладает хондропротективным эффектом за счет ингибирования апоптоза хондроцитов, а на ранних стадиях ОА препятствует неадаптивному ремоделированию субхондральной кости.

## Литература

1. Кабалык М.А. Распространенность остеоартрита в России: региональные аспекты динамики статистических показателей за 2011–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):416–422. [Kabalik M.A. Prevalence of osteoarthritis in Russia: regional aspects of trends in statistical parameters during 2011–2016. Rheumatology Science and Practice. 2018;56(4):416–422 (in Russ.).]
2. Schacht E., Richey F., Reginster J.Y.D. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2005;5(3):273–284.
3. Кабалык М.А. Характеристика параметров костного метаболизма у городских жителей. Казанский медицинский журнал. 2017;98(3):354–358. [Kabalik M.A. Characteristics of bone metabolism parameters in urban residents. Kazan Medical Journal. 2017;98(3):354–358 (in Russ.).]
4. Wu Z., Malih Z., Stewart A.W. et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Pain: A Systematic Review and meta-analysis. Pain Physician. 2016;19(7):415–427.
5. Gao X.R., Chen Y.S., Deng W. The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Surg. 2017;46:14–20.
6. George J. Vitamin D Supplementation and Progression of Knee Osteoarthritis. JAMA. 2016;316(3):347–348.
7. Brennan-Speranza T.C., Mor D., Mason R.S. et al. Skeletal muscle vitamin D in patients with end stage osteoarthritis of the knee. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017;173:180–184.
8. Heidari B., Javadian Y., Babaei M., Yousef-Ghahari B. Restorative Effect of Vitamin D Deficiency on Knee Pain and Quadriceps Muscle Strength in Knee Osteoarthritis. Acta Med Iran. 2015;53(8):466–470.
9. Scharla S.H., Schacht E., Lempert U.G. Alfacalcidol versus plain vitamin D in inflammation induced bone loss. J Rheumatol Suppl. 2005;76:26–32.
10. Askari A., Naghizadeh M.M., Homayounfar R. et al. Increased Serum Levels of IL-17A and IL-23 Are Associated with Decreased Vitamin D3 and Increased Pain in Osteoarthritis. PLoS One. 2016;11(11):e0164757.
11. Huhtakangas J.A., Veijola J., Turunen S. et al. 1,25(OH)(2)D(3) and calcipotriol, its hypocalcemic analog, exert a long-lasting anti-inflammatory and anti-proliferative effect in synoviocytes cultured from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017;173:13–22.
12. Rizka A., Setiati S., Harimurti K. et al. Effect of Alfacalcidol on Inflammatory markers and T Cell Subsets in Elderly with Frailty Syndrome: a Double Blind Randomized Controlled Trial. Acta Med Indones. 2018;50(3):215–221.
13. Дубиков А.И., Кабалык М.А., Корецкая Т.Ю. Микрористаллический стресс в патогенезе остеоартроза. Терапевтический архив. 2016;88(5):32–36. [Dubikov A.I., Kabalyk M.A., Koretskaya T.Y. Microcrystalline stress in the pathogenesis of osteoarthritis. Ter Arkh. 2016;88(5):32–36 (in Russ.).]
14. Кабалык М.А., Невзорова В.А., Коваленко Т.С. Особенности неадаптивно-остеогенеза субхондральной кости при артериальной гипертензии и дислипидемии. Кафедра травматологии и ортопедии. 2018;2:25–30. [Kabalik M.A., Nevzorova V.A., Kovalenko T.S. Features of the non-adaptive osteogenesis of the subchondral bone with arterial hypertension and dyslipidemia. Department of Traumatology and Orthopedics. 2018;2:25–30 (in Russ.).]
15. Kobayashi M., Squires G.R., Mousa A. et al. Role of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in matrix degradation of human osteoarthritic cartilage. Arthritis Rheum. 2005;52(1):128–135.
16. Wachsmuth L., Bau B., Fan Z. et al. ADAMTS-1, a gene product of articular chondrocytes in vivo and in vitro, is downregulated by interleukin 1beta. J Rheumatol. 2004;31(2):315–320.
17. Schwartz Z., Schlader D.L., Ramirez V. et al. Effects of vitamin D metabolites on collagen production and cell proliferation of growth zone and resting zone cartilage cells in vitro. J Bone Miner Res. 1989;4(2):199–207.
18. Hurst-Kennedy J., Zhong M., Gupta V. et al. 24R,25-Dihydroxyvitamin D3, lysophosphatidic acid, and p53: a signaling axis in the inhibition of phosphate-induced chondrocyte apoptosis. J Steroid Biochem Mol Biol. 2010;122(4):264–271.
19. Boyan B.D., Hyzy S.L., Pan Q. et al. 24R,25-Dihydroxyvitamin D3 Protects against Articular Cartilage Damage following Anterior Cruciate Ligament Transection in Male Rats. PLoS One. 2016;11(8):e0161782.
20. Arden N.K., Cro S., Sheard S. et al. The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis, the VIDEO study: a randomised controlled trial. Osteoarthritis Cartilage. 2016;24(11):1858–1866.
21. Кабалык М.А. Физические свойства и особенности организации суставного хряща при остеоартрозе. Дневник казанской медицинской школы. 2016;4:40–43. [Kabalik M.A. Physical properties and features of the organization of articular cartilage in osteoarthrosis. Diary of Kazan Medical School. 2016;4:40–43 (in Russ.).]
22. Кабалык М.А. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике микроструктурных изменений суставного хряща при остеоартрозе. Пермский медицинский журнал. 2018;35(3):15–23. [Kabalik M.A. The possibilities of magnetic resonance imaging in the diagnosis of microstructural changes in articular cartilage in osteoarthritis. Perm Medical Journal. 2018;35(3):15–23 (in Russ.).]
23. Hilal G., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P. et al. Osteoblast-like cells from human subchondral osteoarthritic bone demonstrate an altered phenotype in vitro: possible role in subchondral bone sclerosis. Arthritis Rheum. 1998;41(5):891–899.
24. Kabalyk M.A. Age-related aspects of the involvement of heat shock proteins in the pathogenesis of osteoarthritis. Advances in Gerontology. 2017;7(4):276–280.
25. Geusens P., Vanderschueren D., Verstraeten A. et al. Short-term course of 1,25(OH)2D3 stimulates osteoblasts but not osteoclasts in osteoporosis and osteoarthritis. Calcif Tissue Int. 1991;49(3):168–173.
26. Hu Y., Liu Y., Lajeunesse D. et al. Identification of two populations of osteoarthritic osteoblasts according to the 1,25(OH)2 vitamin D3 potency to stimulate osteocalcin. Biomed Mater Eng. 2015;25(1 Suppl):103–110.
27. Bergink A.P., Uitterlinden A.G., Van Leeuwen J.P. et al. Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: The Rotterdam Study. J Clin Rheumatol. 2009;15(5):230–237.
28. Silva M.C., Furlanetto T.W. Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review. Nutr Rev. 2018;76(1):60–76.
29. Reboul E. Intestinal absorption of vitamin D: from the meal to the enterocyte. Food Funct. 2015;6(2):356–362.
30. Šimoliūnas E., Rinkūnaitė I., Bukelskienė Ž., Bukelskienė V. Bioavailability of Different Vitamin D Oral Supplements in Laboratory Animal Model. Medicina (Kaunas). 2019 Jun 10;55(6). pii: E265.
31. Rautureau M., Rambaud J.C. Aqueous solubilisation of vitamin D3 in normal man. Gut. 1981 May;22(5):393–397.
32. Cranney A., Horsley T., O'Donnell S. et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2007;(158):1–235.
33. Gallagher J.C. Vitamin D and falls — the dosage conundrum. Nat Rev Endocrinol. 2016 Nov;12(11):680–684.

# Роль молочных продуктов в поддержании костного здоровья

К.м.н. О.А. Никитинская

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

## РЕЗЮМЕ

Современные стратегии профилактики остеопороза и остеопоротических переломов включают, среди прочих мер, адекватное потребление кальция с пищей. Молоко и молочные продукты являются сбалансированным источником кальция. Их употребление играет важную роль в поддержании костного здоровья. Результаты наблюдательных, рандомизированных клинических исследований и метаанализов показали положительное влияние молока и его продуктов на минеральную плотность кости (МПК) во все периоды жизни человека. Употребление молока и молочных продуктов способствует набору МПК в детстве и юности и ее поддержанию в зрелом и пожилом возрасте. В то же время актуальность употребления молочных продуктов для снижения риска остеопоротических переломов до сих пор является предметом научных дискуссий. В обзоре представлены как работы, которые подтвердили, что употребление молочных продуктов снижает риск развития остеопороза и остеопоротических переломов, так и исследования, в которых роль молочных продуктов в профилактике переломов ставится под сомнение. В статье обсуждаются причины неоднозначности результатов исследований.

**Ключевые слова:** кальций, молочные продукты, остеопороз, профилактика остеопороза, переломы, профилактика переломов.

**Для цитирования:** Никитинская О.А. Роль молочных продуктов в поддержании костного здоровья. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;11(II):59–63.

## ABSTRACT

Role of dairy products in maintaining bone health

O.A. Nikitinskaya

V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow

Current prevention tactics of osteoporosis and osteoporotic fractures include adequate dietary calcium intake among other measures. Milk and dairy products are a balanced source of calcium. Their intake plays an important role in maintaining bone health. The results of observational, randomized clinical trials and meta-analyses have shown a positive effect of milk and its derivatives on bone mineral density (BMD) during all periods of life span. Milk and dairy products consumption contribute to the BMD set in childhood and adolescence and maintenance in adulthood and senile age. At the same time, the relevance of dairy products intake to reduce the osteoporotic fractures risk is still the subject of scientific debate. The review presents both studies that have confirmed that the dairy products consumption reduces the risk of osteoporosis and osteoporotic fractures and study data from in which the dairy products role in fractures prevention is questioned. The article discusses the reasons for the ambiguity of study results.

**Keywords:** calcium, dairy products, osteoporosis, osteoporosis prevention, fractures, fracture prevention.

**For citation:** Nikitinskaya O.A. Role of dairy products in maintaining bone health. RMJ. Medical Review. 2019;11(II):59–63.

## ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз — это заболевание, характеризующееся низкой костной массой и ухудшением микроархитектуры костной ткани, повышением хрупкости костей и увеличением риска переломов. Остеопороз является не только медицинской и социальной проблемой, но и экономическим бременем для здравоохранения. Данное заболевание наиболее распространено среди лиц старше 50 лет: в Европейском союзе (ЕС) таких больных 15% от общего числа людей старше 50 лет, а в США — около 10% [1]. Среди лиц с остеопорозом расчетная годовая частота переломов составляет 12,9% в ЕС и 21,4% в США, что означает, что в год в Европе и США происходит примерно 3,9 млн и 2,3 млн соответственно остеопоротических переломов [1]. В ЕС на лечение переломов, связанных с остеопорозом, ежегодно тратится более 50 млрд евро, а в США — более 28 млрд дол. [1]. В РФ среди лиц в возрас-

те 50 лет и старше остеопорозом страдают 33,8% женщин и 26,9% мужчин [2]. Частота связанных с остеопорозом переломов приблизительно равняется 24% [3], а затраты на их лечение в течение одного года приближаются к 25 млрд руб., что соответствует 384 млн евро [4].

Современные стратегии профилактики остеопороза и переломов включают среди прочего адекватное потребление кальция с пищей [5, 6]. Молочные продукты содержат множество питательных веществ и вносят значительный вклад в удовлетворение пищевых потребностей людей в белке, кальции, магнии, фосфоре, калии, цинке, селене, витамине А, рибофлавине, витамине В<sub>12</sub> и пантотеновой кислоте. Только за счет молочных продуктов у 50–65% населения европейских стран [7], 60–70% американцев [8] и 42–66% австралийцев [9] обеспечивается потребление пищевого кальция.

Несмотря на пищевую и диетическую ценность молока и его производных, их потребление во многих странах снижается и не достигает рекомендованного уровня. В основе этой тенденции лежит множество факторов: повышенная диагностика непереносимости лактозы, конкуренция со стороны напитков растительного происхождения, замена традиционных пищевых рационов другими режимами диетического поведения (вегетарианство, веганство) и многое другое. Кроме того, в течение некоторого времени потенциальные преимущества молока и молочных продуктов для здоровья ставились под сомнение [10]. На сегодняшний день вопрос о том, приводит ли увеличение потребления кальция с пищей к клинически значимому снижению риска остеопороза и уменьшению переломов, остается спорным.

## Нормы потребления кальция и его метаболизм

Кальций необходим для нормального роста и развития скелета. Его накопление в костях происходит с постоянной скоростью до достижения пика костной массы, после чего наступает достаточный продолжительный этап сохранения набранного минерала, который сменяется периодом отрицательного костного баланса (например, скелет женщины в постменопаузе ежегодно теряет около 15 г кальция) [11]. Для сохранения костной массы требуется поддерживать нулевой кальциевый баланс — состояние, когда количество кальция, потребляемого с пищей, равно величине кальция, теряемого через кишечник, волосы, кожу, пот. По данным исследования R.P. Heaney et al., опубликованного в 1977 г., нулевой баланс кальция в организме 130 женщин в возрасте 35–50 лет обеспечивался ежедневным потреблением около 1500 мг кальция в сутки [12]. Поэтому долгое время считалось, что именно такое количество этого макроэлемента является оптимальным для взрослого человека. Однако последующее изучение кальциевого баланса с помощью меченых изотопов у 73 женщин в возрасте 20–75 лет и 82 мужчин в возрасте 19–64 лет показало, что для нулевого баланса достаточно 741 мг кальция в день независимо от пола и возраста человека [13]. Полученные данные привели к пересмотру норм потребления кальция, и в современных рекомендациях по рациональному питанию его количество снижено до 1000–1200 мг в день с учетом вероятного снижения всасываемости кальция и повышения его выведения; как известно, кальций не вырабатывается в организме человека, а поступает только извне [5, 6].

Кальций всасывается в кишечнике двумя путями, один из которых — активный трансцеллюлярный, происходящий в основном в двенадцатиперстной кишке и верхнем отделе тощей кишки и регулируемый витамином D, и второй — пассивный парацеллюлярный, осуществляющийся на всем протяжении тонкой кишки и зависящий от величины содержания кальция в пищевом рационе [14]. Активный процесс абсорбции кальция в кишечнике зависит от возраста, состояния гормонального статуса, генетических особенностей. Он снижается с возрастом, при недостатке и дефиците витамина D, у женщин в постменопаузе [15–18], а увеличивается во время беременности и кормления грудью. Как оказалось, женщины европеоидной расы в постменопаузе имеют значительно более низкую фракционную абсорбцию минерала по сравнению с представительницами других рас [18]. При потреблении

600 мг кальция в сутки у китайцев его всасывание составляет 33% [19], а у белых американцев на 10% ниже [20]. При этом у китайцев наиболее высокая абсорбция наблюдается при поступлении от 300 до 1000 мг кальция [19], в то время как у представителей европеоидной расы максимальное усвоение кальция (35%) происходит при поступлении до 400 мг, а при увеличении его потребления до 1000 мг всасывание уменьшается до 20% [20].

Усвоение кальция организмом человека зависит не только от количества содержащегося в продукте кальция, но и от его биодоступности, которая обусловлена всасываемостью и включением поглощенного кальция в кость. Прослеживается определенная зависимость абсорбции и экскреции кальция от ряда веществ. Некоторые из них уменьшают всасывание кальция, к ним относятся щавелевая (шпинат, зелень, батат, ревень, фасоль) и фитиновая (цельнозерновые продукты, пшеничные отруби, бобы и соя) кислоты, а другие, наоборот, увеличивают (лактоза и фосфопептиды казеина) [21]. Поэтому из брокколи и капусты, содержащих мало оксалатов, кальций усваивается лучше (40,9%), чем из шпината (5,1%), в состав которого кальция и оксалатов входит значительно больше [21]. Из молока и молочных продуктов в среднем усваивается около 30% содержащегося в них кальция [21].

Уровень потребляемого белка является одним из регуляторов метаболизма кальция [22]. Как показали исследования с использованием изотопов, увеличение количества белка в рационе сопровождалось увеличением абсорбции кальция в кишечнике и повышением его экскреции с мочой. Выведение кальция больше зависело от потребления белка, чем от потребления кальция [23]. При получении из пищи взрослым человеком белка менее 0,8 г/сут всасывание кальция в кишечнике снижалось, что проявлялось возникновением вторичного гиперпаратиреоза [23].

Представленный обзор потребления кальция в мире показал, что во многих странах Азиатско-Тихоокеанского региона, Южной Америки, Дальнего Востока и Северной Африки потребление этого минерала с пищей является низким и составляет менее 600 мг в день [24]. Только в Северной Европе население в среднем получает более 1000 мг в день пищевого кальция [24]. В нашей стране население в возрасте 40 лет и старше из пищевых источников получает кальция не более 700 мг в день, а дефицит потребления этого элемента в зависимости от места проживания определяется у 60–90% лиц этого возраста [25, 26].

На этом фоне кажется странным, почему самые высокие фактические показатели частоты переломов бедра выявляются в странах с наибольшим потреблением кальция, а самые низкие — в странах, где потребление кальция значительно меньше [27]. Европейцы, живущие в умеренном климате, имеют более высокий уровень переломов бедра по сравнению теми, кто проживает в средиземноморских странах, Азии и Африке [27]. Это несоответствие объясняется не только влиянием витамина D, связанным с изменением его статуса в зависимости от географической широты, но и более высоким уровнем физической активности и меньшей продолжительностью жизни в странах с низким потреблением молочных продуктов [28]. Высокая частота переломов среди жителей Скандинавских стран в большей степени обусловлена генетическими факторами, а не высоким потреблением молочных продуктов, свойственным северным народам [29].

## Влияние молочных продуктов на минеральную плотность кости

Высокая минеральная плотность кости (МПК) снижает вероятность возникновения остеопороза и переломов на протяжении всей жизни [30]. Достижение высоких значений пика костной массы в процессе формирования скелета вносит свой вклад в снижение риска переломов в зрелом и пожилом возрасте, т. к. у подростков и молодых взрослых уровень циркулирующего в крови кальция поддерживается за счет увеличения всасывания его в кишечнике, а в пожилом возрасте — преимущественно за счет костной ткани. Компьютерные модели процесса костного ремоделирования показали, что если пиковая масса кости на 10% выше средних показателей и длительно поддерживается в этих значениях, то процесс развития остеопороза задерживается на 13 лет [31], а риск переломов в пожилом возрасте уменьшается на 50% [32]. Пик костной массы на 80% определяется генетическими факторами, а остальные 20% зависят от адекватного потребления кальция, белка и витамина D, регулярных физических нагрузок.

Потребление молочных продуктов в детстве прочно связано с увеличением пиковой костной массы [33]. Проведенные исследования выявили статистически значимую положительную связь между их потреблением и содержанием костного минерала (СКМ) в скелете у детей и подростков [34–36]. Добавление молока и его производных к рациону девочек, потреблявших менее 750 мг кальция в день, увеличивало СКМ всего тела на 45–50 г в год [34, 35]. При этом положительное влияние молочных продуктов на минерализацию костной ткани в большей степени проявлялось у детей с исходно низким потреблением кальция с пищей, чем среди тех, чей рацион содержал достаточное количество этого макроэлемента [36].

Показано, что потребление молока и молочных продуктов в детском и подростковом возрасте оказывало значимое влияние на значения МПК у женщин в постменопаузальном периоде [37]. В Северной Америке женщины с более низким потреблением молочных продуктов в юности имели МПК в зрелом возрасте на 1,7–3,0% ниже, чем те, кто потреблял их в достаточном количестве [38].

Использование молочных продуктов в рационе пожилых людей способствует поддержанию накопленной костной массы и меньшим возрастным потерям МПК [39, 40]. У женщин старше 65 лет была отмечена положительная корреляция между потреблением молока и МПК лучевой кости, а среди лиц 60–75 лет — позитивная связь между исходным количеством используемого молока и процентом изменения МПК вертела бедренной кости [38]. В 10-летнем австралийском исследовании было установлено, что среди лиц старше 80 лет показатели МПК были выше на 6–7% у тех, кто больше потреблял кальция с пищей [41]. Еще в одном 12-летнем исследовании Framingham Offspring (3724 человека в возрасте 26–85 лет, средний возраст 55 лет) было показано, что потребление молока и йогурта позитивно ассоциировалось с МПК шейки бедренной кости ( $p=0,066$  и  $p=0,09$  соответственно), но не влияло на МПК позвоночника, тогда как потребление сыра никак не отражалось на изменениях МПК аксиальных отделов скелета [42]. В то же время в США в третьем Национальном исследовании состояния здоровья и питания населения (Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III) более высокое потребление молочных продуктов у пожилых людей не было связано с более высокими показателями МПК позвоночника,

но при этом и низкое их потребление не приводило к снижению плотности кости [43].

По данным метаанализа 15 рандомизированных клинических исследований (РКИ), увеличение потребления кальция из пищевых источников, и преимущественно за счет молочных продуктов, в течение двух лет способствовало у лиц в возрасте 50 лет и старше поддержанию МПК в различных отделах скелета, что выражалось в ее повышении на 0,6–1,8% [44]. В свете того, что в этом возрасте ежегодная потеря МПК составляет от 1 до 2%, указанное увеличение только за счет пищи представляется клинически важным и значимым. Нельзя не отметить, что изучение связи потребления молочных продуктов с состоянием костной ткани у пожилых людей выявило слабую, но значимую положительную зависимость качества костей периферического скелета от количества потребляемых молочных продуктов [45].

В одном из когортных исследований было подсчитано, что использование женщинами в постменопаузе 30 порций молочных продуктов в месяц снижает риск развития остеопороза на 62% [46], а по данным опубликованного в 2019 г. метаанализа, каждый дополнительный прием 200 г молочных продуктов и молока уменьшает риск развития остеопороза на 37% (ОР [относительный риск] 0,63; 95% ДИ [доверительный интервал] 0,55–0,73) [47].

Tai V. et al. представил метаанализ 3 РКИ по сравнению эффективности влияния на МПК потребления молочных продуктов и применения добавок, содержащих кальций. За 2 года наблюдения различий в изменениях МПК поясничного отдела позвоночника, всего бедра и всего тела между сравниваемыми группами не отмечено (0,7–1,8% у получавших молочные продукты и 0,8–1,5% у получавших препараты кальция). Относительно шейки бедра отмечено увеличение МПК на 1,8% при употреблении молочных продуктов (95% ДИ от 1,1% до 2,6%) по сравнению с данным показателем при употреблении препаратов кальция (1,0%; 95% ДИ от 0,5 до 1,4;  $p=0,05$ ), в то время как в предплечье МПК увеличивалась в большей степени при использовании кальцийсодержащих добавок, чем при употреблении молочных продуктов (1,5% против 0,1%;  $p=0,01$ ) [44].

## Молочные продукты и профилактика переломов костей

Показано, что недостаточное потребление молока в детском возрасте и юности приводило к двукратному увеличению частоты остеопороза и остеопоротических переломов у женщин в зрелом возрасте [48].

Одно из крупнейших исследований здоровья медицинских сестер (Nurses' Health Study) с оценкой потребления кальция каждые 2–4 года через 12 лет не обнаружило протективного влияния на риск переломов бедра и предплечья потребления 2 и более стаканов молока в день по сравнению с приемом одного стакана молока и меньше в неделю [49]. Также не выявило четкой ассоциации между потреблением молока и риском перелома бедра эпидемиологическое исследование NOREPOS, проведенное на двух разных норвежских когортах [50]. Еще в одном проспективном исследовании 60 000 шведских женщин в возрасте 40–74 лет самостоятельно заполняли вопросник по частоте употребления пищи, и через 11 лет не было установлено корреляции между риском остеопоротических переломов и потреблением кальция [51]. Однако через 20,1 года оказалось, что прием трех и более стаканов молока в день в сравнении

с одной порцией способствовал повышению риска любого перелома, а употребление кисломолочных продуктов и сыра, наоборот, было связано со значительным снижением частоты переломов и уменьшением показателей смертности [52]. Дополнительный анализ сплайновой кривой зависимости количества потребляемого молока и риска перелома, выполненный авторами исследования, обнаружил более низкий риск перелома бедра у тех женщин, которые выпивали менее стакана молока в день, чем у тех, кто вообще не употреблял молоко [53].

В большом когортном исследовании, продолжавшемся почти 12 лет, с участием 41 514 австралийских мужчин и женщин в возрасте 40–69 лет было показано, что более высокое диетическое потребление кальция связано с более низкой частотой переломов (HR (коэффициент риска) 0,70; 95% ДИ 0,54–0,92;  $p < 0,004$ ) [54]. У участников старше 50 лет, принимавших более 48 порций молочных продуктов в неделю, снижение риска перелома составило 22% (ОР 0,78; 95% ДИ 0,62–0,99) по сравнению с теми, кто потреблял менее 18 порций в неделю [54].

Два исследования когорт из Фремингема (Framingham Original Cohort [55] и Framingham Offspring [42]) продемонстрировали, что повышенное потребление молока и йогурта способствовало снижению риска перелома бедра. У лиц старше 68 лет со средним и высоким потреблением молочных продуктов риск перелома бедра был на 40% ниже по сравнению теми, кто не употреблял молочные продукты совсем или употреблял их очень мало (ОР 0,60; 95% ДИ 0,36–1,02;  $p = 0,061$ ) [55]. В другой работе, объединившей результаты 32-летнего наблюдения двух американских когорт (80 600 женщин в постменопаузе и 43 306 мужчин старше 50 лет), сообщалось, что каждая порция молока (240 мл) в день была связана со значительным снижением риска перелома шейки бедра на 8% (ОР 0,92; 95% ДИ 0,87–0,97), а общее потребление молочных продуктов — со снижением риска на 6% (ОР 0,94; 95% ДИ 0,90–0,98) [56].

Метаанализ, включавший результаты проспективного наблюдения шести когорт, показал, что потребление менее одного стакана молока в день было связано с небольшим (17%) и статистически незначимым увеличением риска любых остеопоротических переломов, в т. ч. переломов бедра [57]. Другой метаанализ, объединивший 7 проспективных когортных исследований (75 149 мужчин и 195 102 женщины среднего и пожилого возраста), выявил снижение риска перелома бедра на 9% (ОР 0,91; 95% ДИ 0,81–1,01) у мужчин, ежедневно принимавших 200–250 мл молока, и незначительное уменьшение риска переломов бедра на 5% во всей когорте мужчин и женщин (ОР 0,95; 95% ДИ 0,90–1,00;  $p = 0,049$ ) [8].

Систематический обзор M. Bolland et al., представленный в 2015 г., не показал связи между количеством потребления диетического кальция и риском переломов и не представил доказательств того, что увеличение потребления кальция с пищей способствует их предотвращению [58].

Однако один из систематических обзоров и метаанализов, опубликованных в текущем году, при сравнении данных европейцев и белых американцев с высоким и низким уровнем потребления молочных продуктов выявил тенденцию к снижению риска переломов всех локализаций на 5% (ОР 0,95; 95% ДИ 0,87–1,03;  $p$ -гетерогенность  $< 0,001$ ), бедра на 13% (ОР 0,87; 95% ДИ 0,75–1,01,  $p$ -гетерогенность  $< 0,001$ ) и позвонков на 18% (ОР 0,82; 95% ДИ 0,68–0,99,  $p$ -гетерогенность 0,512) среди лиц, потреблявших боль-

ше молочных продуктов, но при этом четкой закономерности между степенью снижения риска и количеством потребляемых молочных продуктов не установлено [38].

В другом метаанализе по результатам одномоментных и исследований «случай-контроль» было показано, что снижение риска перелома бедра у лиц, потреблявших больше молока, составило 25% (общий ОР 0,75; 95% ДИ 0,57–0,99) [47]. Еще в одном метаанализе когортных исследований было установлено, что потребление йогурта и сыра связано с более низким риском перелома бедра (ОР 0,75; 95% ДИ 0,66–0,86 и ОР 0,68; 95% ДИ 0,61–0,77 соответственно), в отличие от молока и молочных продуктов, более высокое потребление которых не влияло на риск перелома бедра (суммарный ОР 0,91; 95% ДИ 0,74–1,12 и суммарный ОР 1,02; 95% ДИ 0,93–1,12) [59]. В то же время анализ результатов исследований «случай-контроль» этого метаанализа показал, что более высокое потребление молока было ассоциировано с более низким риском перелома бедра (ОШ 0,71; 95% ДИ 0,55–0,91) [59].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, большая часть исследований выявила определенную зависимость между уровнем потребления молочных продуктов и снижением риска развития остеопороза и переломов [38, 42, 52, 54–56, 59], но другая часть исследований такой закономерности не обнаружила [49–51, 57, 58]. Возникает вопрос: с чем могут быть связаны такие неоднозначные выводы? Во-первых, большинство представленных исследований проводилось на тех популяциях, в которых обычный рацион питания участников обеспечивал близкое к оптимальному уровню поступление кальция с пищей. Согласно мнению экспертов, чем ближе среднее потребление кальция к 700 мг в сутки, тем труднее обнаружить статистически значимый эффект от увеличения его количества с принимаемой пищей [60]. Во-вторых, показано, что лица, имеющие факторы риска остеопороза и знающие о влиянии кальция на состояние костной ткани, увеличивают потребление молочных продуктов [61]. Например, в исследовании MEDOS по изучению факторов риска переломов бедра в средиземноморских странах оказалось, что женщины в возрасте старше 50 лет, потреблявшие молоко, меньше курили и меньше злоупотребляли алкоголем, были физически более активны, использовали меньше лекарственных препаратов и, как ни странно, чаще дополнительно принимали кальций в виде добавок [62]. И в-третьих, связь молока и молочных продуктов и риска переломов оценивалась на основании исследований, основной целью изучения которых эта связь не являлась. В большинстве случаев это был ретроспективный анализ (post hoc analysis) наблюдательных когортных исследований, имевших определенные ограничения, связанные с качеством сбора данных, которые могли повлиять на полученные результаты.

Следовательно, анализ литературы показал, что молочные продукты, являясь сбалансированным источником кальция, способствуют не только набору МПК в детстве и юности, но и ее поддержанию в зрелом и пожилом возрасте. Восполнение за счет молока и его производных недостатка пищевого кальция позитивно влияет на плотность кости во все периоды жизни человека, но насколько это эффективно в отношении снижения риска переломов, пока недостаточно ясно.

## Литература

1. Weaver C.M., Bischoff-Ferrari H.A., Shanahan C.J. Cost-benefit analysis of calcium and vitamin D supplements. *Archives of Osteoporosis*. 2019;14:50.
2. Михайлов Е.Е. Эпидемиология остеопороза и переломов. Руководство по остеопорозу под ред. Л.И. Беневоленской. М.: Бином. Лаборатория знаний; 2003. [Mikhailov E.E. Epidemiology of osteoporosis and fractures. Guide to osteoporosis, ed. L.I. Benevolenskaya. M.: Binom. Knowledge laboratory; 2003 (in Russ.).]
3. Лесняк О.М., Ершова О.Б., Белова К.Ю. и др. Эпидемиология остеопоротических переломов в Российской Федерации и российский модель FRAX. Остеопороз и остеопатии. 2014;3:3–8. [Lesnyak O.M., Ershova O.B., Belova K.Yu. et al. Epidemiology of osteoporotic fractures in the Russian Federation and the Russian FRAX model. *Osteoporosis and osteopathy*. 2014;3:3–8 (in Russ.).]
4. Добровольская О.В., Торопцова Н.В., Лесняк О.М. Экономические аспекты осложненного остеопороза: стоимость лечения в течение первого года после перелома. Современная ревматология. 2016;10(3):29–34. [Dobrovolskaya O.V., Toroptsova N.V., Lesnyak O.M. Economic aspects of complicated osteoporosis: the cost of treatment for the first year after the fracture. *Modern rheumatology*. 2016;10(3):29–34 (in Russ.).]
5. Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. Executive summary of European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Aging Clin Exp Res*. 2019 Jan;31(1):15–17.
6. Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S. et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014 Oct.;25(10):2359–2381.
7. Yu E., Hu F.B. Dairy products, dairy fatty acids, and the prevention of cardiometabolic disease: a review of recent evidence. *Curr Atheroscler Rep*. 2018;20(5):24.
8. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Baron J.A. et al. Milk intake and risk of hip fracture in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Bone Min Res*. 2011;26:833–839.
9. Rodríguez A.J., Scott D., Khan B. et al. High calcium intake in men not women is associated with all-cause mortality risk: Melbourne Collaborative Cohort Study. *Archives of Osteoporosis*. 2018;13:101.
10. Thorning T.K., Raben A., Tholstrup T. et al. Milk and dairy products: good or bad for human health? An assessment of the totality of scientific evidence. *Food Nutr Res*. 2016;60:32527.
11. Chandran M., Tay D., Mithal A. Supplemental calcium intake in the aging individual: implications on skeletal and cardiovascular health. *Aging Clin Exp Res*. 2019 Jun;31(6):765–781.
12. Heaney R.P., Recker R.R., Saville P.D. Calcium balance and calcium requirements in middle-aged women. *Am J Clin Nutr*. 1977;30(10):1603–1611.
13. Hunt C.D., Johnson L.K. Calcium requirements: new estimations for men and women by cross-sectional statistical analyses of calcium balance data from metabolic studies. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:1054–1063.
14. Bronner F. Mechanisms of intestinal calcium absorption. *J Cell Biochem*. 2003;88:387–393.
15. Nordin B.E.C., Need A.G., Morris H.A. Effect of age on calcium absorption in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:998–1002.
16. Pattanaungkul S., Riggs B.L., Yergey A.L. et al. Relationship of intestinal calcium absorption to 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)2D] levels in young versus elderly women: evidence for age-related intestinal resistance to 1,25(OH)2D action. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4023–4027.
17. Heaney R.P. Vitamin D and calcium interactions: functional outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:541–544.
18. Ramsubeik K., Keuler N.S., Davis L.A. et al. Factors associated with calcium absorption in postmenopausal women: a post hoc analysis of dual-isotope studies. *J Acad Nutr Dietetics*. 2014;14:761–767.
19. Fang A.P., Li K.J., Shi H.Y. et al. Habitual dietary calcium intakes and calcium metabolism in healthy adults Chinese: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016;25:776–784.
20. Hunt C.D., Johnson L.K. Calcium requirements: new estimations for men and women by cross-sectional statistical analyses of calcium balance data from metabolic studies. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:1054–1063.
21. Burckhardt P. Effect of dietary calcium on BMD and fracture risk. *BoneKey Reports* 4. 2015;708.
22. Kerstetter J.E., O'Brien K.O., Insogna K.L. Dietary protein, calcium metabolism, and skeletal homeostasis revisited. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:584–592.
23. Kerstetter J.E., O'Brien K.O., Insogna K.L. Low protein intake: the impact on calcium and bone homeostasis in humans. *J Nutr*. 2003;133:855–861.
24. Balk E.M., Adam G.P., Langberg V.N. et al. Global dietary calcium intake among adults: a systematic review. *Osteoporosis Int*. 2017;28:3315–3324.
25. Оглоблин Н.А., Спиричев В.Б., Батурин А.К. О потреблении населением России кальция с пищей. Вопросы питания. 2005;5:14–17. [Ogloblin N.A., Spirichev V.B., Baturin A.K. About the consumption by the population of Russia of calcium with food. *Nutrition issues*. 2005;5:14–17 (in Russ.).]
26. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Социальная программа «Остеоскрининг Россия» в действии. Фарматека. 2012;6:90–93. [Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V. Osteoscreening Russia social program in action. *Farmateka*. 2012;6:90–93 (in Russ.).]
27. Kanis J.A., Ode'n A., McCloskey E.V. et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int*. 2012;23(9):2239–2256.
28. Prentice A.M. Dairy products in global public health. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(5 Suppl):1212–1216.
29. Harvey N.C., Biver E., Kaufman J.-M. et al. The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing. *Osteoporos Int*. 2017;28:447–462.
30. Weaver C.M., Gordon C.M., Janz K.F. et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int*. 2016;27:1281–1386.
31. Rizzoli R., Bianchi M.L., Garabédian M. et al. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. *Bone*. 2010;46:294–305.
32. Rizzoli R. Nutrition: its role in bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22:813–829.
33. Matkovic V., Goel P.K., Badenhop-Stevens N.E. et al. Calcium supplementation and bone mineral density in females from childhood to young adulthood: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:175–188.
34. Huncharek M., Muscat J., Kupelnick B. Impact of dairy products and dietary calcium on bone-mineral content in children: results of a meta-analysis. *Bone*. 2008; 43:312–321.
35. Ma D.F., Zheng W., Ding M. et al. Milk intake increases bone mineral content through inhibiting bone resorption: metaanalysis of randomized controlled trials. *e-SPEN*. 2013;8:e1.
36. Van den Heuvel E.G.H.M., Steijns J.M.J.M. Dairy products and bone health: how strong is the scientific evidence? *Nutr Res Rev*. 2018 Dec;31(2):164–178.
37. Wlodarek D., Glabska D., Kolota A. et al. Calcium intake and osteoporosis: the influence of calcium intake from dairy products on hip bone mineral density and fracture incidence — a population-based study in women over 55 years of age. *Public Health Nutr*. 2014;17:383–389.
38. Matia-Martin P., Torrego-Ellacuria M., Larrad-Sainz A. et al. Effects of Milk and Dairy Products on the Prevention of Osteoporosis and Osteoporotic Fractures in Europeans and Non-Hispanic Whites from North America: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis. *Adv Nutr*. 2019 May 1;10(suppl 2):120–143.
39. Mangano K.M., Sahni S., Kiel D.P. et al. Bone mineral density and proteinderived food clusters from the Framingham Offspring Study. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115:1605–1613.
40. McCabe L.D., Martin B.R., McCabe G.P. et al. Dairy intakes affect bone density in the elderly. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1066–1074.
41. Radavelli-Bagatini S., Zhu K., Lewis J.R., Prince R.L. Dairy food intake, peripheral bone structure, and muscle mass in elderly ambulatory women. *J Bone Min Res*. 2014;29:1691–1700.
42. Sahni S., Tucker K.L., Kiel D.P. et al. Milk and yogurt consumption are linked with higher bone mineral density but not with hip fracture: the Framingham Offspring Study. *Arch Osteoporos*. 2013;8:119.
43. Anderson J.J.B., Roggenkamp K.J., Suchindran C.M. Calcium intakes and femoral and lumbar bone density of elderly U.S. men and women: national health and nutrition examination survey 2005–2006 analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:4531–4539.
44. Tai V., Leung W., Grey A. et al. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;351:h4183.
45. Hallkvist O.M., Johansson J., Nordström A. et al. Dairy product intake and bone properties in 70-year-old men and women. *Arch Osteoporos*. 2018 Jan 29;13(1):9.
46. Matthews V.L., Knutsen S.F., Beeson W.L., Fraser G.E. Soy milk and dairy consumption is independently associated with ultrasound attenuation of the heel bone among postmenopausal women: the Adventist health study-2. *Nutr Res*. 2011;31(10):766–775.
47. Malmir H., Larijani B., Esmailzadeh A. Consumption of milk and dairy products and risk of osteoporosis and hip fracture: a systematic review and Meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019 Mar;26:1–16.
48. Kalkwarf H.J., Khoury J.C., Lanphear B.P. Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:257–65.
49. Feskanich D., Willett W.C., Stampfer M.J., Colditz G.A. Milk, dietary calcium, and bone fractures in women: a 12-year prospective study. *Am J Public Health*. 1997;87(6):992–997.
50. Holvik K., Meyer H.E., Laake I. et al. Milk drinking and risk of hip fracture. The Norwegian Epidemiologic Osteoporosis Studies (NOREPOS). *Br J Nutr*. 2018; 27:1–2122.
51. Michaëlsson K., Melhus H., Bellocco R., Wolk A. Dietary calcium and vitamin D intake in relation to osteoporotic fracture risk. *Bone*. 2003;32(6):694–703.
52. Michaëlsson K., Wolk A., Langenskiöld S. et al. Milk intake and risk of mortality and fractures in women and men: cohort studies. *BMJ*. 2014;349: g6015.
53. Byberg L., Michaëlsson K. Comments on Feskanich et al. Milk and other dairy foods and risk of hip fracture in men and women. *Osteoporos Int*. 2018;29(5):1221–1222.
54. Khan B., Nowson C.A., Daly R.M. et al. Higher dietary calcium intakes are associated with reduced risks of fractures, cardiovascular events, and mortality: a prospective cohort study of older men and women. *J Bone Miner Res*. 2015;30:1758–1766.
55. Sahni S., Mangano K.M., Tucker K.L. et al. Protective association of milk intake on the risk of hip fracture: results from the Framingham Original Cohort. *J Bone Miner Res*. 2014;29(8):1756–1762.
56. Feskanich D., Meyer H.E., Fung T.T. et al. Milk and other dairy foods and risk of hip fracture in men and women. *Osteoporos Int*. 2018;29(2):385–396.
57. Kanis J.A., Johansson H., Oden A. et al. A meta-analysis of milk intake and fracture risk: low utility for case finding. *Osteoporos Int*. 2005;16:799–804.
58. Bolland M., Leung W., Tai V., et al. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ*. 2015;351: h4580
59. Bian S., Hu J., Zhang K. et al. Dairy product consumption and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2018;18(1):165
60. Labos C., Brophy J. Statistical problems with study on milk intake and mortality and fractures. *BMJ*. 2014;349: g6991.
61. Fardellone P., Séjourné A., Blain H. et al. Osteoporosis: Is milk a kindness or a curse? *Joint Bone Spine*. 2017;84:275–281.
62. Johnell Ö., Gullberg B., Kanis J.A. et al. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS Study. Mediterranean Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 1995;10:1802–15.

# Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов у больных ревматоидным артритом с точки зрения сердечно-сосудистой безопасности

Д.м.н. Д.С. Новикова, Е.В. Удачкина, д.м.н. Т.В. Попкова, профессор А.М. Лаила

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

## РЕЗЮМЕ

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни на 8–15 лет. РА — заболевание с высоким сердечно-сосудистым риском. Основными причинами ускоренного развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при РА являются сочетанное влияние традиционных факторов риска (ТФР) и хронического воспаления, поэтому в основе профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) лежит эффективный контроль ТФР ССЗ и активности заболевания. Одними из самых эффективных и доступных лекарственных препаратов для симптоматического лечения боли при РА являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Все НПВП, как селективные, так и неселективные, могут вызывать ССО, вероятность которых определяется свойствами и дозой конкретного препарата. У пациентов с РА необходимо использовать НПВП с осторожностью, особенно при наличии ТФР ССЗ и документированного ССЗ. Препаратом выбора у данной категории пациентов может быть мелоксикам. Его высокая эффективность и безопасность (в т. ч. в отношении развития ССО) доказаны в ряде клинических исследований.

**Ключевые слова:** мелоксикам, ревматоидный артрит, сердечно-сосудистый риск, сердечно-сосудистые осложнения, сердечно-сосудистые заболевания, фактор риска, НПВП, персонализированная медицина, Мовалис.

**Для цитирования:** Новикова Д.С., Удачкина Е.В., Попкова Т.В., Лаила А.М. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов у больных ревматоидным артритом с точки зрения сердечно-сосудистой безопасности. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;11(II):64–70.

## ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drug rational use in patients with rheumatoid arthritis in terms of cardiovascular safety

D.S. Novikova, E.V. Udachkina, T.V. Popkova, A.M. Lila

V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow

Rheumatoid arthritis (RA) is an immuno-inflammatory (autoimmune) rheumatic disease of unknown etiology, characterized by chronic erosive arthritis and systemic damage to internal organs, leading to early disability and shortening the life expectancy of patients by 8–15 years. RA is a disease with a high cardiovascular risk. The main reasons for the accelerated development of cardiovascular diseases (CVD) in RA are the comprehensive effects of traditional risk factors (TRFs) and chronic inflammation. Therefore, cardiovascular complications (CVC) prevention is based on the effective control of cardiovascular TRFs and disease activity. One of the most effective and available drug products for symptomatic pain treatment in RA is non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). All NSAIDs, both selective and non-selective, can cause CVC, the probability of which is determined by the properties and dosage of a particular drug. In patients with RA, it is necessary to use NSAIDs with caution, especially in the presence of CVD TRFs and documented CVD. In this category of patients, Meloxicam can be the drug of choice. Its high effectiveness and safety (including related to the CVC development) have been proven in several clinical trials.

**Keywords:** Meloxicam, rheumatoid arthritis, cardiovascular risk, cardiovascular complications, cardiovascular diseases, risk factor, NSAIDs, personalized medicine, Movalis.

**For citation:** Novikova D.S., Udachkina E.V., Popkova T.V., Lila A.M. Non-steroidal anti-inflammatory drug rational use in patients with rheumatoid arthritis in terms of cardiovascular safety. RMJ. Medical Review. 2019;11(II):64–70.

## СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению про-

должительности жизни на 8–15 лет. В России РА страдают около 800 тыс. человек — почти 1% взрослого населения. Наиболее часто РА поражает людей в возрасте 40–55 лет, женщины заболевают в 3 раза чаще мужчин. Смертность при РА на 47% выше, чем в общей популяции [1]. РА ассоциируется с широким спектром сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включающих атеросклероз, тромбоз,

хроническую сердечную недостаточность (ХСН), патологию клапанного аппарата, нарушения ритма сердца, аневризму аорты, мио-, пери- и эндокардит, васкулит, ревматоидные узелки в сердце, амилоидоз сердца. Основными причинами преждевременной смерти от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) являются прогрессирование атеросклероза, развитие ХСН и внезапная сердечная смерть. Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ) при РА повышен в 1,4–4 раза, мозгового инсульта (МИ) — в 1,7 раза, ХСН — в 1,5–2,6 раза, заболеваний периферических артерий — в 1,7 раза, аневризмы аорты — в 1,5 раза по сравнению с общей популяцией [2–4]. Величина сердечно-сосудистого риска (ССР) выше при РА, чем при сахарном диабете (СД) 2 типа [5], что определяет необходимость своевременной профилактики и эффективного лечения ССЗ. К основным причинам ускоренного развития ССО у больных РА относят накопление традиционных факторов риска (ТФР) ССЗ (артериальная гипертензия (АГ), ожирение, курение, дислипидемия, малоподвижный образ жизни, нарушения углеводного обмена и др.), хроническое воспаление и аутоиммунные нарушения (высокая активность заболевания, выраженная функциональная недостаточность суставов; высокопозитивные уровни ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду). Также глюкокортикоиды (ГК) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут ускорять развитие ССЗ [2–4].

Хроническое аутоиммунное воспаление — один из ведущих факторов риска развития ССО при РА [2–4]. Течение атеросклероза при РА имеет ряд особенностей, таких как низкий процент критических стенозов коронарных артерий, высокая частота «ранимых» бляшек и выраженные признаки воспаления сосудистой стенки; высокая частота и ранние рецидивы острого коронарного синдрома; высокая частота бессимптомного ИМ и внезапной сердечной смерти. Клиническая диагностика ангинозных болей и оценка переносимости физической нагрузки у пациентов с РА может быть затруднена в связи с выраженными болями в суставах и малоподвижным образом жизни. Кроме того, большая доля женщин среди больных РА и использование НПВП могут отчасти объяснить атипичные симптомы ССЗ [3].

В обновленной версии рекомендаций Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с хроническими воспалительными артритами подчеркивается важность эффективного контроля активности РА для снижения ССР [2]. Адекватный контроль воспаления позволяет снижать риск ССО при РА [6–8], хотя результаты исследований неоднозначны. Так, в датском 21-летнем популяционном исследовании РА ассоциируется с увеличением риска развития ХСН и ИБС, особенно в первый год после постановки диагноза РА (относительный риск (ОР) 2,28 и 1,93 в течение первого года, 1,39 и 1,26 — при длительности заболевания 1–5 лет, 1,38 и 1,31 — при длительности заболевания от 5 до 10 лет соответственно) [9]. Современная терапия РА (более раннее и агрессивное начало терапии) не влияла на частоту возникновения ХСН и ИБС [9]. Однако в проспективном 10-летнем наблюдательном исследовании подчеркивается важность достижения ремиссии РА для снижения риска ССО, независимо от вида проводимой терапии [10]. Достижение низкой активности заболевания (индекс DAS28 $\leq$ 3,2) ассоциировалось со сни-

жением ССО (острого коронарного синдрома, МИ и транзиторной ишемической атаки [ТИА], заболеваний периферических артерий, ХСН) на 35% [10].

По данным рандомизированного клинического исследования (РКИ), применение стратегии «лечение до достижения цели» ассоциируется со значительным замедлением прогрессирования субклинического атеросклероза и снижением риска ССО (смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатальных ИМ и МИ, реваскуляризации коронарных и периферических артерий) [11]. Применение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в частности метотрексата, а также генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), таких как ингибиторы фактора некроза опухоли- $\alpha$ , связано со значительным снижением риска ССЗ у пациентов с РА [2, 3].

### ПРИМЕНЕНИЕ НПВП И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Применение БПВП и ГИБП уже на ранней стадии РА снизило процент использования НПВП и ГК, но он до сих пор остается достаточно высоким. Эксперты EULAR и российские эксперты подчеркивают, что НПВП эффективны в качестве симптоматической терапии у пациентов с РА, но должны использоваться в минимальных эффективных дозах и в течение как можно более короткого времени, после оценки желудочно-кишечных, почечных и кардиоваскулярных факторов риска [12]. ССО являются одной из основных проблем, связанных с регулярным использованием НПВП [13]. В 2016 г. американское Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) выпустило повторное предупреждение о том, что НПВП повышают вероятность развития ИМ и МИ, развития и дестабилизации АГ, мерцательной аритмии, ХСН [14]. Подчеркивается, что риск ССО при длительном приеме селективных и неселективных НПВП сопоставим. Риск увеличивается дозозависимо, с первых недель терапии. Особенно высок риск ССО у пациентов с ССЗ в анамнезе (ИМ, МИ/ТИА, артериальная реваскуляризация, аневризма аорты, заболевания периферических артерий, наличие атеросклеротической бляшки со значимым стенозом  $\geq$ 50%); СД с поражением органов-мишеней, тяжелой ХБП (СКФ  $<$ 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), 10-летним риском по шкале SCORE  $\geq$ 10% [14, 15].

НПВП подразделяют на селективные (сНПВП, коксибы) и неселективные (нНПВП). Представителями сНПВП являются два препарата — целекоксиб и эторикоксиб. Ряд российских и зарубежных экспертов выделяют НПВП ЦОГ-2 — мелоксикам, нимесулид, набуметон и этодолак. Остальные представители этой лекарственной группы относятся к нНПВП [13]. Несмотря на различия в химической структуре, все НПВП обладают схожим механизмом действия [13]. Они оказывают жаропонижающее, противовоспалительное и обезболивающее действие путем ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ) — основного фермента, под действием которого осуществляется синтез из арахидоновой кислоты простагландина (ПГ) E<sub>2</sub>, простаглицлина (ПГ<sub>I2</sub>) и тромбксана A<sub>2</sub>. ЦОГ представлена двумя изоформами — ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 постоянно присутствует в большинстве тканей и регулирует физиологические эффекты ПГ. Конституциональная ЦОГ-2 в норме присутствует в организме в незначительном

количестве и играет роль в функционировании головного мозга, тимуса, почек и желудочно-кишечного тракта. Помимо ряда физиологических функций, ЦОГ-2 играет важную роль в развитии и поддержании воспаления, боли и лихорадки. Ингибирование конституциональной ЦОГ-2 также может сопровождаться развитием серьезных нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы и почек.

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе кардиотоксичности НПВП, изучены недостаточно. Развитие ССО при приеме НПВП большинство экспертов связывают с нарушением тромбоцитарно-сосудистого гомеостаза метаболитов ЦОГ — тромбоксана  $A_2$  и  $PG_2$ . Выраженность ингибирования ЦОГ-2 относительно ингибирования ЦОГ-1 может влиять на риск ССЗ, связанный с отдельными НПВП. Представители данного класса лекарственных препаратов способны повышать риск развития сосудистых тромбозов, что связано с подавлением ЦОГ-2-зависимого синтеза  $PG_2$  клетками сосудистого эндотелия [16]. Синтез  $PG_2$  усиливается на фоне атеросклероза сосудов и препятствует активации, агрегации и адгезии тромбоцитов в области атеросклеротической бляшки. НПВП блокируют этот процесс, оказывая протромботическое действие. Следует четко понимать, что селективность ЦОГ-2 является непрерывной переменной, поэтому дихотомическое деление на «селективные» и «неселективные» ингибиторы ЦОГ-2 не оправдано (например, высокоселективный ингибитор ЦОГ-2 эторикокиб в высокой концентрации может ингибировать и ЦОГ-1). Все НПВП являются ингибиторами ЦОГ-2. Для реализации анальгетических и противовоспалительных эффектов НПВП достаточно 50–80% ингибирования активности ЦОГ-2. Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2, установленная *in vitro*, может быть в значительной мере утеряна *in vivo* при повышении дозы НПВП и/или при индивидуальном ответе на препарат. При этом взаимосвязь между ингибированием ЦОГ-1 в тромбоцитах и их активацией не линейна. Для подавления функции тромбоксана активность ЦОГ-1 в тромбоцитах должна быть заблокирована на 97–100%. Ацетилсалициловая кислота (АСК) вследствие своей уникальной фармакокинетики и фармакодинамики является единственным ковалентным, необратимым ингибитором ЦОГ-1, остальные НПВП могут вызывать лишь преходящее ингибирование ЦОГ-1 тромбоцитов. Только высокие дозы naproxena при двукратном приеме оказывают аспириноподобный эффект *in vivo* (вследствие его способности умеренно блокировать ЦОГ-1 и длительного периода полувыведения) [16].

Риск развития ССО может возрастать из-за прогипертензивного действия НПВП [13]. АГ является общепризнанным ТФР ССЗ [17], в т. ч. при РА [18]. Негативное влияние НПВП на артериальное давление (АД) связано с блокадой ЦОГ-2 и снижением синтеза  $PG_2$  и  $PG_2$ . В ткани почек экспрессия ЦОГ-2 происходит в ответ на повышение системного АД, а усиление синтеза  $PG_2$  и  $PG_2$  в этой ситуации является элементом естественного контроля, препятствующего развитию стойкой АГ.

Обсуждаются несколько взаимосвязанных механизмов, определяющих способность НПВП повышать АД [13]: снижение выведения натрия за счет влияния на клубочковую фильтрацию и усиление его проксимальной канальцевой реабсорбции; сужение сосудов за счет подавления сосудорасширяющего эффекта  $PG_2$  и  $PG_2$ ; усиление высво-

бождения норадреналина из нервных окончаний, а также увеличение чувствительности сосудистой стенки к действию вазоконстрикторных субстанций; снижение почечного кровотока и клубочковой фильтрации и увеличение секреции эндотелина 1.

Прогипертензивное действие НПВП может быть также связано с токсическим влиянием на ткань почек и развиваться в рамках так называемой НПВП-нефропатии. Кроме того, хроническое воспаление может приводить к снижению клубочковой фильтрации и нарушать фармакокинетику НПВП. В исследованиях *in vivo* показано, что воспаление повышает концентрацию рофекоксиба, но не влияет на концентрацию других НПВП, например мелоксикама [16]. По данным популяционных исследований, НПВП назначают 15–36% больных, страдающих АГ [13]. Частота развития или дестабилизации АГ, потребовавших прерывания лечения или госпитализации на фоне приема различных НПВП, колеблется от 0,3 до 6%. К факторам риска повышения АД на фоне приема НПВП относят наличие АГ в анамнезе, неадекватное лечение АГ, возраст 65 лет и старше, ожирение, СД и хроническую болезнь почек [13, 19]. В связи с тем что почечная регуляция АД преимущественно определяется активностью ЦОГ-2, сНПВП и нНПВП способны оказывать прогипертензивное действие как у пациентов с АГ, так и у нормотоников [16, 20]. Это также верно для высоких доз парацетамола [21]. Для рофекоксиба и эторикоксиба риск развития АГ выше по сравнению не только с плацебо, но и с другими НПВП [22]. Повышение АД связано также с тем, что все НПВП могут снижать антигипертензивное действие ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), антагонистов рецепторов к ангиотензину II (АРА),  $\beta$ -адреноблокаторов и диуретиков, но они в меньшей степени влияют на эффект блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК). Комбинация мочегонных препаратов, иАПФ/АРА и НПВП увеличивает риск острой почечной недостаточности [23].

Использование НПВП ассоциируется с повышением риска развития и декомпенсации ХСН [13, 15, 24]. Патогенез этого осложнения связан со способностью НПВП вызывать задержку воды и натрия, повышение тонуса периферических сосудов, дестабилизацию АГ и нарастание постнагрузки на сердце [13, 16]. По данным метаанализа наблюдательных исследований, риск развития ХСН выше у пациентов, принимавших НПВП, чем у тех, кто их не получал (ОР 1,17; 95% ДИ 1,01–1,36) [24]. В недавно опубликованном наблюдательном исследовании (92 163 больных ХСН и 8 246 403 человека — контрольная группа) прием НПВП ассоциировался с умеренным нарастанием риска ХСН (ОР 1,19; 95% ДИ 1,17–1,22). Наибольшее ОР отмечено у кеторолака — 1,83; эторикоксиба — 1,51 и индометацина — 1,51; наименьшее — у целекоксиба и мелоксикама (0,96 и 1,02 соответственно) [25].

Таким образом, можно ожидать, что увеличение активности тромбоцитов в местах повреждения атеросклеротических бляшек, повышение АД, задержка натрия и воды, повышение тонуса периферических сосудов будут способствовать неблагоприятным сердечно-сосудистым последствиям ингибирования ЦОГ-2. Также можно предположить, что протромботические эффекты ингибирования ЦОГ-2 будут ослаблены благодаря постоянному подавлению активности ЦОГ-1 тромбоцитов (особенность АСК

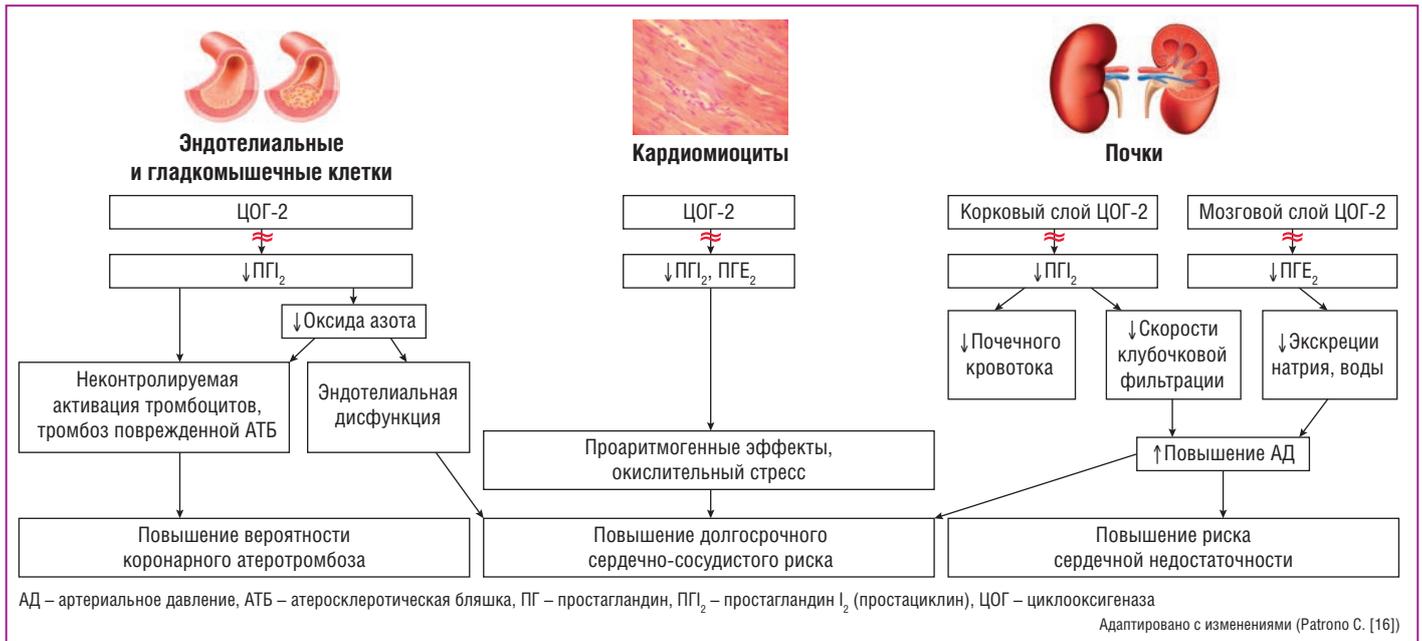


Рис. 1. Сердечно-сосудистые эффекты ЦОГ-2-ингибиторов

и высоких доз напроксена), в то время как ингибирование ЦОГ-1 не будет влиять на долгосрочные последствия ингибирования ЦОГ-2 (повышение АД, задержка натрия и воды, вазоконстрикция, почечная дисфункция) (рис. 1). Имеются данные крупнейшего метаанализа (280 РКИ, где НПВП сравнивались с плацебо (124 513 пациентов), и 474 РКИ, где НПВП сравнивались между собой (229 296 пациентов)) [26], которые согласуются с теоретическими предпосылками, изложенными выше. Риск ССО (нефатальный ИМ, МИ и сердечно-сосудистая смерть) для коксибов и нНПВП (диклофенака, ибупрофена) в сравнении с плацебо сопоставим: 1,37 (95% ДИ 1,14–1,66), 1,41 (95% ДИ 1,12–1,78) и 1,44 (95% ДИ 0,89–2,33) соответственно. Низкая вероятность ССО была показана лишь для напроксена (ОР 0,93; 95% ДИ 0,69–1,27). Использование коксибов и диклофенака ассоциировалось с увеличением на 60% сердечно-сосудистой смертности, у напроксена подобного эффекта не выявлено. Применение НПВП увеличивало риск развития ХСН [26]. Одним из важных ограничений этого анализа является то, что только 3 нНПВП (диклофенак, ибупрофен и напроксен) использовались в качестве препаратов сравнения в исследованиях с коксибами, и адекватно исследованы были только схемы с высокими дозами любого НПВП.

### Мовалис® — НПВП, БЕЗОПАСНЫЙ В ОТНОШЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Мовалис® (международное непатентованное наименование: мелоксикам) — один из наиболее широко применяемых представителей группы НПВП, используемых в нашей стране. Он применяется в российской клинической практике в течение 20 лет и зарекомендовал себя как эффективный и достаточно безопасный анальгетический и противовоспалительный препарат [27]. Высокая клиническая эффективность препарата Мовалис® продемонстрирована у пациентов с РА, анкилозирующим спондилитом, остеоартритом (ОА), при болях в нижней части спины и при многих других ревматических и неревматических заболеваниях. Помимо низкого риска развития побочных реакций со стороны

пищеварительной системы, Мовалис® также достаточно безопасен в отношении органов сердечно-сосудистой системы и почек. Это может быть обусловлено наличием у оксикамов как минимум двух механизмов действия: первый механизм, характерный и для других НПВП, заключается в воздействии на ЦОГ, а второй — связан с ингибированием микросомальной  $PGE_2$ -синтетазы 1, приводящим к предупреждению избыточного образования  $PGE_2$  [28]. В метаанализе 19 исследований (131 755 пациентов) сравнивалась частота развития ИМ, МИ и тромбоэмболии легочной артерии, а также ренальных осложнений на фоне приема различных НПВП [29]. Вероятность развития ССО и нарушения функции почек при назначении мелоксикама была наименьшей среди других НПВП (ОР 1,14; 95% ДИ 1,04–1,25), в основном за счет сосудистого компонента (ОР 1,35; 95% ДИ 1,18–1,55), без повышения риска развития кардиальных (ОР 1,13; 95% ДИ 0,98–1,32) и почечных (ОР 0,99; 95% ДИ 0,72–1,35) осложнений. По степени увеличения риска другие НПВП располагаются в такой последовательности: рофекоксиб>индометацин>диклофенак>целекоксиб>напроксен>ибупрофен. Не выявлено различий в частоте развития ССО при использовании мелоксикама в дозах 7,5 и 15 мг в отличие от других НПВП, которые демонстрировали увеличение риска развития осложнений с увеличением дозы [29].

В систематическом обзоре и метаанализе обсервационных исследований С. Varas-Lorenzo et al. [30] было показано, что наиболее часто используемые в клинической практике НПВП, за исключением напроксена, связаны с повышенным риском развития ИМ. Так, ОР было самым низким для напроксена (1,06), далее следуют целекоксиб (1,12), ибупрофен (1,14), мелоксикам (1,25), рофекоксиб (1,34), диклофенак (1,38), индометацин (1,40), этодолак (1,55) и эторикоксиб (1,97). К. Thöne et al. [31] в исследовании «случай-контроль» (17 236 пациентов с ИМ, 1 714 006 пациентов — группа контроля) оценили относительный риск ИМ на фоне приема НПВП у пациентов с сердечно-сосудистым анамнезом и без такового. Повышение ОР ИМ выявлено у пациентов, принимавших фиксированную комбинацию диклофенака с мизопростолом (ОР 1,76; 95% ДИ 1,26–2,45), индометацин (ОР 1,69; 95%

ДИ 1,22–2,35), ибупрофен (ОР 1,54; 95% ДИ 1,43–1,65), эторикоксиб (ОР 1,52; 95% ДИ 1,24–1,87) и диклофенак (ОР 1,43; 95% ДИ 1,34–1,52), по сравнению с применением НПВП в прошлом. Самая высокая вероятность развития ИМ наблюдалась у лиц моложе 60 лет, независимо от наличия ТФР ССЗ. Прием напроксена, целекоксиба и мелоксикама не приводил к увеличению риска ИМ.

F. Lari et al. [32] в исследовании «случай-контроль» (1566 случаев МИ/ТИА в когорте из 29 722 пациентов с ОА) показали, что только диклофенак и кетопрофен ассоциировались с повышенной частотой цереброваскулярных событий (ОР 1,53; 95% ДИ 1,04–2,24 и ОР 1,62; 95% ДИ 1,02–2,58 соответственно). Терапия целекоксибом, нимесулидом и мелоксикамом не влияла на увеличение риска МИ/ТИА.

Сопоставим ли риск ССЗ на фоне применения НПВП у больных РА и в общей популяции? Исследование VIGOR — первое РКИ, сравнивающее желудочно-кишечную безопасность рофекоксиба и напроксена у больных РА, где было показано увеличение риска развития ИМ у пациентов, получающих рофекоксиб [33]. Последующий обзор данных FDA выявил более высокую частоту ССО, чем первоначально сообщалось в VIGOR [34]. В других РКИ не выявлено различий в частоте ССО у пациентов с РА, получающих сНПВП и нНПВП, но мощность большинства этих работ была недостаточной для выявления ССР [35–39]. В некоторых исследованиях не было группы плацебо, что позволяет сравнивать только коксибы и нНПВП [40, 41].

В метаанализе РКИ и наблюдательных исследований показано, что НПВП увеличивают риск всех ССО и МИ у пациентов с РА, хотя этот эффект в основном обусловлен сНПВП, преимущественно рофекоксибом (ОР 1,58; 95% ДИ 1,24–2,00) [42]. D.H. Solomon et al. [43] сообщили о более высоком риске ИМ, МИ, ХСН и смертности от ССЗ среди пожилых людей, в т. ч. пациентов с РА, начавших лечение коксибами или нНПВП. По данным ретроспективного когортного исследования (7102 больных РА+ССЗ; 27 018 больных РА без ССЗ) отмечено снижение риска ССЗ на фоне терапии БПВП (ОР 0,79), ГИБП достоверно не влияли на риск ССЗ (ОР 0,85), тогда как ГК (ОР 1,26) и НПВП (нНПВП: ОР 1,32, коксибы: ОР 1,31) ассоциировались с его увеличением [44]. Ограничением данной работы являются ее ретроспективный характер, отсутствие данных о длительности и активности болезни, сочетанное использование ГК и НПВП, что затрудняет интерпретацию повышенного риска ССО на фоне терапии ГК и НПВП. В недавнем исследовании (779 пациентов с РА, средняя длительность наблюдения 10 лет) использование ГК было связано с дозозависимым увеличением общей смертности и смертности от ССЗ [45].

A. Grigoriou et al. [46], используя данные анализа электронных медицинских карт госпиталя Королевского колледжа в Лондоне (1089 пациентов с РА, средняя длительность наблюдения 3,7 года), продемонстрировали более низкую абсолютную частоту ССО у лиц, получающих НПВП (ОР 0,77; 95% ДИ 0,39–1,51). Однако только 10% пациентов получали коксибы. Анализ данных Норфолкского регистра (800 пациентов с дебютом воспалительного полиартрита, средняя длительность наблюдения 7 лет) показал, что риск госпитализации по поводу ССЗ у пациентов с полиартритом был в 2 раза выше, чем в общей популяции. Интересно, что пациенты, которые принимали НПВП в начале исследования, госпитализировались в 2 раза реже, чем те, кто не получал НПВП, тогда как любые БПВП и ГК не влияли на риск госпитализации по поводу ССЗ [47]. N.J. Goodson et al. [48] (923

пациента с дебютом воспалительного полиартрита, средняя длительность наблюдения 10,7 года) выявили более низкий риск общей смертности и смертности от ССЗ у пациентов, когда-либо получавших НПВП, по сравнению с теми, кто их не получал (ОР 0,70; 95% ДИ, 0,50–1,00 и 0,54; 95% ДИ 0,33–0,88 соответственно). Среди пациентов, когда-либо получавших НПВП (61% из них удовлетворяли критериям диагноза РА), отмечено 2,5-кратное снижение риска сердечно-сосудистой смерти. При этом нельзя исключить, что врачи реже назначали НПВП ослабленным больным и пациентам с ТФР ССЗ. Однако даже с поправкой на применение сердечно-сосудистых препаратов сохранялась связь приема НПВП с более низкой смертностью.

В исследовании «случай-контроль» (n=558 больных РА с ИМ и 5580 больных РА без ИМ) было продемонстрировано, что риск развития ИМ был значительно ниже у пациентов, получавших БПВП, выше — у пациентов, получавших ГК, и не увеличивался при использовании нНПВП или коксибов [49]. В испанской когорте больных РА не выявлено связи ИБС, МИ, ХСН с приемом НПВП (ОР 0,78; ДИ 95% 0,47–1,30). Однако в этом исследовании пациенты, принимавшие НПВП, были моложе, имели меньше сопутствующих ССЗ и заболеваний желудка, чем пациенты, которые никогда не использовали НПВП [50].

В датском крупномасштабном когортном исследовании (17 320 больных РА, 69 280 человек — группа контроля) риск комбинированной конечной точки (ИМ, МИ, сердечно-сосудистая смерть) у пациентов с РА, принимавших НПВП, был значительно ниже по сравнению с таковым в общей популяции (ОР 1,22; 95% ДИ 1,09–1,37 и 1,51; 1,36–1,66 соответственно,  $p < 0,01$ ) [51]. Риск ССО у больных РА был повышен только на фоне приема рофекоксиба и диклофенака, тогда как другие изученные НПВП (ибупрофен, целекоксиб, напроксен, кетопрофен) оказались более безопасными при РА, чем в группе контроля. Несколько других наблюдательных исследований подтвердили повышенный риск МИ [52] и ХСН [53] у больных РА только на фоне приема рофекоксиба. В исследовании SCOT [54] (7297 больных ОА и РА старше 60 лет без ССЗ) частота серьезных ССО была сопоставима у пациентов, получавших целекоксиб (5,2%) и нНПВП (5,8%).

По данным двухлетнего РКИ PRECISION (24 081 пациент с ОА и РА и исходно высоким ССР) частота ССО (нефатальный ИМ, МИ, сердечно-сосудистая смерть) была невысока и сопоставима у пациентов, принимающих целекоксиб (2,3%), напроксен (2,5%) и ибупрофен (2,7%) [55]. Данная работа показала, что при хронических артритах эти НПВП обладают хорошим профилем безопасности со стороны сердечно-сосудистой системы даже при наличии сопутствующей кардиоваскулярной патологии. Однако надо учитывать несопоставимость дозировок НПВП в исследовании и высокий процент пациентов, прекративших лечение (68,8%). В.И. Мазуров и соавт. [56] оценили влияние мелоксикама на течение стабильной ИБС (24 больных РА и 22 больных ОА) в сравнении с диклофенаком 100 мг/сут (64 больных РА и 46 больных ОА) при средней длительности наблюдения 9 мес. К концу наблюдения в группах больных РА и ОА с ИБС, принимавших мелоксикам, по сравнению с больными, использовавшими диклофенак, отмечена тенденция к уменьшению продолжительности ишемии миокарда, меньшая частота возникновения желудочковых аритмий, отеков, высоких функциональных классов ХСН [57]. R. Altman et al. показали, что у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST примене-



# МОВАЛИС®

МЕЛОКСИКАМ

## Движение без боли!

### Сильный ход против боли и воспаления

благодаря двойному воздействию на ключевые этапы воспалительного каскада:<sup>1,2</sup>



преимущественное подавление циклооксигеназы-2<sup>1</sup>



окончательное подавление синтеза основного медиатора воспаления ПГЕ<sub>2</sub><sup>2</sup>



ООО «Берингер Ингельхайм»  
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16а, стр. 3  
телефон +7 (495) 544-50-44  
www.boehringer-ingelheim.com

**Сокращенная информация по медицинскому применению препарата МОВАЛИС®**  
МНН: мелоксикам. Лекарственная форма: таблетки (П N012978/01); раствор для внутримышечного введения (П N014482/01). Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат – НПВП. Показания к применению: остеоартрит (артроз); дегенеративные заболевания суставов), в том числе с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; другие воспалительные и дегенеративные заболевания костно-мышечной системы, такие как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит) и другие, сопровождающиеся болью. Противопоказания: гиперчувствительность; сочетание БА, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, ангионевротического отека или крапивницы, вызванных непереносимостью НПВП; эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки; воспалительные заболевания кишечника; тяжелая почечная, печеночная и сердечная недостаточность; активное заболевание печени (р-р для в/м введения); гиперкалиемия; прогрессирующее заболевание почек; активное ЖК-кровотечение; недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения; заболевания свертывающей системы крови; тяжелые неконтролируемые СС-заболевания; беременность; грудное вскармливание; непереносимость галактозы (таблетки); не рекомендуется детям: не рекомендуется: таблетки – детям до 12 лет, раствор для в/м введения – до 18 лет; сопутствующая терапия антикоагулянтами (р-р для в/м введения). С осторожностью: заболевания ЖКТ в анамнезе; сердечная недостаточность; пожилой возраст; почечная недостаточность; ИБС; цереброваскулярные заболевания; дислипидемия/гиперлипидемия; сахарный диабет; сопутствующая терапия следующими препаратами: антикоагулянты, пероральные ГК, антиагреганты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; заболевания периферических артерий; одновременный прием других НПВП; одновременный прием метотрексата в дозировке более 15 мг/неделя; длительное использование НПВП; курение; алкоголизм. Способ применения и дозы: рекомендуемая доза составляет 7,5 мг или 15 мг 1 раз в сутки. Максимальная рекомендуемая суточная доза – 15 мг. Побочное действие: анемия; изменения числа клеток крови; реакции гиперчувствительности немедленного типа; головная боль; головокружение; сонливость; изменение настроения; спутанность сознания; дезориентация; вертиго; конъюнктивит; нарушения зрения; шум в ушах; боль в животе; диспепсия; желудочно-кишечное кровотечение; гастрит; стоматит; запор; вздутие живота; отрыжка; гастродуоденальная язва; колит; эзофагит; перфорация ЖКТ; транзиторные изменения показателей функции печени; гепатит; зуд; кожная сыпь; фотосенсибилизация; бронхиальная астма с аллергией к НПВП; повышение АД; сердцебиение; изменения показателей функции почек; нарушения мочеиспускания, включая острую задержку мочи; ОПН; поздняя овуляция; бесплодие у женщин; периферические отеки; нефрит; почечный медуллярный некроз; нефротический синдром. Условия отпуска из аптек: по рецепту. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения. РС-RU-100023, июль 2018

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Терапевтический архив. 2016;12:159-168.  
2. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. IJMBM Life. 2014 Dec;66(12):803-811.

