

# СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

## НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

Академик РАН, профессор **Е.Л. Насонов**,  
Москва, Россия

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Д.Е. Каратеев**, д.м.н., Москва, Россия

## Ответственный секретарь

О.Н. Егорова, к.м.н., Москва, Россия

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Б.С. Белов, д.м.н., профессор, Москва, Россия  
Е.И. Бялик, д.м.н., профессор, Москва, Россия  
Е.А. Галушко, д.м.н., Москва, Россия  
А.И. Дубиков, д.м.н., профессор, Владивосток, Россия  
И.А. Зборовская, д.м.н., профессор, Волгоград, Россия  
А.Е. Каратеев, д.м.н., Москва, Россия  
А.М. Лиля, д.м.н., профессор, Санкт-Петербург, Россия  
Т.К. Логинова, д.м.н., Москва, Россия  
Л.В. Лучихина, д.м.н., Москва, Россия  
К.А. Лыткина, к.м.н., Москва, Россия  
Н.А. Мухин, академик РАН, профессор, Москва, Россия  
Т.В. Попкова, д.м.н., Москва, Россия  
Т.А. Раскина, д.м.н., профессор, Кемерово, Россия  
А.П. Ребров, д.м.н., профессор, Саратов, Россия  
С.О. Салугина, д.м.н., Москва, Россия  
Н.В. Торопцова, д.м.н., Москва, Россия  
Н.А. Шостак, д.м.н., профессор, Москва, Россия

## ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

Г. Амитал, профессор, Израиль  
А. Баланеску, профессор, Румыния  
Л.Г. Гроппа, профессор, Кишинев, Молдова  
Е. Кухарж, профессор, Польша  
Г.А. Тогизбаев, профессор, Казахстан  
И. Эртенли, профессор, Турция

## SCIENTIFIC SUPERVISOR

Academician of the Russian Academy of Sciences,  
Professor **E.L. Nasonov**, Moscow, Russia

## EDITOR-IN-CHIEF

**D.E. Karateev**, MD, DSc, Moscow, Russia

## Executive Secretary

O.N. Egorova, MD, PhD, Moscow, Russia

## CO-EDITORS

B.S. Belov, MD, DSc, Moscow, Russia  
E.I. Byalik, MD, DSc, Moscow, Russia  
E.A. Galushko, MD, DSc, Moscow, Russia  
A.I. Dubikov, MD, DSc, Vladivostok, Russia  
I.A. Zborovskaya, MD, DSc, Volgograd, Russia  
A.E. Karateev, MD, DSc, Moscow, Russia  
A.M. Lila, MD, DSc, St. Petersburg, Russia  
T.K. Loginova, MD, DSc, Moscow, Russia  
L.V. Luchikhina, MD, DSc, Moscow, Russia  
K.A. Lytkina, MD, PhD, Moscow, Russia  
N.A. Mukhin, Academician of the Russian  
Academy of Sciences, Moscow, Russia  
T.V. Popkova, MD, DSc, Moscow, Russia  
T.A. Raskina, MD, DSc, Kemerovo, Russia  
A.P. Rebrov, MD, DSc, Saratov, Russia  
S.O. Salugina, MD, DSc, Moscow, Russia  
N.V. Toroptsova, MD, DSc, Moscow, Russia  
N.A. Shostak, MD, DSc, Moscow, Russia

## FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

H. Amital, MD, Israel  
A. Balanesku, MD, Romania  
L.G. Groppe, MD, DSc, Chisinau, Moldova  
E. Kucharz, MD, PhD, Poland  
G.A. Togizbaev, MD, Kazakhstan  
I. Ertenli, MD, Turkey

Предпечатная подготовка ООО «ИМА-ПРЕСС»

Адрес редакции:  
115093, Москва, Партийный пер.,  
д. 1, корп. 58, оф. 28,  
ООО «ИМА-ПРЕСС»  
Телефон: (495) 926-78-14  
e-mail: info@ima-press.net;  
podpiska@ima-press.net

Электронная версия журнала — на сайте издательства ООО «ИМА-ПРЕСС»: <http://mrj.ima-press.net>  
в Научной электронной библиотеке: <http://www.elibrary.ru>

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.  
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.  
Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

ПИ № ФС 77-28 869 от 25 июля 2007 г.

Подписной индекс в каталоге «Роспечать»: 70678

2016, том 10, № 2

Современная  
ревматология.  
2016;10(2):1–88

Отпечатано  
в типографии  
«Деком»

Тираж 3000 экз.

# С О Д Е Р Ж А Н И Е

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

*Салугина С.О., Федоров Е.С., Кузьмина Н.Н.*

Современные подходы к диагностике, лечению и мониторингу пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами (CAPS) .....	4
--	---

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Насонов Е.Л., Соловьев С.К., Лиля А.М.*

Клиническое течение и стандартная терапия системной красной волчанки в Российской Федерации .....	12
---	----

*Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Демидова Н.В., Мисюк А.С.,  
Александрова Е.Н., Новиков А.А., Смирнов А.В., Насонов Е.Л.*

Эффективность и безопасность терапии тофацитинибом у больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: предварительные результаты открытого клинического исследования .....	17
---	----

*Золотовская И.А., Давыдкин И.Л.*

Марфаноидная внешность как фактор риска фибрилляции предсердий у пациентов с остеопорозом .....	24
---	----

*Раскина Т.А., Воронкина А.В., Летаева М.В., Малюта Е.Б.,  
Коков А.Н., Барбараш О.Л.*

Взаимосвязь кальцификации коронарных артерий и остеопенического синдрома у мужчин с ишемической болезнью сердца .....	31
---	----

*Ребров А.П., Романова И.А., Гайдукова И.З.*

Кардиоваскулярная безопасность и эффективность комбинированного медленнодействующего симптоматического препарата глюкозамина и хондроитина сульфата у больных гонартрозом .....	37
---	----

## ОБЗОРЫ

*Чичасова Н.В.*

Долгосрочные результаты терапии ревматоидного артрита голимумабом. Вопросы приверженности терапии .....	43
---	----

*Алексеева Л.И., Коваленко П.С.*

Мелоксикам в ревматологической практике: история применения в терапии боли .....	50
--	----

*Долженко А.Т., Сагаловски С.*

Клеточно-молекулярные механизмы развития остеопороза: современные концепции и будущее направление терапии .....	56
---	----

*Олюнин Ю.А.*

Использование препаратов гиалуроновой кислоты в комплексной терапии остеоартроза .....	64
--	----

*Каратеев А.Е.*

Напроксен: универсальный анальгетик с минимальным риском кардиоваскулярных осложнений .....	70
---	----

*Кузин А.В.*

Поражение суставов и позвоночника у больных с воспалительными заболеваниями кишечника .....	78
---	----

*Чичасова Н.В.*

Проблема оценки эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов .....	83
--	----

# C O N T E N T S

---

## CLINICAL GUIDELINES

*Salugina S.O., Fedorov E.S., Kuzmina N.N.*

Current approaches to diagnosis, treatment, and monitoring in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) .....	4
--	---

## ORIGINAL INVESTIGATIONS

*Nasonov E.L., Solovyev S.K., Lila A.M.*

The clinical course and standard therapy of systemic lupus erythematosus in the Russian Federation .....	12
--	----

*Luchikhina E.L., Karateev D.E., Demidova N.V., Musiyuk A.S.,*

*Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Smirnov A.V., Nasonov E.L.*

Efficacy and safety of Tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis resistant to conventional therapy: Preliminary results of an open-label clinical trial .....	17
--	----

*Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L.*

Marfanoid appearance as a risk factor for atrial fibrillation in patients with osteoporosis .....	24
---	----

*Raskina T.A., Voronkina A.V., Letaeva M.V.,*

*Malyuta E.B., Kokov A.N., Barbarash O.L.*

Relationship between coronary artery calcification and osteopenic syndrome in men with coronary heart disease .....	31
---	----

*Rebrov A.P., Romanova I.A., Gaydukova I.Z.*

Cardiovascular safety and efficacy of the combined symptomatic slow-acting drug glucosamine and chondroitin sulfate in patients with gonarthrosis .....	37
---	----

## REVIEWS

*Chichasova N.V.*

Long-term results of golimumab therapy for rheumatoid arthritis. Therapy compliance issues .....	43
--	----

*Alekseeva L.I., Kovalenko P.S.*

Meloxicam in rheumatology practice: The history of its use in the therapy of pain .....	50
---	----

*Dolzhenko A.T., Sagalovsky S.*

Cellular and molecular mechanisms of osteoporosis: current concepts and future direction treatment .....	56
--	----

*Olyunin Yu.A.*

Use of hyaluronic acid preparations in the combination therapy of osteoarthritis .....	64
--	----

*Karateev A.E.*

Naproxen: A universal analgesic with a minimal risk of cardiovascular events .....	70
--	----

*Kuzin A.V.*

Injury to the joint and spinal column in patients with inflammatory bowel diseases .....	78
--	----

*Chichasova N.V.*

The problem in the evaluation of the efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs .....	83
--	----

---

# Современные подходы к диагностике, лечению и мониторингу пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами (CAPS)

Салугина С.О., Федоров Е.С., Кузьмина Н.Н.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) являются наиболее яркими представителями моногенных аутовоспалительных заболеваний (АВЗ). Они характеризуются сочетанием лихорадки, сыпи и других симптомов, сопровождающихся формированием потенциально инвалидирующих или жизнеугрожающих осложнений. На основе современных рекомендаций по ведению пациентов с АВЗ, а также нашего собственного опыта разработан алгоритм диагностики CAPS, позволяющий оптимизировать их дифференциальную диагностику с системным ювенильным артритом и другими АВЗ, раннее назначение эффективной терапии, а также тактику ведения пациентов. Ингибиторы интерлейкина 1 являются таргетными средствами, с помощью которых можно контролировать активность и предупреждать развитие осложнений. Представленный алгоритм позволит улучшить своевременную диагностику CAPS, оптимизировать лечение и ведение пациентов в рамках стратегии «Тreat to target».

**Ключевые слова:** криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS); рекомендации; лечение; мониторинг; ингибиторы интерлейкина 1; канакинумаб.

**Контакты:** Светлана Олеговна Салугина; [pafon1@yandex.ru](mailto:pafon1@yandex.ru)

**Для ссылки:** Салугина СО, Федоров ЕС, Кузьмина НН. Современные подходы к диагностике, лечению и мониторингу пациентов с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами (CAPS). Современная ревматология. 2016;10(2):4–11.

## Current approaches to diagnosis, treatment, and monitoring in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS)

Salugina S.O., Fedorov E.S., Kuzmina N.N.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) are the most prominent representatives of monogenic autoinflammatory diseases (AIDs). They are characterized by a concurrence of fever, rash, and other symptoms that are accompanied by disabling or life-threatening complications. Based on the current guidelines for the management of patients with AIDs and on their own experience, the authors have elaborated a diagnostic algorithm for CAPS, which can optimize their differential diagnosis with systemic juvenile arthritis and other AIDs and the early use of effective therapy and management tactics. Interleukin-1 inhibitors are target agents, by which one can monitor activity and prevent complications. The given algorithm will be able to improve the timely diagnosis of CAPS and to optimize treat-to-target treatment and management in patients.

**Keywords:** cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS); guidelines; treatment; monitoring; interleukin-1 inhibitors; canakinumab.

**Contact:** Svetlana Olegovna Salugina; [pafon1@yandex.ru](mailto:pafon1@yandex.ru)

**For reference:** Salugina SO, Fedorov ES, Kuzmina NN. Current approaches to diagnosis, treatment, and monitoring in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):4–11.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-4-11>

Наиболее яркими представителями моногенных аутовоспалительных заболеваний (АВЗ) являются криопирин-ассоциированные периодические синдромы (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS) [1, 2]. В настоящее время известно три заболевания, входящих в эту группу: семейный холодовой аутовоспалительный синдром/семейная холодовая крапивница (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome/Familial Cold Urticaria, FCAS/FCU); синдром Макла–Уэльса (Muckle–Wells Syndrome, MWS); хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром/младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease, CINCA/NOMID);

они ассоциированы с мутацией гена *NLRP3* и отличаются по тяжести течения, прогнозу и характеру формирующихся осложнений [3, 4].