ние мелоксикама в сочетании с антитромботической терапией (ацетилсалициловая кислота (АСК) и гепарин) приводит к снижению частоты развития тяжелых ССО, приступов стенокардии и потребности в реваскуляризации миокарда по сравнению с пациентами, получающими только АСК и гепарин [57]. Необходимо отметить, что в данном исследовании [57], несмотря на одновременный прием мелоксикама, АСК и гепарина, у пациентов отсутствовали тяжелые кровотечения, хотя в целом комбинация антиагрегантов, антикоагулянтов и НПВП увеличивает риск кровотечений [15].

Некоторые НПВП могут конкурировать с АСК за связывание с активным центром ЦОГ-1 и снижать его антиагрегантный эффект [13]. Z. Alqahtani et al. [58] провели систематический обзор исследований *in vitro*, *in vivo*, *ex vivo* и показали, что обнаруженное в экспериментальных работах снижение антиагрегантного действия АСК на фоне совместного приема с напроксеном или ибупрофеном не приводит к утере его кардиопротективных эффектов в клинических исследованиях. Мелоксикам не взаимодействует с АСК и не снижает ее кардиопротективные эффекты. По данным перекрестного исследования, проведенного на основе Национальной базы данных медицинского страхования Тайваня (5921 больной РА, впервые госпитализированные по поводу ИМ или МИ), использование НПВП увеличивает риск МИ в 1,4 раза, ИМ — в 1,73 раза [59]. При сопоставлении сНПВП и нНПВП только последние значительно повышали риск МИ (ОР 1,39; 95% ДИ 1,25–1,55) и ИМ (ОР 1,82; 95% ДИ 1,37–2,41). Среди 5 наиболее часто употребляемых НПВП (целекоксиб, ибупрофен, диклофенак, мефенамовая кислота и мелоксикам) диклофенак и мефенамовая кислота значительно повышали риск МИ и ИМ, ибупрофен — МИ, при этом целекоксиб и мелоксикам не ассоциировались с увеличением риска ССО [59].

Данные большинства исследований свидетельствуют о том, что НПВП (за исключением рофекоксиба) при РА связаны с более низким риском ССЗ, чем при ОА и в общей популяции. НПВП модифицируют риск ССЗ у пациентов с РА за счет снижения боли в суставах и отека, уменьшая функциональную недостаточность суставов и депрессию, которые связаны с повышенным ССР [60, 61]. Системное и локальное (на уровне атеросклеротической бляшки) противовоспалительное действие НПВП также может вносить вклад в снижение риска ССЗ у пациентов с выраженным воспалением. Напротив, в общей популяции НПВП могут существенно повышать ССР посредством торможения конституциональной ЦОГ-2, экспрессирующейся в эндотелии сосудов и поддерживающей гомеостаз и целостность артериальной стенки. Так, W. Asghar et al. [62] в исследовании *in vivo* показали, что воспаление в суставах вызывает вазоконстрикцию вследствие дисбаланса ренин-ангиотензиновой системы, а снижение выраженности воспаления на фоне терапии НПВП (мелоксикамом и целекоксибом) приводит к восстановлению этого баланса.

В настоящее время отсутствуют алгоритмы оценки риска развития осложнений, в т. ч. сердечно-сосудистых, при применении НПВП. D.H. Solomon et al. [63], используя данные субанализа исследования PRECISION, предложили модель оценки риска токсичности НПВП у пациентов с РА и ОА, которая включает возраст, мужской пол, курение, ССЗ в анамнезе, наличие АГ, СД, использование АСК, статинов, повышение уровня креатинина, гематокрита, диагноз РА и позволяет выделить 3 группы риска (низкий, средний и высокий). В настоя-

щее время планируется проведение внешней валидации этой шкалы. Несмотря на ряд ограничений данной модели, ее применение может привести к более рациональному использованию НПВП и станет важным шагом на пути к персонализированной медицине.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РА — заболевание с высоким ССР. К основным причинам ускоренного развития ССЗ у больных РА относят сочетанное влияние ТФР и хронического воспаления, поэтому в основе профилактики ССО лежит эффективный контроль ТФР ССЗ и активности заболевания. НПВП являются одними из самых эффективных и доступных лекарственных препаратов для симптоматического лечения боли при РА. Все НПВП, как селективные, так и неселективные, могут вызывать ССО, вероятность которых определяется свойствами и дозой конкретного препарата. Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что НПВП за счет своих противовоспалительных эффектов могут в меньшей степени увеличивать риск ССЗ у пациентов с РА по сравнению с общей популяцией. Однако РА — хроническое заболевание с периодами ремиссий и обострений. Можно предположить, что в период обострения негативное влияние воспаления на сердечно-сосудистую систему выходит на первый план, и НПВП могут быть полезны в этой ситуации. При этом остается неясным, как будут влиять НПВП на ССР у пациентов с РА в период ремиссии заболевания. Также недостаточно данных о безопасности применения НПВП у больных РА с существующими ССЗ.

Пока вопрос о сердечно-сосудистой безопасности НПВП у пациентов с РА окончательно не решен, необходимо придерживаться рекомендаций российских экспертов и EULAR об использовании НПВП с осторожностью, особенно у пациентов с документированными ССЗ и при наличии ТФР ССЗ. Целесообразность назначения НПВП пациентам с РА должна оцениваться индивидуально на основании показаний к обезболивающей терапии и наличия факторов риска развития побочных эффектов, и автоматически не исключаться ввиду ожидаемого развития ССО. При обращении пациента с РА к ревматологу или врачу общей практики необходимы детальный сбор анамнеза с акцентом на документированные ССЗ, скрининг ТФР ССЗ с расчетом суммарного риска ССО по шкале SCORE в модификации EULAR ( $\times 1,5$ ) и, в случае необходимости, проведение дополнительного обследования сердечно-сосудистой системы. Необходим мониторинг АД на фоне терапии НПВП, особенно в первый месяц терапии. НПВП могут снижать эффективность некоторых антигипертензивных препаратов (иАПФ, АРА,  $\beta$ -адреноблокаторов, мочегонных препаратов). При наличии АГ у пациента, получающего НПВП, применение БМКК более предпочтительно, чем монотерапия иАПФ и АРА. Комбинация антиагрегантов, антикоагулянтов и НПВП увеличивает риск кровотечений. Комбинация диуретиков, иАПФ/АРА и НПВП увеличивает риск острой почечной недостаточности. При выявлении повышенного риска ССО вопросы дальнейшего ведения пациентов, нуждающихся в регулярном приеме НПВП, целесообразно согласовать с кардиологом. Препаратом выбора в этой ситуации может стать Мовалис® — один из наиболее безопасных НПВП в отношении риска развития ССО.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Сердечно-сосудистый риск применения эторикоксиба в ревматологии — вопрос без ответа

Профессор И.З. Гайдукова<sup>1,2</sup>, академик РАН В.И. Мазуров<sup>1,2</sup>, к.м.н. О.В. Инамова<sup>1,2</sup>, Е.А. Василенко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург  
<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «КРБ № 25», Санкт-Петербург

## РЕЗЮМЕ

В обзоре литературы представлены современные данные о риске сердечно-сосудистых событий, ассоциированном с применением эторикоксиба, у пациентов с ревматоидным артритом, спондилоартритами, остеоартритом. Авторами выполнен литературный поиск в открытых медицинских базах цитирования PUBMED, MEDLINE, E-library до 01.09.2019. Использовали поисковые слова: «кардиоваскулярный риск», «сердечно-сосудистый риск», «коксибы», «эторикоксиб», «ревматоидный артрит», «остеоартрит», «анкилозирующий спондилит» на русском и английском языках. Авторы проанализировали 16 статей, из них 3 метаанализа и 1 национальный регистр. Согласно результатам метаанализов эторикоксиб не увеличивает риск отдельных атеротромботических событий. Не исключено, что эторикоксиб влияет негативно на сердечно-сосудистую смертность, увеличивая ее в основном у лиц, имеющих опухоли или заболевания центральной нервной системы. В статье обсуждаются существующие противоречия в представленных литературных данных. Низкие дозы эторикоксиба демонстрируют большую сердечно-сосудистую безопасность по сравнению с высокими дозами, что предполагает деэскалационный режим применения. Следует учитывать, что ревматические заболевания вне лечения повышают сердечно-сосудистый риск.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, циклооксигеназа-2, коксибы, эторикоксиб, сердечно-сосудистый риск, кардиоваскулярный риск, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

**Для цитирования:** Гайдукова И.З., Мазуров В.И., Инамова О.В., Василенко Е.А. Сердечно-сосудистый риск применения эторикоксиба в ревматологии — вопрос без ответа. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;11(II):71–74.

## ABSTRACT

Cardiovascular risk during therapy with Etoricoxib in rheumatology — an unanswered question

I.Z. Gaydukova<sup>1,2</sup>, V.I. Mazurov<sup>1,2</sup>, O.V. Inamova<sup>1,2</sup>, E.A. Vasilenko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg

<sup>2</sup>Clinical Rheumatology Hospital, Saint Petersburg

The literature review presents current data on the risk of cardiovascular events associated with Etoricoxib intake in patients with rheumatoid arthritis, spondylitis and osteoarthritis. The authors conducted a literary search in the following open medical citation databases: PUBMED, MEDLINE, E-library. The following words were used during the search: “cardiovascular risk”, “coxibs”, “etoricoxib”, “rheumatoid arthritis”, “osteoarthritis”, “ankylosing spondylitis” — in Russian and English for the period until September 1, 2019. The authors analyzed 16 articles, including 3 meta-analyzes and 1 national registry. Given the meta-analyzes results, Etoricoxib does not increase the risk of individual atherothrombotic events. It is possible that Etoricoxib negatively affects cardiovascular mortality, increasing it's rate mainly in people with tumours or diseases of the central nervous system. The article discusses the existing contradictions in the presented literature data. Low doses of Etoricoxib demonstrate greater cardiovascular safety compared with high doses, which suggests the de-escalation regimen substantiation. It should be taken into account that rheumatic diseases without treatment are associated with cardiovascular risk increase, so, a decrease in the disease activity can lead to its reduction.

**Keywords:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs; cyclooxygenase 2; coxibs; Etoricoxib; cardiovascular risk; hypertension; coronary heart disease.

**For citation:** Gaydukova I.Z., Mazurov V.I., Inamova O.V., Vasilenko E.A. Cardiovascular risk during therapy with Etoricoxib in rheumatology — an unanswered question. RMJ. Medical Review. 2019;11(II):71–74.

## ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее часто применяемыми лекарственными средствами, что обусловлено их уникальными эффектами — обезболивающим, противовоспалительным, жаропонижающим и др. [1–2]. НПВП оказывают положительное влияние на структурное ремоделирование опорно-двигательного аппарата при артритах [3], применяются в лечении опухолей и пролиферативных заболеваний, увеитов, заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) [4, 5].

Закономерно, что востребованность препаратов определяет повышенное внимание к их безопасности. Однако изучение безопасности НПВП представляет сложную задачу.

Трудности в исследовании безопасности НПВП определяются рядом объективных причин, одна из которых заключается в многообразии представленных в РФ молекул НПВП [1, 2]. Каждая из молекул НПВП ввиду физико-химических особенностей строения обладает собственными ЦОГ-зависимыми и ЦОГ-независимыми свойствами [1]. Поэтому класс-зависимые и класс-независимые побоч-

ные эффекты разных НПВП выражены в разной степени [1, 2]. Другой сложностью в изучении рисков, связанных с применением НПВП, является многообразие показаний к их применению, что делает совокупность принимающих НПВП пациентов чрезвычайно разнородной. Очевидно, что у пациентов разных возрастных групп, страдающих разными заболеваниями, принимающих разные НПВП в разных дозах с разной длительностью, профиль безопасности терапии будет различаться, и подходы к определению безопасности также должны быть различными. Поэтому общие рекомендации по безопасному применению НПВП разработать крайне сложно и, скорее всего, невозможно. Вместе с тем изучение безопасности применения НПВП очень важно, особенно с признанием роли НПВП как патогенетически обоснованных препаратов в лечении ряда ревматических заболеваний [1–3].

**Цель** настоящей работы — обзор литературных данных по сердечно-сосудистой безопасности эторикоксиба у пациентов с ревматоидным артритом, остеоартритом и анкилозирующим спондилитом.

## СТРАТЕГИЯ ЛИТЕРАТУРНОГО ПОИСКА

Нами выполнен литературный поиск в открытых медицинских базах цитирования PUBMED, MEDLINE, E-library до 01.09.2019. Использовали поисковые слова: «кардиоваскулярный риск», «сердечно-сосудистый риск», «коксибы», «эторикоксиб», «ревматоидный артрит», «остеоартрит», «анкилозирующий спондилит» на русском и английском языках.

Исключали статьи, не имеющие полной версии на русском или английском языках, без упоминания ревматоидного артрита, остеоартрита или анкилозирующего спондилита в качестве показаний к назначению эторикоксиба, а также с неясными критериями оценки сердечно-сосудистого риска или сердечно-сосудистых событий.

## ЭТОРИКОКСИБ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Суммарно получено 210 ссылок, из которых согласно критериям отбора проанализировано 16 статей, из них 3 метаанализа и 1 национальный регистр (табл. 1).

Результаты метаанализов противоречивы: в двух метаанализах (De Vecchis et al., 2014 и C.P. Cannon et al., 2006) эторикоксиб продемонстрировал равную с плацебо и/или другими НПВП, включая диклофенак натрия и напроксен, безопасность в отношении риска развития атеротромботических событий [6–7]; в другом метаанализе (S. Trelle et al., 2011) показано повышение риска сердечной смерти при применении эторикоксиба по сравнению с плацебо и напроксеном [8]. Интересно, что, несмотря на повышение сердечной смертности, увеличение риска отдельных сердечно-сосудистых событий в указанном метаанализе не установлено. Следует отметить, что в метаанализе S. Trelle et al. (2011) помимо пациентов с ревматическими заболеваниями включили пациентов с раком толстой кишки, раком предстательной железы, наследственным аденоматозным полипозом кишечника, болезнью Альцгеймера, т.е. лиц с состояниями, при которых риск сердечно-сосудистых событий и нежелательных явлений может быть значимо изменен по причине основного заболевания. Именно для пациентов с неревматическими

заболеваниями, связанными с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, в указанной работе продемонстрирована высокая сердечно-сосудистая смертность по сравнению с данным показателем для пациентов с ревматическими болезнями [8, 9–13]. Интересно, что ни в одном из опубликованных метаанализов не проанализированы встречаемость коморбидных состояний и их лечение [6–9]. Терапия основного заболевания также не была проанализирована [6–9]. Это представляет важным недостатком, т.к. сочетанное применение НПВП с глюкокортикоидами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, дезагрегантами, антикоагулянтами и/или болезнью-модифицирующими препаратами (например, циклоспином А) может значимо изменять профиль сердечно-сосудистой безопасности [1, 2, 9]. Следует отметить, что в рамках метаанализов оценивали безопасность различных доз эторикоксиба, хотя известно, что безопасность НПВП напрямую зависит именно от дозы [6–8].

Несмотря на все ограничения, данные метаанализов представляют ценность для понимания значения эторикоксиба при лечении ревматических заболеваний. В целом из этих данных следует, что эторикоксиб не увеличивает риск отдельных атеротромботических событий. Не исключено, что эторикоксиб влияет негативно на сердечно-сосудистую смертность, увеличивая ее в основном у лиц, имеющих опухоли или заболевания ЦНС [6–9].

На следующем этапе мы проанализировали данные крупных регистров, включающих пациентов, которые получали эторикоксиб по поводу ревматических заболеваний (см. табл. 1) [14]. Согласно данным национального регистра Тайваня, у пациентов, принимавших эторикоксиб в дозе 60 мг по поводу ревматоидного артрита, отмечено уменьшение риска сердечно-сосудистых событий по сравнению с данным показателем у лиц, не применявших НПВП [14]. Достоинством регистра являются его моноэтиологичность, достаточный период наблюдения, точный учет принимаемых доз эторикоксиба и других противоревматических препаратов. В регистре учтены индекс коморбидности Чарлсона, частота встречаемости отдельных коморбидных состояний и их лечение [15]. Было выполнено сопоставление пациентов по базисной противоревматической терапии основного заболевания. Тайваньский регистр пациентов с анкилозирующим спондилитом, включавший более 10 тыс. пациентов, так же как и регистр пациентов с ревматоидным артритом, показал возможность 10-кратного уменьшения сердечно-сосудистых рисков при применении коксибов в течение 24 мес. в высоких дозировках. Но по данным этого регистра невозможно определить эффективность и безопасность отдельных коксибов, в связи с чем эффект эторикоксиба оценить невозможно [16].

При анализе контролируемых сравнительных исследований наиболее значимым является контролируемое исследование E. Balazcs et al. (2016), включавшее 1052 пациента с анкилозирующим спондилитом, рандомизированных в 3 группы (эторикоксиб 90 мг/сут, эторикоксиб 60 мг/сут, напроксен 1000 мг/сут) [17]. Исследование показало сопоставимую безопасность терапии эторикоксибом в обеих указанных дозах и напроксеном в отношении тромботических событий, сердечной смерти, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности. Авторы работы отметили тенденцию к увеличению частоты нежелательных явлений в группе пациентов, получавших эторикоксиб в дозе 90 мг/сут, по сравнению с данным показателем в дру-

**Таблица 1.** Сердечно-сосудистый риск применения эторикоксиба при ревматических заболеваниях (данные метаанализов и регистров)

Выходные данные исследования	Дизайн исследования	Препарат сравнения для эторикоксиба	Сравнение с плацебо	Показание к применению НПВП	Дозы	Продолжительность приема	Коронарные события
De Vecchis R., Baldi C., Di Biase G. et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib or etoricoxib: a meta-analysis of randomized controlled trials which adopted comparison with placebo or naproxen. <i>Minerva Cardioangiol.</i> 2014;62(6):437–448. Epub 2014 Jul 16 [6]	Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (n=41)	Напроксен	Да	Не обозначены	Нет данных	Более 4 нед.	Не показано различий эторикоксиба с плацебо (17 исследований) для сердечно-сосудистых событий
Cannon C.P., Curtis S.P., Fitzgerald G.A. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. <i>Lancet.</i> 2006 Nov 18;368(9549):1771–1781 [7]	Суммарный анализ результатов 3 сравнительных исследований в рамках программы MEDAL (регистрация на сайте <a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a> номера NCT00092703, NCT00092742 и NCT00250445)	Диклофенак натрия 150 мг/сут	Нет	ОА (24 913 пациентов); РА (9787 пациентов)	Дозы эторикоксиба 60 мг/сут для лечения ОА; 90 мг/сут для лечения РА	18 (11,9) мес	Сопоставимый риск эторикоксиба и диклофенака натрия по частоте тромботических событий, HR 0,95 (95% ДИ 0,81–1,11)
Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. <i>BMJ.</i> 2011;342:c7086. DOI: 10.1136/bmj.c7086 [8]	Метаанализ (network meta-analysis) 31 рандомизированного контролируемого исследования	Напроксен, ибупрофен, диклофенак, целекоксиб	Да	ОА (17 исследований), РА (7 исследований), рак толстой кишки (1 исследование), рак предстательной железы (1 исследование), аденоматозный полипоз толстого кишечника (3 исследования), болезнь Альцгеймера (4 исследования)	Дозы для каждого НПВП в пределах терапевтических (от минимальных до максимально разрешенных)	13–198 нед.	Повышение риска сердечно-сосудистой смерти от эторикоксиба по сравнению с плацебо и напроксеном, но не ибупрофеном, диклофенаком и целекоксибом. Риск инфаркта и инсульта сопоставим с риском от плацебо
Hung Y.M., Lin L., Chen C.M. et al. The effect of anti-rheumatic medications for coronary artery diseases risk in patients with rheumatoid arthritis might be changed over time: A nationwide population-based cohort study. <i>PLoS One.</i> 2017;12(6):e0179081. DOI: 10.1371/journal.pone.0179081. eCollection 2017 [14]	Национальный регистр, включающий 6020 пациентов	НП	НП	РА	Целекоксиб 200 мг/сут, эторикоксиб 60 мг/сут	Более 90 дней	Снижение риска сердечно-сосудистых событий при длительном, постоянном и частом приеме эторикоксиба

**Примечание.** ОА – остеоартрит; РА – ревматоидный артрит; НП – неприменимо; ДИ – доверительный интервал; HR – отношение рисков (hazard ratio).

гих группах (различия не было статистически значимым). Результаты указанной работы согласуются с результатами исследования van der Heijde et al. (2005), в котором для 387 пациентов с анкилозирующим спондилитом показана равная безопасность 120 и 90 мг/сут эторикоксиба в сравнении с 1000 мг/сут напроксена с тенденцией к увеличению числа сердечно-сосудистых событий при лечении эторикоксибом в дозе 120 мг/сут [18].

Вывод о достаточной сердечно-сосудистой безопасности эторикоксиба следует из сравнительного анализа ряда исследований, включая популяционные, с применением этого препарата [19–28].

## ОБСУЖДЕНИЕ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

Анализ литературы показывает, что, несмотря на наличие в свободном доступе большого объема информации, касающейся сердечно-сосудистой безопасности эторикоксиба у пациентов с ревматическими заболеваниями, вопрос следует считать открытым. При назначении эторикоксиба пациентам с ревматическими заболеваниями имеются патогенетические предпосылки как к снижению сердечно-сосудистого риска за счет уменьшения выраженности хронического воспаления, увеличения стабильности атеросклеротической бляшки, уменьшения дисфункции эндотелия, неоваскуляризации и синтеза экстрацеллюляр-

ного матрикса, так и к увеличению риска за счет протромбогенных эффектов блокады ЦОГ-2, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, задержки жидкости, тубуло-интерстициальных изменений с формированием хронической болезни почек и хронической сердечной недостаточности.

Отдельные сравнительные исследования, включавшие пациентов с ревматоидным артритом или анкилозирующим спондилитом, демонстрируют высокую сердечно-сосудистую безопасность эторикоксиба в дозировках 60–120 мг/сут [17, 18, 20, 26, 28]. В нескольких работах показана тенденция к увеличению числа сердечно-сосудистых событий при увеличении дозы эторикоксиба (без статистической значимости) [17, 18]. С результатами сравнительных исследований, показывающих безопасность эторикоксиба, согласуются данные крупных Норвежского и Тайваньского регистров, которые на больших выборках пациентов показали значимое снижение риска сердечно-сосудистых событий у пациентов, получавших НПВП (включая коксибы, и в частности эторикоксиб) по поводу ревматоидного артрита или анкилозирующего спондилита, по сравнению с пациентами, не получавшими НПВП или получавшими неселективные НПВП [14, 15, 29]. В программе MEDAL показано, что при ревматоидном артрите и остеоартрите эторикоксиб не уступает по безопасности диклофенаку натрия в отношении развития тромботических событий (инфаркт миокарда, инсульт) [7]. Следует отметить, что в обсуждаемых работах пациенты получали эторикоксиб длительно (от 52 нед. до 10 лет) [6–9, 14, 15].

Представленным выше данным противоречат результаты ряда исследований и метаанализов, включавших пациентов с заболеваниями, не относящимися к ревматологическим и заведомо определяющими повышенный риск сердечной смерти и других значимых сердечно-сосудистых событий (пациенты с опухолями, полипозом кишечника, болезнью Альцгеймера и др.) [4, 5, 8]. При этом статистический анализ в этих исследованиях не учитывал возможное влияния сопутствующей патологии и ее лечения (химиотерапия, глюкокортикоиды, базисные средства) на полученные результаты [1]. Эти упущения вызывают сомнения в корректности представленных данных.

В целом следует отметить, что при отборе работ нами не найдено ни одного исследования по изучению сердечно-сосудистой безопасности всех НПВП, зарегистрированных на январь 2019 г. в РФ. Не существует и работ, которые в рамках одного исследования показали бы весь спектр проблем, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы у пациентов ревматического профиля (атеротромбоз различных локализаций, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, прогрессирование атеросклероза, нарушения ритма и проводимости, прогрессирование хронической болезни почек).

Кроме того, рекомендуется учитывать погрешности, определяемые дизайном метаанализов, выполняемых по протоколу network meta-analysis, в которых сравнивают не только результаты исследований, но и результаты метаанализов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящий момент для окончательных выводов относительно безопасности эторикоксиба нет достаточных сведений и сохраняется острая потребность в данных ре-

альной клинической практики, полученных из хорошо организованных регистров.

Вместе с тем имеющиеся в нашем распоряжении сведения достаточны для того, чтобы сделать следующие выводы.

1. Риск сердечно-сосудистых событий при применении эторикоксиба у пациентов с ревматоидным артритом, остеоартритом и анкилозирующим спондилитом не превышает аналогичный риск при применении других НПВП, включая селективные НПВП и напроксен.
2. Исходный сердечно-сосудистый риск и состояние сердечно-сосудистой системы пациента определяют безопасность последующего лечения и должны оцениваться перед назначением эторикоксиба.
3. Пациенты, получающие эторикоксиб, нуждаются в мониторинге уровня артериального давления, функции почек и других показателей состояния сердечно-сосудистой системы с учетом возможного негативного влияния НПВП.
4. Низкие дозы эторикоксиба демонстрируют хороший профиль сердечно-сосудистой безопасности по сравнению с высокими дозами, что предполагает дэскалационный режим применения НПВП.
5. Ревматические заболевания вне лечения ассоциируются с повышенным сердечно-сосудистым риском, а снижение их активности положительно влияет на сердечно-сосудистый риск.
6. Имеющиеся данные показывают высокую безопасность длительного приема эторикоксиба и его положительное влияние на риск сердечно-сосудистых событий. Эти данные дискуссионны и нуждаются в дополнительном подтверждении.

*RU1911773067*

## Литература

1. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей. Под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: НПО Бриз; 2017. [Rheumatology. Error-free pharmacotherapy: a guide for doctors. Ed. V.I. Mazurova, O.M. Lesnyak. M.: NGO Breeze; 2017 (in Russ.)].
2. Каратеев А.Е., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Новые данные, касающиеся безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов: представление о «класс-специфическом» высоком кардиоваскулярном риске селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 устарело. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):218–223. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-218-223. [Karateev A.E., Novikova D.S., Nasonov E.L. New data on the safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: the notion of a “class-specific” high cardiovascular risk of selective cyclooxygenase-2 inhibitors is outdated. Scientific and practical rheumatology. 2017; 55 (2): 218–223. DOI: 10.14412 / 1995-4484-2017-218-223 (in Russ.)].
3. Гайдукова И.З., Ребров А.П., Нам И.Ф., Кирсанова Н.В. Эторикоксиб в лечении активного сакроилеита у больных аксиальными спондилоартритами, включая анкилозирующий спондилит. Терапевтический архив. 2014;86(12):42–47. DOI: 10.17116/terarkh2014861242-47. [Gaydukova I.Z., Rebrov A.P., Nam I.F., Kirsanova N.V. Etoricoxib in the treatment of active sacroiliitis in patients with axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis. Ther arch. 2014;86(12):42–47. DOI: 10.17116/terarkh2014861242-47 (in Russ.)].
4. Bresalier R.S., Sandler R.S., Quan H. et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. N Engl J Med. 2005;352:1092–1102.
5. Solomon S.D., McMurray J.J., Pfeffer M.A. et al. Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. N Engl J Med. 2005 Mar. 17;352(11):1071–1080.
6. De Vecchis R., Baldi C., Di Biase G. et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib or etoricoxib: a meta-analysis of randomized controlled trials which adopted comparison with placebo or naproxen. Minerva Cardioangiol. 2014;62(6):437–448. Epub 2014 Jul 16.
7. Cannon C.P., Curtis S.P., FitzGerald G.A. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. Lancet. 2006;368(9549):1771–1781.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Локальные формы НПВП: современный взгляд на эффективность и безопасность

Д.м.н. А.Е. Каратеев, профессор А.М. Лиля

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

## РЕЗЮМЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — эффективное средство для лечения скелетно-мышечной боли, однако системное применение этих препаратов — пероральный прием, инъекции и ректальное введение — может вызывать осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек. Большой интерес вызывают локальные формы НПВП (ЛФН) — гели и мази для наружного нанесения, при использовании которых риск системных побочных эффектов низкий. Использование ЛФН входит в отечественные и международные рекомендации по лечению наиболее распространенного хронического заболевания суставов — остеоартрита (ОА). Доказана эффективность ЛФН при ОА и травмах мягких тканей. Вероятность достижения значимого улучшения ( $\geq 50\%$ ) при использовании ЛФН на 25–50% выше в сравнении с плацебо. Данные контролируемых исследований и соответствующих метаанализов демонстрируют низкую частоту серьезных нежелательных явлений при использовании ЛФН, практически равную таковой при использовании плацебо. Одним из наиболее популярных препаратов из группы НПВП, используемых в качестве активного вещества для ЛФН, является ибупрофен. Для повышения эффективности этого препарата создан гель, содержащий комбинацию ибупрофена и левоментола. Комбинированный препарат демонстрирует хороший анальгетический и противовоспалительный потенциал, по ряду параметров превышающий эффект ЛФН, содержащих только ибупрофен.

**Ключевые слова:** скелетно-мышечная боль, лечение, НПВП, локальные формы, эффективность, безопасность, ибупрофен, левоментол.  
**Для цитирования:** Каратеев А.Е., Лила А.М. Локальные формы НПВП: современный взгляд на эффективность и безопасность. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;11(II):75–80.

## ABSTRACT

Topical NSAIDs forms: efficiency and safety  
A.E. Karateev, A.M. Lila

V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are an effective musculoskeletal pain treatment, but the systemic use of these drugs — oral and rectal administration, injections — can cause gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. Of great interest are topical NSAIDs forms (TF) — gels and ointments for cutaneous administration, in use of which the risk of systemic side effects is low. TF administration is included in local and international recommendations for the treatment of the most common chronic joint disease — osteoarthritis (OA). The efficacy of TF in OA and soft tissue injuries has been proven. The probability of achieving a significant improvement ( $\geq 50\%$ ) when using TF is 25–50% higher in relation to placebo. Data from controlled trials and the corresponding meta-analysis demonstrate a low incidence of serious adverse events when using TF, which is almost equal to that when using the placebo. One of the most popular drugs from the NSAIDs group used as an active substance for TF is ibuprofen. To increase this drug effectiveness, a gel was created containing a combination of ibuprofen and levomenthol. The combined preparation shows good analgesic and anti-inflammatory potential, which in some parameters exceeds the TF effect containing only ibuprofen.

**Keywords:** musculoskeletal pain, treatment, NSAIDs, topical forms, efficacy, safety, ibuprofen, levomenthol.

**For citation:** Karateev A.E., Lila A.M. Topical NSAIDs forms: efficiency and safety. RMJ. Medical Review. 2019;11(II):75–80.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в арсенале практикующего врача имеется широкий спектр лекарственных средств для эффективной терапии большинства заболеваний и патологических состояний. Однако успешное использование любого препарата возможно лишь при глубоком понимании его механизма действия, знании фармакологических свойств и возможных нежелательных реакций (НР), а главное — определении основной «точки приложения», т. е. той клинической ситуации, когда использование данного лекарства будет наиболее целесообразным. Важно иметь

ясное представление о его терапевтических возможностях, причем источником информации здесь должны выступать не рекламные проспекты фирмы-производителя, а хорошо организованные клинические исследования и систематический анализ применения препарата в реальной клинической практике.

С этой позиции в настоящем обзоре мы предлагаем рассмотреть использование такого популярного класса фармакологических средств, как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) для топического применения — локальные формы НПВП (ЛФН).

## ФОКУС НА ЛФН

Следует отметить, что НПВП являются наиболее востребованными анальгетиками. Механизм их действия связан с блокадой фермента циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) и подавлением синтеза простагландинов — важнейших медиаторов боли и воспаления, что определяет патогенетическое влияние НПВП на развитие и хронизацию боли, вызванной повреждением и воспалением. НПВП с успехом используются для контроля боли при травмах и заболеваниях суставов и позвоночника; это основное средство для купирования головной боли и мигрени, острой висцеральной боли (почечная и печеночная колика) и дисменореи [1]. Однако НПВП имеют принципиальный недостаток — они способны вызывать серьезные НР, в т. ч. угрожающие жизни НР со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Это существенно ограничивает, а в ряде случаев делает невозможным системное использование НПВП у лиц старших возрастных групп, большинство из которых имеют множественные коморбидные заболевания [1–3]. Так, в российских рекомендациях по рациональному использованию НПВП настоятельно не рекомендуется применять любые препараты этой группы лицам с высоким риском кардиоваскулярных осложнений, в частности большим, перенесшим инфаркт миокарда, ишемический инсульт или имеющим клинически выраженную ишемическую болезнь сердца [4]. Аналогичную позицию занимает Международное общество по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI), представившее последнюю редакцию рекомендаций по лечению этого заболевания в 2019 г. Так, эксперты OARSI предлагают исключить использование любых пероральных НПВП у пациентов с коморбидной патологией CCC («НПВП любого класса не рекомендовались пациентам с кардиоваскулярной коморбидностью из-за доказательств повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний при использовании НПВП»), а также у немощных больных [5].

Однако в отношении ЛФН таких ограничений нет, поскольку их общее влияние на организм выражено очень слабо. Это связано с низким уровнем резорбции активного вещества из ЛФН в системный кровоток. Именно поэтому ЛФН рекомендуются как средства «первой линии» при лечении наиболее распространенного заболевания суставов — остеоартрита (ОА), которым страдают преимущественно пожилые люди [1, 6]. В упомянутых выше рекомендациях OARSI данная позиция обозначена предельно четко: «Локальные нестероидные противовоспалительные препараты были строго рекомендованы для лиц с ОА коленного сустава (Уровень рекомендаций 1А)» [5].

Лечебный эффект ЛФН связан с действием их активного компонента, подавляющего местное воспаление и препятствующего сенситизации периферических болевых рецепторов [6]. Следует отметить, что кожные покровы являются мощным барьером для любых лекарств. Роговой слой, состоящий из богатых кератином мертвых клеток, встроенных в сложную липидную матрицу, содержащую холестерин, керамиды и свободные жирные кислоты, препятствует проникновению гидрофильных молекул. В свою очередь, подлежащий жизнеспособный эпидермис содержит большое количество воды, что останавливает диффузию липофильных веществ. Поэтому лекарственные формы для накожного нанесения должны сочетать в себе липофильные и гидрофильные свойства, чтобы обеспечить успешное перемещение активной субстанции в подкожную клетчатку

и более глубокие структуры. Проникновение действующего вещества к терапевтической мишени обеспечивается особыми биофизическими свойствами мазевой основы ЛФН, выступающей в роли проводника НПВП. Таким действием обладают модифицированные животные, растительные и неорганические масла, диметилсульфоксид, производные акриловой кислоты (карбополы), многоатомные спирты (глицерин, пропиленгликоль, изопропанол), амины (диэтиламин, этаноламин, гидроксипирролидин и др.), гидрофильные гели модифицированного крахмала, желатина и целлюлозы [7, 8]. В последние годы большой интерес вызывает использование в качестве переносчиков активной субстанции липидных микросфер и трансдермальных патчей, содержащих микроиглы [9, 10].

Тем не менее в медицинской литературе обсуждается достаточно низкая биодоступность активного вещества при использовании ЛФН [6–8]. Например, X. Hui et al. (1998) [11] провели оценку проникновения диклофенака через кожу при нанесении ЛФН, содержащей 15 мг действующего вещества в 1 мл мази. Препарат наносился на кожу коленного сустава (площадь 20 см<sup>2</sup>) здоровых добровольцев и оставался на коже в течение 10 ч. В итоге суммарно в плазму крови в среднем попало лишь 6,6% от общего количества препарата, содержащегося в использованной ЛФН.