FCAS встречается достаточно редко, протекает доброкачественно и не приводит к развитию серьезных жизнеугрожающих состояний. MWS и CINCA/NOMID являются наиболее тяжелыми по проявлениям, исходам и прогнозу, характеризуются хроническим рецидивирующим течением, лихорадкой, постоянной воспалительной активностью, рецидивирующими кожными высыпаниями по типу крапивницы, глазными нарушениями (конъюнктивит, увеит), развитием нейросенсорной тугоухости, амилоидоза (у 20–40% больных), почечной недостаточности, возможного леталь-

## К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

Таблица 1. Дифференциальная диагностика CAPS

Основные причины лихорадки и сыпи у детей	
Инфекционные заболевания: бактериальные	Рецидивирующие инфекции респираторного тракта, мочевыводящих путей, инфекции, вызываемые $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А, <i>Borrelia</i> , <i>Brucella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Bartonella</i> , туберкулез)
паразитарные	Рикеттсии, микоплазма, бледная трепонема, токсоплазма, малярия,
вирусные	детские инфекции (краснуха, корь, ветряная оспа), парвовирус В19, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа, аденовирус, цитомегаловирус, энтеровирус, вирус Эпштейна–Барр, вирусы гепатита А, В, вирус иммунодефицита
Неопластические заболевания	Острый лимфобластный, миелобластный лейкоз, лимфома, нейробластома
Воспалительные заболевания: мультифакториальные моногенные АВЗ	СКВ, сЮА, болезнь Кавасаки, васкулиты, саркоидоз, болезнь Бехчета, болезнь Крона моногенные периодические лихорадки FMF, MKD, TRAPS, а также CAPS, CANDLE
Врожденные иммунные дефекты	Первичные иммунодефициты, циклическая нейтропения
Идиопатические формы	PFAPA-синдром
Врожденные формы	Наследственный гемофагоцитарный синдром

**Примечание.** СКВ – системная красная волчанка; FMF (Familial Mediterranean Fever) – семейная средиземноморская лихорадка; MKD (Mevalonate Kinase Deficiency Syndrome) – синдром дефицита мевалонат-киназы; TRAPS (Tumor necrosis factor Receptor-Associated Periodic fever Syndrome) – синдром периодической лихорадки, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли; CANDLE-синдром – хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и подъемами температуры; PFAPA-синдром (Periodic Fever, Adenitis, Pharyngitis and Aphthous ulcers) – синдром периодической лихорадки с аденитом, фарингитом и афтозным стоматитом (синдром Маршалла).

ного исхода. Синдром CINCA/NOMID – самый тяжелый из CAPS, проявляется, кроме лихорадки, рецидивирующими кожными высыпаниями, значительными деформациями суставов с выраженными рентгенологическими изменениями (разрастание костной и хрящевой ткани, лизис костей), глазной патологией (тяжелый увеит и слепота). Поражение ЦНС, глухота, существенное отставание в физическом и психическом развитии, высокий риск амилоидоза являются потенциально инвалидирующими осложнениями у таких пациентов. Эти заболевания практически всегда сопровождаются повышением уровня острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, *serum amyloid A* – SAA) и характеризуются отсутствием аутоантител (ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор, антитела к циклическому антицитруллинированному пептиду и др.). Диагностика CAPS в детском возрасте затруднена и зависит от информированности и опыта педиатров и врачей других специальностей. Правильный диагноз запаздывает иногда на десятки лет и становится очевидным, когда все возможные тяжелые осложнения болезни уже развились и привели к необратимым последствиям. Кроме того, при этих заболеваниях появление основных симптомов (например, нейросенсорной тугоухости, амилоидоза с поражением почек и др.), формирование полного симптомокомплекса возможно с течением времени и даже во взрослом состоянии. Поэтому в зарубежной литературе у пациентов с MWS даже выделяют «детский» и «взрослый» фенотипы болезни [5, 6]. В последние годы благодаря расширению знаний об этой группе болезней, а также появлению дополнительных возможностей диагностики, связанных, в частности, с интернет-ресурсами, диагностика CAPS значительно улучшилась, задержка диагноза составляет 1–2 года [7]. На сайте проекта EUROFEVER представлены диагностический счет для молекулярного анализа у пациентов с рецидивирующей лихорадкой, классификационные критерии EUROFEVER, а также рекомендации, касающиеся интерпретации результатов генетического тестирования [8–10]. Появление новых клинических диагности-

ческих критериев для моногенных АВЗ, в том числе для CAPS, опубликованных в 2015 г., стало большим шагом вперед на пути установления правильного диагноза [9]. Ранняя диагностика, несомненно, способствует своевременному назначению терапии и предотвращению последствий заболевания. Кроме того, важным событием для специалистов, занимающихся проблемой АВЗ, явились разработанные и недавно опубликованные современные рекомендации по ведению пациентов с АВЗ. Они были подготовлены при участии 22 специалистов (детские и взрослые ревматологи, интернисты, нефрологи), половина из которых являются экспертами в области АВЗ [11].

Основываясь на данных зарубежных коллег и учитывая собственный опыт работы с больными CAPS, мы разработали **алгоритм диагностики, лечения и мониторинга таких пациентов** [11–13].

#### Когда можно заподозрить CAPS?

CAPS может быть заподозрен у пациента любой этнической принадлежности, имеющего эпизоды повторяющейся ( $\geq 3$  в течение года) фебрильной лихорадки, кожные высыпания и повышение уровня острофазовых показателей крови (СОЭ  $\geq 30$  мм/ч по Панченкову, *vcCRP*<sup>1</sup>  $\geq 20$  мг/л).

Среди всех моногенных АВЗ CAPS наиболее часто встречаются в практике ревматолога, поэтому нередко именно ревматологу приходится проводить основной диагностический поиск. Ввиду схожести клинико-лабораторной симптоматики CAPS с некоторыми ревматическими и неревматическими заболеваниями требуется проведение тщательной предварительной дифференциальной диагностики для исключения большого спектра состояний, проявляющихся лихорадкой и кожными высыпаниями (в том числе инфекций, онкогематологических, ревматических заболеваний и др.; табл. 1) [13]. Наибольшее сходство имеют

<sup>1</sup>*vcCRP* – С-реактивный белок, определяемый высокочувствительным методом.

## К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

CAPS и системный ювенильный артрит (сЮА). Лихорадка, сыпь, системная лимфаденопатия, гепатолиенальный синдром и даже серозит могут быть проявлениями обоих этих состояний. Суставной синдром и при CAPS, и при сЮА на определенных стадиях представлен артралгиями или нетяжелыми артритами. Характерны также повышение уровня острофазовых маркеров и отсутствие аутоантител. Даже опытный ревматолог порой затрудняется точно определить диагноз. И все же имеются дополнительные признаки, при наличии которых можно усомниться в диагнозе сЮА и предположить наличие CAPS:

- отягощенный генеалогический анамнез (члены семьи с рецидивами лихорадки, кожных высыпаний, глухотой, ранней смертью вследствие хронической почечной недостаточности, амилоидозом почек);
- дебют заболевания в возрасте до 1 года;
- наличие ЦНС-проявлений (хронический асептический менингит, внутричерепная гипертензия);
- поражение глаз (рецидивирующие конъюнктивит, увеит);
- нейросенсорная тугоухость.

Уже не редкость семейные случаи CAPS и его диагностика во взрослом возрасте у родителей детей, страдающих этим синдромом. Диагностика CAPS у взрослых вызывает существенные трудности, поскольку осведомленность специалистов взрослой практики в этой области весьма низкая. Кроме того, не всегда врач обращает должное внимание на наличие аналогичных ситуаций у родственников, особенно у детей, в то время как подобная настороженность при сборе анамнеза, выявление семейных случаев могут облегчить диагностику CAPS как у ребенка, так и у взрослого пациента. Важным является то, что, несмотря на врожденный характер и раннее начало CAPS, нарастание его тяжести, присоединение серьезных инвалидирующих состояний нередко происходят в подростковом и молодом возрасте, т. е. у наиболее трудоспособных пациентов.

Большую помощь в диагностике CAPS оказывают **дополнительные методы обследования:**

- осмотр офтальмолога с биомикроскопией глаза;
- консультация невролога, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, исследование спинномозговой жидкости (для выявления гидроцефалии, асептического менингита, атрофии коры головного мозга);
- консультация сурдолога, аудиограмма (выявление нейросенсорной, а не кондуктивной тугоухости);
- МРТ костей скелета (бедро, голень) и рентгенологическое исследование наиболее пораженных суставов (гипертрофия эпифизов, хряща, лизис и перестройка костной и хрящевой ткани).
- УЗИ почек (оценка размеров и структуры почек), диагностика амилоидоза, оценка суточной протеинурии.

Проведение этих необходимых инструментальных исследований нередко вызывает большие сложности у пациентов раннего детского возраста, но именно эти исследования иногда помогают поставить точный диагноз, рано начать терапию и предотвратить формирование осложнений.

Крайне важным является молекулярно-генетическое обследование для выявления мутаций в гене *NLRP3* (CIAS1), которое выполняется в специализированной медико-генетической лаборатории. Однако это – дорогостоящее исследование, требующее тщательного отбора пациен-

тов и интерпретации полученных результатов вместе с генетиком [10, 11]. Поскольку полный симптомокомплекс болезни присутствует не всегда, нужно знать, в каких случаях оно необходимо. Показанием для проведения молекулярно-генетического обследования у «неясного» лихорадящего больного является сочетание лихорадки с кожными высыпаниями, повышением уровня острофазовых показателей крови (СОЭ  $\geq 30$  мм/ч по Панченкову, вЧСРБ  $\geq 20$  мг/л), а также наличие  $\geq 1$  дополнительных признаков.

**Диагноз CAPS устанавливается при наличии:**  $\geq 3$  эпизодов лихорадки в течение года, кожных высыпаний, острофазовых показателей (СОЭ  $\geq 30$  мм/ч по Панченкову, вЧСРБ  $\geq 20$  мг/л) + выявление мутации в гене *NLRP3*. Если мутация не обнаружена, то для диагностики необходимо присутствие  $\geq 1$  из следующих признаков: нейросенсорная тугоухость, поражение ЦНС, суставов и глаз, характерные для CAPS. Опубликованные в 2015 г. клинические диагностические/классификационные критерии предполагают установление диагноза CAPS при наличии лихорадки, уртикарной сыпи, нейросенсорной тугоухости, конъюнктивита при отсутствии экссудативного фарингита и болей в животе. Количество баллов общего счета  $\geq 52$  позволяет с уверенностью диагностировать это заболевание. Однако последние два признака, на наш взгляд, имеют относительное значение, а боль в животе присутствует в клинической картине у некоторых больных с достоверным диагнозом CAPS (табл. 2) [9].

Поскольку CAPS характеризуются полиорганным поражением, его диагностика – сложный процесс, требующий участия специалистов различного профиля (педиатры, ревматологи, окулисты, неврологи, нефрологи и др.), течение заболевания может сопровождаться формированием тяжелых инвалидирующих осложнений, мониторинг таких пациентов должен осуществляться в многопрофильном центре. Это отражено и в международных рекомендациях по ведению пациентов с АВЗ (табл. 3) [11]. Влияние болезни на повседневную жизнь, семейные случаи заболевания требуют привлечения также психологов и генетиков.

Лечение CAPS предполагает осуществление раннего и быстрого контроля над активностью заболевания и предотвращение органических повреждений. Не менее важными аспектами являются улучшение качества жизни больных и их полноценная социализация.

Биологическая терапия существенно улучшила течение, исходы и прогноз у пациентов с АВЗ, особенно с CAPS, получающих ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 1. Учитывая ключевую роль ИЛ1-зависимого воспаления в развитии самого заболевания и такого грозного осложнения АВЗ, как амилоидоз, важное место в его профилактике и лечении занимает активная противовоспалительная терапия, позволяющая не только модифицировать течение заболевания, но и снизить риск развития тяжелых потенциально летальных осложнений. В связи с этим несомненный интерес представляет изучение эффективности и переносимости инновационных методов терапии, направленных в первую очередь на подавление синтеза ИЛ1. Именно понимание ключевой роли ИЛ1 $\beta$  в патогенезе АВЗ, с одной стороны, и создание генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – блокаторов этого цитокина – с другой, обусловило эти достижения [14]. Установлено, что данная терапия купирует воспаление и основные проявления заболевания и в то же время помогает предотвратить развитие амилоидоза. Основными представи-

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

Таблица 2. Клинические диагностические/классификационные критерии CAPS [9]\*

Клинические диагностические критерии	Счет
Наличие:	
уртикарная сыпь	25
нейросенсорная тугоухость	25
конъюнктивит	10
Отсутствие:	
экссудативный фарингит	25
абдоминальная боль	15
Общий счет	≥52

\*Клиническая картина должна быть представлена типичными лихорадочными эпизодами при исключении других причин

телями ИЛ1-ингибиторов являются: анакинра (растворимые антагонисты рецепторов ИЛ1), рилонацепт (фрагмент рекомбинантного рецептора, соединенный с добавочным белком рецептора к ИЛ1 и IgG к ИЛ1) и канакинумаб (полностью человеческие моноклональные антитела к ИЛ1β). Существует мировой опыт применения анакинры и рилонацеп-

Таблица 4. Регистрация ИЛ1-ингибиторов при CAPS [15, 16]

ИЛ1-ингибитор	L	ЕМЕА	FDA	Российская Федерация
Канакинумаб	1B	CINCA/NOMID, MWS и тяжелый FCAS ≥2 лет и ≥7,5 кг	FCAS и MWS ≥4 лет	CAPS ≥7,5кг
Рилонацепт	1B	–	FCAS и MWS ≥12 лет	–
Анакинра	2A	Все CAPS ≥8 мес и ≥10 кг	CINCA/NOMID пациенты любого возраста	–

Примечание. ЕМЕА – Европейское агентство по оценке лекарственных средств; FDA – Американское агентство по контролю за продуктами питания и лекарствами.

Таблица 5. Рекомендации для лечения пациентов с CAPS [11]

Лечение CAPS	L	S	Agree, %
ИЛ1-ингибиторы для всех CAPS. Пациенты любого возраста	1B–2A	A–B	94,4
Для предотвращения органических повреждений у пациентов с активным заболеванием как можно более раннее длительное применение ИЛ1-ингибиторов	2B	B	100
Нет доказательств эффективности БПВП и других ГИБП, кроме ИЛ1-ингибиторов	4	D	94,4
Симптоматические короткие курсы НПВП и ГК, но не как поддерживающая терапия без ИЛ1-ингибиторов	3 4	C D	100
Дополнительная терапия (физиотерапия, ортезы, слуховые аппараты) в соответствующих ситуациях	4	D	100

Примечание. БПВП – базисные противовоспалительные препараты.

Таблица 3. Основополагающие принципы ведения пациентов с CAPS [11]

Принципы	L	S	Agree, %
Мультидисциплинарная команда в центре, в котором занимаются лечением АВЗ и имеется возможность генетического тестирования	4	D	100
Решение общесемейных проблем	4	D	100
Цель лечения: ранний и быстрый контроль активности, профилактика нарушений, связанных с АВЗ и лечением, возможность участия в повседневной жизни, улучшение качества жизни	4	D	100
Адекватная (соответствующая) психосоциальная поддержка	4	D	100

Примечание. Здесь и в табл. 5, 6: L – уровень доказательности; S – сила рекомендаций; Agree – процент согласия экспертов.

та [11, 14], эти препараты зарегистрированы для лечения CAPS в европейских странах и США (табл. 4), однако в России пока разрешен только канакинумаб [11, 15, 16].

Эффективность канакинумаба показана в двух рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с CAPS разного возраста (от 9 до 74 лет) [17, 18], а также в четырех наблюдательных исследованиях у больных с разными фенотипами и возрастными категориями [19, 20]. Канакинумаб назначался подкожно в стандартных дозах (2 мг/кг у детей или 150 мг у взрослых) 1 раз в 8 нед или с увеличением дозы у детей с тяжелыми проявлениями [21–23]. Проведенные исследования показали, что органические нарушения, такие как потеря слуха, тяжелые неврологические и суставные поражения могут стабилизироваться и даже улучшиться на фоне лечения ИЛ1-ингибиторами [24–28].

Согласно современным рекомендациям, лечение ИЛ1-ингибиторами должно начинаться как можно раньше и проводиться практически пожизненно. Эффективность каких-либо других средств, в том числе НПВП, глюкокортикоидов (ГК) и других ГИБП, не доказана (табл. 5) [11]. Однако необходимо четко понимать, кому и когда необходимо назначать ИЛ1-ингибиторы. В первую очередь они показаны пациентам с генетически подтвержденным диагнозом, имеющим активные проявления заболевания и персистирующую воспалительную активность. При отсутствии генетического подтверждения пациенты с CAPS, имеющие лихорадку, кожные высыпания, острофазовые маркеры, вовлечение ≥1 жизненно важных органов или потенциально инвалидизирующие проявления (тугоухость, поражение ЦНС, суставов, глаз и почек), также должны получать лечение. Противопоказаниями к лечению ИЛ1-ингибиторами служат: отсутствие установленного в соответствии с критериями диагноза CAPS, наличие текущей бактериальной, вирусной, грибковой инфекции, злокачественных новообразований, беременности, лактации, а также гиперчувствительности к компонентам препарата.

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

Канакинумаб назначают подкожно 1 раз в 8 нед: при массе тела от 7,5 до 15 кг – 4 мг/кг, от 15 до 40 кг – 2 мг/кг, от 40 кг – 150 мг. При недостаточной эффективности или отсутствии эффекта проводится эскалация дозы – максимально до 8 мг/кг (600 мг). Клинический опыт применения препарата с интервалом дозирования <4 нед, в дозе >600 мг или 8 мг/кг ограничен<sup>2</sup>. На рис. 1, 2 представлены алгоритмы подбора дозы для взрослых и детей в зависимости от возраста и массы тела.

**Контроль эффективности, переносимости и динамическое наблюдение за пациентами, получающими ИЛ1-ингибиторы, включает:**

1) мониторинг активности и органных повреждений с осмотром специалиста/эксперта по АВЗ, оценку клинических проявлений с акцентом на костно-мышечные и неврологические нарушения, антропометрические показатели (рост, масса тела) – 1 раз в 6 мес;

2) консультацию невролога, МРТ головного мозга, исследование спинномозговой жидкости (по показаниям) – 1 раз в год;

3) осмотр клинического психолога по показаниям – 1 раз в 6 мес;

4) осмотр офтальмолога с биомикроскопией глаза – 1 раз в 3 мес;

5) консультацию сурдолога, аудиограмму – 1 раз в год;

6) МРТ костей скелета (бедро, голень), рентгенологическое исследование наиболее пораженных суставов – 1 раз в год;

7) УЗИ почек – 1 раз в год, оценку суточной протеинурии – 1 раз в 6 мес;

8) оценку эффективности терапии по индексу MWS-DAS – 1 раз в 6 мес.

Эффективность терапии канакинумабом у больных CAPS оценивается в первые дни и далее по изложенной ранее схеме наблюдения. Эффект терапии может наблюдаться через несколько часов после первой инъекции и проявляется значительным улучшением самочувствия, купированием лихорадки, кожных высыпаний, суставных и мышечных проявлений, может возникать чувство эйфории и эмоционального подъема. Уменьшение выраженности лимфаденопатии наступает в более отдаленные сроки в течение нескольких ме-

<sup>2</sup>Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Иларис. Рег. номер ЛП-001414. [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?idReg=27289&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=27289&t=).

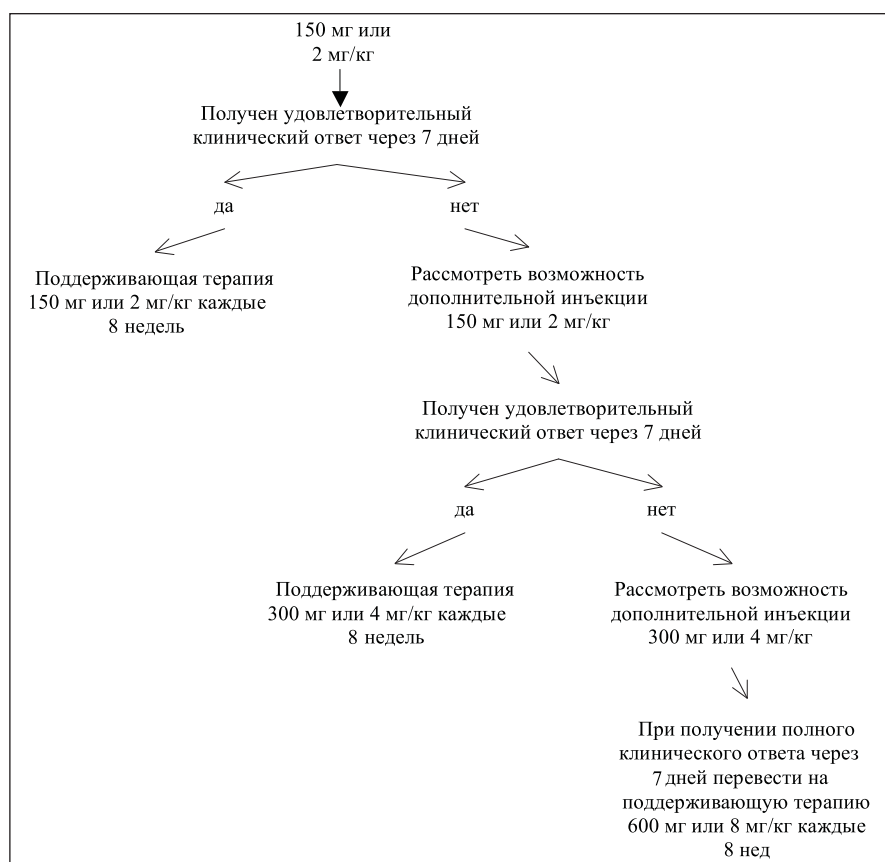


Рис. 1. Алгоритм подбора дозы для взрослых и детей старше 4 лет с массой тела ≥15 кг

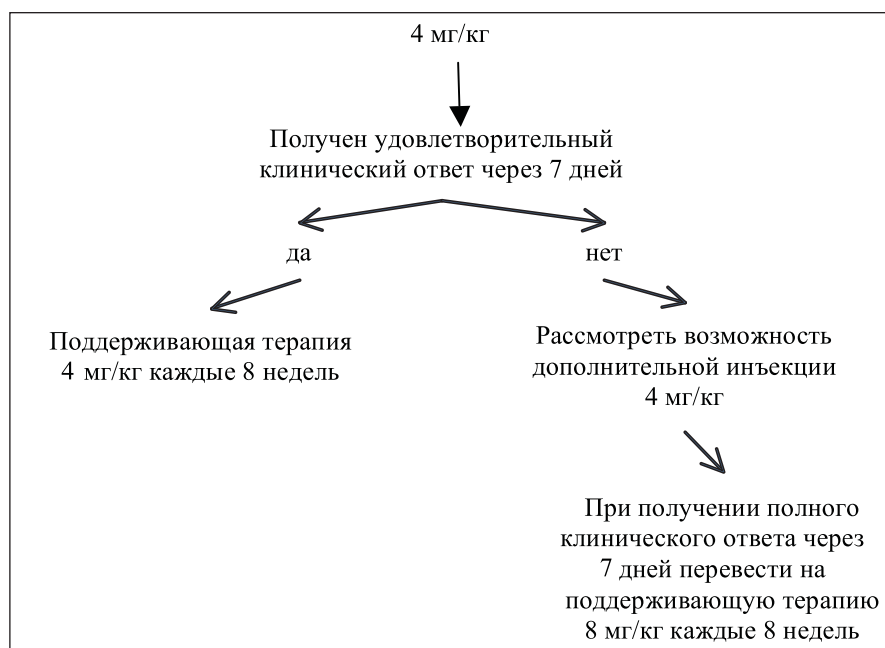


Рис. 2. Алгоритм подбора дозы для детей от 2 до 4 лет с массой тела от 7,5 кг до 15 кг

сяцев. Критерием оценки является динамика клинических проявлений и лабораторных показателей (СОЭ, лейкоциты, СРБ, SAA). Более медленное снижение уровня острофазовых маркеров наблюдается у больных CINCA/NOMID.



К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

Таблица 6. Главные принципы мониторинга пациентов с CAPS [11]

Принципы	L	S	Agree, %
Мониторинг активности и органных повреждений должен быть регулярным	4	D	93,8
Частота зависит от тяжести и активности	4	D	93,8
AIDAI валидирован и должен использоваться в клинических исследованиях у пациентов с TRAPS и МКД или MWS-DAS для CAPS	2B	B	100
Врач должен исключить другие причины (инфекции и пр.) при атипичном течении болезни	4	D	100
При лечении ГИБП обсуждается вакцинация. Согласно рекомендациям EULAR, следует воздержаться от применения живых ослабленных вакцин, особенно при лечении ИЛ1-ингибитором (недостаточно данных о безопасности)	4	D	100

Таблица 7. Клинико-демографическая характеристика пациентов с CAPS, получающих канакинумаб (собственные данные)

№	Пациент	Возраст, годы	Пол	Возраст дебюта заболевания, годы	Давность, годы	Диагноз	Мутации	Семейный анамнез	Лихорадка	Сыпь	Лимфатические узлы	Суставы	Глаза	Слух	ЦНС	ЖКТ	Стоматит
1.	К.	5	Ж.	0	5	MWS	T438I	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
2.	М.	16	Ж.	0	15	MWS	T350M	+	+	+	-	+	+	-	-	-	+
3.	Д.	3	Ж.	0	3	MWS	T436I	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-
4.	М.	41	Ж.	7	34	MWS	T350M	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+
5.	В.	17	М.	0	17	CINCA	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-
6.	П.	8,5	Ж.	0	8,5	CINCA	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-
7.	В.	14	М.	0,6	14	MWS	T350M	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
8.	П.	44	Ж.	0	44	MWS	T350M	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт. М. – мужчины, Ж. – женщины.

Оценка переносимости лечения должна проводиться с учетом возникновения нежелательных реакций (НР), в первую очередь тяжелых инфекций: пневмония и другие тяжелые инфекции дыхательных путей >1 случая в год, пиелонефрит и другие тяжелые инфекции мочевыводящих путей >1 случая в год, бактериальный менингит, системная грибковая инфекция и другие тяжелые рецидивирующие инфекции. При проведении терапии ИЛ1-ингибиторами следует воздержаться от использования живых аттенуированных вакцин (табл. 6) [11].

В РКИ показаны высокая эффективность и хорошая переносимость канакинумаба у больных CAPS, а также отсутствие серьезных побочных эффектов. Осложнений и НР, возникающих во время инъекции или в первые несколько часов после нее, не отмечено. Особого внимания требует появление серьезных инфекций во время лечения канакинумабом, поэтому необходим тщательный мониторинг состояния пациента во время и после лечения канакинумабом. Необходимо еще до назначения лечения принимать во внимание эпизоды рецидивирующих инфекционных заболеваний у больного или состояния, предрасполагающие к ним (иммунодефицит и др.).