Весьма интересно сравнение концентрации действующего вещества в плазме крови после использования ЛФН и перорального приема НПВП. Для изучения этого вопроса была проведена серия клинических исследований. Так, J. Kienzler et al. (2010) [12] сравнили системную биодоступность диклофенака при использовании стандартного 1% геля и при пероральном приеме этого препарата. Участниками исследования стали 40 здоровых добровольцев, которые в течение 3 дней наносили гель на область коленного сустава по 4 г 4 р./день (суммарно 16 г) и на кисти рук по 2 г 4 р./день (суммарно 28 г) или принимали диклофенак перорально по 50 мг 3 р./день. Согласно полученным данным средняя концентрация диклофенака в плазме крови после нанесения геля была в 17 раз, а максимальная концентрация ( $C_{\max}$ ) диклофенака в плазме крови — в 150 раз меньше, чем при пероральном приеме. В исследовании M. Brunner et al. (2011) [13] проводилось сравнение  $C_{\max}$  диклофенака в плазме крови при использовании ЛФН и при пероральном приеме у 12 здоровых добровольцев. Через 3 дня терапии  $C_{\max}$  диклофенака в плазме крови составила в среднем 4,89 и 1240 мг/мл при использовании ЛФН и пероральном приеме соответственно, т. е.  $C_{\max}$  диклофенака в плазме крови после перорального приема была в 250 раз выше. Показательны данные F. Erdogan et al. (2006) [14], которые оценили концентрацию нимесулида в плазме и синовиальной жидкости коленного сустава у 34 больных, получавших в течение 4–7 дней этот препарат накожно в виде 1% геля или перорально 200 мг/сут. Концентрации нимесулида в синовиальной жидкости и плазме крови составили  $9,7 \pm 8,6$ ,  $11,8 \pm 3,0$  и  $1958,8 \pm 397,5$ ,  $3631,9 \pm 799,3$  нг/мл при топическом и пероральном применении соответственно. Аналогичные данные были представлены для ибупрофена: при его пероральном приеме концентрация в плазме была в 300 раз выше, чем при использовании ЛФН; пиковая концентрация при локальном нанесении достигала лишь 2–8% концентрации, достигнутой после приема препарата внутрь [15].

Однако концентрация препарата в тканях непосредственно в области нанесения ЛФН может быть выше, чем при пероральном приеме. Это демонстрирует работа

S. Miyatake et al. (2009) [16], которые определили количество диклофенака в мышцах удаленного коленного сустава (операция эндопротезирования) у 14 больных ОА, которые за 12 ч до операции использовали ЛФН с диклофенаком или пероральный диклофенак 37,5 мг. У лиц, применявших ЛФН, концентрация препарата составила в среднем 9,29 нг/мл, у пациентов, принимавших диклофенак перорально, данный показатель составил лишь 0,66 нг/мл ( $p=0,0196$ ). В приведенном выше исследовании M. Brunner et al. (2011) [13] было показано, что проникновение НПВП в жировую ткань и скелетные мышцы после локального нанесения было в среднем на 324 и 209% выше, чем при пероральном приеме.

Важные данные по этому вопросу были получены в работе M. Dominikus et al. [17]. Авторы сравнили концентрации ибупрофена в различных тканях организма после 3 дней нанесения ЛФН с ибупрофеном (3 р./сут) на кожу в области коленного сустава или перорального приема ибупрофена в дозе 1200 мг/сут. Было показано, что концентрация действующего вещества в синовиальной жидкости в области нанесения ЛФН была сопоставима с таковой при пероральном приеме:  $1,3 \pm 1,1$  и  $2,2 \pm 1,9$  мкг/мл соответственно ( $p=0,2125$ ). При этом концентрация ибупрофена в мышцах после местного использования была сопоставима с концентрацией ибупрофена в мышцах, которая достигалась при пероральном приеме:  $8,4 \pm 8,9$  и  $5,3 \pm 3,7$  мкг/г соответственно ( $p=0,4680$ ). На основании полученных данных авторы сделали вывод, что при топическом применении ЛФН с ибупрофеном в месте нанесения препарата достигались тканевые концентрации ибупрофена, сопоставимые с концентрациями, которые регистрировали при пероральном приеме.

Повысить проницаемость кожи позволяет включение в состав ЛФН субстанций, оказывающих местно-раздражающее действие и усиливающих локальный кровоток, таких как этиловый спирт, ментол, камфора, эфирные масла, капсаицин [8]. Так, M. Brunner et al. (2005) [16] сравнили пенетрацию в ткани диклофенака в виде особой трансдермальной системы в комбинации с ментолом или эвкалиптовым маслом и обычного коммерческого препарата, содержащего диклофенак, у 20 здоровых добровольцев. Было показано, что новая трансдермальная система, включающая вещества, повышающие проницаемость кожи, обеспечивала 3–5-кратное увеличение концентрации диклофенака в плазме крови в сравнении с применением обычного геля.

Следует отметить, что при заболеваниях и патологических состояниях, которые являются показанием к применению ЛФН, основные источники боли располагаются достаточно поверхностно и вполне доступны для активной субстанции. При спортивных и бытовых травмах, а также при острой боли в спине это локальные участки повреждения мышечной ткани и связок; при ОА коленного сустава — воспаление в области энтезисов сухожилий и синовиальных сумок [19–21]. Необходимо также отметить, что синовиальная оболочка коленного сустава окружена жировой тканью, что повышает вероятность диффузии НПВП из ЛФН, обладающих липотропными свойствами, в полость сустава [13, 16]. Высока вероятность проникновения активной субстанции ЛФН в мелкие суставы, например кистей или стоп.

Имеются серьезные доказательства эффективности ЛФН при скелетно-мышечных заболеваниях, полученные

в ходе хорошо организованных двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [21]. Так, ЛФН зарекомендовали себя как действенное и безопасное средство при ОА коленного сустава. В 2018 г. С. Zeng et al. [22] представили метаанализ 36 РКИ ( $n=7090$ ), в которых сравнивался терапевтический потенциал ЛФН и плацебо, и 7 наблюдательных исследований, в которых оценивалось действие ЛФН ( $n=218\ 074$ ). В большинстве РКИ ЛФН использовались при ОА коленного сустава ( $n=26$ ). Еще в 7 работах эффект данных препаратов оценивался при множественной локализации поражения, в двух — при ОА коленного и тазобедренного суставов, в одной — при ОА коленного сустава и кистей. Согласно полученным данным активная терапия достоверно превосходила плацебо: величина снижения боли составила  $-0,30$  (95% доверительный интервал [95% ДИ] от  $-0,40$  до  $-0,20$ ), величина улучшения функции сустава составила  $-0,35$ , (95% ДИ от  $-0,45$  до  $-0,24$ ).

Эти данные подтверждаются метаанализом, выполненным Кохрейновским обществом в 2017 г. [23]. Данная работа включала 39 РКИ ( $n=10631$ ), в которых локальные средства использовались при различных заболеваниях и патологических состояниях, сопровождавшихся скелетно-мышечной болью. В числе прочих был проведен анализ длительного — от 6 до 12 нед. — применения ЛФН при ОА (13 РКИ,  $n=5648$ ). Улучшение на 50% и более от исходного уровня в среднем было отмечено у 43–63% больных, получавших ЛФН (в зависимости от различных НПВП, входящих в состав ЛФН), и 23–50% больных, получавших плацебо. Индекс NNT (number need to treat — число больных, которых надо пролечить для получения заданного отличия от плацебо), который характеризует относительную эффективность активной терапии, составлял от 5,0 до 9,8.

Другой областью активного применения ЛФН является лечение острой скелетно-мышечной боли, вызванной различными травмами, такими как растяжение связок, чрезмерное мышечное напряжение или острое воспаление вследствие повреждения элементов опорно-двигательного аппарата [24]. В 2015 г. Кохрейновское общество представило метаанализ 61 РКИ, в которых изучалась эффективность ЛФН при данной патологии. Суммарно 5311 пациентов получали ЛФН, 3470 — плацебо. Согласно полученным результатам ЛФН существенно превосходили плацебо по достижению 50% улучшения. Индекс NNT был различным для отдельных представителей группы НПВП и варьировал от 1,8 (95% ДИ от 1,5 до 2,1) до 3,9 (95% ДИ от 2,7 до 6,7) [25].

Имеются единичные исследования, выполненные зарубежными учеными, в которых изучалась эффективность ЛФН при острой неспецифической боли в спине [26, 27].

Основным достоинством ЛФН, как уже было отмечено, является низкий риск развития системных «класс-специфических» НР со стороны ЖКТ, ССС и почек. Совсем недавно были представлены результаты метаанализа 19 РКИ, в которых оценивалась безопасность ЛФН. Показано, что риск развития каких-либо НР и отмены терапии при использовании этих препаратов достоверно выше в сравнении с плацебо: отношение шансов (ОШ) равнялось 1,16 (95% ДИ от 1,04 до 1,29) и 1,49 (95% ДИ от 1,15 до 1,92) соответственно. Однако подавляющее большинство НР было представлено местными реакциями со стороны кожи и подкожной клетчатки: ОШ 1,12 (95% ДИ от 0,93 до 1,34). При этом частота НР со стороны ЖКТ и ССС на фоне приема ЛФН и плацебо не различалась: ОШ 0,96 (95% ДИ от 0,73 до 1,27) и ОШ 1,21 (95% ДИ от 0,72 до 2,03) соответствен-

но. Частота серьезных НР на фоне использования ЛФН оказалась даже ниже, чем при использовании плацебо, и составила 0,79 (95% ДИ от 0,37 до 1,71) [28].

Одним из наиболее популярных НПВП является ибупрофен — препарат, зарекомендовавший себя как эффективный и достаточно безопасный анальгетик. Хорошая переносимость ибупрофена позволяет использовать его в качестве безрецептурного обезболивающего средства. На основе ибупрофена создано большое число ЛФН, которые уже более четверти века активно используются в клинической практике [15, 29].

Опыт клинических исследований демонстрирует хороший лечебный потенциал ЛФН, содержащих ибупрофен в качестве активного компонента. Так, в упомянутом выше метаанализе С. Zeng et al. (2018) [22] при использовании ЛФН с ибупрофеном при ОА коленного сустава размер эффекта составил -0,68 (95% ДИ от -0,98 до -0,38) относительно купирования боли и -0,74 (95% ДИ от -1,12 до -0,36) относительно улучшения функции сустава соответственно по сравнению с плацебо. Эти значения ставят ЛФН, содержащие ибупрофен, в число наиболее эффективных средств данной группы. По результатам метаанализа Кохрейновского общества, индекс NNT при достижении существенного улучшения или полного купирования боли при использовании ЛФН, содержащих ибупрофен, составляет 3,9 (95% ДИ от 2,7 до 6,7) [23].

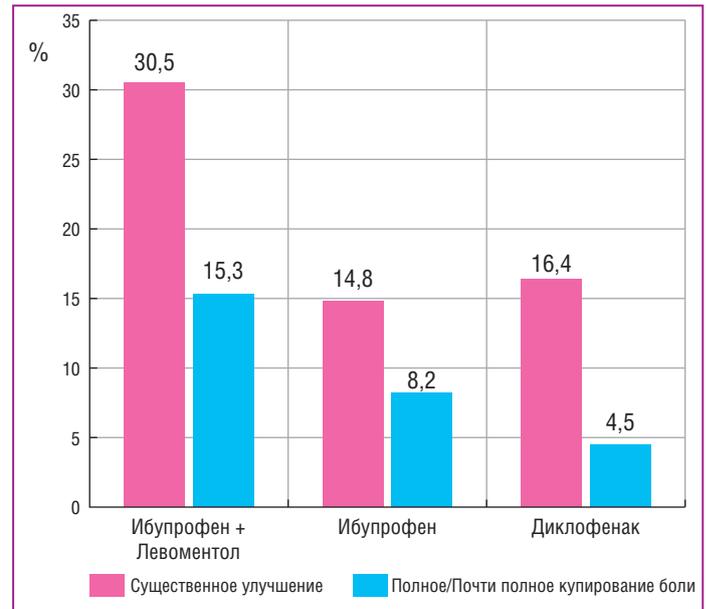
## ЛЕВОМЕНТОЛ — КОМПОНЕНТ, ПОВЫШАЮЩИЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛФН

Хотя ибупрофен сам по себе является достаточно действенным компонентом ЛФН, тем не менее его сочетание с другими биологически активными субстанциями может повысить эффективность препарата. В этом плане большой интерес представляет гель для наружного применения, содержащий комбинацию ибупрофена и левоментола (препарат **Дип Рилиф**) [30].

Левоментол представляет собой синтетический левовращающий стереоизомер ментола, или (2S)-(2-пропил)-(5R)-метил-(1R)-циклогексанола, — компонента мятного эфирного масла. Левоментол имеет множество биологических эффектов. Он является активатором холодовых кожных рецепторов — катионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом меластатинового подсемейства 8 (Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M Member 8), поэтому при нанесении на кожу и слизистые вызывает ощущение холода и усиливает микроциркуляцию. Левоментол после локального нанесения оказывает быстрое анальгетическое действие, связываясь с κ-опиоидными рецепторами, блокируя потенциал-зависимые натриевые каналы и рецепторы ГАМКА (γ-аминомасляной кислоты). Кроме того, он имеет определенные антимикробные свойства [31].

Как было отмечено выше, использование левоментола позволяет увеличить проницаемость кожи и повысить биодоступность ибупрофена [8]. При этом собственные обезболивающие свойства левоментола повышают общий анальгетический потенциал комбинированного препарата.

Существуют работы, демонстрирующие преимущество ЛФН, содержащих комбинацию ибупрофена и левоментола, в сравнении с препаратами, содержащими только ибупрофен. В 2019 г. А. Wade et al. [32] опубликовали данные РКИ, в котором сравнивалась эффективность геля, содержащего



**Рис. 1.** Доля (%) пациентов, у которых достигалось существенное улучшение через 2 ч после локального нанесения геля, содержащего комбинацию ибупрофена и левоментола, геля, содержащего только ибупрофен, или геля, содержащего только диклофенак

комбинацию ибупрофена (5%) и левоментола (3%), и гелей, содержащих только ибупрофен или только диклофенак (1,6%), при лечении 182 пациентов с острой спортивной травмой. Комбинированный препарат оказался более эффективным, чем монопрепараты сравнения. В среднем выраженность боли (по 11-балльной числовой рейтинговой шкале) через 2 ч после применения ЛФН, содержащей комбинацию ибупрофена и левоментола, ЛФН, содержащей только ибупрофен, или ЛФН, содержащей только диклофенак, снизилась на 3,373, 2,705 и 2,705 пунктов соответственно по сравнению с исходной. Число больных со значительным улучшением также было выше при использовании комбинированного препарата (рис. 1).

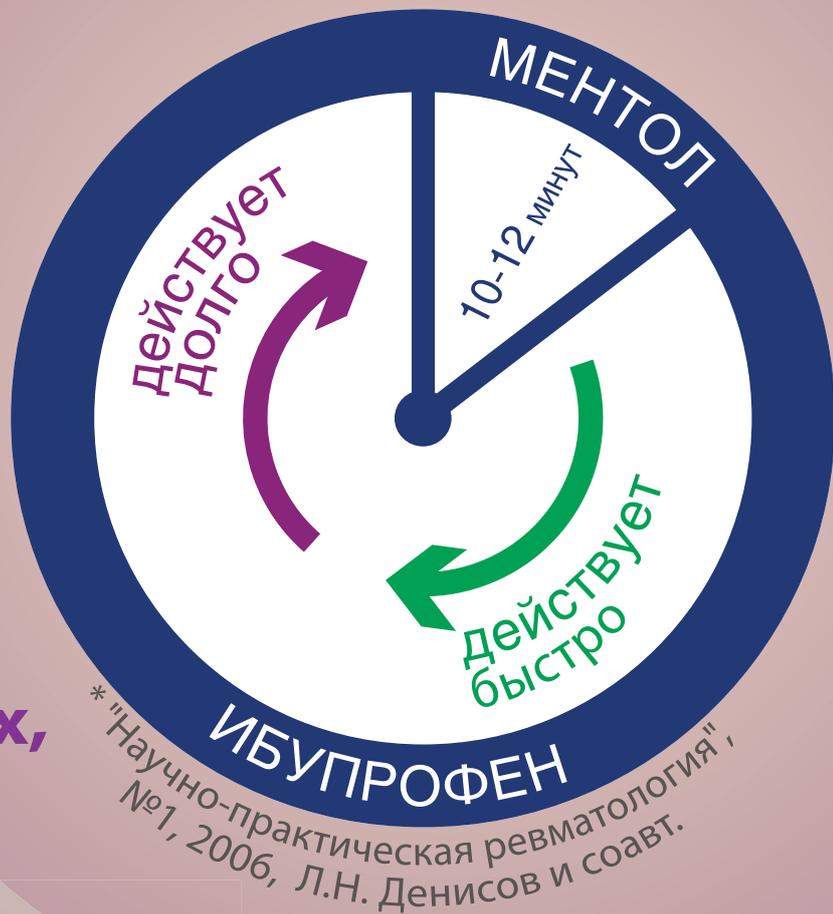
ЛФН на основе комбинации ибупрофена и левоментола хорошо известна в нашей стране и активно используется в клинической практике. Так, О.В. Воробьева и А.С. Лысенко (2018) [33] показали благоприятный эффект применения комбинированного геля ибупрофена и левоментола у 20 пациентов с острой болью в области плеча и шеи. На фоне использования этого средства в течение первых 7–10 дней боль была полностью купирована у 80% пациентов.

В работе Л.Н. Денисова и соавт. (2006) [34] было показано преимущество геля, содержащего ибупрофен и левоментол, в сравнении с ЛФН, содержащей только ибупрофен. Эти препараты использовались 3 р./день на протяжении 2 нед. у 98 больных с ревматоидным артритом и поражением коленного сустава. Анальгетический эффект оказался более выражен у пациентов, получавших комбинацию ибупрофена и левоментола, чем у больных, получавших только ибупрофен. Хорошую и очень хорошую оценку результатам лечения дали 69,6% пациентов, получавших исследуемый препарат, и 44,8% пациентов, применявших препарат сравнения. Было отмечено, что комбинированный препарат начинал действовать статистически значимо ( $p < 0,05$ ) раньше, чем монокомпонентный: в среднем через 11,7 мин против 33,96 мин.

# Боли?

Ментолатум  
**ДИП РИЛИФ** ГЕЛЬ

Помощь  
при боли в мышцах,  
суставах, спине!



РЕКЛАМА

ментол + ибупрофен

**ДЕЙСТВУЕТ БЫСТРО.\* ДЕЙСТВУЕТ ДОЛГО.\***

DMR.DR.19.10.01 РУ П №013180/01

Информация для специалистов здравоохранения

Больше информации на сайте [deeprelief.ru](http://deeprelief.ru)

За дополнительной информацией обращайтесь по телефону: +7(495) 981 53 54, [www.delta-medical.ru](http://www.delta-medical.ru)

 Delta Medical

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ  
К ПРИМЕНЕНИЮ. ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ  
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Н.А. Шостак и соавт. (2006) [35] сравнили действие геля, содержащего ибупрофен и левоментол, и геля, содержащего только ибупрофен, у 58 больных с острой/подострой болью в шейном, грудном или поясничном отделе спины. Через 2 нед. снижение интенсивности болевых ощущений на фоне использования первого средства оказалось более выраженным, чем при применении контрольного препарата: в среднем (по 100 мм визуальной аналоговой шкале) с 56,5 до 17,3 мм и с 60,1 до 27,7 мм соответственно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ЛФН является важным компонентом лечения острой и хронической скелетно-мышечной боли. Основным преимуществом этих фармакологических средств следует считать безопасность, что определяется низким уровнем проникновения активной субстанции в системный кровоток. Поэтому ЛФН рекомендуются пациентам с выраженной коморбидной патологией, когда использование пероральных, инъекционных или ректальных форм НПВП невозможно из-за высокого риска системных НР. Эффективность и хорошая переносимость ЛФН доказаны при ОА и травмах мягких тканей в ходе серии хорошо организованных контролируемых исследований. Гель, содержащий комбинацию ибупрофена и левоментола, обладает хорошим анальгетическим и противовоспалительным потенциалом и может широко использоваться при скелетно-мышечной боли различного происхождения.

## Литература

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Russian clinical recommendations. Rheumatology. Ed. E.L. Nasonova. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).]
2. Day R.O., Graham G.G. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *BMJ*. 2013;346:f3195. DOI: 10.1136/bmj.f3195.
3. Ali A., Arif A.W., Bhan C. et al. Managing Chronic Pain in the Elderly: An Overview of the Recent Therapeutic Advancements. *Cureus*. 2018;10(9):e3293. DOI: 10.7759/cureus.3293.
4. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56:1-29. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical recommendations. Scientific and practical rheumatology. 2018;56:1-29. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29> (in Russ.).]
5. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E. et al. OARSJ guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Jul 3. pii: S1063-4584(19)31116-1. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011. [Epub ahead of print]
6. Rannou F., Pelletier J.P., Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4 Suppl):S18-21. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.007.
7. Irvine J., Afrose A., Islam N. Formulation and delivery strategies of ibuprofen: challenges and opportunities. *Drug Dev Ind Pharm*. 2018;44(2):173-183. DOI: 10.1080/03639045.2017.1391838.
8. Barkin R.L. Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: The Importance of Drug, Delivery, and Therapeutic Outcome. *Am J Ther*. 2015;22(5):388-407. DOI: 10.1097/MJT.0b013e3182459abd.
9. Singh M.R., Pradhan K., Singh D. Lipid matrix systems with emphasis on lipid microspheres: potent carriers for transcutaneous delivery of bioactives. *Curr Drug Deliv*. 2012;9(3):243-254.
10. Yu J., Zhang Y., Kahkoska A.R., Gu Z. Bioresponsive transcutaneous patches. *Curr Opin Biotechnol*. 2017;48:28-32. DOI: 10.1016/j.copbio.2017.03.001.
11. Hui X., Hewitt P.G., Poblete N. et al. In vivo bioavailability and metabolism of topical diclofenac lotion in human volunteers. *Pharm Res*. 1998;15:1589-1595.
12. Kienzler J.L., Gold M., Nolleaux F. Systemic bioavailability of topical diclofenac sodium gel 1% versus oral diclofenac sodium in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(1):50-61. DOI: 10.1177/0091270009336234.
13. Brunner M., Davies D., Martin W. et al. A new topical formulation enhances relative diclofenac bioavailability in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(6):852-859. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.03914.x.
14. Erdogan F., Ergün H., Gökay N.S. et al. The diffusion of nimesulide gel into synovial fluid: a comparison between administration routes. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2006;44(6):270-275.
15. Manoukian M.A., Migdal C.W., Tembhekar A.R. et al. Topical Administration of Ibuprofen for Injured Athletes: Considerations, Formulations, and Comparison to Oral Delivery. *Sports Med Open*. 2017 Oct 5;3(1):36. DOI: 10.1186/s40798-017-0103-2.
16. Miyatake S., Ichiyama H., Kondo E., Yasuda K. Randomized clinical comparisons of diclofenac concentration in the soft tissues and blood plasma between topical and oral applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(1):125-129. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2008.03333.x.
17. Dominkus M., Nicolakis M., Kotz R. et al. Comparison of tissue and plasma levels of ibuprofen after oral and topical administration. *Arzneimittelforschung*. 1996;46(12):1138-1143.
18. Brunner M., Dehghanyar P., Seigfried B. et al. Favourable dermal penetration of diclofenac after administration to the skin using a novel spray gel formulation. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60(5):573-577.
19. Hong E., Kraft M.C. Evaluating anterior knee pain. *Med Clin North Am*. 2014;98(4):697-717. DOI: 10.1016/j.mcna.2014.03.001.
20. Toktas H., Dundar U., Adar S. et al. Ultrasonographic assessment of pes anserinus tendon and pes anserinus tendinitis bursitis syndrome in patients with knee osteoarthritis. *Mod Rheumatol*. 2015;25(1):128-133. DOI: 10.3109/14397595.2014.931909.
21. Meng Z., Huang R. Topical Treatment of Degenerative Knee Osteoarthritis. *Am J Med Sci*. 2018;355(1):6-12. DOI: 10.1016/j.amjms.2017.06.006.
22. Zeng C., Wei J., Persson M. et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med*. 2018;52(10):642-650. DOI: 10.1136/bjsports-2017-098043.
23. Derry S., Wiffen P.J., Kalso E.A. et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults — an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 2;5:CD008609. DOI: 10.1002/14651858.CD008609.pub2.
24. Vuurberg G., Kerkhoffs G.M. Topical NSAIDs significantly reduces pain in adults with acute musculoskeletal injuries. *Evid Based Med*. 2016;21(5):187-188. DOI: 10.1136/ebmed-2016-110406.
25. Derry S., Moore R.A., Gaskell H. et al. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(6):CD007402. DOI: 10.1002/14651858.CD007402.pub3.
26. Serinken M., Eken C., Tunay K., Golcuk Y. Ketoprofen gel improves low back pain in addition to IV dexketoprofen: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Emerg Med*. 2016;34(8):1458-1461. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.04.028.
27. Waiakul S., Danputipong P., Sapat K. Topical analgesics, indomethacin plaster and diclofenac emulgel for low back pain: a parallel study. *J Med Assoc Thai*. 1996;79(8):486-490.
28. Honvo G., Leclercq V., Geerinck A. et al. Safety of Topical Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl 1):45-64. DOI: 10.1007/s40266-019-00661-0.
29. Patel A., Bell M., O'Connor C. et al. Delivery of ibuprofen to the skin. *Int J Pharm*. 2013;457(1):9-13. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.09.019.
30. Камчатнов П.Р., Евзельман М.А., Чугунов А.В. Препараты для локального трансдермального применения при лечении пациентов с дорсалгией. Медицинский совет. 2017;17:44-48. [Kamchatnov P.R., Evzelman M.A., Chugunov A.V. Preparations for local transdermal use in the treatment of patients with dorsalgia. Medical advice. 2017;17:44-48 (in Russ.).]
31. Kamatou G.P., Vermaak I., Viljoen A.M., Lawrence B.M. Menthol: a simple monoterpene with remarkable biological properties. *Phytochemistry*. 2013;96:15-25. DOI: 10.1016/j.phytochem.2013.08.005.
32. Wade A.G., Crawford G.M., Young D. et al. Comparison of diclofenac gel, ibuprofen gel, and ibuprofen gel with levomenthol for the topical treatment of pain associated with musculoskeletal injuries. *J Int Med Res*. 2019 Jul 29;300060519859146. DOI: 10.1177/0300060519859146. [Epub ahead of print]
33. Воробьева О.В., Лысенко А.С. Комбинированный гель, содержащий ибупрофен и левоментол, в терапии острой боли в шее/плечевом поясе, вызванной болезненным мышечным спазмом. Лечащий врач. 2018;10:39. [Vorobyeva O.V., Lysenko A.S. Combination gel containing ibuprofen and levomenthol in the treatment of acute neck/shoulder pain caused by painful muscle spasm. *Therapist*. 2018;10:39 (in Russ.).]
34. Денисов Л.Н., Прозоровская З.А., Иванова О.Н., Сорочкая В.Н. Повышает ли комбинация нестероидных противовоспалительных препаратов и ментола эффективность локальной терапии? Научно-практическая ревматология. 2006;1:34-36. [Denisov L.N., Prozorovskaya Z.A., Ivanova O.N., Sorotskaya V.N. Does the combination of non-steroidal anti-inflammatory drugs and menthol increase the effectiveness of local therapy? *Scientific and practical rheumatology*. 2006;1:34-36 (in Russ.).]
35. Шостак Н.А., Шеметов Д.А., Клименко А.А. и др. Боль в спине — оптимизация локальной терапии с использованием геля двойного действия Дип Рилиф. Научно-практическая ревматология. 2006;3:47-50. [Shostak N.A., Shemetov D.A., Klimentko A.A. et al. Pain in the back — optimization of local therapy using the double-acting Deep Reelif gel. *Scientific and practical rheumatology*. 2006;3:47-50 (in Russ.).]

# Результаты переключения на различные таргетные препараты пациентов с ревматоидным артритом после отмены этанерцепта

Е.Н. Кольцова<sup>1,2</sup>, профессор Г.В. Лукина<sup>2</sup>, к.м.н. Е.И. Шмидт<sup>3</sup>, к.м.н. К.А. Лыткина<sup>4</sup>, профессор Е.В. Жилыев<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

<sup>3</sup>ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>4</sup>ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ», Москва

<sup>5</sup>АО «ЕМЦ», Москва

<sup>6</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценка эффективности переключения на другие селективные иммуносупрессоры у пациентов с ревматоидным артритом (РА), получавших этанерцепт.

**Материал и методы:** в анализ включили пациентов с РА из Московского единого регистра артритов (МЕРА), которые соответствовали критериям EULAR (1987) или ACR и EULAR (2010) и получали таргетную терапию. Пациенты находились на лечении этанерцептом и прекратили его по любым причинам, а затем переключились на другой таргетный препарат. Переключение считали успешным, если применение второго препарата длилось не менее 6 мес. и была достигнута ремиссия или низкая активность заболевания (DAS28(COЭ) < 3,2).

**Результаты исследования:** 195 из 757 пациентов принимали этанерцепт. Среди 33 пациентов, которые с этанерцепта были переведены на другой таргетный препарат, 4 пациента произвели смену терапии 2 раза. 16 пациентов были переведены на другой ингибитор фактора некроза опухоли (иФНО), еще 16 — на генно-инженерные биологические препараты других классов и 5 — на синтетический таргетный препарат (тофациитиниб). 27 пациентов были женщины, средний возраст всех пациентов составил 53,4±13,7 года, средняя продолжительность лечения этанерцептом — 732±571 день.

**Причинами прекращения приема этанерцепта были:** нежелательные явления (10,5%), неэффективность терапии (60,5%), другие причины (29%). Уровень DAS28(COЭ) снижался после переключения более значимо в группе неэффективности этанерцепта, чем в группе с нежелательными явлениями.

Среди пациентов, которые были переведены с этанерцепта не на иФНО, вероятность успеха была выше ( $p=0,001$ ). Ремиссия по DAS28(COЭ) была достигнута у 6 из 21 пациента. Среди пациентов, которые были переведены на иФНО, ремиссия не наблюдалась.

**Вывод:** результаты исследования дают основания предпочесть переход на препараты других классов в случае отмены этанерцепта по любой причине.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, этанерцепт, энбрел, иФНО, генно-инженерные биологические препараты, таргетные иммуносупрессоры, таргетные препараты, переключение препаратов, смена терапии, Московский единый регистр артритов, МЕРА, ремиссия.

**Для цитирования:** Кольцова Е.Н., Лукина Г.В., Шмидт Е.И. и др. Результаты переключения на различные таргетные препараты пациентов с ревматоидным артритом после отмены этанерцепта. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;11(II):81–84.

## ABSTRACT

**Results of different targeted drugs switching in patients with rheumatoid arthritis after etanercept discontinuation**

E.N. Koltsova<sup>1,2</sup>, G.V. Lukina<sup>2</sup>, E.I. Shmidt<sup>3</sup>, K.A. Lytkina<sup>4</sup>, E.V. Zhilyaev<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Health Care Organization and Medical Management, Moscow

<sup>2</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center

<sup>3</sup>First City Hospital named after N.I. Pirogov, Moscow

<sup>4</sup>City Clinical Hospital No 4, Moscow

<sup>5</sup>EMC, Moscow

<sup>6</sup>Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

**Aim:** to evaluate the switching effectiveness to other selective immunosuppressive agents in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept.

**Patients and Methods:** the analysis included patients with rheumatoid arthritis from the Moscow Unified Register of Arthritis (MURA) who met the criteria of EULAR (1987) or ACR / EULAR (2010) and received targeted therapy. Patients were treated with etanercept and canceled it for any reason, and then switched to another targeted drug. The replacement is considered successful if the second drug use is at least 6 months and it achieved remission or low disease activity (DAS28 (ESR) < 3.2).

**Results:** 195 of 757 patients took etanercept. Among 33 patients who switched to another targeted drug, 4 patients had 2 switchings after etanercept cancelation. 16 patients switched to another tumor necrosis factor inhibitor (TNFi). Another 16 patients switched to genetically engineered biological agents (GEBD) of other classes, and 5 — to the synthetic targeted agent (tofacitinib).

27 patients were women, the average age was 53.4±13.7 years, the average duration of etanercept treatment was 732±571 days.

*Etanercept cancelation reasons were the following: adverse events (10.5%), ineffective therapy (60.5%) and other causes (29%). After switching, DAS-28 level decreased more significantly in the etanercept ineffectiveness group than in the adverse events group.*

*The success probability was higher ( $p = 0.001$ ) among patients who switched etanercept to non-TNF. DAS-28 remission was achieved in 6 of 21 patients. Also, remission was not observed among the patients who were switched to TNFi.*

**Conclusion:** *the study results permit to prefer the switching to drugs of other classes in the case of etanercept cancellation for any reason.*

**Keywords:** *rheumatoid arthritis, etanercept, Enbrel, TNFi, genetically engineered biological drugs, targeted immunosuppressive agents, targeted drugs, drug switching, therapy change, Moscow Unified Register of Arthritis (MURA), remission.*

**For citation:** *Koltsova E.N., Lukina G.V., Shmidt E.I. et al. Results of different targeted drugs switching in patients with rheumatoid arthritis after etanercept discontinuation. RMJ. Medical Review. 2019;11(II):81–84.*

## ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки и прогрессирующей деструкцией хрящевой и костной ткани [1].

Лечение РА включает в себя, главным образом, базисные противовоспалительные препараты (БПВП), которые подразделяют на обычные синтетические базисные противовоспалительные препараты (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин и гидроксихлорохин) и таргетные базисные противовоспалительные препараты (тБПВП) (генно-инженерные биологические препараты — ГИБП и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты — тсБПВП).

В соответствии с действующими европейскими и российскими клиническими рекомендациями по ведению пациентов с РА лечение начинается с назначения метотрексата или его комбинации с другими БПВП. В случае невозможности достижения целевой активности заболевания (т. е. низкой активности или ремиссии) на фоне обычной базисной терапии к лечению добавляют тБПВП [2]. Данные рандомизированных и наблюдательных исследований показывают, что лишь около 40% пациентов достигают целевой активности заболевания на фоне применения первого таргетного препарата [3]. Остальные больные в соответствии с действующими рекомендациями должны быть переключены на лечение другим тБПВП.

Ингибиторы фактора некроза опухоли- $\alpha$  (иФНО) остаются самым многочисленным и самым широко используемым классом ГИБП. Это во многом объясняется тем, что иФНО стали первыми таргетными средствами лечения РА. Несмотря на то, что современные отечественные и международные рекомендации не определяют выбор первого таргетного препарата у пациента, не ответившего на лечение БПВП, в реальной практике ревматологи в качестве первого препарата чаще назначают иФНО. Однако нет единого мнения о том, должны ли пациенты в случае прекращения лечения одним из иФНО переходить на другой препарат того же класса или же следует выбирать таргетный препарат с другим механизмом действия.

**Целью** данного исследования явилась оценка результатов переключения на другие таргетные препараты у пациентов с РА, получавших этанерцепт (ЭТА).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для анализа взяты данные из Московского единого регистра артритов (МЕРА), в который с 2011 г. включаются пациенты, соответствующие критериям РА Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) 1991 г. или ACR и Европейской лиги против ревма-

тизма (European League Against Rheumatism, EULAR) 2010 г. и получающие таргетные препараты.

Критериями включения в настоящий анализ были:

- 1) эпизод лечения ЭТА, завершённый по любой причине;
- 2) завершённый визит в рамках регистра на фоне терапии ЭТА не ранее 6 мес. с момента ее начала;
- 3) лечение другим тБПВП после завершения терапии ЭТА;
- 4) завершённый визит в рамках регистра на фоне терапии другим тБПВП (после отмены ЭТА) не ранее 6 мес. с момента ее начала.

Переключение считали успешным, если лечение новым препаратом продолжалось не менее 6 мес. и была достигнута ремиссия или низкая активность — DAS28(COЭ) <3,2 (Disease Activity Score для 28 суставов (DAS28) — основной клинико-лабораторный показатель активности заболевания). Достижение ремиссии оценивалось также при DAS28(COЭ) <2,6.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На момент сбора данных в МЕРА было зарегистрировано 757 пациентов с РА. Из них ЭТА получали 195 человек. Критериям включения соответствовали 33 пациента, у которых было проанализировано 37 случаев переключения с ЭТА. У 4 пациентов произошло 2 смены таргетного препарата после отмены ЭТА.

Общая характеристика включенных в анализ пациентов приведена в таблице 1.

Среди пациентов, включенных в исследование, 27 человек (81,8%) были женщины, средний возраст —  $53,4 \pm 13,7$  года, средняя длительность удержания на ЭТА составила  $732 \pm 531$  день.

**Таблица 1.** Характеристика когорты пациентов

Показатель	Значение	
Возраст, лет (M $\pm$ SD)	53,4 $\pm$ 13,7	
Длительность заболевания, лет (M $\pm$ SD)	15,2 $\pm$ 9,6	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,3 $\pm$ 5,6	
DAS28(COЭ) на момент последнего визита (M $\pm$ SD)	3,9 $\pm$ 1,5	
Мужчины (%)	6 (15,4%)	
Серопозитивные (%)	31 (79,5%)	
Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду	Позитивный	17 (43,6%)
	Негативный	5 (12,8%)
	Неизвестен	17 (43,6%)
Статус курения	Курили ранее	9 (23,7%)
	Курят	6 (15,8%)
	Не курят	23 (60,5%)



Рис. 1. Причины прекращения применения этанерцепта

Причинами переключения были: нежелательные явления — 4 эпизода (10,5%), неэффективность ЭТА — 23 эпизода (60,5%) и события, не связанные с препаратом (завершение клинического исследования, проведение плановых операций и др.), — 11 эпизодов (29,0%) (рис. 1). У пациентов, у которых ЭТА был отменен из-за нежелательных явлений, среднее время его применения было короче и составило  $53 \pm 39$  дней (минимально — 17 дней, максимально — 104 дня). Средняя продолжительность эпизодов лечения, завершенных по причине неэффективности, составила  $873 \pm 540$  дней, по другим причинам —  $671 \pm 576$  дней.