В последние годы в России растет число больных CAPS, получающих ИЛ1-ингибитор канакинумаб. С 2013 г. в ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой терапия канакинумабом назначена 8 пациентам с CAPS (MWS – 6, CINCA/NOMID – 2; табл. 7). Возраст пациентов на момент включения варьировал от 3 до 44 лет, возраст дебюта болезни – от 0 до 7 лет: 7 из 8 пациентов заболели в возрасте до 1 года, среди них 6 – с рождения. В исследовании представлено 2 семейных случая MWS (мать и дочь, мать и сын). Давность заболевания на момент начала терапии составляла от 3 до 44 лет. У всех больных был проведен молекулярно-генетический анализ для выявления мутации в гене *NLRP3 (CIAS1)*. У 6 больных с MWS выявлены мутации: Thr436Ile и Thr438Ile, Thr350Met – у 4 (оба семейных случая); у 2 пациентов с клинически достоверным фенотипом CINCA/NOMID мутаций не отмечено. У всех пациентов до назначения канакинумаба имелись признаки активного заболевания (см. табл. 7): сыпь и лихорадка (у всех), глазные симптомы (у 7) в виде конъюнктивита или увеита, нейросенсорная тугоухость (у 4), суставные проявления (у 7), лимфаденопатия (у 6), поражение ЦНС (у 2; у 1 – в анамнезе), боль в животе (у 2), стоматит (у 4), отставание в

## К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

физическом развитии у пациентов с CINCA/NOMID (у 1 с нарушением интеллектуального развития и когнитивных функций), повышение уровня острофазовых маркеров (у всех). Длительность приема канакинумаба составила от 3,5 мес до 2,5 лет. Препарат назначали в стандартной дозе. На фоне лечения у всех пациентов уже в течение первых суток отмечено клиническое улучшение: нормализация самочувствия, существенное улучшение настроения, эмоциональный подъем, купирование лихорадки, исчезновение сыпи, уменьшение выраженности лимфаденопатии и гепатоспленомегалии, купирование или уменьшение выраженности глазных симптомов, субъективное улучшение слуха и аудиограммы при дальнейшем динамическом контроле, снижение уровня острофазовых маркеров (табл. 8). У 1 пациентки, получавшей ГК, их удалось полностью отменить. Осложнений и побочных реакций во время или в первые несколько часов после инъекции не отмечено. Переносимость терапии в целом была хорошей. НР зарегистрированы у 1 (12,5%) пациентки с MWS, у которой в процессе лечения отмечено повторное появление кожных изменений в виде кольцевидной гранулемы. После детального обследования и исключения всех возможных причин эти изменения расценены как проявление грибковой инфекции. На фоне антигрибковой терапии наступило клиническое улучшение. В связи с этим временно приостановленная терапия канакинумабом была возобновлена. Все пациенты продолжают прием препарата. Увеличения дозы и сокращения интервалов между инъекциями из-за потери эффективности или НР не было.

Таким образом, на основе современных рекомендаций по ведению больных с АВЗ, а также собственного опыта разработан алгоритм диагностики CAPS, позволяющий оптимизировать его дифференциальную диагностику с сЮА и другими АВЗ, раннее назначение эффективной терапии, а

Таблица 8. Показатели острофазовых маркеров у пациентов с CAPS до (I) и на фоне (II) лечения канакинумабом

№	Пациент	Диагноз	СОЭ, мм/ч		СРБ, мг/л		Лейкоциты, тыс.	
			I	II	I	II	I	II
1.	К.	MWS	24	10	52,8	4,4	23,5	7,0
2.	М.	MWS	29	6	22,8	0,5	21,0	6,4
3.	Д.	MWS	30	3	30,8	2,4	15,4	7,9
4.	М.	MWS	60	7	23,5	0,5	12,9	4,9
5.	В.	CINCA	68	22	192	2,6	17,8	5,7
6.	П.	CINCA	45	4	89,5	8,5	13	9,5
7.	В.	MWS	48	5	23,9	0,4	22	6,3
8.	П.	MWS	35	12	18	1,2	27	5,7

также мониторинг пациентов. Повышение уровня информированности врачей различных специальностей, расширение знаний в области АВЗ и CAPS как их наиболее ярких представителей, появление новых диагностических возможностей и технологий позволило улучшить и ускорить диагностику этих редких, но встречающихся в реальной врачебной практике заболеваний. Сегодня имеются ГИБП, позволяющие проводить лечение пациентов с CAPS в рамках стратегии «Treat to target». Внедрение биологической терапии оказало революционное влияние на выживаемость, исходы, прогноз и качество жизни таких пациентов. Продолжаются клинические исследования, посвященные применению и оценке переносимости ИЛ1-ингибиторов у пациентов очень раннего возраста (младше 2 лет) с небольшой массой тела, поскольку CAPS – генетически обусловленная группа заболеваний, которые могут возникать в первые дни жизни. По мере регистрации новых препаратов появятся и новые возможности для очень раннего начала терапии. Тщательный мониторинг больных с редкими заболеваниями, получающих таргетную терапию, – важная задача клиницистов и обязательное условие для осуществления стратегии «Treat to target».

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. Вопросы современной педиатрии. 2014;(13):55-64. [Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2014;(13): 55-64. (In Russ.)].
2. Caso F, Rigante D, Vitale A, et al. Monogenic autoinflammatory syndromes: state of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. *Int J Rheumatol*. 2013;2013:513782. doi: 10.1155/2013/513782. Epub 2013 Oct 24.
3. Yu JR, Leslie KS. Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome: An Update on Diagnosis and Treatment Response. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011 Feb;11(1):12-20. doi: 10.1007/s11882-010-0160-9.
4. Гатторно М. Криопирин-ассоциированный периодический синдром. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12(1):57-62. [Gattorno M. Cryopyrin-associated periodic syndrome. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2013;12(1):57-62. (In Russ.)].
5. Kuemmerle-Deschner JB, Samba SD, Tyrrell PN, et al. Challenges in diagnosing Muckle-Wells Syndrome: identifying two distinct phenotypes. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 May;66(5):765-72. doi: 10.1002/acr.22206.
6. Cantarini L, Vitale A, Lucherini OM, et al. Childhood versus adulthood-onset autoinflammatory disorders: myths and truths intertwined. *Reumatismo*. 2013 Jun 12;65(2): 55-62. doi: 10.4081/reumatismo.2013.55.
7. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, et al. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jul;71(7):1177-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200549. Epub 2012 Feb 29.
8. Gattorno M, Sormani NP, D'Osualdo A, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun;58(6):1823-32. doi: 10.1002/art.23474.
9. Federici S, Sormani M, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5): 799-805. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206580. Epub 2015 Jan 30.
10. Shinar Y, Obici L, Aksentjevich I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2012 Oct;71(10):1599-605. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201271. Epub 2012 Jun 1.

11. Ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratnam J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2015 Sep;74(9):1636-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207546. Epub 2015 Jun 24.
12. Tilson H, Primates P, Kim D, et al. Methodological challenges in monitoring new treatments for rare diseases: lessons from the cryopyrin-associated periodic syndrome registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Sep 10;8:139. doi: 10.1186/1750-1172-8-139.
13. Federici S, Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014 Apr;28(2):263-76. doi: 10.1016/j.berh.2014.05.005.
14. Federici S, Martini A, Gattorno M. The central role of anti-IL-1 blockade in the treatment of monogenic and multi-factorial autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2013 Oct 31;4:351. doi: 10.3389/fimmu.2013.00351.
15. FDA Approval labels. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
16. European public assessment reports. <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp>
17. Kone-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):R202. doi: 10.1186/ar3535. Epub 2011 Dec 9.
18. Lachmann H, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner GB, et al.; Canakinumab in CAPS Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*. 2009 Jun 4;360(23):2416-25. doi: 10.1056/NEJMoa0810787.
19. Kuemmerle-Deschner J, Haug I. Canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: an update for clinicians. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013 Dec;5(6):315-29. doi: 10.1177/1759720X13502629..
20. Toker O, Hashkes PJ. Critical appraisal of canakinumab in the treatment of adults and children with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Biologics*. 2010 May 25;4:131-8.
21. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Gartwright R, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of Canakinumab in pts with cryopyrin associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis*. 2011 Dec;70(12):2095-102. doi: 10.1136/ard.2011.152728. Epub 2011 Aug 21.
22. Russo RA, Melo-Gomes S, Lachmann HJ, et al. Efficacy and safety of canakinumab therapy in paediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: a single-centre, real-world experience. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Apr;53(4):665-70. doi: 10.1093/rheumatology/ket415. Epub 2013 Dec 17.
23. Hoffman H, Kuemmerle-Deschner J, Hawkins P, et al. Safety of canakinumab in a large cohort of patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: results from the confident registry. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(10): S78.
24. Kuemmerle-Deschner J, Koitschev A, Ummenhofer K, et al. Hearing loss in Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum*. 2013 Mar;65(3):824-31. doi: 10.1002/art.37810.
25. Koitschev A, Gramlich K, Hansmann S, et al. Progressive familial hearing loss in Muckle-Wells syndrome. *Acta Otolaryngol*. 2012 Jul;132(7):756-62. doi: 10.3109/00016489.2012.656321. Epub 2012 Apr 12.
26. Sibley CH, Chioato A, Felix S, et al. A 24-month open-label study of canakinumab in neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Ann Rheum Dis*. 2015 Sep;74(9):1714-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204877. Epub 2014 Jun 6.
27. Goldbach-Mansky R, Sibley C, Felix S, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with NOMID/CINCA. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71(suppl.3):291.
28. Caorsi R, Lepore L, Zulian F, et al. The schedule of administration of Canakinumab in cryopyrin associated periodic syndrome is driven by the phenotype severity rather than the age. *Arthritis Res Ther*. 2013 Feb 26;15(1):R33. doi: 10.1186/ar4184.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

# Клиническое течение и стандартная терапия системной красной волчанки в Российской Федерации

Насонов Е.Л.<sup>1,2</sup>, Соловьев С.К.<sup>1</sup>, Лиля А.М.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;

<sup>2</sup>кафедра ревматологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

<sup>1</sup>115522, Москва, Каширское шоссе 34А; <sup>2</sup>105043, Москва, ул. Б. Пироговская, 2; <sup>3</sup>191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Данные об особенностях клинического течения и лечения такого тяжелого заболевания, как системная красная волчанка (СКВ), в России практически отсутствуют.

**Цель** исследования ESSENCE — оценка клинической картины заболевания и его лечения у взрослых пациентов с активной СКВ в городах трех постсоветских государств (Россия, Украина и Казахстан).

**Материал и методы.** Настоящая публикация касается российских пациентов. Изучены данные (истории болезни) 232 пациентов, которые наблюдались в 6 центрах (Москва, Санкт-Петербург, Воронеж, Екатеринбург, Курск, Ярославль). Оценивали демографические и исходные характеристики пациентов, активность СКВ, лабораторно-инструментальные исследования, лечение и потребляемые ресурсы здравоохранения.

**Результаты.** Демографические характеристики пациентов с СКВ были в целом сопоставимы с таковыми в других международных исследованиях. Однако российские пациенты оказались на 4–10 лет моложе, а длительность СКВ у них была на 3–7 лет меньше, у большинства пациентов отмечалось тяжелое течение заболевания. Уровень активности СКВ у пациентов в нашем исследовании был выше. Зафиксированы частые госпитализации и незапланированные визиты к врачу в связи с обострениями. Российские пациенты, обращающиеся за повторной медицинской помощью, имеют выраженные и тяжелые осложнения СКВ. С большой долей вероятности у достаточно большого количества больных заболевание остается недиагностированным или диагноз установлен неправильно.

Отмечены недостатки в лечении СКВ: противомаларийные препараты получали менее половины, а глюкокортикоиды — почти 100% больных, нестероидные противовоспалительные препараты назначали редко.

Исследование ESSENCE позволяет составить представление о клинической картине СКВ в России. Эти данные могут помочь в планировании ресурсов здравоохранения в нашей стране.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка; клиническое течение; терапия; российская популяция больных.

**Контакты:** Евгений Львович Насонов; [cancelar@irramn.ru](mailto:cancelar@irramn.ru)

**Для ссылки:** Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Лиля АМ. Клиническое течение и стандартная терапия системной красной волчанки в Российской Федерации. Современная ревматология. 2016;10(2):12–16.

## The clinical course and standard therapy of systemic lupus erythematosus in the Russian Federation

Nasonov E.L.<sup>1,2</sup>, Solovyev S.K.<sup>1</sup>, Lila A.M.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Department of Rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; <sup>3</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>2</sup>2, B. Pirogovskaya St., Moscow 105043; <sup>3</sup>41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 11015

Data on the clinical course and treatment of such as the severe disease systemic lupus erythematosus (SLE), are virtually lacking in Russia.

**Objective:** to evaluate the clinical presentations of the disease and its treatment in adult patients with active SLE in the cities of three post-Soviet countries (Russia, Ukraine, and Kazakhstan) in the ESSENCE study.

**Patients and methods.** This paper concerns Russian patients. The data of clinical cases of 232 patients who were followed up in 6 centers (Moscow, Saint Petersburg, Voronezh, Yekaterinburg, Kursk, and Yaroslavl) were studied. The demographic and clinical characteristics of the patients, SLE activity, laboratory and instrumental findings, treatment, and consumed healthcare resources were assessed.

**Results.** The demographic characteristics of patients with SLE were generally comparable to those in other international studies. However, the Russian patients were 4–10 years younger and their SLE duration was 3–7 shorter; the majority of patients were noted to have a severe course of the disease. The level of SLE activity was higher in the patients of our study. There were frequent hospitalizations and unplanned visits to a physician because of exacerbations. The Russian patients who had repeatedly sought medical advice had obvious and severe SLE complications. The disease remained with great probability undiagnosed or misdiagnosed in a sufficiently large number of patients.

There were pitfalls in the treatment of SLE: less than half of the patients received antimalarial drugs; nearly 100% took glucocorticoids; non-steroidal anti-inflammatory drugs were used rarely.

The ESSENCE study can form a view of the clinical picture of SLE in Russia. These findings may help to plan healthcare resources in our country.

**Keywords:** systemic lupus erythematosus; clinical course; therapy; Russian population of patients.

**Contact:** Evgeny Lvovich Nasonov; [cancelar@irramn.ru](mailto:cancelar@irramn.ru)

**For reference:** Nasonov EL, Solovyev SK, Lila AM. The clinical course and standard therapy of systemic lupus erythematosus in the Russian Federation. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):12–16.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-12-16>

Системная красная волчанка (СКВ) является сложным заболеванием, способным оказывать негативное влияние на функциональное состояние практически всех систем и органов, что сопровождается развитием целого ряда клинических синдромов [1, 2]. Ранее описанные прогностические факторы СКВ включают демографические характеристики, количество вовлеченных и поврежденных органов и степень воспалительной активности [3]. Основное место в лечении СКВ играют глюкокортикоиды (ГК), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), противомаларийные и иммунодепрессивные препараты [4, 5]. В последнее время для лечения СКВ стали использоваться генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в первую очередь белимумаб (моноклональные антитела к BlyS), которые продемонстрировали многообещающую клиническую эффективность при СКВ [6].

Недавно опубликовано несколько исследований, посвященных эпидемиологии СКВ, клиническим особенностям и потреблению ресурсов здравоохранения в различных популяциях: азиатской [7], европейской [2, 8], американской [9] и афрокарибской [10]. В 2014 г. появились результаты крупного ретроспективного исследования, в котором оценивали характеристики пациентов с СКВ, активность и тяжесть заболевания, диагностику обострений и затраты здравоохранения на это заболевание в пяти европейских странах [11].

Данные об особенностях клинического течения и лечения СКВ в постсоветских странах, в том числе в России, практически отсутствуют.

**Целью** исследования ESSENCE была оценка клинической картины заболевания и его лечения у взрослых пациентов с активной СКВ в городах трех постсоветских государств (Россия, Украина и Казахстан). Данные этого исследования позволяют получить представление о заболеваемости и распространенности СКВ [12].

**Материал и методы.** ESSENCE – ретроспективное международное многоцентровое эпидемиологическое исследование, проведенное в трех странах (Россия, Казахстан и Украина), в 12 специализированных ревматологических центрах. Данная публикация касается российских пациентов, которые наблюдались в 6 российских центрах (Москва, Санкт-Петербург, Воронеж, Екатеринбург, Курск, Ярославль). План исследования представлен в нашей предыдущей публикации [12]. Исследователи получали данные из историй болезни пациентов, используя стандартную форму, которая включала следующую информацию: демографические и исходные характеристики, активность СКВ, лабораторно-инструментальные исследования, лечение и потребляемые ресурсы здравоохранения.

Диагноз СКВ ставился на основании международных критериев [13]. Воспалительная активность, связанная с СКВ, определялась на основе медицинской документации в соответствии с критериями В.А. Насоновой [14]. Поражение систем и органов расценивали как активное/субклинически активное или как манифестное при наличии соответ-

ствующих клинических проявлений. Органными повреждениями считали необратимые изменения в органах и системах. СКВ определяли как активную при наличии как минимум одного биомаркера (положительный тест на антитела к двуспиральной ДНК (дсДНК) и/или уровень C<sub>3</sub>- или C<sub>4</sub>-компонента комплемента ниже нормы) и одного клинического и/или гематологического признака СКВ.

Кроме того, активность СКВ оценивалась с использованием индекса активности SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) [15].

Повреждение внутренних органов определяли с помощью индекса повреждения SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborative Clinics/ACR) [16], который является важным предиктором летальности и независимым показателем исхода [17]. Тяжесть повреждения органов оценивали ретроспективно на основании анализа клинических данных. Общие симптомы включали как минимум одно из следующих состояний: лихорадка, снижение массы тела, лимфаденопатия/спленомегалия, утомляемость/недомогание/вялость, анорексия/тошнота/рвота.

В данном исследовании под тяжелой СКВ понимали наличие любого из следующих состояний: низкая концентрация C<sub>3</sub>- или C<sub>4</sub>-компонента комплемента, и/или прием высокой дозы ГК ( $\geq 30$  мг/сут), и/или иммунодепрессантов, и/или проведение биологической терапии ГИБП (ритуксимаб или внутривенное введение иммуноглобулинов). Все другие случаи считали нетяжелыми.

Течение СКВ определяли по классификации S.G. Вагг и соавт. [18] как подострое, если эпизоды активности (например, индекс SLEDAI  $>0$  баллов) чередовались с периодами ремиссии (например, SLEDAI=0 баллов); в течение предшествующего года пациент имел не менее одной ремиссии и один эпизод обострения; как острое, если констатировали стойкую активность заболевания той или иной степени (например, SLEDAI  $>0$  баллов) без эпизодов снижения активности как минимум в течение предшествующего года.

Статистический анализ проводили с применением программы IBMSPSS Statistics V.18.0. Для всех переменных были выполнены описательные анализы (доли, средние, СО [SD; стандартные отклонения], медианы, интервалы). Средний балл индекса SELENA-SLEDAI и индекса повреждения SLICC/ACR Damage Index (SDI) на момент установления диагноза был стратифицирован на основании активности по классификации В.А. Насоновой; корреляции между этими переменными оценивали с помощью коэффициентов корреляции Спирмена.

**Результаты.** В анализ включены истории болезни/амбулаторные карты 232 последовательно обратившихся за помощью пациентов с достоверным диагнозом СКВ. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Число пациентов с исходно высокой степенью активности СКВ (по классификации В.А. Насоновой) на момент последнего визита в 2010 г. снизилось с 55,7 до 28,4%. В соответствии с критериями SLICC/ACR большинство паци-

## О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

ентов исходно имели ту или иную степень органических повреждений (SDI >1), а с момента установления диагноза до последнего визита в 2010 г. степень поражения органов увеличилась (с 1,2 до 2,0). Наблюдалось также снижение среднего уровня активности (индекс SELENA-SLEDAI) с 16,6 до 13,8 балла.

На момент установления диагноза СКВ наиболее частыми проявлениями были общие симптомы (73,4% пациентов), а активно вовлеченными органами/системами – поражение кожи и слизистых оболочек (66,8%), костно-мышечной системы (74,7%) и крови (51,8%). Исходно наиболее частыми локализациями органических повреждений были кожа и слизистые оболочки (4,0%), сердечно-сосудистая система и/или органы дыхания (3,5%), сосуды (васкулит, 2,0%) и почки (1,5%).

Во время последнего визита в 2010 г. частота наиболее распространенных клинических проявлений с активным вовлечением систем и органов составила: 41,3% для общих симптомов; 45,8% для поражения кожи и слизистых оболочек; 54,5% для опорно-двигательного аппарата и 27,0% для системы крови. Кроме того, у 4,5% пациентов имелись кожно-слизистые повреждения; у 10,0% – поражение сердечно-сосудистой системы и/или нарушения функции дыхания; у 3,0% – сосудов, а у 6,5% – почек. Основным иммунологическим показателем активности СКВ (тест на антитела к дсДНК) на момент установления диагноза был положительным у 92,6% (n=87/94) пациентов. К моменту последнего визита в 2010 г. частота положительного теста на антитела к дсДНК была несколько ниже: 84,8% (n=139/164). Тест на антиядерные антитела (АНА) был исходно положительным у 89,0% (n=73/82) пациентов. Ко времени последнего визита в 2010 г. процент больных с исходно положительным АНА оставался высоким: 88,9% (n=128/144).

Схемы лечения СКВ, использованные в течение 2010 г., приведены в табл. 2. В 2010 г. в отделения стационаров или интенсивной терапии как минимум один раз были госпитализированы 96,5% пациентов. Как минимум один запланированный визит к ревматологу зафиксирован у 56,5% российских больных. По крайней мере один незапланированный визит к ревматологу по причине обострения СКВ имел место у 39,2% пациентов.

Таблица 1. Демографические, клинические и лабораторные характеристики больных СКВ в России

Показатель	Россия (n=232)
Пол, n (%): мужчины женщины	14 (6,0) 218 (94,0)
Раса, n (%): европеоиды монголоиды негроиды неизвестно	224 (96,6) 1 (0,4) 0 (0,0) 7 (3,0)
Возраст на момент установления диагноза СКВ, годы: средняя (СО) медиана (мин. – макс.)	30,3 (12,2) 29,0 (7–68)
Возраст на момент последнего визита в 2010 г., годы: средняя (СО) медиана (мин. – макс.)	36,1 (12,3) 33,0 (18–74)
Длительность СКВ на момент последнего визита в 2010 г., годы: медиана 25–75% квартиль	4,5 0,6–9,1
Тяжелая СКВ, n (%): на момент диагностики СКВ на момент последнего визита в 2010 г.	137/198 (69,2) 108/200 (54,0)
Течение СКВ на момент последнего визита в 2010 г.: подострое острое неизвестно, n (%)	85 (36,6) 74 (31,9) 73 (31,5)
Лабораторные маркеры активности (положительный тест на антитела к дсДНК и/или С <sub>3</sub> или С <sub>4</sub> ниже нормы), n (%): на момент установления диагноза на момент последнего визита в 2010 г.	88/98 (89,8) 143/174 (82,2)
Активность СКВ классификации В.А. Насоновой на момент установления диагноза, n (%): высокая умеренная низкая	107/192 (55,7) 71/192 (37,0) 14/192 (7,3)
Активность СКВ по классификации В.А. Насоновой на момент последнего визита в 2010 г., n (%): высокая умеренная низкая	57/201 (28,4) 93/201 (46,3) 51/201 (25,4)
Оценка SELENA-SLEDAI, среднее (СО): на момент установления диагноза n на момент последнего визита в 2010 г. n	16,6 (10,1) 198 13,8 (10,5) 201
Индекс SDI, среднее (СО): на момент установления диагноза n на момент установления диагноза n	1,2 (1,9) 198 2,0 (2,2) 200

**Обсуждение.** Демографические характеристики пациентов с СКВ в настоящем исследовании были в целом сопоставимы с таковыми в других международных исследованиях [19–24]. Однако отмечено, что российские пациенты были на 4–10 лет моложе, а длительность СКВ у них была на 3–7 лет меньше, чем в европейском ретроспективном исследовании LUCIE (LUpus erythematosus Cost of Illness in

## О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 2. Схемы лечения СКВ в России, использованные в 2010 г.

Схема лечения	Россия (n=196)
Оральные ГК, n (%)	192 (98,0)
Метилпреднизолон (средняя доза в 2010 г.), мг/сут	17,1 (11,9)
Преднизолон (средняя доза в 2010 г.), мг/сут	16,6 (12,0)
Противомаларийные препараты, n (%)	80 (40,8)
Иммунодепрессанты/цитостатики, n (%)	92 (46,9)
НПВП, n (%)	15 (7,7)
Биологическая терапия, n (%)	25 (12,8)
Антиостеопоротические препараты, n (%)	95 (48,5)

Europe study) [11]. В соответствии с результатами нашего исследования у большинства пациентов отмечалось тяжелое течение заболевания. Средний общий балл индекса SELENA-SLEDAI снизился с момента установления диагноза и до последнего визита в рамках исследования в 2010 г., хотя это изменение составило <3 баллов. Активность СКВ (по классификации В.А. Насоновой) снизилась с момента установления диагноза до последнего визита в 2010 г. Эти результаты могут отражать спонтанное снижение активности воспаления по мере течения заболевания или, что более вероятно, успешную стратегию лечения СКВ, которая позволила стабилизировать течение заболевания у пациентов с «острым» дебютом болезни. Как и ожидалось, индекс повреждения с течением времени возрос, поскольку у пациентов накапливались новые поражения органов-мишеней.

Уровень активности СКВ у пациентов в нашем исследовании был выше, чем в когортных исследованиях в Западной Европе и Северной Америке [25]. В исследовании LUCIE [11] средний балл SELENA-SLEDAI на момент включения пациентов в исследование составил 11,2 (SD 7,7) у пациентов с «тяжелым» заболеванием по сравнению с 5,3 (SD 3,9) у больных с «нетяжелым» заболеванием. Средний балл SDI составлял 1,0 у больных с «тяжелой» СКВ против 0,7 у пациентов с «нетяжелой» СКВ. В «исходной» когорте SLICC средний балл SLEDAI-2K (вариант шкалы SLEDAI [26]) находился на уровне 4,0 (SD 5,3) [27]. Средние баллы SDI были >1 на момент постановки диагноза, что может свидетельствовать о том, что до установления диагноза большинство пациентов имели те или иные повреждения органов. Для сравнения, средний балл SDI в «исходной» когорте SLICC составил 0,32 (SD 0,76) [27]. Одной из причин такого различия может быть то, что в России пациенты посещали специализированные клиники преи-

мущественно в связи с активностью заболевания. Таким образом, подавляющее большинство пациентов, по-видимому, наблюдались во время активной стадии заболевания. Высокая активность заболевания у наших пациентов подтверждается данными о частых госпитализациях, в том числе в отделения интенсивной терапии (>90% пациентов), и о незапланированных визитах в связи с обострениями (до 75% больных). Возможно, более высокий уровень активности СКВ по сравнению с Европой может отражать особенности системы здравоохранения в России: пациенты лечатся в основном во время обострения.

Индексы SLEDAI и SDI нечасто используются в России, поэтому ретроспективные оценки следует интерпретировать с осторожностью. Тем не менее полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что российские пациенты, обращающиеся за повторной медицинской помощью, имеют выраженные и тяжелые осложнения СКВ. Следовательно, с большой долей вероятности можно утверждать, что у достаточно большого количества больных заболевание остается недиагностированным или диагноз установлен неправильно. Это также может объяснять низкую распространенность (по установленному диагнозу) СКВ, о чем сообщалось в нашей предыдущей публикации [12].