Число переключений на другой иФНО — 16 (на адалимумаб — 10, на инфликсимаб — 4, на цертолизумаба пэгол — 2), на ГИБП с другим механизмом действия — 16 (на

абатацепт — 8, на ритуксимаб — 5, на тоцилизумаб — 3, на тсБПВП тофацитиниб — 5).

Пациенты, у которых ЭТА отменен из-за неэффективности, несколько чаще переводились на другие классы таргетных препаратов (16 случаев — 66,7%). В группе отмены ЭТА по другим причинам переключение на другой иФНО произошло в 10 (56%) из 18 случаев ( $p=0,086$ ). Показатель активности заболевания по DAS28(COЭ) в группе пациентов с неэффективностью ЭТА после переключения на другие ГИБП снижался достоверно сильнее, чем при отмене в связи с нежелательными явлениями ( $p=0,031$ ).

Переключение пациентов с ЭТА на препараты с другим механизмом действия было достоверно успешнее. Так, только 1 (6,25%) из 16 переключений на иФНО (адалимумаб) имело положительный эффект, тогда как из 21 переключения на препараты других классов успешными были 14 (66,7%) ( $p=0,001$ ). Результаты смены терапии приведены в таблице 2.

Наиболее успешными выглядят переключения на тоцилизумаб (успешны 3 из 3 переключений) и тофацитиниб (успешны 4 из 5 переключений). Однако значимых различий в эффективности между отдельными препаратами не выявлено.

В значительной части случаев в результате переключения были достигнуты ремиссии по DAS28(COЭ) у 6 (28,6%) из 21 пациента: при переключении на ритуксимаб — у 3, на тоцилизумаб — у 2, на абатацепт — у 1. Ни у одного из пациентов, переключенных с ЭТА на другой иФНО, ремиссия не была достигнута.

Динамика различных показателей, характеризующих активность заболевания и функциональные возможности пациента, в результате переключения представлена в таблице 3. Как основной клинико-лабораторный показатель

Таблица 2. Переключение с этанерцепта на другие препараты

Класс таргетного препарата	Таргетный препарат	Пациенты, n	Успешность переключения, n (%)	Ремиссия DAS28(COЭ) <2,6, n (%)
иФНО	Адалимумаб	10	1 (10)	0
	Инфликсимаб	4	0	0
	Цертолизумаба пэгол	2	0	0
	Всего	16	1 (6,25)	0
Не иФНО	Абатацепт	8	4 (50)	1 (12,5)
	Ритуксимаб	5	3 (60)	3 (60)
	Тоцилизумаб	3	3 (100)	2 (67,7)
	Всего	16	10 (62,5)	6 (37,5)
Синтетический таргетный препарат	Тофацитиниб	5	4 (80)	0
Всего		37	15 (40,5)	6 (16,2)

Таблица 3. Динамика индексов активности заболевания и функциональной способности пациентов после переключения

Индекс	Препарат переключения	Число пациентов	Уменьшение показателя
DAS28(COЭ)	Другой иФНО	16	-0,633±1,70
	ГИБП с другим механизмом действия	16	1,19±1,21
	Тофацитиниб	5	0,462±1,17
RAPID3	Другой иФНО	16	-1,21±3,87
	ГИБП с другим механизмом действия	15	2,25±3,71
	Тофацитиниб	4	1,62±1,43
HAQ-DI	Другой иФНО	16	-0,172±0,522
	ГИБП с другим механизмом действия	15	0,292±0,389
	Тофацитиниб	4	0,094±0,387

активности заболевания DAS28(COЭ), так и индекс активности, основанный на ощущениях пациента (RAPID3), и индекс функциональной способности пациента (Health assessment questionnaire disability index, HAQ-DI) после переключения на другой иФНО имели тенденцию к возрастанию (что соответствует ухудшению состояния больного). При переключении на препараты других классов указанные показатели снижались. Различия в динамике показателей между переключением на другой иФНО и переключением на ГИБП с другим действием были статистически значимыми для всех трех индексов (DAS28(COЭ):  $p=0,001$ ; RAPID3:  $p=0,008$ ; HAQ-DI:  $p=0,008$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Тактика смены таргетных препаратов при их неэффективности или непереносимости на настоящий момент является предметом активного изучения. Наблюдательные исследования представляются наиболее удобным инструментом для такого изучения. Ввиду того что в реальной клинической практике таргетная терапия чаще всего начинается с иФНО, вопрос о том, на какой препарат в дальнейшем следует при необходимости переключаться, является весьма актуальным.

По данным некоторых исследований, отмечался положительный эффект от перехода на второй иФНО после отмены первого. Особенно это касается отмены из-за побочных эффектов и при вторичной неэффективности (потеря со временем ранее наблюдавшегося хорошего эффекта) [4–6]. Например, одно исследование показало, что 75% пациентов, которые перешли с инфликсимаба (ИНФ) на адалимумаб, достигли критериев положительного ответа ACR (соответствует клинически значимому улучшению) через 12 мес. [7]. По данным других исследований, улучшение отмечалось после перехода с иФНО на препараты других классов [8–10]. Показано, что может быть эффективным переключение с ИНФ на ЭТА в случае неэффективности ИНФ, но не наоборот [3]. Действительно, неэффективность некоторых иФНО, в основном вторичная, в значительной мере обусловлена иммуногенностью этих препаратов (образование антилекарственных антител). При этом ЭТА в силу своих структурных особенностей характеризуется наименьшей иммуногенностью и практически не демонстрирует вторичной неэффективности при РА [11]. Таким образом, можно предположить, что в отсутствие иммуногенности переключение с одного иФНО на другой целесообразно.

Результаты настоящего исследования показывают, что после терапии ЭТА переключение на другие иФНО в целом очень редко позволяло достичь целевого ответа на лечение и показатели активности заболевания и функциональной способности пациента имели тенденцию к ухудшению. В то же время переключение на таргетные препараты с другими механизмами действия привело к улучшению индексов активности и функциональной способности и достижению целевой активности заболевания в 2/3 случаев. Полученные данные дают основания считать целесообразным в случае необходимости отмены ЭТА по любой причине переключение на препарат с другим механизмом действия.

Из нашего наблюдения следует и другой важный вывод: если после неудачи с ЭТА использование других иФНО редко приводит целевому результату лечения, то назначение ЭТА в качестве первого иФНО у пациентов с РА сокращает путь к эффективной таргетной терапии. Такое сокращение представляется весьма важным для пациентов с РА, т. к. дорогостоящее и не всегда безопасное лечение без достижения поставленных целей неоправданно повышает риск, ведет к потере качества жизни, трудоспособности, а также бесполезным затратам материальных средств.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные дают основания, во-первых, делать выбор в пользу ЭТА при показаниях к иФНО, а во-вторых, переходить на препараты другого класса, если лечение ЭТА не позволяет достичь целевой активности заболевания. Сильной стороной настоящего исследования является то, что оно основывается на репрезентативной выборке (регистр МЕРА включает около 90% пациентов с РА, получающих таргетные препараты за счет бюджетных средств). Тем не менее объем выборки оказался небольшим. Из 195 пациентов, получавших ЭТА, в анализ было включено только 33. Это в значительной мере связано с хорошим удержанием на терапии ЭТА и относительно небольшим сроком работы регистра (6 лет на момент анализа данных).

На основании анализа данных МЕРА выявлено, что у пациентов, прекративших прием ЭТА по любым причинам, иФНО в качестве следующего таргетного препарата менее эффективны в сравнении с препаратами других классов.

## Литература

1. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ИМА-ПРЕСС; 2013. [Genetically engineered biological products in the treatment of rheumatoid arthritis. Ed. Acad. E.L. Nasonov. M.: IMA-PRESS; 2013 (in Russ.).]
2. Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:960–977.
3. Tak P.P. Understanding drug resistance to biologic therapy. *Rheumatology.* 2012;51:600–609.
4. Gomez-Reino J.J., Carmona L., BIOBADASER Group. The switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther.* 2006;R29–R29.
5. Hjardestem E., Østergaard M., Pødenphant J. et al. Do rheumatoid arthritis patients in clinical practice benefit from switching from infliximab to a second tumor necrosis factor alpha inhibitor? *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1184–1189.
6. Laas K., Peltomaa R., Kautiainen H., Leirisalo-Repo M. Clinical impact of switching from infliximab to etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008 Jul;27(7):927–932.
7. Nikas S.N., Voulgari P.V., Alamanos Y. et al. Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab: a comparative controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:257–260.
8. Chatzidionysiou K., van Vollenhoven R.F. Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort. *Scand J Rheumatol.* 2013;42:190–195.
9. Harrold L.R., Reed G.W., Kremer J.M. et al. The comparative effectiveness of abatacept versus anti-tumour necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients previously treated with an anti-tumour necrosis factor. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:430–436.
10. Li N., Betts K.A., Messali A.J. et al. Real-world effectiveness of biologic disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis after etanercept discontinuation in the United Kingdom, France, and Germany. *Clin Ther.* 2017;39(8):1618–1627.
11. Arstikyte I., Kaplyte G., Butrimiene I., Venalis A. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with TNF $\alpha$  blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Biomed Res Int.* 2015;2015:604872. DOI: 10.1155/2015/604872.



## ПУТЬ К УСПЕХУ В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Более 5 млн пациенто-лет\*<sup>2</sup>



Более 15 лет  
опыта клинического применения<sup>1</sup>

- Энбрел – проверенный и предсказуемый результат с надежным профилем безопасности<sup>3-19</sup>
- Энбрел – не вызывает образования нейтрализующих антител и обеспечивает долгосрочный контроль над заболеванием<sup>19-21</sup>
- Энбрел – подходит для широкого профиля пациентов<sup>19</sup>

### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Раствор для подкожного введения. Энбрел в виде готового раствора 50 мг/мл (одноразовый шприц или шприц-ручка), используется для пациентов, имеющих массу тела более 62,5 кг. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 10 мг и 25 мг во флаконе. У пациентов с массой тела менее 62,5 кг и детей следует использовать лиофилизат для приготовления раствора. Этанерцепт является конкурентным ингибитором связывания ФНО с его рецепторами на поверхности клетки и, таким образом, ингибирует биологическую активность ФНО. Показания к применению: взрослые: активный ревматоидный артрит средней и высокой степени тяжести; активный прогрессирующий псориатический артрит; тяжелый активный анкилозирующий спондилит; псориаз; дети: ювенильный идиопатический полиартрит у детей и подростков с 2-х лет, распространенный олигоартрит у детей и подростков с 2-х лет, псориатический артрит у подростков с 12 лет, артрит, ассоциированный с энтезитами, с 12 лет; псориаз у детей с 6 лет. Противопоказания: Повышенная чувствительность к этанерцепту или любому другому компоненту лекарственной формы. Сепсис или риск возникновения сепсиса. Активная инфекция, включая хронические или локализованные инфекции (в т.ч. туберкулез). Беременность и период лактации. Детский возраст до 2-х лет. Меры предосторожности: Больные должны обследоваться на наличие инфекций до начала применения Энбрела, в ходе лечения и после окончания курса терапии. Прием Энбрела следует прервать, если у пациента развивается тяжелая инфекция. До начала терапии Энбрелом все пациенты должны быть обследованы на наличие активного или латентного туберкулеза. В случае диагностики активного туберкулеза Энбрел назначаться не должен. Диагноз неактивного туберкулеза предполагает назначение стандартной противотуберкулезной терапии перед началом лечения Энбрелом. Способ применения и дозы: Энбрел вводится подкожно. При терапии взрослых с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориатическим артритом и псориазом рекомендуемая доза составляет 25 мг Энбрела дважды в неделю с интервалом 3-4 дня, альтернативная доза – 50 мг один раз в неделю. При терапии ювенильного идиопатического артрита доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела дважды в неделю с интервалом 3-4 дня (максимальная разовая доза – 25 мг), альтернативный режим дозирования 0,8 мг/кг массы тела 1 раз в неделю (максимальная разовая доза – 50 мг). Подробно по способу применения и дозированию – см. полную информацию в инструкции по применению. Побочное действие: Очень часто (≥1/10) и часто (≥1/100, < 1/10): Инфекции, включая инфекции верхних дыхательных путей, циститы, инфекции кожи. Аллергические реакции. Образование аутоантител. Зуд. Местные реакции после инъекций. Лихорадка. Частота и виды побочных реакций у детей с ювенильным идиопатическим полиартритом были похожи на те, которые наблюдались у взрослых пациентов (см. полную информацию в инструкции по применению). Срок годности: 2 года для формы выпуска – лиофилизат, 3 года для формы выпуска – готовый раствор. Не использовать по истечении срока годности. Условия хранения: Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Восстановленный раствор хранить во флаконах при температуре от 2 до 8 °С не более 6 часов. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.

Ссылки:  
1. Scott L.J. Drugs. 2014;74:1379-410. 2. Pfizer data on file. Patient years. April 2016. 3. Emery P, et al. Lancet. 2008;372:375-82. 4. Kewok J, et al. Ann Rheum Dis. 2010;69:222-5. 5. Moreland LW, et al. J Rheumatol. 2006;33:854-61. 6. Weinblatt ME, et al. Arth Care Res. 2011;63:373-82. 7. van der Heijde D, et al. Arthritis Rheum. 2007;56:3928-39. 8. Nam JL, et al. Ann Rheum Dis. 2014;73:1027-36. 9. Smolen J, et al. Lancet. 2013;381:918-29. 10. Iannone F, et al. Rheumatology. 2012;39(6):1179-84. 11. Dougados M, et al. Arth Rheum. 2014;66:2091-102. 12. Song IH, et al. Ann Rheum Dis. 2013;72:823-5. 13. Davis JC, et al. Arthritis Rheum. 2003;48:3230-6. 14. Calin A, et al. Ann Rheum Dis. 2004;63:1594-600. 15. Sterry W, et al. BMJ. 2010;340:c147. 16. Horneff G, et al. Ann Rheum Dis. 2014;73:1114-22. 17. Tzaribachev N, et al. Rheumatol Int. 2008;28:1031-4. 18. Ortonne JP, et al. Expert Rev Dermatol. 2008;3:657-65. 19. Enbrel Summary of Product Characteristics. 20. Scallon B et al. J Pharmacol Exp Ther. 2002;301:418-426. 21. Kosmac M, et al. Abstract 2598. American College of Rheumatology meeting, 9-14 Nov 2012. Washington, DC.

# Выживаемость биологической терапии у пациентов с псориатическим артритом

К.м.н. К.А. Лыткина<sup>1</sup>, д.м.н. Г.В. Лукина<sup>2</sup>, Е.Н. Кольцова<sup>3</sup>, к.м.н. Е.И. Шмидт<sup>4</sup>, профессор Е.В. Жилыев<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ», Москва

<sup>2</sup>ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

<sup>3</sup>ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», Москва

<sup>4</sup>ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>5</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** анализ длительности удержания пациентов с псориатическим артритом (ПсА) на генно-инженерных биологических препаратах (ГИБП) и поиск возможных предикторов выживаемости терапии.

**Материал и методы:** пациенты с ПсА, включенные в Московский единый регистр артритов (МЕРА), получающие ГИБП. Некорригированный анализ удержания на терапии ГИБП проводился путем оценки среднего времени лечения до прекращения по любой причине методом Каплана — Майера. Поиск независимых предикторов риска прерывания терапии осуществлялся путем прямого пошагового отбора переменных в рамках многофакторной регрессионной модели пропорциональных рисков по Коксу. Корригированное сравнение риска отмены ГИБП проведено в многофакторной регрессионной модели по Коксу с включением выявленных предикторов в качестве кофакторов. Поскольку некоторые препараты применяются для лечения ПсА только последние 2–3 года и преимущественно при недостаточной эффективности других препаратов, то дополнительно в модель введены поправки на год начала лечения и порядковый номер препарата в таргетной терапии.

**Результаты исследования:** проанализировано 236 эпизодов лечения ГИБП у 141 пациента с ПсА (мужчин 43,4%, женщин 56,7%; средний возраст 50,1±11,4 года). Проанализированные ГИБП — адалимумаб (50), голимумаб (11), инфликсимаб (51), этанерцепт (71), цертолизумаба пэгол (7), устекинумаб (55). При первичном анализе (некорригированный анализ) выживаемости генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) при ПсА лучшее удержание на ГИБТ показали этанерцепт, адалимумаб и инфликсимаб, несколько хуже — устекинумаб, голимумаб и цертолизумаба пэгол. В условиях многофакторного анализа (регрессия пропорционального риска по Коксу) выявлены независимые значимые предикторы отмены ГИБТ (кофакторы) — уровень образования, боли в пяточной области, припухлость плечевых суставов в дебюте заболевания, клиническая форма ПсА, боли в шее. При анализе с поправкой на выявленные кофакторы существенных различий между препаратами по риску их отмены не обнаружено.

**Вывод:** выявлены факторы, ассоциированные с риском отмены ГИБТ у пациентов с ПсА в реальной клинической практике.

**Ключевые слова:** псориатический артрит, регистры, выживаемость терапии, ГИБП, предикторы отмены.

**Для цитирования:** Лыткина К.А., Лукина Г.В., Кольцова Е.Н. и др. Выживаемость биологической терапии у пациентов с псориатическим артритом. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;11(II):86–89.

## ABSTRACT

Biologic therapy survival in patients with psoriatic arthritis

K.A. Lytkina<sup>1</sup>, G.V. Lukina<sup>2</sup>, E.N. Koltsova<sup>3</sup>, E.I. Shmidt<sup>4</sup>, E.V. Zhilyaev<sup>5</sup>

<sup>1</sup>City Clinical Hospital No.4, Moscow

<sup>2</sup>V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow

<sup>3</sup>Scientific Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow

<sup>4</sup>N.I. Pirogov City Clinical Hospital No.1, Moscow

<sup>5</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

**Aim:** to study the retention duration of patients with psoriatic arthritis (PA) prescribed with genetically engineered biologic drugs (GIBD) and to search for possible predictors of therapy survival.

**Patients and Methods:** patients with PA, included in the Moscow Unified Register of Arthritis (MURA), receiving GIBD. Non-adjusted retention analysis of GIBD therapy was carried out by estimating the average treatment time until discontinuation for any reason using the Kaplan-Meier method. The search for independent risk predictors of therapy discontinuation was carried out by the direct step-wise selection of variables in the framework of a multivariate stratified Cox proportional regression model. An adjusted comparison of the GIBD cancellation risk was made in a multivariate stratified Cox proportional regression model with identified predictors inclusion as confounders. Since some drugs are used for the PA treatment only for the last 2–3 years, and mainly when the effectiveness of other drugs is insufficient, amendments have also been made to the model for the year of treatment initiation and to the serial number of the drug in targeted therapy.

**Results:** 236 episodes of GIBD treatment were analyzed in 141 patients (43.4% of men, 56.7% of women; average age 50.1±11.4 years). The analyzed GIBD were adalimumab (50), golimumab (11), infliximab (51), etanercept (71), certolizumab pegol (7), ustekinumab (55). In the initial analysis of the GIBD survival with PA (non-adjusted analysis), the best therapy retention was obtained for etanercept, adalimumab and infliximab, while the indicators for ustekinumab, golimumab and certolizumab pegol were slightly worse. In the context of multivariate analysis (multivariate stratified Cox proportional regression model), independent significant predictors of GIBD cancellation (confounders) were identified — manifestation level, pain in the calcaneal region, swelling of the shoulder joints in the disease onset, PA

clinical form, neck pain. In the analysis, adjusted for the identified confounders, no significant differences between the drugs (risk of their cancellation) were found.

**Conclusion:** factors associated with the risk of GIBD cancellation in patients with PA were identified in real clinical practice.

**Keywords:** psoriatic arthritis, registers, therapy survival, GIBD, cancellation predictors.

**For citation:** Lytkina K.A., Lukina G.V., Koltsova E.N. et al. Biologic therapy survival in patients with psoriatic arthritis. *RMJ. Medical Review.* 2019;11(II):86–89.

## ВВЕДЕНИЕ

Псориатический артрит (ПсА) — это хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, ассоциированное с псориазом.

Ранняя эффективная терапия ПсА, целью которой является достижение минимальной активности заболевания путем реализации стратегии treat-to-target («лечение до достижения цели»), может замедлить прогрессирование повреждения суставов [1].

Таргетные иммуносупрессоры — генно-инженерные биологические препараты и таргетные синтетические препараты — при ПсА используются, если не удается достичь низкой или минимальной активности заболевания на фоне применения нестероидных противовоспалительных препаратов, локальных инъекций глюкокортикостероидов и традиционных базисных противовоспалительных препаратов (метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид, циклоспорин А). Используемые таргетные препараты влияют на все проявления «псориатической болезни»: кожные проявления псориаза, артриты, энтезиты, дактилиты, спондилит, а также улучшают функциональный статус пациентов. Для лечения ПсА в настоящий момент зарегистрированы генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): ингибиторы фактора некроза опухоли- $\alpha$  (иФНО), к которым относятся этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, цертолизумаба пэгол, голимумаб, ингибитор интерлейкинов 12 и 23 — устекинумаб, ингибиторы интерлейкина 17 — секукинумаб и иксекизумаб. Кроме того, в последнее время зарегистрированы 2 синтетических таргетных препарата: ингибитор фосфодиэстеразы 4 — апремиласт и ингибитор JAK-киназы — тофацитиниб. В случаях недостижения целевой активности заболевания на фоне лечения таргетным препаратом производится его замена на другой [2].

Выживаемость терапии определяется как время от начала биологической терапии до ее прекращения по каким-либо причинам, в т. ч. в результате перехода на другой ГИБП, — это интегральная характеристика препарата, отражающая его эффективность, переносимость и общую приемлемость для пациента и врача [3]. Выживаемость терапии не может быть исследована в рандомизированных клинических исследованиях, т. к. в них она определяется дизайном исследования. Этот показатель удобен для оценки в условиях реальной клинической практики (в наблюдательных исследованиях).

Оценка выживаемости безусловно важна для определения места того или иного препарата в реальной клинической практике, а также для долгосрочного планирования потребности в препаратах различных популяций пациентов. Анализ причин отмены генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) может дать ключ к более эффективному применению ГИБП.

Цель данного исследования — анализ длительности удержания пациентов с ПсА на ГИБТ и поиск возможных предикторов выживаемости терапии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Московский единый регистр артритов (МЕРА) начал работать с 2011 г. Первоначально в регистр включались пациенты с ревматоидным артритом, с января 2015 г. включаются также пациенты с ПсА, а с 2018 г. — пациенты с анкилозирующим спондилоартритом. Критериями включения в МЕРА (ветвь ПсА) являются:

- соответствие критериям CASPAR (Classification criteria for Psoriatic ARthritis, 2006) [4];
- применение таргетного препарата для лечения ПсА или планируемое назначение таргетного препарата;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

У пациентов, включенных в регистр, собираются демографические данные, анамнез жизни (в т. ч. уровень образования, социальный статус, статус курения, сопутствующие и перенесенные заболевания, используемые для их лечения препараты). Подробно фиксируется анамнез заболевания: время появления симптомов артрита, время появления кожных проявлений псориаза, время установления диагноза ПсА, характер дебюта заболевания (острый, постепенный), симптомы в дебюте заболевания и эволюция симптомов за время наблюдения (артриты, энтезиты, дактилиты, вовлечение позвоночника, поражение ногтей, наличие сакроилеита, поражение глаз), наличие антигена HLA B-27, терапия, назначавшаяся за весь период заболевания. Также на каждом визите отмечаются все изменения, произошедшие в проводимом медикаментозном лечении.

**Статистический анализ.** Некорригированный анализ удержания на ГИБТ проводился путем оценки среднего времени лечения до прекращения по любой причине методом Каплана — Майера. Поиск независимых предикторов риска прерывания терапии осуществлялся путем прямого пошагового отбора переменных в рамках многофакторной регрессионной модели пропорциональных рисков по Коксу. Корригированное сравнение риска отмены ГИБП произведено в многофакторной регрессионной модели по Коксу с включением выявленных вышеуказанных предикторов в качестве кофакторов. С учетом того, что некоторые препараты (устекинумаб, цертолизумаба пэгол, голимумаб) стали использоваться для лечения ПсА в последние 2–3 года и применяются преимущественно при недостаточной эффективности других препаратов, дополнительно в модель введены поправки на год начала лечения и порядковый номер препарата в таргетной терапии (линия таргетного лечения). Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics ver. 22. (SPSS corp. 1989, 2013).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В анализ включено 236 эпизодов лечения ГИБТ по поводу ПсА у 141 пациента. Средний возраст пациентов

**Таблица 1.** Общая характеристика пациентов

Показатель		Значение
Пол	мужской	61 (43,4%)
	женский	80 (56,7%)
Возраст, лет (M±SD)		50,1±11,4
Возраст начала артрита, лет (M±SD)		37,4±13,0
Образование	начальное	2 (1,4%)
	среднее	57 (40,4%)
	незаконченное высшее	5 (3,5%)
	высшее	72 (51,1%)
	нет данных	5 (3,5%)
Форма артрита	мультирующий	9 (6,38%)
	полиартритический	98 (69,50%)
	спондилоартритический	34 (24,11%)
Наличие дактилитов	в настоящее время	14 (9,9%)
	в прошлом	80 (56,7%)
Наличие энтезитов		82 (58,2%)
Поражение ногтей		92 (65,2%)
Поражение кожи	в настоящее время	194 (73,8%)
	в прошлом	25 (17,7%)
	у родственников	2 (1,4%)
HLA B-27	позитивный	16 (11,3%)
	негативный	15 (10,6%)
	не исследовался	110 (78%)
Статус курения	курит в настоящее время	21 (14,9%)
	курил в прошлом	17 (21,1%)
Припухлость плечевых суставов в дебюте заболевания		13 (9,2%)
Боли в пятке в дебюте заболевания		41 (29,1%)
Боли в шее в дебюте заболевания		50 (35,5%)

составил 50,1±11,4 года, возраст заболевания артритом — 37,4±13,0 года. Общая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в таблице 1.

В лечении использовались следующие таргетные препараты: адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, устекинумаб. Наибольшее количество пациентов, включенных в регистр, получали этанерцепт, инфликсимаб и адалимумаб, реже назначался устекинумаб. Наименьшее число пациентов получали голимумаб и цертолизумаба пэгол.

Частота использования различных препаратов и характеристика эпизодов лечения представлены в таблице 2.

При первичном анализе выживаемости ГИБТ при ПсА (некорректированный анализ) получены следующие данные: лучшее удержание на терапии показали этанерцепт, адалимумаб и инфликсимаб, несколько хуже — устекинумаб, голимумаб и цертолизумаба пэгол. Данные о статистической значимости выявленных различий приведены в таблице 3 и на рисунке 1.

Проведенный поиск показателей, коррелирующих с длительностью удержания на ГИБТ и являющихся характеристиками пациента, выявил следующие взаимонезависимые значимые факторы:

- уровень образования (лучше удерживались на терапии пациенты с высшим образованием);
- боли в пяточной области в дебюте заболевания (пациенты с болями раньше прекращали лечение);

**Таблица 2.** Анализ эпизодов лечения

Препарат	Число эпизодов лечения	Число случаев прекращения терапии	Среднее время удержания на терапии, мес.	95% доверительный интервал среднего времени	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Адалимумаб	50	18	51,0	36,3	65,6
Голимумаб	11	6	16,5	10,4	22,5
Инфликсимаб	51	28	51,8	39,1	64,6
Устекинумаб	35	22	17,7	13,0	22,4
Этанерцепт	71	23	45,9	37,1	54,7
Цертолизумаба пэгол	7	5	28,8	9,61	47,9
<b>Все</b>	<b>225</b>	<b>102</b>	<b>47,4</b>	<b>40,0</b>	<b>54,8</b>

**Таблица 3.** Парные сравнения

Препарат	АДА	ГОЛ	ИНФ	УСТ	ЦЕР
АДА					
ГОЛ	н.д.*				
ИНФ	н.д.*	н.д.*			
УСТ	p=0,003	н.д.*	p=0,002		
ЦЕР	н.д.*	н.д.*	н.д.*	н.д.*	
ЭТА	н.д.*	н.д.*	н.д.*	p=0,002	н.д.*

**Примечание.** н.д.\* – недостоверно, АДА – адалимумаб, ГОЛ – голимумаб, ИНФ – инфликсимаб, УСТ – устекинумаб, ЦЕР – цертолизумаба пэгол, ЭТА – этанерцепт.

- клиническая форма (пациенты со спондилоартритом лучше удерживались на терапии);
- припухлость плечевого сустава в дебюте заболевания (пациенты, имевшие припухлость, раньше прерывали таргетную терапию);
- боль в шее в дебюте заболевания (соответствовала лучшему удержанию на лечении).

Описание выявленных предикторов представлено в таблице 4.

Следует особо отметить, что не было выявлено значимой связи между длительностью удержания на ГИБТ и числом предшествующих таргетных препаратов.

При анализе с поправкой на указанные показатели, а также на время начала лечения и число предшествовавших таргетных препаратов существенных различий между различными ГИБП по риску их отмены не выявлено (p=0,74) (рис. 2).

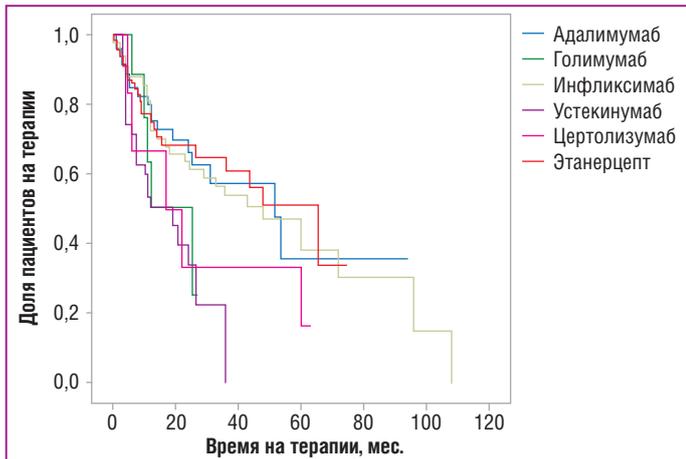
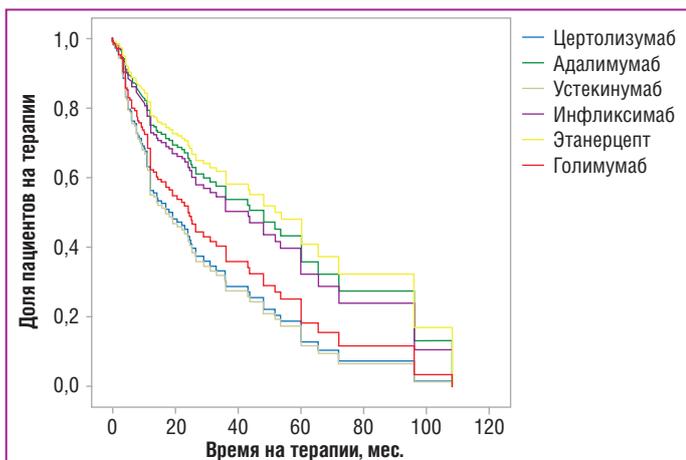
Год первого эпизода лечения, а также количество предшествующих эпизодов применения ГИБП не продемонстрировали значимого влияния на риск отмены препарата.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В результате анализа не было выявлено значимых различий в риске отмены между отдельными препаратами. Различия, выявленные в некорректированном анализе, вероятнее, были обусловлены исходными различиями между

**Таблица 4.** Предикторы риска отмены терапии

Признак	Статистическая значимость
Уровень образования	0,003
Боли в пяточной области в дебюте заболевания	0,041
Припухлость плечевых суставов в дебюте заболевания	0,002
Боли в шее в дебюте заболевания	0,007
Клиническая форма	0,013

**Рис. 1.** Удержание на терапии некорректированное**Рис. 2.** Удержание на терапии скорректированное на кофандеры

группами пациентов, получавших те или иные биологические препараты. Пациенты включались в исследование в разное время, выбор препарата был не случайным и часто основывался на клинических особенностях пациентов. Обращает на себя внимание отличие полученных результатов от данных больших псориазических регистров. Различия могут быть обусловлены тем, что в нашем регистре мы анализировали данные только по ПсА в отличие от большинства международных регистров, в которые включены пациенты с ПС и ПсА, и ГИБП назначались им преимущественно по дерматологическим показаниям. Есть основания полагать, что устекинумаб превосходит иФНО по влиянию на кожу [5], и этот факт мог оказать существенное влияние на удержание на терапии пациентов с выраженными кожными поражениями.

В нашем исследовании мы не выявили различий между длительностью удержания на лечении и числом предшеству-

ющих таргетных препаратов. Это отличает ПсА от ревматоидного артрита, при котором показана четкая связь между линией ГИБП и выживаемостью терапии. Литературные данные о связи между выживаемостью терапии ПсА и линией проводимой биологической терапии разноречивы. Так, в датском регистре DANBIO у пациентов с ПсА второй из назначенных иФНО демонстрировал меньшую выживаемость по сравнению с первым [3]. В сетевом регистре EuroSpa, объединившем данные 15 европейских регистров, при изучении времени удержания на терапии иФНО пациентов с ПсА и спондилоартритами была также показана отрицательная связь между выживаемостью ГИБП и линией терапии [6].

Данные, касающиеся линии терапии и риска отмены биологических препаратов, полученные в нашем регистре, согласуются с опубликованными данными наблюдательного исследования G. Haberhauer et al. (2010) результатов замены ГИБП у пациентов с анкилозирующим спондилоартритом (АС), ПсА и ревматоидным артритом (РА). У пациентов с ПсА наблюдался лучший ответ на второй иФНО, чем у пациентов с АС и РА. Все пациенты с АС и все, кроме одного, пациенты с ПсА демонстрировали хороший ответ и на третий иФНО. Менее половины пациентов с РА продемонстрировали адекватный ответ на третий иФНО [7].

По данным МЕРА, одним из независимых предикторов отмены ГИБП явилась клиническая форма заболевания. При этом наименьший риск отмены ассоциировался со спондилоартритической формой, а наибольший — с мультилирующей. Можно предположить, что пациенты с преобладанием аксиального вовлечения лучше отвечают на применяемые ГИБП. В пользу этого свидетельствует и позитивная связь с удержанием на лечении имеющейся у пациента боли в шейном отделе позвоночника в дебюте заболевания. Факторами неблагоприятного прогноза в отношении удержания на ГИБП явились боли в пятке в дебюте заболевания, т. е. проявления энтезита.

МЕРА — это исследование реальной практики, имеющее высокую репрезентативность. В регистр включено более 90% пациентов с ПсА из Москвы, получающих биологическую терапию за счет средств федерального и регионального бюджетов, т. е. есть близкая к полной региональная выборка. Обращает на себя внимание разделение на ранее использовавшиеся и недавно включенные препараты, что может косвенно указывать на наличие невыявленного и, соответственно, нескорректированного кофандера, возможно, связанного с изменениями в тактике лечения.

## Выводы

В данном исследовании нами были выявлены факторы, которые ассоциированы с риском прекращения ГИБП пациентов с ПсА в реальной клинической практике. К ним относятся: уровень образования, боли в пяточной области, припухлость плечевых суставов в дебюте заболевания, клиническая форма ПсА, боли в шее. Анализ выживаемости терапии ПсА и факторов, которые могут повлиять на удержание на терапии, может предоставить специалистам инструмент для индивидуализации ГИБП. Дальнейшее изучение пациентов, включенных в МЕРА, исключительно важно для выявления возможностей улучшения оказания помощи пациентам с ПсА в условиях реальной клинической практики.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Одноцентровое открытое проспективное исследование влияния комбинированной уратснижающей и противовоспалительной терапии на течение подагры

К.м.н. М.С. Елисеев, М.Н. Чикина

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

## РЕЗЮМЕ

До настоящего времени на территории Российской Федерации не проводилось проспективных пострегистрационных исследований, посвященных изучению эффективности и переносимости аллопуринола и фебуксостата. Отсутствуют данные исследований, посвященных эффективности превентивной противовоспалительной терапии у пациентов с подагрой, несмотря на наличие Национальных рекомендаций по лечению подагры. Планируется проведение одноцентрового проспективного исследования для оценки влияния комбинированной уратснижающей (аллопуринол или фебуксостат) и противовоспалительной терапии препаратами, назначаемыми строго в соответствии с Национальными рекомендациями, на возможность достижения целевого сывороточного уровня мочевой кислоты, показатели качества жизни и клинические проявления подагры. Для пациентов, соответствующих критериям включения, период наблюдения составит до 180 дней, в течение которых они будут непрерывно применять аллопуринол или фебуксостат (или будут переключены с аллопуринола на фебуксостат). Исследование планируется как максимально приближенное к реальной клинической практике, что позволит использовать полученные данные в практическом здравоохранении, оптимизировать и индивидуализировать выбор конкретного уратснижающего препарата, его дозы и в конечном итоге достичь полного контроля над заболеванием у максимально возможного числа пациентов, а также улучшить качество их жизни.

**Ключевые слова:** подагра, мочевая кислота, аллопуринол, фебуксостат, Азурикс, уратснижающая терапия, проспективное исследование, пострегистрационное исследование.

**Для цитирования:** Елисеев М.С., Чикина М.Н. Одноцентровое открытое проспективное исследование влияния комбинированной уратснижающей и противовоспалительной терапии на течение подагры. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;11(II):90–95.