Определенный интерес представляют данные, касающиеся фармакотерапии СКВ. Почти все пациенты получали ГК, и их средняя суточная доза была выше, чем в клиниках Западной Европы [3, 28, 29], но не отличалась от доз, зарегистрированных в международной когорте SLICC [30]. Почти половина больных получали противомаларийные препараты, иммунодепрессанты и/или цитостатики. В период исследования более 90% пациентов как минимум один раз были госпитализированы в стационар (в том числе в отделения интенсивной терапии). В исследовании LUCIE 54% пациентов с тяжелым течением заболевания были госпитализированы в течение 1 года [11]. Лечение в стационаре в России проводилось относительно чаще, чем в других странах. Это подтверждает предположение о том, что у этих пациентов заболевание протекает тяжело, с острыми проявлениями, которые требуют более интенсивного лечения и поддерживающей терапии, хотя не может быть исключен более низкий порог (показания) для госпитализации.

Обращают на себя внимание недостатки в лечении СКВ. Так, противомаларийные препараты (гидроксихлорохин), которые являются частью стандартной терапии СКВ, получали менее половины пациентов, а ГК, для которых характерны проблемы отдаленной токсичности, применялись почти у 100% больных. НПВП в России используются редко.

Таким образом, исследование ESSENCE позволяет составить представление о клинической картине СКВ в России. Эти данные могут помочь в планировании ресурсов здравоохранения в России и будут способствовать улучшению качества лечения СКВ.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Castellino G, et al. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2001 Mar 31; 357(9261):1027-32.
- Doria A, Zen M, Canova M, et al. SLE diagnosis and treatment: when early is early. *Autoimmun Rev*. 2010 Nov;10(1):55-60. doi: 10.1016/j.autrev.2010.08.014. Epub 2010 Sep 8.
- Lopez R, Davidson JE, Beeby MD, et al. Lupus disease activity and the risk of subsequent organ damage and mortality in a large lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Mar;51(3):491-8. doi: 10.1093/rheumatology/ker368. Epub 2011 Nov 21.
- Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis*. 2010

- Dec;69(12):2074-82. doi: 10.1136/ard.2010.130476. Epub 2010 Aug 19.
5. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1269-74. doi: 10.1136/ard.2009.117200. Epub 2009 Nov 5.
6. Aringer M, Burkhardt H, Burmester GR, et al. Current state of evidence on «off label» therapeutic options for systemic lupus erythematosus, including biological immunosuppressive agents, in Germany, Austria, and Switzerland—a consensus report. *Lupus*. 2012 Apr;21(4):386-401. doi: 10.1177/0961203311426569. Epub 2011 Nov 9.
7. Bae YI, Yun SJ, Lee JB, et al. A clinical and epidemiological study of lupus erythematosus at a tertiary referral dermatology clinic in Korea. *Lupus*. 2009 Dec;18(14):1320-6. doi: 10.1177/0961203309345769. Epub 2009 Nov 2.
8. Alonso MD, Llorca J, Martinez-Vazquez F, et al. Systemic lupus erythematosus in north-western Spain: a 20-year epidemiologic study. *Medicine (Baltimore)*. 2011 Sep;90(5):350-8. doi: 10.1097/MD.0b013e31822ed7f7.
9. Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000–2004. *Arthritis Rheum*. 2013 Mar;65(3):753-63. doi: 10.1002/art.37795.
10. Flower C, Hennis AJ, Hambleton IR, et al. Barbados National Lupus Registry Group. Systemic lupus erythematosus in an African Caribbean population: incidence, clinical manifestations, and survival in the Barbados National Lupus Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Aug;64(8):1151-8. doi: 10.1002/acr.21656.
11. Doria A, Amoura Z, Cervera R, et al. Annual direct medical cost of active systemic lupus erythematosus in five European countries. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):154-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202443. Epub 2012 Dec 21.
12. Nasonov E, Soloviev S, Davidson J, et al. The prevalence and incidence of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in selected cities from three Commonwealth of Independent States countries (the Russian Federation, Ukraine and Kazakhstan). *Lupus*. 2014 Feb;23(2):213-9. doi: 10.1177/0961203313512881. Epub 2013 Nov 19. and drug discovery
13. Tan EM, Cohen AS, Fries JF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982 Nov;25(11):1271-7.
14. Насонова ВА. Системная красная волчанка. Москва; 1972. [Nasonova VA. *Sistemnaya krasnaya volchanka* [Systemic Lupus Erythematosus]. Moscow; 1972.]
15. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005 Dec 15;353(24):2550-8.
16. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):363-9.
17. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Dec;43(3):352-61. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.05.003. Epub 2013 Jun 17.
18. Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, et al. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999 Dec;42(12):2682-8.
19. Zhu TY, Tam LS, Lee VW, et al. The impact of flare on disease costs of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep 15;61(9):1159-67. doi: 10.1002/art.24725.
20. Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, et al. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis*. 2006 Sep;65(9):1175-83. Epub 2006 Mar 15.
21. Clarke AE, Petri M, Manzi S, et al. Tri-Nation Study Group. The systemic lupus erythematosus Tri-nation Study: absence of a link between health resource use and health outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Aug;43(8):1016-24. Epub 2004 Jun 1.
22. Sutcliffe N, Clarke AE, Taylor R, et al. Total costs and predictors of costs in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Jan;40(1):37-47.
23. Carls G, Li T, Panopalis P, et al. Direct and indirect costs to employers of patients with systemic lupus erythematosus with and without nephritis. *J Occup Environ Med*. 2009 Jan;51(1):66-79. doi: 10.1097/JOM.0b013e31818a405a.
24. Panopalis P, Yazdany J, Gillis JZ, et al. Health care costs and costs associated with changes in work productivity among persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec 15;59(12):1788-95. doi: 10.1002/art.24063.
25. Fangtham M, Petri M. 2013 update: Hopkins lupus cohort. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Sep;15(9):360. doi: 10.1007/s11926-013-0360-0.
26. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288-91.
27. Hanly JG, Urowitz MB, O'Keefe AG, et al. Headache in systemic lupus erythematosus: results from a prospective, international inception cohort study. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2887-97. doi: 10.1002/art.38106.
28. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jun;47(6):920-3. doi: 10.1093/rheumatology/ken121. Epub 2008 Apr 14.
29. Nossent J, Kiss E, Rozman B, et al. Disease activity and damage accrual during the early disease course in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010 Jul;19(8):949-56. doi: 10.1177/0961203310366572. Epub 2010 Apr 7.
30. Parker B, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Clinical associations of the metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug;72(8):1308-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202106. Epub 2012 Sep 3.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.



# Эффективность и безопасность терапии тофацитинибом у больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: предварительные результаты открытого клинического исследования

Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Демидова Н.В., Мисюк А.С., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Смирнов А.В., Насонов Е.Л.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Проблему эффективного лечения РА нельзя считать решенной, несмотря на успехи в терапии ревматоидного артрита (РА), связанные с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Включение в стратегию лечения новых методов, в частности так называемых малых молекул (синтетических препаратов, действующих на внутриклеточные сигнальные пути), в ревматологической практике представленным препаратом тофацитиниб (ТОФА), весьма актуально.

**Цель исследования** — определить эффективность и безопасность терапии ТОФА в комбинации с синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (с-БПВП), в первую очередь метотрексатом (МТ), в реальной клинической практике у больных с активным РА.

**Материал и методы.** Данное открытое продолжающееся исследование представляет собой часть научной программы «Российское исследование метотрексата и биологических препаратов при раннем активном артрите» (РЕМАРКА), изучающей возможности адаптации стратегии «Лечения до достижения цели» к реальной практике в России. Включались больные РА с сохранением умеренной или высокой активности болезни, несмотря на терапию МТ или другими БПВП. Всего был включен 41 больной РА (8 мужчин и 33 женщины, средний возраст —  $52,6 \pm 14,2$  года, длительность болезни —  $47,2 \pm 49,7$  мес, 82,9% положительны по ревматоидному фактору, 80,5% — по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, DAS28-СОЭ —  $5,45 \pm 0,95$ , SDAI —  $30,2 \pm 12,2$ ). Все больные ранее получали с-БПВП, 12 (29,3%) — ГИБП (от 1 до 4 препаратов). ТОФА был назначен 40 пациентам в сочетании с МТ и 1 больному в сочетании с лефлуномидом, внутрь в дозе 5 мг 2 раза в день, с возможностью повышения дозы до 10 мг 2 раза в день. К настоящему моменту 37 больных получали ТОФА в течение 3 мес, в том числе 12 больных — в течение 6 мес.

**Результаты.** ТОФА назначался как препарат 2-й линии (безуспешная терапия с-БПВП) — у 29 (70,7%) пациентов, 3-й линии (безуспешная терапия с-БПВП и ГИБП) — у 12 (29,3%), переход на дозу 10 мг 2 раза в день осуществлен у 13 (31,2%) больных в среднем через  $11,2 \pm 1,7$  нед после начала лечения. Отмен ТОФА за рассматриваемый период не было. На фоне терапии ТОФА наблюдалось достоверное снижение активности болезни уже через 4 нед. К 3 мес 27% больных достигли низкой активности заболевания (НАЗ), 29,7% — ремиссии (SDAI), 35% имели  $HAQ \leq 0,5$ ; к 6 мес — соответственно 41,7, 41,7 и 67%. Достоверных различий в отношении подавления активности РА в зависимости от того, в какой линии терапии назначали ТОФА, не обнаружено. Наблюдалось быстрое уменьшение размера ревматоидных узелков на фоне терапии ТОФА. Случаев серьезных нежелательных реакций (НР), серьезных инфекций не отмечено.

**Выводы.** Терапия ТОФА позволяет быстро добиться целей T2T у большинства пациентов (к 3 мес — у 56,7% больных, а к 6 мес — у 83,4%) при назначении в качестве препарата 2-й и 3-й линии терапии РА, поэтому препарат вполне успешно может «встраиваться» в стратегию лечения РА наряду с ГИБП. Препарат эффективно подавляет гранулематозное воспаление (на примере ревматоидных узелков), отличается достаточной безопасностью (отсутствие серьезных НР).

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; тофацитиниб; малые молекулы; стратегия лечения T2T.

**Контакты:** Дмитрий Евгеньевич Каратеев; [dekar@inbox.ru](mailto:dekar@inbox.ru)

**Для ссылки:** Лучихина ЕЛ, Каратеев ДЕ, Демидова НВ и др. Эффективность и безопасность терапии тофацитинибом у больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: предварительные результаты открытого клинического исследования. Современная ревматология. 2016;10(2):17–23.

*Efficacy and safety of Tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis resistant to conventional therapy:*

*Preliminary results of an open-label clinical trial*

*Luchikhina E.L., Karateev D.E., Demidova N.V., Musiyuk A.S., Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Smirnov A.V., Nasonov E.L.*

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia*

*34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

*Despite the advances in the therapy of rheumatoid arthritis (RA), which are associated with the use of biological anti-rheumatic drugs, the problem of effective treatment of RA is not still solved. Inclusion of new methods in treatment strategies, in particular the so-called «small mole-*

cules», i.e. synthetic compounds acting on intracellular signaling pathways, such as Tofacitinib (TOFA) approved for use in rheumatologic practice, is very important.

**Objective:** to evaluate the efficacy and safety of therapy with TOFA in combination with synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (s-DMARDs), primarily methotrexate (MTX) in patients with active RA in real clinical practice.

**Subjects and methods.** This ongoing open-label trial is a part of the scientific program «Russian Investigation of Methotrexate and Biologics in Early Active Inflammatory Arthritis» (REMARCA) that explores the possibility of adapting the «treat-to-target» strategy in real practice in Russia. The study included RA patients with moderate to high disease activity despite treatment with MTX or other DMARDs. A total of 41 patients with RA were included (8 males, 33 females; mean age  $52.6 \pm 14.2$  years, disease duration  $47.2 \pm 49.7$  months, 82.9% RF+ and 80.5% anti-CCP+, DAS28-ESR  $5.45 \pm 0.95$ , SDAI  $30.2 \pm 12.2$ ). All the patients had previously received s-DMARDs; 12 (29.3%) patients also had biological DMARDs (1 to 4 biologics). Oral TOFA 5 mg in combination with MTX or leflunomide was administered twice daily to 40 and 1 patients, respectively, with the possibility of increasing the dose up to 10 mg BID. To date, 37 and 12 patients received TOFA for 3 and 6 months, respectively.

**Results.** TOFA was used as a second-line drug (after s-DMARDs failure) in 29 (70.7%), as a third line drug (after s-DMARDs and biologics failure) in 12 (29.3%) patients. The dose was escalated to 10 mg BID in 13 (31.2%) patients, on the average,  $11.2 \pm 1.7$  weeks after treatment initiation. TOFA was not discontinued in the reporting period. There was a significant reduction in disease activity following just 4 weeks of TOFA therapy. At 3 months, 27% of patients achieved low disease activity (LDA) by the SDAI; 29.7% had SDAI remission; 35% had HAQ  $\leq 0.5$ ; at 6 months, LDA, SDAI remission, had HAQ  $\leq 0.5$  were seen in 41.7, 41.7, and 67%, respectively. There were no significant differences in the suppression of RA activity depending on whether second- or third-line TOFA therapy was performed. There were no serious adverse events (SAEs) or serious infections.

**Conclusions.** Second- and third-line TOFA therapy allows the majority of patients to quickly achieve the T2T goals (56.7 and 83.4% of patients at 3 and 6 months, respectively), so the drug can be quite successfully «integrated» into the T2T strategy along with biologics. The drug effectively inhibits granulomatous inflammation (by the example of rheumatoid nodules) and shows a sufficient safety (no SAEs).

**Key words:** rheumatoid arthritis; tofacitinib; small molecules; T2T strategy.

**Contact:** Dmitry Evgenyevich Karateev; [dekar@inbox.ru](mailto:dekar@inbox.ru)

**For reference:** Luchikhina EL, Karateev DE, Demidova NV, et al. Efficacy and safety of Tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis resistant to conventional therapy: Preliminary results of an open-label clinical trial. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):17–23.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-17-23>

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее серьезных и частых воспалительных ревматических заболеваний. Сложность патогенетических механизмов, разнообразие клинических форм, торпидность течения делают лечение РА непростой задачей [1]. Несмотря на достигнутые за последние 15 лет успехи в терапии РА, в частности внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), задачу эффективного лечения этого заболевания нельзя считать решенной. Применение ГИБП в широкой клинической практике выявило такие проблемы, как иммуногенность и вторичная неэффективность, недостаточный ответ на монотерапию, парентеральный путь введения, который ограничивает использование этих препаратов у ряда пациентов, высокая стоимость. Поэтому разработка и внедрение новых методов лечения РА остаются по-прежнему актуальными. К новым методам относится применение так называемых малых молекул, т. е. синтетических препаратов, действующих на внутриклеточные сигнальные пути, в ревматологической практике пока используется единственный такой препарат – тофациитиниб<sup>1</sup> (ТОФА) [2].

ТОФА – представитель группы ингибиторов Янус-киназ (Jak), имеет следующие отличительные черты:

- представляет собой «малую молекулу», назначается перорально и ингибирует внутриклеточные ферменты (преимущественно Jak1 и Jak3, в меньшей степени Jak2 и тирозинкиназу-2), прерывая внутриклеточные сигнальные пути, через которые осуществляется действие ряда цитокинов [2];

- в России ТОФА зарегистрирован для лечения средне-тяжелого и тяжелого активного РА у взрослых пациентов с неадекватным ответом на один или несколько синтетиче-

ских базисных противовоспалительных препаратов (с-БПВП), включая метотрексат (MT) [3];

- в текущей версии рекомендаций Ассоциация ревматологов России (АРР) по лечению РА [4] ТОФА рассматривается преимущественно как препарат 3-го ряда, который используют при недостаточном ответе на ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (и-ФНО $\alpha$ );

- ТОФА назначают внутрь в дозе 5 мг 2 раза в день, при недостаточном ответе возможно повышение дозы до 10 мг 2 раза в день, а также использование как в сочетании с MT, так и в монотерапии.

Поскольку, помимо применения современных противоревматических препаратов, ведущее место в успешном лечении РА принадлежит стратегическим подходам [5], нами проводится первое российское стратегическое исследование «Российское исследование метотрексата и биологических препаратов при раннем активном артрите» (РЕМАРКА) [6], изучающее возможности адаптации международной стратегии «Лечения до достижения цели» («Treat to target» – T2T) [7] к реальной практике в нашей стране. После официальной регистрации ТОФА в Российской Федерации для лечения РА этот препарат был включен в перечень лекарственных средств, применяемых в рамках исследования РЕМАРКА, с целью изучения возможности оптимальной интеграции его в стратегию T2T. В данной публикации представлены предварительные результаты применения ТОФА в исследовании РЕМАРКА.

**Цель** исследования – определение эффективности и безопасности терапии, проводимой с применением ТОФА в комбинации с MT (с-БПВП) в реальной клинической практике в соответствии с одобренной в России инструкцией по применению у больных активным РА с недостаточной эффективностью стабильной дозы с-БПВП.

<sup>1</sup>Яквинус®, Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмБХ, Германия, рег. удостоверение ЛП-002026 от 16.03.2013.

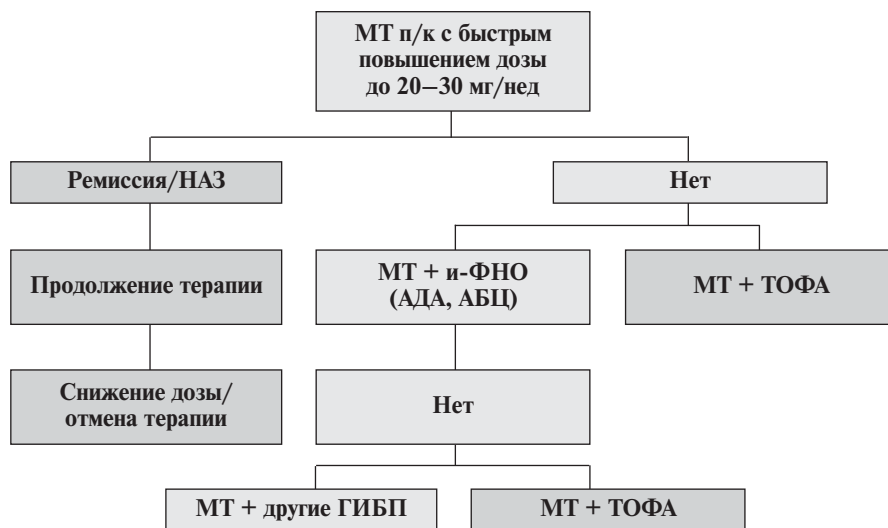


Рис. 1. Схема переключения терапии в рамках исследования РЕМАРКА

**Материал и методы.** Общий дизайн открытого проспективного исследования РЕМАРКА представлен в предыдущих публикациях [6, 8]. В исследование включали больных с ранней и развернутой клиническими стадиями и умеренной или высокой активностью РА [9]. Терапию начинали с назначения всем больным МТ подкожно (п/к) с быстрым повышением дозы до максимально переносимой. Стратегический характер исследования подразумевал возможность усиления терапии путем перехода на комбинацию МТ + ГИБП (адалимумаб – АДА, абатацепт – АБЦ и др.).

Схема переключения с учетом возможности назначения ТОФА представлена на рис. 1. ТОФА назначали больным, недостаточно ответившим либо на с-БПВП (2-я линия терапии), либо на с-БПВП и ГИБП (3-я линия терапии).

ТОФА назначали в соответствии с официально зарегистрированными в России показаниями. Проведение исследования РЕМАРКА было одобрено Независимым этическим комитетом (НЭК) ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, включение группы больных для лечения ТОФА было одобрено НЭК ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в виде отдельного дополнения к основному протоколу. Все больные перед включением в исследование давали письменное информированное согласие на участие в нем.

**Критерии включения:**

1. Возраст старше 18 лет.
2. Информированное согласие, подписанное пациентом.
3. РА высокой или средней степени активности. Активность РА определяли на основании следующих критериев: активность на момент включения SDAI  $\geq 11$  или DAS28  $\geq 3,2$ ; число припухших суставов (ЧПС)  $\geq 3$ ; число болезненных суставов (ЧБС)  $\geq 3$ ; СОЭ (по Вестергрену)  $\geq 28$  мм/ч либо СРБ  $\geq 10$  мг/дл.
4. Недостаточный эффект предшествующей терапии МТ в адекватной ( $\geq 15$  мг/нед) или максимально переносимой дозе или непереносимость МТ.
5. Если ранее применялись ГИБП, то такая терапия (кроме ритуксимаба – РТМ) должна быть завершена не менее чем за 3 мес до включения в исследование, при использовании РТМ – не менее чем за 6 мес.
6. Отрицательный тест на беременность у женщин детородного возраста.

7. Использование контрацепции мужчинами и женщинами детородного возраста на время участия в исследовании.

**Критерии исключения:**

1. Активный туберкулез, положительная проба Манту (папула  $\geq 5$  мм) и/или подозрительные на активный туберкулезный процесс рентгенологические изменения в легких в сочетании с положительным диаскинтестом или квантифероновым тестом.
2. Показатели общего анализа крови: уровень гемоглобина  $< 90$  г/л (9 г/дл) или гематокрит  $< 30\%$ ; уровень лейкоцитов  $< 3,0 \cdot 10^9$ /л; абсолютное число нейтрофилов  $< 1,0 \cdot 10^9$ /л.
3. Инфицирование вирусами гепатита В и/или С (наличие серологических маркеров HBV- и HCV-инфекции), ВИЧ-инфицирование, положительный тест на сифилис.

4. Онкологические заболевания в анамнезе в предшествующие 10 лет.
5. Хронические заболевания в стадии декомпенсации.
6. Активная бактериальная или вирусная инфекция в настоящее время.
7. Беременность и кормление грудью.
8. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозогалактозная мальабсорбция.
9. Рецидивирующий *Herpes zoster* ( $> 1$  эпизода) в анамнезе, или диссеминированный *Herpes zoster* (1 эпизод), или диссеминированный *Herpes simplex* (1 эпизод) в анамнезе.
10. Вакцинация живыми вакцинами в течение 6 мес до начала исследования.

Пациентов включали в исследование по мере поступления в клинику ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Всего включен 41 больной РА, развернутая клиническая характеристика пациентов представлена в таблице. Запланированная продолжительность лечения в рамках исследования составляет 12 мес, к настоящему моменту 37 больных получали ТОФА в течение 3 мес, в том числе 12 больных – в течение 6 мес. ТОФА назначали всем больным в сочетании с с-БПВП (40 пациентам – в сочетании с МТ, 1 – с лефлуномидом – ЛЕФ) внутрь в дозе 5 мг 2 раза в день, с возможностью при недостаточном ответе повышения дозы до 10 мг 2 раза в день. Оценку безопасности и эффективности проводили во время исходного визита, через 1 мес (на 4-й неделе), через 2 мес (на 8-й неделе), через 3 мес (на 12-й неделе), далее каждые 3 мес.

Пациенты продолжали получать ранее назначенную противоревматическую терапию: с-БПВП и нестероидные противовоспалительные препараты в прежней дозе, а также глюкокортикоиды (ГК) в дозе, эквивалентной  $\leq 10$  мг/сут преднизолона. Всем больным до включения в исследование проводили терапию с-БПВП: 40 (98%) пациентам – МТ в дозе 20–30 мг/нед (средняя доза –  $20,7 \pm 5,7$  мг/нед), 12 (29,3%) – ЛЕФ 20 мг/сут, 3 (7,3%) – сульфасалазин 1500–3000 мг/сут; 2 (4,8%) – гидроксихлорохин 200–400 мг/сут. ГИБП в анамнезе (от 1 до 4 препаратов) получали 12 (29,3%) пациентов: 7 (17%) – АДА п/к 40 мг в 2 нед, 4 (9,8%) – цертолизумаба пэгол п/к 200 мг в 2 нед, 4 (9,8%) –

## О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

АБЦ 500–1000 мг внутривенно (в/в) 1 раз в месяц, 3 (7,3%) – тоцилизумаб в/в 8 мг/кг массы тела 1 раз в месяц, 1 (2,4%) – РТМ в/в 1000–2000 мг 1 раз в 6 мес. Метилпреднизолон внутрь (средняя доза –  $5,5 \pm 3,2$  мг/сут) принимали 8 (19,5%) больных. Дозы сопутствующих с-БПВП и ГК были стабильными во время исследования. Допускалось введение ГК внутрисуставно – не более 2 стандартных доз за 3 мес. До включения в исследование всем пациентам проводили скрининг на туберкулез, включавший документально подтвержденный отрицательный результат туберкулинового теста и/или диаскинтеста и рентгенографию грудной клетки.

**Первичная конечная точка исследования:** определить возможности достижения низкой активности заболевания (НАЗ) с помощью комбинации ТОФА + МТ (с-БПВП), включая частоту, сроки развития, связь с функциональным статусом и качеством жизни.

**Вторичные конечные точки:**

1. Определить возможности достижения ремиссии с помощью комбинации ТОФА + МТ (с-БПВП), включая частоту, сроки развития, связь с функциональным статусом и качеством жизни.

2. Оценить безопасность комбинации ТОФА + МТ (с-БПВП).

Основным показателем, по которому оценивались результаты исследования, был индекс активности SDAI [10, 11], рекомендованный для клинических исследований [12], дополнительно применяли индексы активности DAS28-СОЭ, CDAI, функциональный индекс HAQ (русская версия), EuroQoL 5D [13].

Безопасность терапии определяли по частоте возникновения нежелательных реакций (НР) и лабораторным показателям. Оценка безопасности и переносимости терапии осуществляется во время каждого визита с помощью опроса больного, физикального обследования и проведения лабораторных анализов крови. Минимальный объем лабораторных исследований во время визита: общий (клинический) анализ крови с определением лейкоцитарной формулы, СОЭ, биохимический анализ крови (глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинин). Исследования лабораторных параметров проводились в клинико-диагностическом лабораторном отделении и лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний (заведующая лабораторией – д.м.н. Е.Н. Александрова), рентгенологические исследования – в лаборатории лучевой диагностики (заведующий лабораторией – д.м.н. А.В. Смирнов) ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, методики описаны в предыдущей публикации [6].