## ABSTRACT

Single-center open prospective study of combined urate-lowering therapy effect and anti-inflammatory therapy effect in patients with gout  
M.S. Yeliseev, M.N. Chikina

V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow

Up to the present, post approval prospective studies examining the efficacy and tolerability of allopurinol and febuxostat were not carried out on the territory of the Russian Federation. There are no studies on the effectiveness of preventive anti-inflammatory therapy in patients with gout, despite the existence of National Guidelines for such therapy. It is planned to conduct a single-center prospective study to evaluate the impact of combined urate-lowering (allopurinol or febuxostat) and anti-inflammatory therapy with drugs prescribed strictly in accordance with National Guidelines for the gout treatment. The aim of this study concerns the possibility of achieving the target serum uric acid level, life quality indicators and gout clinical manifestations. For patients who meet the inclusion criteria, the follow-up period will be up to 180 days, during which they will continuously use allopurinol or febuxostat (or will switch allopurinol to febuxostat). The study is planned to be as close as possible to real clinical practice, which will allow using the data in practical health care, optimizing and individualizing the choice of a specific urate-lowering drug, its dosage, and, eventually, achieving complete control over the disease in the maximum possible number of patients, as well as improving their life quality.

**Keywords:** gout, uric acid, allopurinol, febuxostat, Azurix, urate-lowering therapy, prospective study, post approval study.

**For citation:** Yeliseev M.S., Chikina M.N. Single-center open prospective study of combined urate-lowering therapy effect and anti-inflammatory therapy effect in patients with gout. RMJ. Medical Review. 2019;11(II):90–95.

## ВВЕДЕНИЕ

Подагра — хроническое аутовоспалительное заболевание, развитие которого связано со стойкой гиперурикемией. Подагра обусловлена внешнесредовыми и генетическими факторами и приводит к формированию в различных тканях кристаллов моноурата натрия, индуцирующих воспаление [1, 2]. Основным методом лечения подагры является уратснижающая терапия, направленная на предотвраще-

ние острых приступов артрита и формирования тофусов (тканевых отложений солей мочевой кислоты, МК), а также профилактику других заболеваний и осложнений, ассоциирующихся с гиперурикемией [3–5]. Российские национальные рекомендации, как и крупнейшие международные рекомендации по лечению подагры (рекомендации Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR), Европейской антиревматической лиги

(European League Against Rheumatism, EULAR)), предлагают в качестве целевого уровня МК сыворотки  $<6$  мг/дл ( $<360$  мкмоль/л), который должен быть достигнут у всех пациентов и поддерживаться пожизненно; целевой уровень МК  $<5$  мг/дл ( $<300$  мкмоль/л) рекомендован для пациентов с тофусной подагрой [3–5]. Если целевой уровень МК не достигнут, заболевание продолжает непрерывно прогрессировать: увеличивается частота приступов артрита, постепенно артрит хронизируется, формируются тофусы, подагрическая артропатия, увеличивается риск развития сопутствующих заболеваний [6, 7]. В противоположность этой перспективе правильно подобранная уратснижающая терапия способна уменьшить потребность в медицинской помощи, вероятность приступов артрита (до полного их прекращения), лизировать имеющиеся тофусы вне зависимости от их локализации, снизить риск общей и сердечно-сосудистой смертности [8, 9].

Начинать прием уратснижающих препаратов предпочтительней после полного разрешения приступа артрита, а в первые месяцы такой терапии предлагается в целях профилактики принимать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или колхицин в низких дозах, при неэффективности или при наличии противопоказаний к НПВП или колхицину назначаются глюкокортикоиды [4, 5]. Следует избегать быстрого снижения сывороточного уровня МК, т. к. это увеличивает вероятность приступа артрита [10].

Существующие в настоящий момент уратснижающие препараты могут быть объединены в группы в зависимости от механизма действия: ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол, фебуксостат, топироксостат), снижающие секрецию МК; урикозурики, увеличивающие ее выведение почками путем ингибирования реабсорбции (пробенецид, бензбромарон, сульфинпиразон и лезинурад), и препараты пегилированной уриказы (пеглотиказа), расщепляющие МК до растворимого в воде аллантаина [11].

В качестве препарата первой линии уратснижающей терапии рекомендуется назначать аллопуринол, при его неэффективности (недостижении целевого уровня МК) препаратом выбора служит фебуксостат, а в случае его неэффективности или при наличии противопоказаний могут назначаться урикозурики, в т. ч. в комбинации с перечисленными ингибиторами ксантиноксидазы [3, 12]. При невозможности достичь целевого уровня МК с помощью ингибиторов ксантиноксидазы, урикозуриков и их комбинаций обсуждается возможность применения препаратов пегилированной уриказы. Этот алгоритм, предложенный экспертным комитетом EULAR, представлен на рисунке 1 [3].

Однако в Российской Федерации, ввиду отсутствия зарегистрированных урикозурических средств и препаратов пегилированной уриказы, этот алгоритм может быть представлен в измененном виде (рис. 2) [5].

Таким образом, в реальности в нашем арсенале имеются два лекарственных средства. Первое из них, аллопуринол, — аналог гипоксантина, который предотвращает образование МК путем ингибирования фермента ксантиноксидазы. Суточная доза препарата колеблется от 50–100 мг до 800–900 мг, при этом стартовая доза не должна превышать 100 мг/сут и постепенно увеличиваться вплоть до достижения целевого уровня МК сыворотки. Такой подход снижает риск прогностически крайне опасного, потенциально смертельного синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу и помогает уменьшить вероятность острых приступов артрита, часто возникающих вскоре после начала уратснижающей терапии [13].

В дополнение к серьезным поражениям кожи (синдром Стивенса — Джонсона, токсический эпидермальный некроз) токсические реакции на аллопуринол включают эозинофилию, лихорадку, васкулит, гепатит, интерстициальный нефрит с прогрессирующей почечной недостаточностью [14–16]. Помимо исходно высокой суточной дозы фактором риска синдрома гиперчувствительности к алло-



Рис. 1. Рекомендации EULAR (2016) по уратснижающей терапии [3]



Рис. 2. Рекомендации Ассоциации ревматологов России (2017) по уратснижающей терапии [5]

пуринолу является почечная недостаточность, что служит основной причиной снижения максимальной суточной дозы препарата [17]. При синдроме гиперчувствительности к аллопуринолу частота кожных реакций на аллопуринол достигает 98,1%, смертность — 20–30%, причем риск летального исхода повышается у пациентов с почечной недостаточностью и получающих тиазидные диуретики [15]. Среди других часто встречающихся побочных эффектов аллопуринола — различные расстройства желудочно-кишечного тракта.

Эффективность аллопуринола высокая, однако далеко не всегда достаточная для достижения целевого суточного уровня МК при применении даже высоких доз, особенно при почечной недостаточности [18, 19].

Фебуксостат в отличие от аллопуринола — селективный ингибитор ксантиноксидазы, назначается в суточной дозе 80–120 мг и рассматривается как альтернативный уратснижающий препарат при неэффективности или плохой переносимости аллопуринола, в т. ч. при наличии в анамнезе кожных реакций [3, 5, 20]. Наиболее частые побочные эффекты, связанные с приемом фебуксостата, включают миалгии, боли в животе, кожную сыпь и небольшое повышение уровня печеночных ферментов. Вероятность возникновения побочных эффектов при приеме препарата в терапевтических дозах (не выше 120 мг/сут) невелика, а случаи серьезных лекарственных реакций единичны (описаны случаи рабдомиолиза, агранулоцитоза, гломерулонефрита, острого повреждения печени, тяжелых кожных реакций) [21].

Предварительные результаты исследования CARES (Gout and Cardiovascular Morbidities) показали более высокие показатели сердечно-сосудистой и общей смертности среди пациентов с подагрой, принимавших фебуксостат, в сравнении с принимавшими аллопуринол [22], однако имеющиеся в работе ограничения не позволяют сделать однозначный вывод о преимуществах аллопуринола [23–25], тем более что большинство других исследований не нашли у препаратов каких-либо различий в отношении

сердечно-сосудистой безопасности [26, 19]. В исследовании J. Foody et al. была проанализирована частота сердечно-сосудистых исходов у больных подагрой с наличием сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезнью почек (ХБП) на фоне приема аллопуринола или фебуксостата [27]. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов при приеме фебуксостата была почти в 1,5 раза меньше, различия были достоверными.

Эффективность фебуксостата изучалась в таких крупных исследованиях, как FACT (Febuxostat versus allopurinol controlled trial), APEX (Allopurinol- and Placebo-Controlled, Efficacy Study of Febuxostat Trial), EXCEL (Febuxostat Comparative Extension Long-Term Study), CONFIRMS (Efficacy and Safety of Oral Febuxostat in Participants With Gout) и FOCUS (Long-Term Safety of Febuxostat in Subjects With Gout) [26, 28–31]. В первом из них сравнивали безопасность и эффективность различных доз фебуксостата и аллопуринола, однако дизайн исследования был далек от клинической практики, т. к. не включал пациентов даже с умеренной почечной недостаточностью (сывороточный уровень креатинина у пациентов не превышал 133 мкмоль/л) и не предполагал эскалацию дозы аллопуринола [28]. В другой работе, APEX, в рамках III фазы с участием 1067 пациентов с подагрой при исходном уровне МК сыворотки >480 мкмоль/л больные со сниженной функцией почек рассматривались отдельно, но ограничение исследования заключалось в том, что эскалация дозы аллопуринола не применялась, а доза фебуксостата не ограничивалась [29]. К концу исследования целевой уровень МК сыворотки был достигнут у 76–94% пациентов, получавших фебуксостат (в зависимости от дозы), и только у 41 и 1% использовавших аллопуринол и плацебо соответственно ( $p < 0,05$  для всех групп фебуксостата в сравнении с группами аллопуринола и плацебо). Частота и спектр нежелательных явлений в группах не различались. Более того, у пациентов с нарушением функции почек фебуксостат в дозе 240 мг/сут, т. е. в 2 раза превышающей максимальную суточную, не приводил к увеличению частоты побочных эффектов. Исследование

EXCEL, в рамках которого было продолжено наблюдение за пациентами, участвовавшими в исследованиях FАСТ и АРЕХ, показало более выраженное снижение сывороточного уровня МК при назначении фебуксостата, достоверное и сопоставимое снижение частоты приступов артрита при приеме аллопуринола 300 мг/сут и фебуксостата 80 мг/сут и отсутствие приступов на втором году терапии фебуксостатом в дозе 120 мг/сут [30]. Дополнительный анализ пациентов, принимавших фебуксостат, показал замедление снижения у них скорости клубочковой фильтрации (СКФ), зависящее от выраженности уратснижающего эффекта [32]. Подобные результаты были получены и в многолетних исследованиях CONFIRMS и FOCUS, что подтвердило как эффективность препарата в отношении клинических проявлений подагры, так и благоприятное влияние на показатели функции почек [24, 31]. Безусловно, важным стало изучение взаимодействия фебуксостата с препаратами, которые используются для профилактики и лечения подагрических атак, включая колхицин, напроксен и индометацин [33, 34]. Полученные результаты показали отсутствие их взаимного влияния на фармакокинетику. Возможность сочетанного приема ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринола и фебуксостата) с НПВП и колхицином крайне важна, т. к. подобные комбинации позволяют минимизировать риски приступов артрита в первые месяцы уратснижающей терапии [35, 36].

Остается неясным, как в реальной клинической практике возможна реализация представленного алгоритма (см. рис. 2), т. к. перечисленные выше базовые работы, положенные в его основу, либо не охватывали все категории пациентов (например, с наличием ХБП) [35], либо были ограничены сравнением различных доз препаратов без возможности замены одного препарата на другой в случае неэффективности [36], и ни в одной из работ не оценивались эффективность и безопасность максимальных доз аллопуринола [35, 36].

Подобная тактика использования высоких доз аллопуринола была применена в исследовании CARES, но, как уже было сказано, оно имело ряд критических недостатков, осложняющих интерпретацию результатов: в него включались только пациенты с уже имеющимся сердечно-сосудистым риском, а смена уратснижающей терапии не предполагалась дизайном исследования даже в случае его недостаточной эффективности (так, достигших уровня МК сывотки <300 мкмоль/л было 46,1% среди принимавших фебуксостат и всего 33% среди принимавших аллопуринол) [37]. Еще менее скудной представляется доказательная база эффективности и безопасности последовательного применения уратснижающих препаратов в сочетании с противовоспалительной терапией, назначаемой с целью профилактики приступов артрита [38]. До настоящего времени проспективных пострегистрационных исследований, посвященных изучению эффективности и переносимости аллопуринола и фебуксостата, и работ по изучению эффективности превентивной противовоспалительной терапии у пациентов с подагрой на территории Российской Федерации не проводилось, несмотря на наличие Национальных рекомендаций [5].

Таким образом, целью запланированного исследования является оценка влияния комбинированной уратснижающей (аллопуринол или фебуксостат [Азурикс®]) и противовоспалительной терапии (НПВП, колхицин, глюкокортикоиды) препаратами, назначаемыми строго в соответствии

с Национальными рекомендациями по лечению подагры в последней редакции, на достижение целевого уровня МК сывотки, показатели качества жизни и клинические проявления подагры.

## ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Одноцентровое проспективное исследование предполагает изучить возможность практического применения, а именно достижения целевого уровня МК при последовательном назначении максимальных доз уратснижающих препаратов в соответствии с рекомендациями АРР и АСR/EULAR 2015 г. [39]. Исследование одобрено локальным этическим комитетом и будет выполнено на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

В исследование будут включаться пациенты по следующим критериям:

- пациенты обоего пола в возрасте старше 18 лет с установленным диагнозом подагры в соответствии с классификационными критериями АСR/EULAR 2015 г.;
- пациенты, не получающие лечения и получающие лечение аллопуринолом, не достигшие целевого сывороточного уровня МК (<360 мкмоль/л; для больных с тяжелой тофусной подагрой: <300 мкмоль/л);
- подписавшие форму информированного согласия.

Критерии не включения:

- наличие противопоказаний, перечисленных в инструкциях по медицинскому применению фебуксостата и аллопуринола;
- некорректируемая артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность ≥III степени по NYHA, ишемическая болезнь сердца, наличие в анамнезе инфаркта миокарда, операции на сердце (АКШ, эндоваскулярное стентирование и др.), ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки;
- СКФ <30 мл/мин (по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI);
- повышение трансаминаз (АЛТ, АСТ) более 2 норм;
- некомпенсированный сахарный диабет;
- наличие соматических или психических заболеваний, препятствующих выполнению предполагаемых исследований процедур;
- одновременное участие пациента в любом другом клиническом исследовании.

Наблюдение за каждым пациентом будет охватывать период до 180 дней непрерывного применения аллопуринола или фебуксостата, не исключая переключения с аллопуринола на фебуксостат (Азурикс®).

При инициации уратснижающей терапии будет использован аллопуринол в стартовой дозе 100 мг/сут, в дальнейшем 1 раз в 2–3 нед., при недостижении целевого уровня МК сывотки доза аллопуринола будет титроваться до максимально допустимой — 900 мг/сут при нормальной функции почек [5]. При недостаточной эффективности аллопуринола (недостижение целевого уровня МК сывотки), развитии нежелательных лекарственных реакций (НЛР), а также при снижении скорости клубочковой фильтрации препарат будет заменен на фебуксостат в начальной дозе 80 мг/сут, при необходимости доза будет увеличена до 120 мг/сут. Целевой уровень МК сывотки — <360 мкмоль/л, а у больных с тяжелой тофусной подагрой — <300 мкмоль/л.



**Рис. 3.** Схема одноцентрового открытого проспективного исследования влияния комбинированной уратснижающей (фебуксостат [Азурик®] в сравнении с аллопуринолом) и противовоспалительной терапии на качество жизни, риск развития приступов артрита и уровень урикемии у пациентов с подагрой в клинической практике

Лечащий врач будет собирать данные каждого пациента и вносить их в индивидуальную регистрационную карту при первичном визите, а также на 14, 90 и 150-й день от начала уратснижающей терапии. Для пациентов, получающих аллопуринол, запланированы дополнительные визиты с целью титрования дозы препарата. Титрование дозы аллопуринола и фебуксостата (препарата Азурик®) и оценка переносимости лечения будут осуществляться в соответствии с Российскими рекомендациями по лечению подагры 2016 г. [5]. Для профилактики приступов острого артрита будет проводиться стандартная профилактическая противовоспалительная терапия одним из препаратов НПВП, колхицином или, при их непереносимости или наличии противопоказаний к их назначению, глюкокортикоидами (рис. 3). Дозы препаратов будут подбираться индивидуально: для НПВП они не должны превышать максимально допустимые суточные дозы [5], для колхицина — 0,5–1,0 мг/сут, для преднизолона — 5,0–7,5 мг/сут. Выбор конкретного препарата будет осуществляться непосредственно лечащим врачом индивидуально, учитывая риски НЛР, противопоказания, собственный опыт пациента.

Во время визитов будут выполнены обязательные лабораторные исследования с целью оценки достижения целевого уровня МК в сыворотке крови, а также переносимости терапии. Биохимический анализ крови будет включать следующие показатели: МК, глюкозу, АЛТ, АСТ, креатинин. Исследование КФК будет проводиться только у тех пациентов, которым назначен колхицин. Помимо этого, будет исследован уровень гликированного гемоглобина с целью получения данных о риске развития нарушений углеводного обмена у пациентов с подагрой.

При каждом визите пациенту будет предложено оценить степень выраженности боли и общего самочувствия

по визуально-аналоговой шкале (по E.C. Huskisson, 1974 [40]). Кроме того, запланировано исследование показателей, отражающих динамику качества жизни пациентов, с помощью анкеты по оценке качества жизни SF-36, опросника работоспособности и нарушения деятельности (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire) и опросника оценки здоровья (Health Assessment Questionnaire). Также планируется оценка приверженности уратснижающей терапии с помощью опросника Мориски — Грина (комплаентными будут считаться пациенты, набравшие не менее 3 баллов) [41].

Параллельно состояние пациентов будет оцениваться врачом. На каждом визите врач-исследователь будет опрашивать пациента относительно возможных симптомов поражения сердечно-сосудистой системы.

В случае развития НЛР, а именно повышения уровня сывороточных АЛТ и АСТ выше 2 верхних границ нормы, появления кожных реакций, снижения СКФ <30 мл/мин при расчете по формуле СКД-EP1 на фоне приема любого из препаратов, пациент будет исключен из исследования с дальнейшим оформлением извещения о НЛР.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предполагается, что выявление эффектов комбинированной уратснижающей (аллопуринол или фебуксостат [Азурик®]) и противовоспалительной (НПВП, колхицин, глюкокортикоиды) терапии позволит определить возможности достижения целевого уровня МК сыворотки, влияния на качество жизни и клинические проявления подагры, а также определить достоинства и недостатки существующего алгоритма терапии подагры.

Поскольку исследование планируется как максимально приближенное к реальной клинической практике, это позволит использовать полученные данные в практическом здравоохранении, оптимизировать и индивидуализировать выбор конкретного уратснижающего препарата и в конечном итоге достичь цели лечения — полного контроля над заболеванием и улучшения качества жизни у максимального числа пациентов с подагрой.

## Источники финансирования

*Исследование будет проведено при спонсорской поддержке группы компаний Alim. Протокол исследования разработан совместно исследователем и спонсором.*

## Литература

- Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранняя диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология. 2004;1:5–7. [Nasonova V.A., Barskova V.G. Early diagnosis and treatment of gout is a scientifically based requirement to improve the labor and life prognosis of patients. Scientific and Practical Rheumatology. 2004;1:5–7 (in Russ.).]
- Елисеев М.С., Мукагова М.В., Смирнов А.Н. и др. Атипичная подагра: тофусное поражение позвоночника. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):586–589. [Eliseev M.S., Mukagova M.V., Smirnov A.N. et al. Atypical gout: tofus lesion of the spine. Scientific and practical rheumatology. 2013;51(5):586–589 (in Russ.).]
- Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis. 2017 Jan;76(1):29–42.
- Khanna D., Khanna P.P., Fitzgerald J.D. et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout Part II: Therapy and Anti-inflammatory Prophylaxis of Acute Gouty Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(10):1447–1461.
- Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Russian clinical recommendations. Rheumatology. Ed. E.L. Nasonova. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).]
- Sarawate C.A., Patel P.A., Schumacher H.R. et al. Serum urate levels and gout flares: analysis from managed care data. J. Clin. Rheumatol. 2006;12(2):61–65.

7. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Денисов И.С. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения). *Терапевт. архив.* 2015;87(5):10–15. [Eliseev M.S., Barskova V.G., Denisov I.S. The dynamics of the clinical manifestations of gout in men (data from a 7-year retrospective observation). *Therapist. arch.* 2015;87(5):10–15 (in Russ.).]

8. Perez-Ruiz F., Calabozo M., Pijoan J.I. et al. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum.* 2002;47(4):356–360.

9. Perez-Ruiz F., Richette P., Stack A. et al. Failure to Reach Serum Urate Target Is Associated with Elevated Mortality in Gout. *Arth Rheum.* 2018;70(9):954–955.

10. Pittman J.R., Bross M.H. Diagnosis and management of gout. *Am Fam Phys.* 1999;59(7):1799–1806.

11. Rees F., Hui M., Doherty M. Optimizing current treatment of gout. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:271–283.

12. FDA adds Boxed Warning for increased risk of death with gout medicine Uloric (febuxostat). (Электронный ресурс). URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-increased-risk-death-gout-medicine-uloric-febuxostat> (дата доступа: 20.09.2019).

13. Stamp L.K., Taylor W.J., Jones P.B. et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheumatism.* 2012;64:2529–2536.

14. Ghislain P.D., Roujeau J.C. Treatment of severe drug reactions: Stevens — Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J.* 2008;8:5.

15. Ramasamy S.N., Korb-Wells C.S., Kannangara D.R. et al. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950–2012. *Drug Saf.* 2013;36:953–980.

16. Menter T., Tzankov A. Drug Reaction, Eosinophilia, and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome associated with allopurinol leading to acute necrotizing eosinophilic myocarditis and death due to papillary muscle rupture. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(6):1262–1264. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.07.005. Epub 2016 Aug 11.

17. Huang C.H., Chu M.P., Chen W.W. Examining the use of allopurinol: perspectives from recent drug injury relief applications. *J Formos Med Assoc.* 2019;118(1 Pt 2):371–377. DOI:10.1016/j.jfma.2018.06.006.

18. Reinders M., van Roon E., Jansen T. et al. Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:51–56.

19. Schumacher H., Becker M., Wortmann R. 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;59:1540–1548.

20. Pascual E., Sivera F., Yasothan U. et al. Febuxostat. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8:191–192.

21. Jordan A., Gresser U. Side effects and interactions of the xanthine oxidase inhibitor febuxostat. *Pharmaceuticals.* 2018;11(2):51.

22. White W.B., Saag K.G., Becker M.A. et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1200–1210.

23. Choi H., Neogi T., Stamp L. et al. Implications of the cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidities (CARES) trial and associated FDA public safety alert. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(11):1702–1709.

24. Елисеев М.С. Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES. *Современная ревматология.* 2018;12(4):42–46. [Eliseev M.S. Cardiovascular safety of febuxostat. Analysis of the CARES study. *Modern rheumatology.* 2018;12(4):42–46 (in Russ.).]

25. Katsiki N., Borghi C. The future of febuxostat after the cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidities (CARES) trial: who CARES? *Expert Opin Pharmacother.* 2018;4:1–4.

26. Becker M.A., Schumacher H.R., Espinoza L.R. et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):R63.

27. Foody J., Turpin R.S., Tidwell B.A. et al. Major Cardiovascular Events in Patients with Gout and Associated Cardiovascular Disease or Heart Failure and Chronic Kidney Disease Initiating a Xanthine Oxidase Inhibitor. *Am Health Drug Benefits.* 2017;10(8):393–401.

28. Becker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R.L. et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2450–2461.

29. Schumacher H.R., Becker M.A., Wortmann R.L. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008;59(11):1540–1548.

30. Becker M.A., Schumacher H.R., MacDonald P.A., Lloyd E., Lademacher C. Clinical efficacy and safety of successful long-term urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol.* 2009;36(6):1273–1282.

31. Schumacher H.R. Jr, Becker M.A., Lloyd E. et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(2):188–194.

32. Whelton A., MacDonald P.A., Chefo S., Gunawardhana L. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat: a quantitative study. *Postgrad Med.* 2013;125(1):106–114.

33. Grabowski B.A., Khosravan R., Wu J.T. et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of Febuxostat, a Non-Purine Selective Inhibitor of Xanthine Oxidase, in a Dose Escalation Study in Healthy Subjects. *Clin Pharmacokinetics.* 2006;45(8):821–841.

34. Grabowski B.A., Khosravan R., Wu J.T. et al. Effect of hydrochlorothiazide on pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(1):57–64.

35. Wortmann R.L., Macdonald P.A., Hunt B., Jackson R.L. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: Analysis of data from three phase III trials. *Clin. Ther.* 2010;32(14):2386–2397.

36. Huang X., Du H., Gu J. et al. An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat in Chinese patients with gout and hyperuricemia. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(6):679–686.

37. White W.B., Saag K.G., Becker M.A. et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1200–1210.

38. Чикина М.Н. Профилактика приступов артрита при назначении урат-снижающей терапии у больных подагрой. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(6):760–766. [Chikina M.N. Prevention of attacks of arthritis in the appointment of uratsiryuyuschy therapy in patients with gout. *Scientific and practical rheumatology.* 2018;56(6):760–766 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-760-766>.

39. Neogi T., Jansen T.L., Dalbeth N. et al. 2015 Gout Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(10):1789–1798.

40. Huskisson E.C. Lancet. Measurement of pain. 1974;2(7889):1127–1131.

41. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24(1):67–74.



## АЗУРИКС® – НОВОЕ СЛОВО В ЛЕЧЕНИИ ПОДАГРЫ



- Высокая эффективность в отношении достижения целевых уровней урикемии и устойчивая связь между снижением уровня МК\* и ликвидацией приступов артрита\*\*
- Большая эффективность фебуксостата по сравнению с аллопуринолом в снижении сывороточного уровня МК\* при более быстром достижении клинического эффекта\*\*
- Азурикс 80 мг и 120 мг, в упаковке 30 таблеток

\* МК – мочевая кислота.

\*\* М. И. Шулина, Г. И. Нецаева, Е. Н. Логинова «Современные возможности терапии подагры»; журнал «Лечащий врач» №10, 2017г. Регистрационный номер ЛП-004799-130418  
Информация для медицинских и фармацевтических работников.  
Pain-04-092019

МНН ФЕБУКСОСТАТ

alium

# БОЛЬ НЕ СПРЯЧЕШЬ

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

# Стабилизированные гиалуронаты с комбинированным составом в лечении тендинитов и тендинопатий у профессиональных спортсменов

К.м.н. М.А. Страхов<sup>1,2</sup>, член-корр. РАН Н.В. Загородний<sup>2</sup>, д.м.н. К.А. Егиазарян<sup>1</sup>, Т.Г. Гаев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup> ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность новых препаратов Хондрорепарант® Гиалрипайер® — стабилизированных гиалуронатов с комбинированным составом (ГК СК).

**Материал и методы:** в многоцентровом открытом исследовании эффективности и безопасности ГК СК Хондрорепарант® Гиалрипайер® во флаконной форме для около- и внесуставного введения приняли участие 27 профессиональных спортсменов с верифицированными тендинитами и тендинопатиями в общей сложности 45 различных локализаций. Исследуемая инъекционная терапия состояла из 2 различных курсов лечения препаратом Хондрорепарант® (ХР) — 3 инъекционные сессии, введение под паратенон с интервалами 2 нед. Две формулы ГК СК были объединены в 2 инъекционных курса: анальгетический (ХР-10: 2 инъекции, ХР-02: 1 инъекция) и цитопротекторный (ХР-10: 3 инъекции). Анальгетический курс (группа 1) назначали с целью купирования болевого синдрома и восстановления структуры соединительной ткани, цитопротекторный курс (группа 2) — для восстановления функциональной активности клеток соединительной ткани. Также все участники получали нелекарственную терапию и фармакотерапию.

**Результаты исследования:** в группе 1 инъекции получали 5 пациентов, ХР-10 и ХР-02 вводили в общей сложности в 8 локализаций; в группе 2 только ХР-10 вводили 22 пациентам в 37 локализаций. При оценке физикальных, альго-функциональных и инструментальных параметров «очень хороший» результат был получен только в группе 2 в 26 локализациях (70,2%), «хороший» результат — в группе 1 в 1 случае (12,5%), в группе 2 — в 9 случаях (24,3%), «без улучшения» — в группе 1 в 1 случае (12,5%), в группе 2 — в 2 случаях (5,4%). Побочные эффекты выявили только в группе 1 с анальгетическим курсом.

**Заключение:** проведенное многоцентровое исследование позволило изучить эффективность и безопасность препаратов Хондрорепарант® Гиалрипайер® во флаконной форме и разработать дифференцированное назначение препаратов ХР-10 и ХР-02 у профессиональных спортсменов с тендинитами и тендинопатиями.

**Ключевые слова:** спортсмен, тендинопатия, тендинит, гиалуроновая кислота, комбинированные стабилизированные гиалуронаты, Хондрорепарант, Гиалрипайер.

**Для цитирования:** Страхов М.А., Загородний Н.В., Егиазарян К.А., Гаев Т.Г. Стабилизированные гиалуронаты с комбинированным составом в лечении тендинитов и тендинопатий у профессиональных спортсменов. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;11(II):96–102.

## ABSTRACT

Stabilized hyaluronates with combined composition in a treatment of tendonites and tendinopathies at professional athletes

M.A. Strakhov<sup>1,2</sup>, N.V. Zagorodny<sup>2</sup>, K.A. Egiazarian<sup>1</sup>, T.G. Gayev<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian National Research Medical University n.a. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>2</sup> National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics n.a. Priorov of the Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>3</sup> Morozovskaya Child Clinical Hospital of Moscow Health Department, Moscow

**Aim:** to study the effectiveness and safety of new preparations Chondroreparant® Hyalrepair®, stabilized hyaluronates with a combined composition.

**Patients and Methods:** 27 professional athletes with verified tendonites and tendinopathies at 45 localizations totally took part in a multi-center open trial of the efficacy and safety of stabilized hyaluronates with combined compositions Chondroreparant® Hyalrepair® in a vial form for periarticular and extra-articular injections. The studied injection therapy consisted of 2 different courses of Chondroreparant®: 3 injection sessions, administration under paratenon, at 2 week intervals. 2 stabilized HA formulas with combined compositions were combined in 2 injection courses: analgesic (Ch-10 2 injections and Ch-02 1 injection) and cytoprotective (Ch-10 3 injections). The analgesic course (group 1) was prescribed to relieve pain and restore the structure of connective tissue; the cytoprotective course (group 2) was provided to restore the functional activity of connective tissue cells. All participants received non-drug therapy and medication.

**Results:** 5 patients received injections in group 1, Ch-10 and Ch-02 were administered in a total of 8 localizations; 22 subjects received injections of Ch-10 only in group 2 in 37 localizations totally. When assessing physical, algofunctional, and instrumental parameters, a 'very good' result was obtained only in group 2 at 26 localizations (70.2%), 'good' in group 1 in 1 case (12.5%) and in group 2 in 9 cases (24.3%), 'without improvement' in group 1 in 1 case (12.5%) and in group 2 in 2 cases (5.4%). Adverse events were detected only in group 1 with an analgesic course.

**Conclusions:** multicenter trial allowed to study the efficacy and safety of Chondroreparant® Hyalrepair® in a vial form, and to develop the differentiated prescription of Chondroreparant®-10 and Chondroreparant®-02 formulas in professional athletes with tendonitis and tendinopathy.

**Keywords:** athlete, tendinopathy, tendonitis, hyaluronic acid, combined stabilized hyaluronates, Chondroreparant, Hyalrepair.

**For citation:** Strakhov M.A., Zagorodny N.V., Egiazarian K.A., Gayev T.G. Stabilized hyaluronates with combined composition in a treatment of tendonites and tendinopathies at professional athletes. *RMJ. Medical Review.* 2019;11(II):96–102.

## ВВЕДЕНИЕ

Тендинопатия — это клинический синдром, подразумевающий поражение сухожилий, характеризующийся сочетанием боли, диффузного или локального отека и ухудшением биомеханики. Тендинопатии встречаются все более часто и составляют значительную часть всех спортивных травм и профессиональных расстройств. Паратенон сухожилия и синовиальные сумки, окружающие сухожилие, часто подвержены классическому воспалению в ответ на повторяющиеся стрессы из-за большей плотности кровеносных сосудов и нервов. Между тем собственно сухожилие, в основном аваскулярное и анервональное, в нормальных условиях не проявляет классических воспалительных реакций.

Заболеваемость тендинопатиями в развитых странах растет из-за возросшего участия в развлекательных видах спорта. Около 30% всех бегунов имеют тендинопатию ахиллова сухожилия, при этом бегуны на длинные дистанции по сравнению с контрольной группой бегунов на короткие дистанции такого же возраста демонстрируют повышенную частоту патологии. Тендинопатия надколенника распространена в волейболе (14%), гандболе (13%), баскетболе (12%), легкой атлетике (7%), меньше — в футболе (2,5%). У спортсменов-мужчин, специализация которых связана с большим количеством движений над головой, таких как теннисная подача или бросок в бейсболе, показывают повышенный в 4 раза риск тендинопатии плеча до 45 лет по сравнению с контрольной группой.

У некоторых пациентов могут развиваться тендинопатии неспортивной этиологии. Нарушение метаболизма глюкозы и атеросклероз были определены в качестве основных факторов тендинопатии. Ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия и другие метаболические расстройства связаны с увеличением частоты тендинопатии. Часть тендинопатий можно отнести к воспалительным заболеваниям суставов, таким как ревматоидный артрит или остеоартрит [1]. Недавно были идентифицированы варианты генетической последовательности, которые кодируют несколько белков внеклеточного матрикса сухожилий, связанных с тендинопатией. Пациенты с этим синдромом подвержены множественным проблемам, включая вращающую манжету, эпикондилит, синдром запястного канала и щелкающий палец.

Оптимальное лечение тендинопатии обсуждается. Неоперативное лечение часто бывает эффективным по сравнению с оперативным лечением, менее затратным и не сопряжено с риском периоперационных и послеоперационных осложнений [1–3]. Новейшие зарубежные исследования показали общность гистологической картины при изменениях гиалинового хряща при остеоартрите и фиброзно-хрящевой части энтеза при тендинопатиях, а также очень частое сочетание внутри- и околосуставной патологии при дегенеративных и посттравматических состояниях [4–6].

Имеет место патогенетическая теория тендинопатий. Механизм формирования повреждений сухожилий представляет собой сочетание воспаления и дегенерации. Повторяющаяся механическая перегрузка приводит к микротравме сухожильных волокон и активации повышенной экспрессии воспалительных медиаторов и фактора роста эндотелия сосудов, вследствие чего возникает дегенерация, ослабление нормальной структуры сухожилия и рост новых нейронов, провоцирующий усиление боли и нейрогенное воспаление [7].

В соответствии с рекомендациями Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO) был пересмотрен и откорректирован алгоритм ведения пациентов с гонартрозом. Базовая терапия включает в себя немедикаментозные методы: ЛФК, ортезирование, ударно-волновую терапию, бальнеотерапию, упражнения в воде. Шаг 1 — назначаются симптоматические препараты замедленного действия, парацетамол, локальные формы НПВП. Шаг 2 — при некупируемом или выраженном болевом синдроме назначаются НПВП, глюкокортикоиды и препараты гиалуроновой кислоты (ГК) внутрисуставно. Далее при неэффективности предыдущих этапов назначаются опиоиды и дулоксетин. В случае отсутствия эффекта от консервативного лечения решается вопрос об оперативном лечении [8].

Опубликованные в литературе данные подчеркивают общность изменений в области сухожилия и окружающих тканей, а также демонстрируют, что при консервативном лечении пациентов с тендинитами и тендинопатиями схемы ведения аналогичны таковым при остеоартрите [9, 10].

За последние 15 лет разработаны протоколы применения ГК при теносините ротационной манжеты, субакромиальном бурсите и импинджмент-синдроме, эпикондилитах, трохантерите, тендините грушевидной мышцы, синдроме гусиной лапки, тендините собственной связки надколенника и ахиллобурсите. Данные методики были предложены зарубежными авторами для ограниченного числа препаратов ГК, имеющих зарегистрированные показания для периартикулярного введения, также они опирались на доступные формы ГК с моносоставом (с одним биологически активным компонентом), т. к. других препаратов в странах ЕС и США на сегодняшний день не существует. Поэтому при выборе препарата для локальной инъекционной терапии с учетом дифференцированного подхода при дегенеративных состояниях авторы применяли ГК, а при воспалительных — курсы НПВП или инъекции стероидов в зависимости от показаний [11–17].

Продолжаются разработки новых препаратов, в т. ч. с дополнительными компонентами, с целью получить устойчивость и новые свойства ГК. Известно зарубежное исследование *in vitro* новой формулы стабилизированной ГК,



Таблица 2. Методы оценки состояния и значения ключевых параметров оценки (p&lt;0,05)

Виды оценки	Сроки визитов	Baseline	Визит 2. День 15	Визит 3. День 30	Визит 4. 6 мес. после курса инъекций
<b>Оценка врачом</b>					
Физикальное обследование		+	+	+	+
Боль <sup>a</sup>		2,3±0,75	+	0,7±0,06	+
Отек <sup>a</sup>		6,0±1,89	+	2,5±0,11	+
Гиперемия <sup>a</sup>		4,8±0,66	+	1,0±0,03	+
Синовиит <sup>a</sup>		3,0±0,43	+	0,4±0,01	+
Ограничение объема движений <sup>a</sup>		3,5±0,27	+	0,9±0,06	+
Функциональный класс (суммарно: самообслуживание, профессиональная и непрофессиональная деятельность)		+	—	+	+
Оценка социального статуса (возможность и уровень спортивной активности в целевом виде спорта)		+	+	+	+
<b>Оценка пациентом</b>					
Подвижность <sup>b</sup>		0,7±0,05	—	0,2±0,00	—
Осуществление ухода за собой <sup>b</sup>		0,4±0,00	—	0,0±0,00	—
Повседневная активность <sup>b</sup>		0,6±0,00	—	0,1±0,00	—
Боль и дискомфорт <sup>b</sup>		1,3±0,04	—	0,4±0,00	—
Тревога и депрессия <sup>b</sup>		0,4±0,00	—	0,1±0,00	—
Общее состояние пациента <sup>c</sup>		59,6±13,8	—	87,6±12,00	—
WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) (Σ24 показателей/(24×100))		0,719±0,1473	0,566±0,0931	0,047±0,0814	—
WOSI (Western Ontario Shoulder Instability Index)* (Σ21 показателя/(21×100))		0,514±0,0647	0,335±0,0428	0,180±0,0593	—
KOOS/HOOS (Knee Injury/Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score)* (Σ42 показателей/(42×100))		0,752±0,0443	0,504±0,0671	0,128±0,0352	—
<b>Инструментальная диагностика</b>					
УЗИ		+	—	—	+
MPT		+	—	+	+

\* Индекс WOSI приведен только для локализаций на верхней конечности, KOOS/HOOS – на нижней конечности.

<sup>a</sup> Оценка проводилась по 10-балльной визуальной аналоговой шкале, в которой более высокие баллы соответствовали большей выраженности симптома.

<sup>b</sup> Оценка проводилась по шкале от 0 до 2 баллов, в которой более высокие баллы соответствовали большей выраженности симптома.

<sup>c</sup> Общее состояние оценивалось самим пациентом по 100-балльной шкале, в которой более высокие баллы соответствовали лучшему состоянию, более низкие – худшему.

Таблица 3. Методы нелекарственной, лекарственной и инъекционной терапии

Виды оценки	Сроки визитов	Визит 1. День 1	Визит 2. День 15	Визит 3. День 30	Визит 4. 6 мес. после курса инъекций
<b>Нелекарственная терапия</b>					
Режим и рекомендации по питанию					
Индивидуальная физическая терапия с элементами профилактики повторных спортивных травм					
Мануальная, механо-, физио-, ударно-волновая терапия					
Кинезиотейпирование					
Бальнеотерапия (нагрузки в бассейне)					
Функциональное ортезирование, стельки					
<b>Фармакотерапия</b>					
НПВП					
Хондропротекторы, сосудистая терапия, биорегуляторные препараты					
<b>Исследуемая локальная инъекционная терапия</b>					
Анальгетический курс (группа 1)		+	+	+	—
Цитопротекторный курс (группа 2)		+	+	+	—

ный (XP-10: 3 инъекции). Анальгетический курс назначали в группе 1 с целью купирования болевого синдрома и восстановления структуры соединительной ткани, цитопротекторный — в группе 2 для восстановления функциональной активности клеток соединительной ткани (табл. 3).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе 1 анальгетический курс получали 5 пациентов, XP-10 и XP-02 вводили в общей сложности в 8 локализаций; в группе 2 цитопротекторный курс (только XP-10) вводили 22 пациентам в 37 локализаций. При оценке физикальных, альго-функциональных и инструментальных параметров «очень хороший» результат был получен только в группе 2 в 26 локализациях (70,2%), «хороший» результат — в группе 1 в 1 случае (12,5%), в группе 2 — в 9 случаях (24,3%), «без улучшения» — в группе 1 в 1 случае (12,5%), в группе 2 — в 2 случаях (5,4%). Побочные эффекты были выявлены только в группе 1 с анальгетическим курсом: выраженный болевой синдром, отек, локальная гиперемия у 3 пациентов (11,1%) с локализацией в области плечевого сустава, собственной связки надколенника и ахиллова сухожилия. Согласно полученным данным цитопротекторный курс отличался отличной переносимостью и не вызывал нежелательных явлений вне зависимости от локализации патологии, особенностей клинического проявления, количества локализаций у каждого спортсмена, что влияло на общее число инъекций и суммарную дозу препарата за 1 визит. При этом у пациентов, получавших анальгетический курс, отмечено развитие нежелательных явлений в последний визит на 3-й инъекции, когда применялся препарат XP-02.

Проанализировав полученные данные, мы предположили, что пациенты-спортсмены имеют особенности состояния тканей в зависимости от их профессиональной активности. Во время регулярных форсированных нагрузок на фоне усиленного тканевого метаболизма околоуставные ткани испытывают постоянные перегрузки с образованием микротравм, что приводит к развитию синдрома функциональной перегрузки и первичному локальному воспалению. Во-вторых, при длительной хронической микро- и макротравматизации формируется хронический воспалительный процесс, сопровождающийся гиперваскуляризацией тканей. Эти два пути изменений, возможно, приводят синовиальную оболочку и окружающие сухожилие ткани в состояние повышенной реактивности. То есть при наличии синдрома перегрузки и формировании хронического воспаления в области паратенона выбор между XP-10 и XP-02 должен быть сделан в пользу состава XP-10 с противовоспалительным эффектом. Поэтому группа 1 с анальгетическим курсом при получении первых результатов была сокращена, и пациенты получали цитопротекторный курс.

В этой связи у исследователей остался вопрос об эффективности и безопасности формулы Хондрорепарант® Гиалрипайер®-02. На сегодняшний день имеется 5 исследований применения шприцевой и флаконной форм для внутри- и околоуставного введения, в исследованиях отмечена высокая безопасность и переносимость препарата, а также эффективность различных сочетаний (курсов) Хондрорепаранта для купирования болевого синдрома. Все 3 курса хорошо переносились пациентами разных возрастных групп с различной патологией опорно-двигательной системы. Авторы публикаций, в частности, приводят положительный опыт лечения спортсменов с посттравматическими пора-

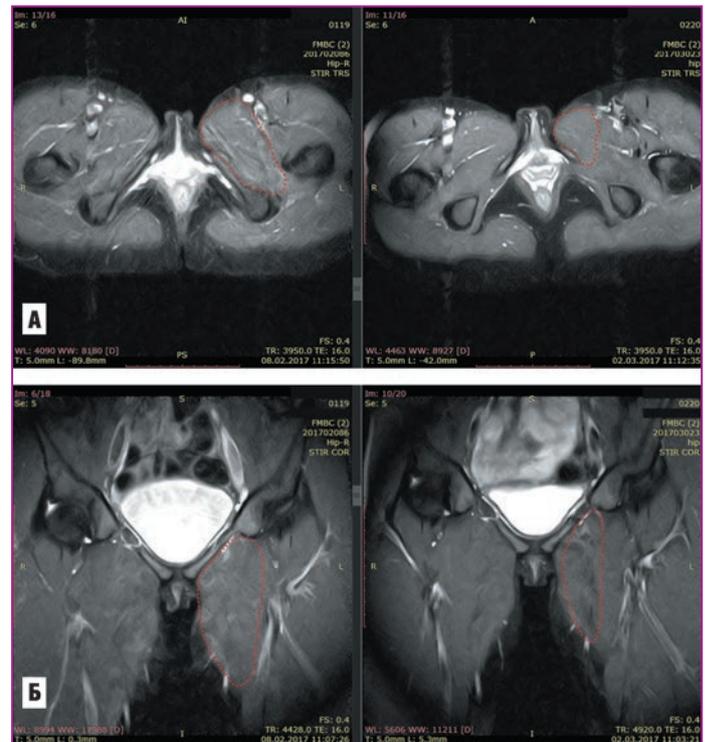
жениями коленного и плечевого суставов с использованием XP-02. Важно отметить, что лечение этих атлетов проводилось во внесоревновательный период [22–24].

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка П., 22 года. Вид спорта — легкая атлетика, прыжки с шестом. Обратилась с болью в области проксимального сухожилия прямой мышцы бедра, большого вертела справа и сухожилий приводящих мышц обоих бедер давностью 1 мес. По результатам обследования и данным МРТ выставлен диагноз: «ARS (Adduktor-Rectus-Symphysis)-синдром; теносиновит прямой мышцы бедра справа, приводящих мышц обоих бедер, остеоартроз лонного сочленения, правосторонний трохантерит».

Проведено стандартное лечение, включающее короткий курс НПВП, хондропротекторы, мануальную терапию, физиолечение. В программу кинезиотерапии включены плавательные нагрузки в бассейне по 45 мин ежедневно, индивидуально подобранные упражнения для укрепления мышц нижних конечностей. Выбран цитопротекторный инъекционный курс, состоящий из 3 инъекций XP-10, который пациентка перенесла очень хорошо.

По мере проведения курса боль полностью регрессировала. И врач, и пациентка одинаково оценили результат как очень хороший: достигнуто полное купирование болевого синдрома и восстановлена биомеханика нижних конечностей. На МРТ зона приводящих мышц до проведения инъекционной терапии определялась с неоднородной структурой (отек), при контрольном исследовании рисунок мышц определяется сглаженным и однородным, зона отека уменьшилась (рис. 1). Пациентка вернулась в профессиональный спорт, возобновив нагрузки без ограничений сразу по окончании курса лечения.



**Рис. 1.** МРТ тазовой и бедренной области при ARS-синдроме. Режим исследования T2 STIR. Срез области таза на уровне приводящих мышц бедра (в формате «до лечения и после курса лечения»).

**А** — аксиальный скан; **Б** — коронарный скан

# ЕДИНСТВЕННЫЙ ХОНДРОРЕПАРАНТ

ХОНДРОрепарат®

ГИАЛРИПАЙЕР®

## ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, КОТОРЫЙ ВОССТАНАВЛИВАЕТ ФУНКЦИИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ:

- восстанавливает функции ВСЕХ структур сустава, околосуставных и внесуставных тканей
- эффективно устраняет воспаление и быстро купирует боль
- возвращает естественную подвижность суставов



## КОМПЛЕКСНЫЙ И КОМБИНИРОВАННЫЙ ПОДХОД

### 2 формы выпуска

шприц – для внутрисуставного введения

флакон – для внесуставного введения

### 5 видов эффекта

вискозапплементация  
структурно-модифицирующий  
репаративный  
анальгетический  
противовоспалительный

2

2

### 2 состава

02 – репаративный

10 – противовоспалительный

◆ **ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ - СТОЙКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ДО 12 МЕСЯЦЕВ**

◆ **БЫСТРОЕ, НАПРАВЛЕННОЕ И КОМБИНИРОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ**

◆ **ВЫСОКАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ**

5

3

### 3 курса лечения

репаративный  
анальгетический  
цитопротекторный

**MARTINEX**  
MEDICAL TECHNOLOGIES

chondroreparant.ru

Продукция представлена во всех регионах РФ  
Найти ближайшее представительство и узнать подробную информацию  
вы сможете на сайте [www.martinex.ru](http://www.martinex.ru)

Москва: +7 (495) 741 70 87, +7 (499) 707 09 00, alo@martinex.ru, info@chondroreparant.ru  
Киев: +38 (044) 299 75 75, +38 (050) 450 30 54, +38 (067) 549 40 79, kiev@martinex.ru



Реклама

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученной информации можно сформулировать следующие выводы.

1. Эффективность лечения спортсменов с тендинопатиями с использованием препарата Хондрорепарант®-10 (цитопротекторный курс) в проведенном исследовании составила 94,6%, что соответствует высокой оценке эффективности лечения самими пациентами.
2. Особенностью лечения тендинопатии у профессиональных спортсменов является предпочтение цитопротекторного курса (только Хондрорепарант®-10) перед анальгетическим (комбинация препаратов Хондрорепарант®-10 и Хондрорепарант®-02), что предположительно обусловлено формированием у пациентов хронического воспаления на фоне синдрома перегрузки в области паратенона, а также риском развития нежелательных явлений.
3. Продемонстрированная в других исследованиях безопасность препарата Хондрорепарант®-02 дает основания предположить эффективность терапии данным препаратом во внесоревновательный период на фоне разгрузки и предшествующего купирования хронического воспаления в зоне поражения.
4. Включение в комплексную терапию болевого синдрома препаратов Хондрорепарант® Гиалрипайер® вместе с пероральными НПВП показано как второй этап при отсутствии результата на начальную терапию тендинопатии у профессиональных спортсменов.

Проведенное многоцентровое исследование позволило изучить эффективность и безопасность ГК СК Хондрорепарант® Гиалрипайер® во флаконной форме для около- и внесуставного введения и разработать дифференцированное назначение препаратов Хондрорепарант®-10 и Хондрорепарант®-02 у профессиональных спортсменов с тендинитами и тендинопатиями. Результаты исследования показали более высокую эффективность комплексной терапии, включающей инъекции препарата Хондрорепарант®, по сравнению с базовым лечением. *Использование флаконной формы для лечения околоуставной патологии требует расширенных практических навыков у врача, хорошего знания анатомии этих областей, а также возможности и умения использовать ультразвуковую навигацию.*

Сопоставление результатов применения ГК СК комбинированного состава и результатов стандартного лечения свидетельствует о высокой эффективности препаратов Хондрорепарант® Гиалрипайер® у пациентов с тендинитами и тендинопатиями, что определяет перспективность и целесообразность сравнительного исследования эффектов этих комбинаций и эффектов монопрепаратов ГК в будущем.

**Источник финансирования:** исследование проведено при поддержке компании «Мартинекс».

## Литература

1. Ackermann P.W., Renström P. Tendinopathy in Sport. Sports Health. 2012;4(3):193–201.
2. Каратеев А.Е., Лила А.М. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. Научно-практическая ревматология. 2018;(56)1:70–81. [Karateev A.Ye., Lila A.M. Osteoarthritis: modern clinical concept and some promising therapeutic approaches. Scientific and practical rheumatology. 2018;(56)1:70–81 (in Russ.).]

3. Лила А.М. Современный взгляд на патогенез остеоартрита и принципы лечения. Евразийский ортопедический форум. Москва, 28–29 июня 2019 г. [Lila A.M. Modern view of the osteoarthritis pathogenesis and the treatment principles. Eurasian Orthopedic Forum. Moscow, 28–29<sup>th</sup> of June 2019 (in Russ.).]
4. Slobodin G., Rozembaum M., Boulman N., Rosner I. Varied Presentations of Enthesopathy. Semin Arthritis Rheum. 2007;37(2):119–126.
5. Slobodin G., Rosner I. Entesis as a target organ in rheumatic diseases: an expanding frontier. Clin Rheumatol. 2017;36(10):2163–2165. DOI: 10.1007/s10067-017-3749-8.
6. Benjamin M. Tendon and ligament attachment sites. University College London, 2016.
7. Abate M., Silbernagel K.G., Siljeholm C. et al. Pathogenesis of tendinopathies: inflammation or degeneration? Arth Res Ther. 2009;11(3):235.
8. Bruyère O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Semin Arthritis Rheum. 2019; Apr 30. pii: S0049–0172(19)30043–5. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
9. Wilson J.J., Best T.M. Common Overuse Tendon Problems: A Review and Recommendations for Treatment. Am Fam Physician. 2005;72(5):811–818.
10. Riley G.P. Chronic tendon pathology: Molecular basis and therapeutic implications. Expert Reviews in Molecular Medicine. 2015; 7(5):1–25.
11. Funk L. HA for inoperable arthritis of the shoulder. 9th World Congress Osteoarthritis Research Society International, 2004 Chicago, USA.
12. Kumai T., Muneta T., Tsuchiya A. et al. The short-term effect after a single injection of high-molecular-weight HA in patients with enthesopathies (lateral epicondylitis, patellar tendinopathy, insertional achilles tendinopathy, and plantar fasciitis): a preliminary study. J Orthop Sci. 2014;19(4):603–611.
13. Meloni F., Milia F., Cavazzuti M. et al. Clinical evaluation of sodium hyaluronate in the treatment of patients with supraspinatus tendinosis under echographic guide: experimental study of periarticular injections. Eur J Radiol. 2008;68(1):170–173.
14. Merolla G., Bianchi P., Porcellini G. US-guided subacromial injections of HA for the management of rotator cuff tendinopathy: a prospective comparative study with rehabilitation therapy. Musculoskelet Surg. 2013;97:49–56.
15. Petrella R.J., Cogliano A., Decaria J. Management of tennis elbow with sodium hyaluronate periarticular injections. Phys Sportsmed. 2009 Apr; 37(1):64–70.
16. Petrella R.J., Petrella M.J., Cogliano A. Periarticular hyaluronic acid in acute ankle sprain. Clin J Sport Med. 2007 Jul;17(4):251–257.
17. Russo A., Arrighi A., Vignale L., Molfetta L. Conservative integrated treatment of adhesive capsulitis of the shoulder. Joints. 2014;2(1):15–19.
18. Schante C.E., Zuber G., Herlin C., Vandamme T.F. Improvement of hyaluronic acid enzymatic stability by the grafting of amino-acids. Carbohydrate Polymers. 2012;87:2211–2216.
19. Страхов М.А. Дифференцированный подход к локальной инъекционной терапии препаратами ГК. Международная конференция ТРАВМА 2018: Мультидисциплинарный подход. Москва, 2–3 ноября 2018. [Strakhov M.A. Differentiated approach to the local injection therapy with HA preparations. International Conference TRAUMA 2018: Multidisciplinary Approach. Moscow, 2–3rd Nov 2018 (in Russ.).]
20. Strakhov M., Zagorodnyi N., Egiazarian K., Pogodina M. Treatment of tendinopathies and tendonites in professional athletes with periarticular injections of combined stabilized hyaluronates. 5th International Symposium on Intra-Articular Treatment. Portugal, Lisbon, 3–5th of October 2019.
21. Selyanin M.A., Boykov P.Y., Khabarov V.N. Hyaluronic acid. Preparation, properties, application in biology and medicine. John Wiley and Sons. 2015.
22. Бадокин В.В., Страхов М.А., Ахтямов И.Ф. и др. Новые возможности терапии остеоартроза препаратами гиалуроновой кислоты (результаты открытого проспективного многоцентрового исследования внутрисуставного применения трех курсов Хондрорепарант Гиалрипайер). ЭфФ фарм ревматология, травматология и ортопедия. 2018;2:6–13. [Badokin V.V., Strakhov M.A., Akhtyamov I.F. et al. New possibilities of osteoarthritis treatment with hyaluronic acid (the results of the open prospective multicenter study of intraarticular application of three courses of Chondroreparant Hyalrepair). Eff Pharm. Rheumatology, traumatology and orthopaedics. 2018;2:6–13 (in Russ.).]
23. Лурье Д.М., Садыков Р.И. Дифференцированное применение гиалуроновых в лечении остеоартрита плечевого сустава. Поликлиника. 2019;3:54–58. [Lurie D.M., Sadykov R.I. Differentiated use of hyaluronates in the treatment of shoulder joint osteoarthritis. Polyclinic. 2019;3:54–58 (in Russ.).]
24. Баринов А.Н., Рожков Д.О. Диагностика и лечение нощипластической скелетно-мышечной боли. Медицинский алфавит. Неврология и психиатрия. 2018;27(3):33–40. [Barinov A.N., Rozhkov D.O. Diagnostics and treatment of nociplastic musculoskeletal pain. Med Alph. Neurology and psychiatry. 2018;27(3):33–40 (in Russ.).]

# Преимущества использования протекторов синовиальной жидкости при гонартрозе

Профессор Л.Н. Елисеева, С.В. Карташова, к.м.н. А.Ю. Бледнова, к.м.н. И.В. Семизарова

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар

## РЕЗЮМЕ

В статье приведены литературные данные и собственные наблюдения о применении «протезов синовиальной жидкости» у пациентов с остеоартрозом коленных суставов на фоне коморбидных состояний. Показаны преимущества использования внутрисуставных инъекций препаратов гиалуроновой кислоты у пациентов с поздними стадиями гонартроза и выраженным болевым синдромом при сочетании наличия у них артериальной гипертензии, ишемической болезни и других коморбидных состояний. Авторы акцентируют внимание на отдельных группах пациентов с особыми показаниями для применения «протезов синовиальной жидкости» (на примере средства Армавискон). Это больные пожилого и старческого возраста с сочетанием III–IV стадий гонартроза и кардиоваскулярной патологии, оперативное лечение заболеваний суставов у которых противопоказано. Кроме того, применение средства Армавискон целесообразно у пациентов, включенных в лист ожидания для тотального эндопротезирования коленного сустава, для дополнительной терапии остеоартроза противоположного сустава, что уменьшает выраженность болевых ощущений, снижает предоперационную тревожность пациентов и улучшает последующую реабилитацию. В статье также рассматривается эффективность профилактической терапии начальных стадий остеоартрита у пациентов молодого возраста с признаками дисплазии соединительной ткани, применяющих активные виды физических нагрузок на суставы.

**Ключевые слова:** остеоартроз, коморбидные состояния, протезы синовиальной жидкости, армавискон.

**Для цитирования:** Елисеева Л.Н., Карташова С.В., Бледнова А.Ю., Семизарова И.В. Преимущества использования протекторов синовиальной жидкости при гонартрозе. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;11(II):103–106.

## ABSTRACT

Benefits of using artificial synovial fluids in gonarthrosis

L.N. Eliseeva, S.V. Kartashova, A.Yu. Blednova, I.V. Semizarova

Kuban State Medical University, Krasnodar

The article presents the literature data and own observations on the use of artificial synovial fluids in patients with knee osteoarthritis in the setting of comorbid conditions. It also shows the benefits of using intra-articular hyaluronic acid injections in patients with gonarthrosis late stages and severe pain syndrome in the combined arterial hypertension, ischemic disease and other comorbid conditions. The authors focus on individual patient groups with special indications for the use of artificial synovial fluids (e.g., Armaviscon). First of all, these groups include elderly and senile patients with a combination of gonarthrosis 3–4 stages and cardiovascular pathology, surgical treatment of articular pathology in which is not feasible for medical reasons. Besides, Armaviscon is advisable in patients included in the waiting list for total knee replacement as an additional therapy of opposite joint osteoarthritis, which reduces the pain severity, reduces preoperative anxiety of patients and improves the subsequent rehabilitation effects conditions. Moreover, the article discusses the preventive therapy effectiveness of the initial osteoarthritis stages in young patients with signs of connective tissue dysplasia engaged in active types of physical activity on the joints.

**Keywords:** osteoarthritis, comorbid conditions, artificial synovial fluids, Armaviscon.

**For citation:** Eliseeva L.N., Kartashova S.V., Blednova A.Yu., Semizarova I.V. Benefits of using artificial synovial fluids in gonarthrosis. RMJ. Medical Review. 2019;11(II):103–106.

## ВВЕДЕНИЕ

По данным за 2018 г., средняя продолжительность жизни в России составила более 73 лет [1]. С увеличением продолжительности жизни повышается частота хронических заболеваний, таких как остеоартрит (ОА), остеопороз, артериальная гипертензия, ИБС, сахарный диабет, ожирение [2]. Кроме взаимного отягощения патогенетических механизмов формирования и прогрессирования этих болезней, одновременное их существование значительно ограничивает выбор медикаментозной терапии каждого заболевания. Немаловажным является нарушение социального статуса пожилых пациентов на фоне ограничения объема движений и выраженного болевого синдрома при ОА, что значитель-

но влияет на оценку тяжести заболевания и снижает удовлетворенность эффективностью проводимой терапии [3, 4]. Именно болевые синдромы, связанные с ОА, становятся одной из ведущих причин обращения за медицинской помощью у пациентов пожилого и старческого возраста.

ОА считается наиболее распространенным хроническим заболеванием суставов [5]. По данным на 2017 г., в США распространенность ОА увеличилась вдвое по сравнению с серединой XX в. [6]. Согласно результатам исследования Е.А. Галушко и др. (2018), распространенность ОА коленных и/или тазобедренных суставов в пересчете на всех жителей России от 18 лет и старше составила 13% [7]. Наиболее часто (24% популяции) ОА поражает

коленный сустав [8–10]. Особо уязвимыми являются лица пожилого и старческого возраста с выраженным ограничением функциональной активности и медико-социальными проблемами на фоне сочетанного дегенеративного поражения суставов и длительно существующих кардиоваскулярных и метаболических заболеваний.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ОА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

В настоящее время различными медицинскими обществами: Европейской лигой против ревматизма (The European League Against Rheumatism, EULAR), Американским колледжем ревматологии (American College of Rheumatology, ACR), Международным обществом по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI), Национальным институтом здоровья и клинического совершенствования (National Institute for Clinical Excellence, NICE), Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, ESCEO), Ассоциацией ревматологов России — на основании доказательной базы и экспертных мнений разработаны алгоритмы диагностики и этапной терапии ОА различной локализации, которые включают информирование и образовательные программы для пациентов, коррекцию массы тела и ортопедических нарушений, стандартную болезньмодифицирующую и симптоматическую медикаментозную терапию [11–14]. Озабоченность вызывают безопасность и эффективность терапии ОА у пациентов с одним или несколькими заболеваниями, ограничивающими использование определенных лекарственных препаратов (нестероидных противовоспалительных средств [НПВП], кортикостероидов, анальгетиков и др.). В последние годы наблюдается смена парадигм в понимании патогенетических аспектов терапии ОА с учетом коморбидной патологии и в определении показаний к оперативному вмешательству [15]. Однако имеется недостаточно исследований и рекомендаций по ведению пациентов в период подготовки к операции по эндопротезированию суставов относительно суставных и коморбидных заболеваний. К настоящему времени разработаны рекомендации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейского общества анестезиологов (European Society of Anaesthesiology, ESA) по предоперационному обследованию и ведению пациентов с отдельными заболеваниями при выполнении внесердечных хирургических вмешательств [16], но в них нет четких рекомендаций в отношении пациентов с заболеваниями суставов по выбору предоперационной терапии, ее объему и длительности. Оцениваются только риски сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде. При оценке тяжести суставной патологии и выборе оперативного лечения оценивается состояние наиболее пораженного сустава, между тем статус других (контралатеральных) суставов имеет также большое значение не только в отношении их «вклада» в выраженность болевого синдрома, но и в отношении постоперационного реабилитационного процесса, т. к. они подвергаются повышенной нагрузке, что создает условия дестабилизации психологического состояния пациентов.

В патогенезе ОА важную роль играют клеточный стресс и деградация экстрацеллюлярного матрикса всех тканей

сустава, возникающих на фоне макро- и микроповреждений, при этом активируются нефизиологические адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы. Первоначально изменения происходят на молекулярном уровне с последующими анатомическими и физиологическими нарушениями (деградация хряща, костное ремоделирование, образование остеофитов, воспаление и т. д.), приводящими к развитию заболевания [17, 18]. Понимание перечисленных выше механизмов патогенеза ОА открывает новые возможности совершенствования терапии, в частности безопасного применения средств, уменьшающих стрессорные влияния на суставные поверхности, — «протезов синовиальной жидкости» (производных гиалуроновой кислоты).

В норме синовиальная жидкость — прозрачная жидкость светло-желтого цвета, вязкой консистенции, с pH 7,3–7,46 [19–22]. В доклинических исследованиях на животных моделях показан репаративный эффект нативной гиалуроновой кислоты в отношении хрящевой ткани при ее травматическом и воспалительном повреждении [23]. Установлено, что у здорового человека молекулярный вес гиалуроновой кислоты синовиальной жидкости приближается к 6000 кДа. Объем синовиальной жидкости в коленном суставе равен 2 мл, а концентрация гиалуроновой кислоты в ней достигает от 2,5 до 4 мг/мл. Именно оптимальная концентрация гиалуроновой кислоты предотвращает потерю протеогликанов хрящевым матриксом, препятствует развитию дегенеративных и воспалительных реакций, создает эффект амортизации и используется хондроцитами для синтеза протеогликанов хряща [24–26].

Локальное применение препаратов гиалуроновой кислоты в лечении ОА позволяет быстро получать обезболивающий эффект и улучшать метаболические процессы в хрящевой ткани. В ряде клинических исследований показана эффективность и безопасность применения гиалуроновой кислоты у пациентов с ОА [27–35]. Имеются данные многоцентрового рандомизированного исследования AMELIA (2011), в котором длительное наблюдение за пациентами с повторным применением внутрисуставных введений «протезов синовиальной жидкости» показало быстрый и стойкий эффект у пациентов молодого возраста со II стадией ОА (по Келлгрэну — Лоуренсу) [32, 33].

В Российских клинических рекомендациях по ревматологии в отношении лечения ОА указано: производные гиалуроната применяют для внутрисуставного введения при ОА для уменьшения боли (уровень доказательности А) [36, 37]. Внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты рекомендуется при противопоказаниях к НПВС, у пожилых больных с коморбидностью, больных, не ответивших на проводившуюся ранее терапию [38]. Несмотря на возрастающее количество доказательств эффективности применения гиалуроновой кислоты, особенно при ОА коленных суставов, и широкое ее использование в клинической практике, все еще обсуждается соотношение пользы и риска применения препаратов гиалуроновой кислоты. Данные систематического обзора и метаанализа Nonvo et al. (2019) [39] не позволяют определенно высказаться в отношении безопасности гиалуроновой кислоты (только низко- и среднемолекулярной массы), поэтому требуется дальнейшее накопление данных.

Препараты гиалуроновой кислоты различаются по способу получения (из куриных гребешков или путем ферментации бактерий), по концентрации (от 1 до 2%), по составу

(нативная гиалуроновая кислота, натрия гиалуронат или в сочетании с хондроитином и другими добавками).

Один из препаратов натрия гиалуроната — Армавискон (Solopharm. Производитель: ООО «Гротекс» Россия, Санкт-Петербург) получен путем ферментации бактерий *Streptococcus equi*, тщательно очищен, характеризуется высокой молекулярной массой (3–3,5 МДа) и высокой степенью вязкости действующего вещества. Армавискон представлен в трех формах выпуска в преднаполненных шприцах: Армавискон 1% (20 мг гиалуроната натрия / 2 мл), Армавискон плюс 1,5% (30 мг гиалуроната натрия / 2 мл) и Армавискон Форте 2,3% (69 мг гиалуроната натрия / 3 мл). Согласно инструкции это средство относится к изделиям индивидуального и однократного применения, должно вводиться только внутрисуставно (не допускается попадание средства в капсулу сустава или синовиальные ткани) 1 р./нед. на курс лечения, соответственно 5 повторений для Армавискона, 3 — для Армавискона плюс и 1 инъекция для Армавискона форте. Абсолютными противопоказаниями к применению Армавискона являются повышенная чувствительность к компонентам средства, наличие инфекции или повреждений кожного покрова в области предполагаемого введения, острый синовит, детский возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания (отсутствуют клинические данные). Не рекомендовано использовать средство у пациентов с воспалительными аутоиммунными заболеваниями (анкилозирующим спондилоартритом, ревматоидным артритом). После введения средства в сустав его извлечение или замена невозможны, т. к. оно неотделимо смешивается с синовиальной жидкостью сустава. При использовании средства Армавискон Плюс при ОА коленного сустава (без признаков синовита) отмечается улучшение клинического течения заболевания до 6 мес. с момента применения, наблюдается противовоспалительный и анальгетический эффект за счет восполнения объема и восстановления вязкости и эластичности синовиальной жидкости, которая заполняет полость сустава и выполняет роль внутрисуставной смазки, имеет амортизационные способности, предотвращает трение суставных поверхностей, а также защищает от преждевременного изнашивания и разрушения гиалиновый хрящ. Раствор натрия гиалуроната распределяется в полости сустава, где он подвергается локальным преобразованиям [40].

### Клинический опыт применения препаратов гиалуроновой кислоты у больных с ОА

Внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты имеет преимущества при использовании у следующих групп пациентов:

- лиц пожилого и старческого возраста с III–IV стадией гонартроза и коморбидными заболеваниями, не планирующих оперативное вмешательство;
- больных с гонартрозом III–IV стадии с сопутствующими заболеваниями, включенных в лист ожидания для тотального эндопротезирования;
- молодых пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани (и признаками гипермобильности суставов), ведущих активный образ жизни, с болями в коленных суставах и признаками начальных проявлений ОА.

Во всех перечисленных группах основная причина обращения за медицинской помощью связана с выражен-

ным болевым синдромом, который не только нарушает функциональный и социальный статус пациентов, но и дестабилизирует течение коморбидных состояний.

Приводим наши наблюдения.

**Наблюдение 1.** Пациентка С., 78 лет, длительно страдает ИБС, в анамнезе: чрескожная коронарная ангиопластика, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа. Постоянно принимает ацетилсалициловую кислоту, ривароксабан, гипотензивные и сахароснижающие препараты.

Обращение больной в медицинский центр связано с выраженным болевым синдромом в коленных суставах, который ограничивает передвижение в пределах комнаты, самообслуживание и сопровождается повышением артериального давления, тахикардией. Проводимое лечение в районной больнице с использованием внутрисуставного введения кортикостероидов существенного улучшения не вызвало, назначаемые комбинации глюкозамина и хондроитина и местные гели с противовоспалительным действием также были неэффективны, применяемые пациенткой самостоятельно НПВС (например, нимесулид) давали кратковременный незначительный эффект. При дополнительном обследовании диагноз поздней стадии двустороннего гонартроза не вызывал сомнения, лабораторно подтверждено отсутствие значимого воспалительного процесса в суставах и системного воспаления. В данной ситуации у пожилой пациентки на фоне ИБС, сахарного диабета, артериальной гипертензии, использования антиагрегантов и антикоагулянтов применение НПВС внутрь сопряжено с высоким риском осложнений и при отсутствии выраженных воспалительных проявлений нецелесообразно [41]. Применение препаратов из группы медленно действующих болезньмодифицирующих средств на фоне III–IV стадии гонартроза, безусловно, малоэффективно, а введение глюкокортикостероидов опасно дестабилизацией артериального давления, прогрессированием атеросклероза и остеопороза, нарушением углеводного и липидного обмена. Методом выбора в данном случае может быть использование внутрисуставного введения протезов синовиальной жидкости, предпочтительно с высокой молекулярной массой и большим содержанием гиалуроновой кислоты. Введение средства Армавискон форте 3 мл 2,3% (69 мг/3 мл) сопровождалось положительным эффектом в плане уменьшения болевых ощущений на 42,8% от исходного уровня (с 7 до 4 см по ВАШ). Больной были рекомендованы повторные введения препарата с периодичностью 8–12 мес. в оба коленных сустава с интервалом 3 мес. между введением в правый и левый сустав (для исключения возможного одновременного развития реактивного синовита в ответ на введение).

В реальной клинической практике частота коморбидных состояний среди госпитализированных пациентов терапевтических отделений колеблется от 1 до 4 (в среднем  $1,8 \pm 0,3$ ) с превалированием гипертонической болезни (63,4%), ожирения (16,8%), сахарного диабета (11,3%), ИБС (8,8%) [42]. Указанные данные получены при анализе результатов анкетирования 482 пациентов (случайная выборка) терапевтических отделений стационаров 20 административно-территориальных единиц Краснодарского края. Таким образом, увеличение продолжительности жизни населения неизбежно сопровождается повышением частоты поздних стадий ОА с несколькими кардиоваскулярными и/или метаболическими состояниями, что обусловит выбор локального применения средств на основе гиалуроновой кислоты.

**Наблюдение 2.** Пациент Х., 68 лет, с гонартрозом III стадии в обоих суставах, включенный в лист ожидания для выполнения эндопротезирования правого коленного сустава, обследован терапевтом для предоперационной подготовки. У больного отсутствовали признаки воспалительных изменений при физикальном обследовании и по лабораторным данным. Пациент имел умеренный риск сердечно-сосудистой патологии (принимал комбинированный антигипертензивный препарат в течение нескольких лет), по поводу дислипидемии получал статины с достижением целевых значений уровня липидов, но имел высокий уровень реактивной тревожности по анкете Спилберга в связи с наличием болевых ощущений не только в суставе, который предполагалось оперировать, но и в контралатеральном суставе. Назначение НПВС с индивидуальным подбором препарата в сочетании с локальным применением НПВС в форме гелей оказывало умеренный эффект без полного обезболивания.

С точки зрения недостаточной эффективности НПВС интересны полученные нами результаты анализа морфологических изменений в хрящевой и костной ткани у 74 пациентов, которым проводилось тотальное эндопротезирование по поводу гонартроза III–IV стадии. Выраженность болевого синдрома по ВАШ у всех пациентов превышала 5 см и в среднем составила  $6,2 \pm 1,8$  см. Наиболее частыми морфологическими нарушениями стали дистрофические изменения в хрящевой ткани (55,73%), которые у 11,47% пациентов доходили до стадии атрофии хряща. У 42,62% пациентов выявлены признаки субхондрального остеопороза, локальные резорбтивные процессы в подхрящевой кости определены еще у 21,3% обследованных. Достаточно часто в исследуемом материале выявлялись признаки некроза на уровне хряща (18,0%) и субхондральных костных балок (9,84%). Проявления субхондрального склероза костной ткани определены в виде очаговых повреждений у 19,67% обследованных и обширных участков еще у 3,28% пациентов. Признаки активного хронического воспаления в синовиальной оболочке определены в 29,51% случаев, липоматоз — в 3,28%, кальциноз — в 9,83%. Таким образом, выявлена морфологическая неоднородность пациентов с одинаковой клинической тяжестью гонартроза. Наличие у отдельных пациентов выраженных дегенеративных изменений без признаков воспаления может в определенной степени объяснить недостаточную эффективность противовоспалительной терапии. В подобных случаях, на наш взгляд, использование внутрисуставного введения «протеза синовиальной жидкости» может иметь положительный эффект. В описываемом случае было использовано внутрисуставное введение Армавискона Плюс 2 мл 1,5% (30 мг/мл) в сустав, в котором не предполагалось оперативное вмешательство. По мере снижения болевых ощущений в этом суставе и повышения общей активности пациента отмечено снижение симптомов тревожности, нормализация сна.

**Наблюдение 3.** Еще одна категория, у которой отмечают преимущества средства Армавискон 1% 2 мл (20 мг/мл) для внутрисуставного введения, это молодые люди, ведущие активный образ жизни, имеющие признаки дисплазии соединительной ткани (ДСТ) в виде синдрома гипермобильности суставов, сколиоза, плоскостопия. При обследовании 1363 человек в возрасте от 18 до 25 лет наличие более 3 признаков ДСТ по рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [43] установлено у 863 респондентов, а среди 352 человек в возрасте 26–44 лет, обратившихся к ревматологу консульта-

тивно-диагностической поликлиники с признаками суставного болевого синдрома, у 108 имелись значимые признаки ДСТ и зафиксированные инструментальными методами начальные проявления ОА [44]. Указанная группа пациентов показала низкую приверженность длительной хондропротективной терапии и предпочитала средства короткого курсового действия. Наш опыт применения Армавискона 1% 2 мл (20 мг/мл) 1 р./нед. от 3 до 5 инъекций у 5 пациентов показал полное устранение болевых ощущений на длительный период и высокую приверженность терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование средств, содержащих гиалуроновую кислоту и ее соли, для внутрисуставного введения по показаниям и с соблюдением технических условий позволяет улучшить функциональное состояние суставов, уменьшить или полностью устранить болевые проявления. Внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты позволяет избежать полипрагмазии, что особенно важно при лечении пациентов пожилого и старческого возраста с коморбидными состояниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение).

## Литература

1. Продолжительность жизни при рождении по регионам России (ожидаемая) за 2015 год (Обновлено 2019). (Электронный ресурс). URL: [http://www.statdata.ru/spg\\_reg\\_rf](http://www.statdata.ru/spg_reg_rf) (дата 24.10.2019 г.) [Life expectancy at birth by region of Russia (expected) for 2015 (Update 2019). (Electronic resource). URL: [http://www.statdata.ru/spg\\_reg\\_rf](http://www.statdata.ru/spg_reg_rf) (date 24.10.2019) (in Russ.)].
2. Kirkwood T.B. A systematic look at an old problem. *Nature* 2008 Feb 7; 451(7179):644–647.
3. Воробьев Р.В., Короткова А.В. Аналитический обзор проблемы здорового старения в странах Европейского региона ВОЗ и Российской Федерации. *Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения»*. 2016;5(51):3. DOI: 10.21045/2071-5021-2016-51-5-3. [Vorobiev R.V., Korotkova A.V. Analytical review of the problem of healthy aging in the countries of the WHO European Region and the Russian Federation. *Electronic scientific journal "Social aspects of public health"* 2016;5(51):3. DOI: 10.21045 / 2071-5021-2016-51-5-3 (in Russ.)].
4. Kwan J.S., Lau B.H., Cheung K.S. Toward a Comprehensive Model of Frailty: An Emerging Concept From the Hong Kong Centenarian Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(536):e531–537. DOI: 10.1016/j.jamda.2015.03.005.
5. Bijlsma J.W., Berenbaum F., Lafeber F.P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011;377:2115–2126.
6. Wallace I.J., Worthington S., Felson D.T. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2017;114(35):9332–9336. DOI: 10.1073/pnas.1703856114.
7. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):32–39. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39. [Galushko E.A., Nasonov E.L. The prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of clinical medicine*. 2018;46(1):32-39. DOI: 10.18786 / 2072-0505-2018-46-1-32-39 (in Russ.)].
8. Pereira D., Peleteiro B., Araujo J. et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:1270–1285.
9. Шостак Н.А. Остеоартроз-2013 — новые направления в лечении. *Фарматека*. 2013;7(260):17–22. [Shostak N.A. Osteoarthritis-2013 — new directions in treatment. *Farmateka*. 2013;7(260):17-22 (in Russ.)].
10. Алексеева Л.И., Аникин С.Г., Зайцева Е.М. и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата хондрогард у пациентов с остеоартрозом. *Фарматека*. 2013;7:60–64. [Alekseeva L.I., Anikin S.G., Zaitseva E.M. et al. Study of the efficacy, tolerability and safety of the drug chondrogard in patients with osteoarthritis. *Farmateka*. 2013;7:60–64 (in Russ.)].
11. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1145–1155.
12. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res*. 2012;64:465–474 [review].
13. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22:363–388.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# S

«Протез»  
синовиальной жидкости  
последнего поколения  
для всех стадий  
поражения суставов

Устраняет болевой  
синдром и воспаление

Улучшает скольжение  
хрящевых поверхностей

Облегчает подвижность  
сустава

**ТРИ КОНЦЕНТРАЦИИ  
ДЛЯ КАЖДОГО  
ПАЦИЕНТА**

1%

**Армавискон**  
20 мг / 2 мл  
натрия гиалуронат

1,5%

**Армавискон Плюс**  
30 мг / 2 мл  
натрия гиалуронат

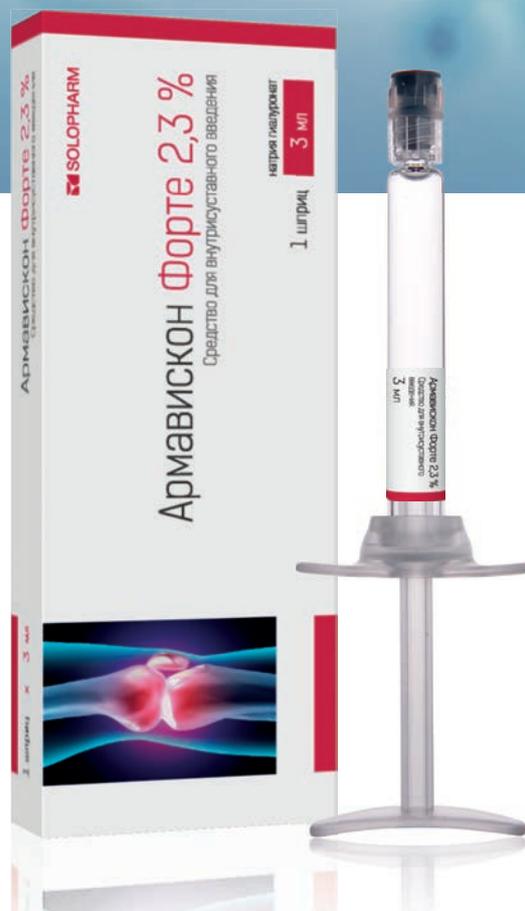
2,3%

**Армавискон Форте**  
69 мг / 3 мл  
натрия гиалуронат

# Армавискон

синтетическая гиалуроновая кислота

**НАПОЛНЯЕТ СУСТАВЫ ЖИЗНЬЮ**



# Болезнь Форестье как причина боли в спине

К.м.н. Л.Р. Кадырова<sup>1</sup>, к.м.н. И.Б. Башкова<sup>2,3</sup>, Ю.И. Павлов<sup>4</sup>, д.м.н. Е.С. Акарачкова<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», Чебоксары

<sup>3</sup>ФГБУ «ФЦТОЭ» Минздрава России, Чебоксары

<sup>4</sup>БУ «РКБ» Минздрава Чувашии, Чебоксары

<sup>5</sup>АНО «Международное общество «Стресс под контролем», Москва

## РЕЗЮМЕ

Статья посвящена проблеме боли в спине и дифференциальной диагностике клинически похожих заболеваний. Авторы — ревматолог, невролог, рентгенолог — предлагают рассмотреть клинический случай из собственной практики — ведение коморбидного пациента с хроническим болевым синдромом. Пациентка (61 год) с болями в спине длительное время находилась под наблюдением врачей первичного звена с диагнозом «остеохондроз позвоночника». Из-за болей в позвоночнике, коленных и тазобедренных суставах и рецидивирующих синовитов коленных суставов пациентка была отправлена на консультацию к ревматологу с направительным диагнозом «спондилоартрит неуточненный». Проведение комплексного обследования и оценка данных анамнеза, результатов лабораторных и инструментальных (рентгенография) исследований позволили установить диагноз анкилозирующего диффузного идиопатического скелетного гиперостоза (болезни Форестье) и определить тактику ведения пациентки.

В статье обсуждаются вопросы диагностики данного заболевания, представлены основные дифференциально-диагностические признаки диффузного идиопатического гиперостоза скелета и анкилозирующего спондилита. Также авторы обсуждают особенности тактики ведения пациентов с болезнью Форестье. Цель данной статьи — напомнить практикующим врачам, в особенности врачам первичного звена, к которым чаще всего обращаются пациенты с болью в спине, что причиной боли могут быть различные, в т. ч. редкие, заболевания.

**Ключевые слова:** анкилозирующий диффузный идиопатический гиперостоз скелета, болезнь Форестье, анкилозирующий спондилит, боль в спине.

**Для цитирования:** Кадырова Л.Р., Башкова И.Б., Павлов Ю.И., Акарачкова Е.С. Болезнь Форестье как причина боли в спине. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;11(II):108–112.

## ABSTRACT

Forestier disease as a back pain cause

L.R. Kadyrova<sup>1</sup>, I.B. Bashkova<sup>2,3</sup>, Yu.I. Pavlov<sup>4</sup>, E.S. Akarachkova<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan

<sup>2</sup>Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary

<sup>3</sup>Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthesis, Cheboksary

<sup>4</sup>Republican Clinical Hospital, Cheboksary

<sup>5</sup>International Society of Stress «Stress Under Control», Moscow

The article is devoted to the problem of back pain and the differential diagnosis of clinically similar diseases. The authors — rheumatologist, neurologist, radiologist — propose to consider a clinical case from their practice: a comorbid patient with chronic pain syndrome. The woman patient (61 years old) with back pain diagnosed with osteochondrosis for a long time was under the surveillance of primary care doctors. Due to pain in the spine, knee and hip joints and recurrent knee synovitis, the patient was referred for consultation to a rheumatologist with a referral diagnosis of undifferentiated spondyloarthropathy. A comprehensive examination and evaluation of the history data, laboratory and instrumental (x-ray) study results allowed to establish the diagnosis of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (Forestier disease) and to determine the patient management. The article discusses the diagnostics issues of Forestier disease, presents the main differential diagnostic signs of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and ankylosing spondylitis. The authors also discuss the features of patient management with Forestier disease. The purpose of this article is to remind practitioners, especially primary care physicians, who most often treat patients with back pain, that the cause of the pain can be various, including rare diseases.

**Keywords:** diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, Forestier disease, ankylosing spondylitis, back pain.

**For citation:** Kadyrova L.R., Bashkova I.B., Pavlov Yu.I., Akarachkova E.S. Forestier disease as a back pain cause. RMJ. Medical Review. 2019;11(II):108–112.

## ВВЕДЕНИЕ

Боль в спине является междисциплинарной медицинской проблемой, тем не менее такие пациенты обращаются первично к терапевтам и врачам общей практики, на которых лежит ответственность за своевременную дифференциальную диагностику и назначение комплекса терапии в тех случаях, когда боль в спине не является проявлением серьезного или угрожающего жизни заболевания.

Однако не всегда назначенная терапия имеет успех, что может быть связано с недостаточным диагностическим поиском [1]. Так, остеохондроз или обнаруженная при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) грыжа диска могут маскировать заболевания воспалительного, инфекционного, метаболического, онкологического характера. Оценка «симптомов угрозы», или «красных флажков», позволит врачу выявить наличие

заболевания, требующего несколько иного подхода к терапевтическим интервенциям.

В данной статье представлено описание клинического случая — ведение коморбидного пациента с хроническим болевым синдромом.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Е., 61 год, обратилась с жалобами на боли в поясничном и грудном отделах позвоночника, которые появлялись и усиливались после физической нагрузки, тугоподвижность позвоночника после физической нагрузки или длительного пребывания в одном положении, снижение в росте на 7 см за жизнь. Также пациентка отмечала боли в суставах нижних конечностей, преимущественно механического характера, боли в своде левой стопы.

Из анамнеза известно, что эпизоды болей в нижней части спины беспокоят с 50-летнего возраста. В дебюте боль была острая, продолжительностью до 1–2 нед. Наблюдалась у невролога по месту жительства с диагнозом «остеохондроз», при обострении проводились короткие курсы терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), витаминами группы В, что способствовало купированию болей в спине.

В последние 8–10 лет беспокоят ноющие боли в коленных и тазобедренных суставах, провоцируемые физической нагрузкой. Неоднократно отмечалась припухлость коленных суставов, сопровождаемая утренней скованностью до 30–60 мин, явления синовита купировались приемом НПВП. Поражение крупных суставов нижних конечностей расценивалось как остеоартрит коленных суставов в сочетании с реактивным синовитом.

Пациентка страдает артериальной гипертензией и стенокардией напряжения, по поводу которых принимает антигипертензивные и антиангинальные препараты.

Из-за болей в позвоночнике и рецидивирующих синовитов коленных суставов была отправлена на консультацию к ревматологу с направительным диагнозом «спондилоартрит неуточненный».

При осмотре обращали на себя внимание избыточная масса тела (индекс массы тела  $40,7 \text{ кг/м}^2$ ), варикозно расширенные вены нижних конечностей, выраженный грудной кифоз, ограничение движений во всех отделах позвоночника (ротация в шейном отделе позвоночника в пределах  $30^\circ$  в обе стороны, расстояние «затылок — стена» — 5 см, экскурсия грудной клетки — 2 см, проба Шобера — 2 см). При оценке локального статуса — деформации в области межфаланговых суставов кистей с формированием узелков Гебердена и Бушара, незначительная припухлость коленных суставов, а также в области суставов предплюсны левой стопы, без признаков локальной гиперемии и гипертермии.

С учетом наличия болей в спине, припухлости коленных суставов и суставов предплюсны проведено дообследование на предмет исключения заболевания из группы спондилоартритов. По данным лабораторных методов исследования: СОЭ — 33 мм/ч (по Вестергрену), С-реактивный белок — 8 мг/л, ревматоидный фактор — 2,0 Ед/л, HLA B27 — не обнаружен. Общий анализ мочи и биохимический анализ крови — без особенностей, за исключением повышения уровня сывороточного креатинина до 120 мкмоль/л.



Рис. 1. Рентгенограмма костей таза с захватом тазобедренных суставов в прямой проекции

На рентгенограмме костей таза с захватом тазобедренных суставов (рис. 1) выявлен субхондральный остеохондроз суставных поверхностей крестца и подвздошных костей, сужение суставных щелей крестцово-подвздошных сочленений (КПС), начальные признаки двустороннего коксартроза, оссификаты больших и малых вертелов бедренных костей, периостоз (энтезофиты) бугров седалищных костей, крыльев подвздошных костей.

На рентгенограммах шейного (рис. 2), грудного (рис. 3), поясничного (рис. 4) отделов позвоночника обнаружены выпрямление шейного лордоза, выраженный субхондральный склероз замыкательных пластинок тел позвонков в среднегрудном отделе, снижение высоты межпозвоночных дисков, клиновидная деформация тел позвонков в среднегрудном отделе, массивные краевые костные разрастания передних углов тел шейных, грудных и поясничных позвонков с массивным обызвествлением передней продольной связки во всех отделах позвоночника на всем протяжении с клювовидными разрастаниями в шейном и средне-, нижнегрудном отделах, артрозы дугоотростчатых суставов. При проведении ультразвукового исследования коленных суставов выявлены лишь признаки супрапателлярного бурсита с обеих сторон.

Пожилой возраст, указание на наличие болей в спине, невозможность длительное время находиться в вертикальном положении, снижение в росте на 7 см за жизнь требовали осторожности в отношении исключения постменопаузального остеопороза. По данным биохимического анализа крови: кальций — 2,19 ммоль/л, фосфор — 0,98 ммоль/л, щелочная фосфатаза — 219 Ед/л. Протеинограмма — без особенностей. При проведении рентгеновской денситометрии центральных отделов скелета выявлено значительное повышение минеральной плотности (МПК) как в поясничном отделе позвоночника (МПК<sub>L1-L4</sub> — 1,908 г/см<sup>2</sup>, Т-критерий — 5,8 стандартного отклонения), так и в проксимальном отделе бедренной кости (МПК — 1,340 г/см<sup>2</sup>, Т-критерий — 2,6 стандартного отклонения). Таким образом, лабораторно-инструментальных данных, указывающих на остеопороз, получено не было.



**Рис. 2.** Рентгенограмма шейного отдела позвоночника в боковой проекции



**Рис. 3.** Рентгенограмма грудного отдела позвоночника в боковой проекции

С учетом отсутствия жалоб на боли воспалительного характера в позвоночнике, повышения острофазовых показателей крови, артрита коленных суставов, выявленных дегенеративно-дистрофических изменений в КПС, оссификации передней продольной связки позвоночника во всех отделах позвоночника, множественных периферических гиперостозов, по данным рентгенографического исследования, наиболее вероятным представлялся диагноз анкилозирующего диффузного идиопатического скелетного гиперостоза (болезни Форестье).

В 1950 г. французский ревматолог J. Forestier (в соавторстве с J. Rotés-Querol) подробно описал не только рентгенологические изменения, характерные для анкилозирующего гиперостоза позвоночника, но и клиническую картину заболевания, которое теперь называют «болезнью Форестье». Спустя четверть века американский радиолог D. Resnick опубликовал статью, в которой показал, что анкилозирующий гиперостоз позвоночника — это только одно из проявлений системной (генерализованной) эктопической оссификации связок, сухожилий и других соединительнотканых структур опорно-двигательного аппарата, и предложил новый термин для обозначения этой патологии — «диффузный идиопатический гиперостоз скелета» [2]. D. Resnick и G. Niwayama в 1982 г. представили диагностические признаки диффузного идиопатического гиперостоза скелета, в основу которых были положены рентгенологические данные [3]. Для постановки диагноза данного заболевания необходимо наличие всех 3 признаков:

1) непрерывность оссификации передней продольной связки на протяжении не менее чем 4 соседних сегментов позвоночника;



**Рис. 4.** Рентгенограмма поясничного отдела позвоночника в боковой и прямой проекциях

- 2) отсутствие (или слабая выраженность) признаков дегенеративных изменений межпозвонковых дисков, таких как сохранение их высоты, отсутствие вакуум-феномена и краевого склероза тел позвонков, в тех сегментах, где оссифицирована передняя продольная связка позвоночника;
- 3) отсутствие рентгенологических признаков анкилоза дугоотростчатых суставов и сакроилеита.

Несмотря на достаточно выраженные рентгенологические изменения, жалобы и данные объективного осмотра

со стороны позвоночника при диффузном идиопатическом гиперостозе скелета неспецифичны и наблюдаются не чаще, чем у пожилых людей такого же возраста, но без оссификации передней продольной связки позвоночника [4]. Таким образом, нет прямой зависимости между клиникой и рентгенологической картиной.

Пациенты могут предъявить жалобы на дискомфорт, скованность, реже — на боли в грудном отделе позвоночника, усиливающиеся утром после сна, к концу рабочего дня, после физической нагрузки, длительного нахождения в одной позе, на холоде. В случае распространения процесса на шейный и поясничный отделы позвоночника данные ощущения могут отмечаться и в этих отделах. Степень выраженности боли — от слабой до значительной. Нередко, особенно в преклонном возрасте, жалобы могут отсутствовать [5].

Утомляемость спины, изменение осанки, т. е. достаточно бедная клиническая картина, позволяют заподозрить остеопороз, что требует проведения дополнительных исследований. Поэтому при кажущейся малосимптомности заболевания следует особое внимание обращать на значительное утолщение передней и задней продольных связок в шейном отделе позвоночника. Выраженная оссификация передней продольной связки может привести к сдавлению пищевода, гортани, трахеи и развитию дисфагии и дисфонии [6–8], парестезии или ощущения «кома в горле» [9], а задней продольной связки — к угрозе компрессии спинного мозга с развитием миелопатии, парезов и параличей [4].

При болезни Форестье оссификация передней продольной связки всегда начинается именно в грудном отделе (причем в 99% случаев — в средне-, нижнегрудном отделах и именно справа), вследствие чего для выявления подобных изменений достаточно выполнить рентгенографию грудного отдела позвоночника в боковой проекции. Это позволит отчетливо разглядеть грубое окостенение преимущественно передней продольной связки. Позже в процесс вовлекаются поясничный и шейный отделы позвоночника.

По мнению Н.В. Бунчука, рентгенологические изменения позвоночника при диффузном идиопатическом гиперостозе скелета нередко интерпретируют как картину «бамбуковой палки», типичной для анкилозирующего спондилита [4]. Ранее ошибочно предполагали, что синдесмофиты при анкилозирующем спондилите формируются вследствие оссификации передней продольной связки. В настоящее время установлено, что формирование синдесмофита при анкилозирующем спондилите начинается с воспаления мест прикрепления волокон фиброзного кольца межпозвонкового диска к телам выше- и нижележащего позвонков, т. е. с энтезита. В дальнейшем происходит хондроидная метаплазия и оссификация наружных слоев фиброзного диска, фронт которой постепенно распространяется от тел позвонков к середине диска. Таким образом, типичные для анкилозирующего спондилита синдесмофиты расположены внутри диска и обычно не выступают за боковые контуры позвонков (рис. 5).

Оссификация связок, расположенных в задних отделах КПС, а также их капсулы может имитировать частичный анкилоз этих суставов на рентгенограмме. Оссификация связок КПС при дегенеративной патологии (по типу артроза) вплоть до анкилоза наблюдается только в передних отделах.



Рис. 5. Рентгенограмма поясничного отдела позвоночника в прямой проекции

Основные дифференциально-диагностические признаки диффузного идиопатического гиперостоза скелета и анкилозирующего спондилита представлены в таблице 1.

В лечении спондилоалгий, возникающих вследствие анкилозирующего гиперостоза позвоночника, обычно эффективны местные тепловые процедуры и массаж мышц спины. Полезны регулярные упражнения для поддержания достаточной подвижности позвоночника. Применение НПВП, эффективных при анкилозирующем спондилите, при диффузном идиопатическом гиперостозе скелета приводит лишь к умеренному снижению болевого синдрома [10]. Знание этого позволит избежать бесконтрольного приема НПВП, учитывая вероятность развития побочных эффектов. Для лечения «периферических» проявлений заболевания, причиной которых является реактивное воспаление структур, подвергающихся кальцификации и оссификации (энтезопатии, тендиниты, лигаментиты), по мнению Н.В. Бунчука, следует использовать локальные методы воздействия, например, инъекционное введение глюкокортикоидов под контролем УЗИ-навигации [4].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай показывает, что поиск причины болевого синдрома в спине требует тщательного анализа анамнеза, клинической картины, инструментальных и лабораторных исследований, т. е. проведения дифференциальной диагностики [11]. Если обратиться к определению, то дифференциальная диагностика в медицине — это способ диагностики, исключающий не подходящие по каким-либо фактам или симптомам заболевания, возможные у больного, что в конечном счете должно привести к правильному диагнозу. Проведение дифференциальной диагностики и постановка точного диагноза позволяют выбрать правильную тактику лечения и реабилитации пациента.

**Таблица 1. Дифференциально-диагностические признаки диффузного идиопатического гиперостоза скелета и анкилозирующего спондилита**

Признак	Диффузный идиопатический гиперостоз скелета	Анкилозирующий спондилит
Пол	Чаще мужчины	Чаще мужчины
Возраст в дебюте заболевания	Старше 45 лет	До 40 лет
Поражение позвоночника	В дебюте болезни – грудной отдел позвоночника (чаще центральная его часть), позже в процесс вовлекаются поясничный и шейный отделы	Все отделы позвоночника, процесс распространяется «снизу вверх»
Характер болей в спине	Механический	Воспалительный
Скованность в позвоночнике	Характерна утренняя скованность, преимущественно в грудном отделе (в дебюте болезни). Возможна и вечерняя скованность	Характерна утренняя скованность с локализацией в нижней части спины (в дебюте болезни)
Изменение осанки	Усиление грудного кифоза	Грудной кифоз, «поза просителя», уменьшение в росте
Подвижность поясничного отдела позвоночника	Ограничена в случае вовлечения в процесс поясничного отдела позвоночника	Ограничена (во всех плоскостях)
Экскурсия грудной клетки	Уменьшена	Уменьшена
Подвижность шейного отдела позвоночника	Ограничена в случае вовлечения в процесс шейного отдела позвоночника	Ограничена
Вовлечение периферических суставов	Преимущественно артралгии крупных суставов	Поражение как крупных, так и средних/мелких суставов по типу артрита, часто коксит
Вовлечение энтезисов	Характерны оссифицирующие энтезопатии	Характерно развитие энтезитов
Наличие сакроилеита	Отсутствует	Обязательный признак
Внескелетные проявления	Нехарактерны	Поражение кожи (псориаз), глаз (передний увеит), аорты (аортит), проводящей системы сердца, почек (IgA-нефропатия), кишечника (воспалительные заболевания кишечника)
Рентгенографические признаки поражения крестцово-подвздошных сочленений	Рентгенологических признаков сакроилеита нет. Наблюдается оссификация капсулы крестцово-подвздошных сочленений	Рентгенологические признаки сакроилеита (расширение в начальных стадиях, сужение суставной щели, нечеткость и неровность суставных поверхностей костей за счет эрозий, субхондральный остеосклероз, частичный/полный анкилоз)
Рентгенографические признаки поражения поясничного и грудного отделов позвоночника	Оссификация передней продольной связки позвоночника, непрерывность оссификации на уровне нескольких позвоночных сегментов, несимметричность паравертебральной оссификации (существенно менее выражена по левому контуру позвоночника, что связано с пульсацией расположенной здесь аорты)	«Квадратизация» тел позвонков, синдесмофиты («бамбуковый» позвоночник), спондилодисцит (сужение одного или нескольких межпозвонковых дисков и отек по МРТ смежных отделов тел позвонков), исход которого – кальцификация одного или нескольких межпозвонковых дисков и остеосклероз смежных отделов тел позвонков. Эктопическая оссификация фиброзных дисков (передней продольной связки) позвоночника в грудном отделе справа и слева обычно симметрична
Острофазовые белки	Повышение уровня острофазовых белков нехарактерно	В 50–70% случаев повышение уровня СОЭ и СРБ
HLA B27 антиген	Как правило, не обнаруживается	Обнаруживается
Эффект от приема НПВП	Недостаточный	Относительно хороший

### Литература

1. Кадырова Л.Р., Башкова И.Б., Киселева И.Н. и др. Пациент с болью в спине: что скрыто под диагнозом «остеохондроз». РМЖ. 2016;14:886–893 [Kadyrova L.R., Bashkova I.B., Kiseleva I.N. et al. Patient with back pain: what is hidden under the diagnosis of osteochondrosis. RMJ. 2016;14:886–893 (in Russ.)].
2. Resnick D., Saul S., Robins J.M. Diffuse idiopathic ankylosing skeletal hyperostosis («DISH»): Forestier's disease with extraspinal manifestations. Radiology. 1975;115:513–524.
3. Resnick D., Niwayama G. Diagnosis of bone and joint disorders. Philadelphia: W.B. Saunders; 1982.
4. Бунчук Н.В. Ревматические заболевания пожилых (Избранные). М.: МЕД-пресс-информ; 2010. [Bunchuk N.V. Rheumatic diseases of the elderly (Selected). M.: MEDpress-inform; 2010 (in Russ.)].

5. Старкова А.С., Эрдес Ш.Ф. Сложности в диагностике идиопатического гиперостоза скелета (болезни Форестье). Научно-практическая ревматология. 2016;54(прил. 1):80–82. [Starkova A.S., Erdes Sh.F. Difficulties in the diagnosis of idiopathic skeletal hyperostosis (Forestier disease). Scientific and practical rheumatology. 2016;54(suppl. 1):80–82 (in Russ.)].
6. Гончаров М.Ю., Прокопович В.С. Болезнь Форестье как причина вторичной дисфагии в неврологической практике. Уральский медицинский журнал. 2017;10(154):19–21 [Goncharov M. Yu. Prokopovich V.S. Forestier disease as a cause of secondary dysphagia in neurological practice. Ural Medical Journal. 2017;10(154):19–21 (in Russ.)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



# СВЕЖИЙ ПОДХОД

сайт для практикующих  
врачей

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

Полные тексты статей по заболеваниям всех  
органов и систем у детей и взрослых.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы  
в разделе «Избранное» после регистрации  
в личном кабинете!

БОЛЬ МЕШАЛА МНЕ ВЕСТИ  
АКТИВНЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ<sup>3</sup>...

ТЕПЕРЬ Я МОГУ<sup>3</sup>

**Костарокс® — это 3 преимущества для  
длительной терапии болевого синдрома<sup>1-5</sup>:**

- Выраженный обезболивающий  
и противовоспалительный эффект<sup>1-3</sup>
- Благоприятный профиль  
гастробезопасности<sup>4</sup>
- Доступная цена<sup>5</sup>



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КОСТАРОКС®. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-004581. ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Костарокс®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ (МНН): эторикоксиб. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг. ПОКАЗАНИЯ: Симптоматическая терапия остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, боли и воспаления, связанных с острым подагрическим артритом, краткосрочная терапия умеренной острой боли после стоматологических операций. ДОЗЫ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ: Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Действие реализуется быстрее при приеме натощак. Следует использовать минимальную эффективную дозу минимально возможным курсом. Остеоартроз: рекомендуемая доза эторикоксиба — 30 мг 1 раз в день. В случае недостаточного эффекта суточная доза может быть увеличена до 60 мг в сутки. Суточная доза при остеоартрозе не должна превышать 60 мг. Ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит: рекомендуемая доза эторикоксиба — 60 мг 1 раз в день. У пациентов с недостаточным клиническим эффектом возможно увеличение до 90 мг 1 раз в день. После клинической стабилизации заболевания возможно снижение дозы до 60 мг 1 раз в день. Суточная доза не должна превышать 90 мг. Острый подагрический артрит: рекомендуемая доза эторикоксиба в остром периоде — 120 мг 1 раз в день. Продолжительность применения препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней. Суточная доза не должна превышать 120 мг. Острая боль после стоматологических операций: рекомендуемая доза — 90 мг 1 раз в день. Эторикоксиб следует применять только в острый симптоматический период продолжительностью не более 3 дней. Суточная доза для купирования боли после стоматологических операций не должна превышать 90 мг. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к эторикоксибу или любому из вспомогательных веществ препарата, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, активное желудочно-кишечное кровотечение, бронхиальная астма, бронхоспазм, острый ринит, полипоз носа, ангионевротический отек, крапивница или аллергические реакции после приема ацетилсалициловой кислоты или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе ингибиторов ЦОГ-2, в анамнезе, беременность и период грудного вскармливания, тяжелые нарушения функции печени, тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин), дети и подростки до 16 лет, воспалительные заболевания кишечника, хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по классификации NYHA), неконтролируемая артериальная гипертензия (АД стабильно выше 140/90 мм рт. ст.), подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, подтвержденная гиперкальциемия. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: Пациенты с повышенным риском развития осложнений со стороны ЖКТ, пациенты, имеющие в анамнезе факторы риска сердечно-сосудистых осложнений (дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, сердечная недостаточность, нарушения функции левого желудочка, отеки и задержка жидкости в организме), печеночная недостаточность, пациенты с дегидратацией, пациенты с нарушениями функции почек (КК < 60 мл/мин), особенно пожилого возраста, применяющие одновременно ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, диуретики, пациенты с предшествующим значительным снижением функции почек, с ослабленной функцией почек, декомпенсированной сердечной недостаточностью или циррозом печени, находящиеся в группе риска при длительном применении НПВП, сопутствующая терапия антикоагулянтами (например, варфарин), антиагрегантами (например, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), препаратами, метаболизирующимися сульфотрансферазами. Женщины, которые принимают эторикоксиб, должны прекратить грудное вскармливание. Если во время лечения наступила беременность, эторикоксиб необходимо отменить. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ: у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, следует контролировать МНО/протромбиновое время в начале лечения или при изменении дозы эторикоксиба. Диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II. НПВП могут ослаблять эффект диуретиков. Одновременное применение эторикоксиба с ацетилсалициловой кислотой в дозах, превышающих рекомендованные, не рекомендуется. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Очень часто: боль в животе. Часто: альвеолярный остит, отеки, задержка жидкости, головокружение, головная боль, ощущение сердцебиения, аритмия, артериальная гипертензия, бронхоспазм, запор, метеоризм, гастрит, изжога, гастроэзофагеальный рефлюкс, диарея, диспепсия/дискомфорт в эпигастрии, тошнота, рвота, эзофагит, язва слизистой оболочки полости рта, повышение активности АЛП и АСТ, экзимоз, астения, слабость, гриппоподобный синдром. Следующие серьезные нежелательные явления были зарегистрированы в связи с приемом НПВП и не могут быть исключены для эторикоксиба: нефротоксичность, включая интерстициальный нефрит и нефротический синдром.

1. Moore RA, et al., Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 9. Art. No.: CD008659. Анализ Кокрейновской базы систематических данных (45 000 пациентов), ремедиация через 6, 8, 12 или 24 ч. Хорошие (низкие) показатели по пациентам, нуждающимся в доп. лечении и ибупрофена (200 мг) + парацетамол (500 мг) (1,6), ибупрофена быстрого действия 200 мг (2,1), ибупрофена 200 мг + кофеин 100 мг (2,1), диклофенака 50 мг (2,1) и эторикоксиба (1,8), для сравнения у ибупрофена 400 мг (2,5). Длительное действие (8 часов и более) было зафиксировано у эторикоксиба 120 мг, дифлунизала 500 мг, парацетамол 650 мг + оксикодон 10 мг, напроксена 500/550 мг, цефекоксиба 400 мг + ибупрофена 400 мг + парацетамол 1000 мг. 2. Rubin BR, Burton R, Navarra S, et al. Arthritis Rheum 2004; 50:598-606. Рандомизированное, двойное слепое параллельное многоцентровое исследование у пациентов с острым подагрическим артритом. Пациенты были рандомизированы в группы терапии эторикоксибом (120 мг в сутки, N=103) или индометацином (50 мг 3 раза в сутки, N=86) в течение 8 дней. Первичный показатель эффективности — оценка пациентом боли в исследуемом суставе в течение 2-5 дней терапии по 5-балльной шкале Ликерта. Вторичные конечные точки эффективности, оцененные с 2 по 8 день: общая оценка пациентом боли в основном суставе, общая оценка пациентом ответа на терапию (PGART), общая оценка исследователем ответа на терапию (IGART), оценка исследователем болезненности и припухлости в исследуемом суставе. В исследователем анализе изучали также долю пациентов, у которых отмечалась эритема исследуемого сустава. Показатели безопасности оценивали в течение периода терапии и в течение 14 дней после завершения исследования. Эторикоксиб и индометацин одинаково влияли на первичную и все вторичные конечные точки эффективности. Влияние эторикоксиба на эритему сустава было более выраженным, чем действие индометацина, статистически значимо к 8 дню (p=0,038). Общее число пациентов, у которых возникли одно или более НЯ, было одинаково в обеих группах (эторикоксиб n=45 [43,7%] по сравнению с индометацином n=49 [57,0%], p=0,08), но в группе эторикоксиба доля пациентов, у которых возникли клинические НЯ, связанные с приемом препарата, была статистически достоверно ниже (n=17 [16,5%] по сравнению с n=32 [37,2%] для индометацина) (p=0,002). 3. Zeribini C, et al., Curr Med Res Opin 2005 Dec; 21(12): 2037-49. Согласно исследованию, у пациентов с болью в нижней части спины отмечалось значимое улучшение функциональных способностей и снижение выраженности влияния боли на повседневную активность после 4-недельного приема эторикоксиба, что подтверждалось значимым (более 5) уменьшением количества баллов рассчитанных по опроснику Роланда — Морриса. Рандомизированное двойное слепое исследование (62 центра в 24 странах), пациенты с хронической болью в нижней части спины, применялись эторикоксиб 60 мг/сут (n = 224) или диклофенак 150 мг/сут (n = 222). Эторикоксиб 60 мг/сут в течение 4 недель был так же эффективен, как диклофенак 50 мг 3 раза в сутки, в обезболивании и улучшении физической функции у взрослых с ХБНС. Эторикоксиб в целом хорошо переносился в течение исследования при ХБНС длительностью 4 недели. 4. Feng X, et al., PLOS ONE, 2018 Jan 10; 13(1). Метаанализ 9 РКИ (37 707 пациентов с ОА и РА). Применялись эторикоксиб, диклофенак и напроксен в различных терапевтических режимах. Риск возникновения нежелательных явлений со стороны ЖКТ для эторикоксиба в 1,5 раза ниже, чем для диклофенака, и в 1,7 раза ниже, чем для напроксена. 5. Разница в стоимости препарата Костарокс® и референтного препарата (среднее арифметическое значение между показателями разницы розничной цены препарата Костарокс® и референтного препарата по формам выпуска эторикоксиба таблетки 60 мг №14 (Костарокс® 399 руб., референтный препарат 608 руб.), 60 мг №28 (Костарокс® 625 руб., референтный препарат 997 руб.), 90 мг №7 (Костарокс® 315 руб., референтный препарат 502 руб.), 90 мг №28 (Костарокс® 779 руб., референтный препарат 1343 руб.), 120 мг №7 (Костарокс® 406 руб., референтный препарат 653 руб.) составляет в среднем 37,8% по данным портала arteka.ru на 02.07.2019 г.

RU1907703969

Материал предназначен для медицинских/фармацевтических работников.

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3. Тел.: +7 (495) 660-75-09

www.sandoz.ru Реклама

**SANDOZ** A Novartis  
Division