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22 с применением методов описательной статистики. Для непрерывных данных представлены  $n$ , среднее значение, стандартное отклонение, для категориальных данных рассчитаны абсолютные и относительные частоты. Применяли метод переноса результатов последнего наблюдения (LOCF) и наблюдательный подход. Оценка достоверности изменений проводилась с помощью парного Т-теста, теста  $\chi^2$ , точного теста Фишера, использовались непараметрические критерии Вилкоксона и Манна–Уитни.

**Результаты.** ТОФА назначали как препарат 2-й линии (в случае безуспешной терапии с-БПВП) – у 29 (70,7%) пациентов, 3-й линии (безуспешная терапия с-БПВП и ГИБП) –

*Клиническая характеристика включенных в исследование больных РА (n=41)*

Клинические параметры	Показатель
Мужчины/женщины	8/33
Возраст, годы	52,6±14,2
Длительность болезни, мес	47,2±49,7
Рост, см	166±8,4
Масса тела, кг	75,5±18,4
ИМТ	27,5±5,96
РФ+	34 (82,9)
АЦЦП+	33 (80,5)
Эрозивный артрит	32 (78)
Рентгенологическая стадия:	
II	28 (68,3)
III	12 (29,3)
IV	1 (2,4)
Функциональный класс:	
I	2 (4,9)
II	32 (78)
III	7 (17,1)
ЧПС 66	11±5,6
ЧБС 68	12,4±8,5
DAS28-СОЭ	5,45±0,95
SDAI	30,2±12,2
CDAI	26,1±10,2
HAQ	1,24±0,67

**Примечание.** В скобках – процент больных. ИМТ – индекс массы тела.

у 12 (29,3%), в комбинации с с-БПВП у всех пациентов: с МТ – у 40 (98%), с ЛЕФ – у 1 (2%). В связи с частичным ответом на терапию ТОФА переход на дозу 10 мг 2 раза в день был осуществлен у 13 (31,2%) пациентов в среднем через  $11,2 \pm 1,7$  нед после начала лечения. Отмен ТОФА за рассматриваемый период не было.

На фоне терапии ТОФА наблюдалось очень быстрое снижение основных клинико-лабораторных показателей воспаления. Так, уже через 4 нед ЧПС (из 66) снизилось с  $11,0 \pm 5,02$  до  $4,49 \pm 4,09$  ( $p < 0,01$ ), через 8 нед – до  $3,33 \pm 3,16$  ( $p < 0,01$ ), через 12 нед – до  $3,05 \pm 3,26$  ( $p < 0,01$ ), через 6 мес – до  $2,0 \pm 1,96$  ( $p < 0,01$ ). Сывороточный уровень СРБ снизился с исходного  $44,7 \pm 52,9$  до  $16,3 \pm 25,5$  через 4 нед ( $p < 0,01$ ), до  $10,9 \pm 16,1$  через 8 нед ( $p < 0,01$ ), до  $13,4 \pm 28,9$  через 12 нед ( $p < 0,01$ ) и до  $5,5 \pm 6,6$  через 24 нед ( $p < 0,01$ ).

Аналогичная быстрая динамика наблюдалась в отношении индексов активности. Индекс SDAI снизился с исходного  $30,2 \pm 12,2$  до  $13,9 \pm 10,6$  через 4 нед ( $p < 0,01$ ), до  $10,3 \pm 9,2$  через 8 нед ( $p < 0,01$ ), до  $11,3 \pm 10,2$  через 12 нед ( $p < 0,01$ ) и до  $6,8 \pm 5,8$  через 24 нед ( $p < 0,01$ ). Индекс DAS28-СОЭ снизился с исходного  $5,45 \pm 0,95$  до  $4,12 \pm 1,23$  через 4 нед ( $p < 0,01$ ), до

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

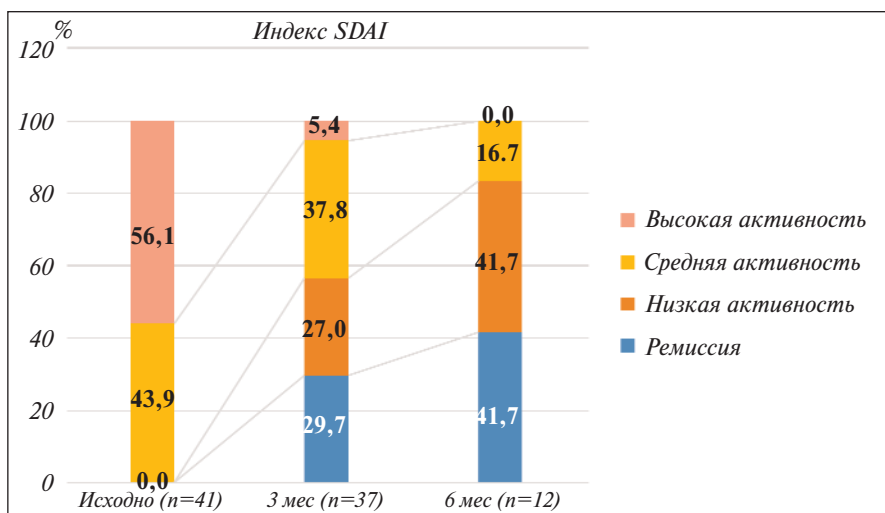


Рис. 2. Достижение клинической ремиссии и НАЗ (по SDAI) у больных активным РА на фоне комбинированной терапии с-БПВП и ТОФА

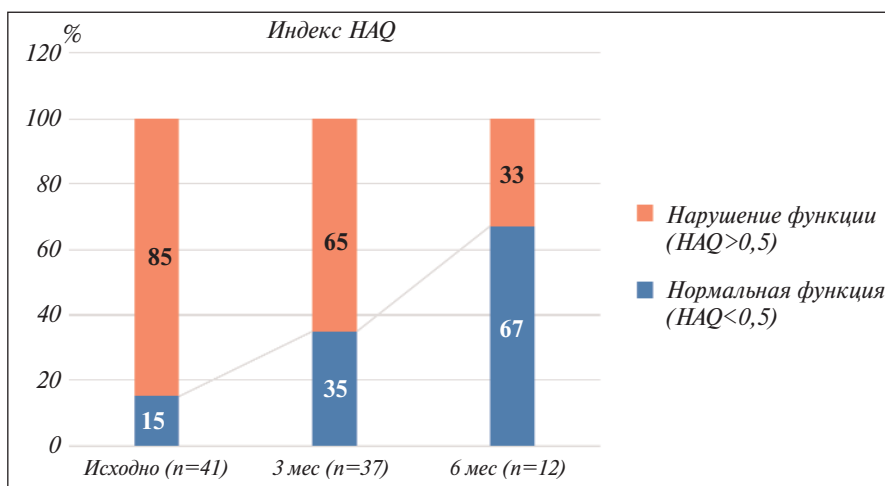


Рис. 3. Достижение нормализации функции (HAQ ≤ 0,5) у больных активным РА на фоне комбинированной терапии с-БПВП и ТОФА

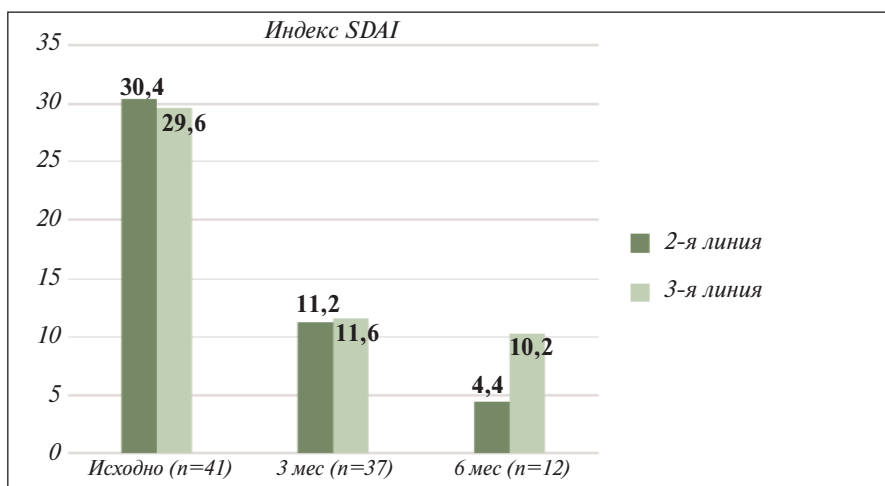


Рис. 4. Изменение активности РА в зависимости от того, в какой линии терапии назначался ТОФА (2-я линия — после безуспешной терапии с-БПВП, 3-я линия — после безуспешной терапии с-БПВП и ГИБП). Различия между группами больных, получающих 2-ю и 3-ю линии терапии, во всех случаях недостоверны

3,83±1,25 через 8 нед (p<0,01), до 3,88±1,38 (p<0,01) через 12 нед и до 3,12±1,22 (p<0,01) через 24 нед.

Рис. 2. демонстрирует достижение НАЗ и клинической ремиссии под влиянием терапии ТОФА к 3 и 6 мес по индексу SDAI: к 3 мес 56,7%, а к 6 мес 83,4% больных достигли ремиссии или НАЗ. На рис. 3 показано, как нормализовалась функция (индекс HAQ ≤ 0,5) у больных на фоне терапии ТОФА: к 3 мес у 35%, а среди достигших контрольной точки 6 мес у 67% больных отмечалась нормальная функция в повседневной жизни. Достоверных различий в отношении подавления активности РА в зависимости от того, в какой линии терапии назначали ТОФА, не обнаружено (рис. 4).

Интересными представляются наблюдения, характеризующие быструю динамику размера ревматоидных узелков у ряда пациентов. Представляем два клинических случая.

**Клинический случай 1.** Больной В., 60 лет, страдает РА в течение 2 лет, ревматоидный фактор (РФ) +, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) +. С самого начала болезни отмечалось появление крупных ревматоидных узелков в области суставов кистей и локтей. До назначения ТОФА получал н/к МТ 25 мг/нед с недостаточным эффектом. Лечение ТОФА 5 мг 2 раза в день в комбинации с МТ начато в ноябре 2015 г. К январю 2016 г., помимо быстрого и значимого уменьшения активности РА (достижение НАЗ), отмечено существенное уменьшение и размера ревматоидных узелков (рис. 5).

**Клинический случай 2.** Больная С., 51 года, страдает РА в течение 10 лет, РФ +, АЦЦП +. До назначения ТОФА получала хлорохин 250 мг/сут, соли золота внутримышечно 50 мг/нед, ЛЕФ 20 мг/сут, МТ 20 мг/сут, комбинацию МТ + ЛЕФ с недостаточным эффектом. Множественные ревматоидные узелки в области суставов кистей появились в период лечения МТ. В ноябре 2015 г. назначена терапия ТОФА 5 мг 2 раза в день в комбинации с МТ. К январю 2016 г. наряду с быстрым и значимым уменьшением активности РА (достижение ремиссии) наблюдалось выраженное уменьшение размера ревматоидных узелков (рис. 6).

За период наблюдения отмечено развитие следующих НР:

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

- транзиторное повышение (в 1,5–2 раза по сравнению с верхней границей нормы) уровня трансаминаз у 3 пациентов на 4–8-й неделе лечения. Терапия не менялась. Уровень ферментов нормализовался самостоятельно в течение 2–4 нед наблюдения;

- транзиторное снижение числа лейкоцитов у 2 пациентов  $<4 \cdot 10^9$  (до  $3-3,5 \cdot 10^9$ ). Терапия не менялась. Уровень лейкоцитов также нормализовался самостоятельно в течение 2–4 нед;

- 1 случай *Herpes simplex* (локализованный), терапия отменена на 1 нед, после чего успешно возобновлена;

- 10 случаев острой респираторной вирусной инфекции в эпидемический период. Терапия отменена на 1–2 нед, после чего успешно возобновлена.

Случаев серьезных НР, серьезных инфекций не наблюдалось. Отмен ТОФА из-за НР не проводилось.

**Обсуждение и предварительные выводы.** Высокая эффективность ТОФА у разных групп больных РА, включая не ответивших на терапию с-БПВП и ГИБП, была продемонстрирована ранее в рамках ряда международных рандомизированных исследований 3-й фазы (исследования серии ORAL), а также в их открытых продолженных фазах [2, 13, 14]. Наше продолжающееся исследование проводится в условиях, приближенных к назначению ТОФА в клинической практике в России: использованы показания и дозы, официально зарегистрированные для препарата в Российской Федерации и за рубежом, в исследование включены больные, получающие различную сопутствующую противоревматическую терапию. Оригинальным в дизайне этого исследования является его стратегическая направленность – возможность изменять схему лечения и дозы препарата для достижения целей Т2Т (НАЗ или ремиссии). Предварительные результаты исследования РЕМАРКА показали, что назначение ТОФА позволяет быстро добиться целей Т2Т у большинства пациентов (к 3 мес – у 56,7% больных, а к 6 мес – у 83,4%), поэтому препарат вполне успешно может «встраиваться» в стратегию лечения РА наряду с ГИБП.

Настоящая публикация является первой в России оригинальной статьей, отражающей результаты отечественного опыта применения ТОФА. До этого были опубликованы либо обзоры зарубежных исследований, либо отдельные клинические случаи [15–17], хотя сами по себе данные клинические наблюдения представляют огромную ценность, поскольку демонстрируют терапевтические возможности нового препарата, в том числе у больных с множественной лекарственной резистентностью к различным ГИБП. Наша (пусть предварительная) статистика позволяет сделать важные для практики предварительные выводы. Так, существенным, особенно для больных с высокой активностью болезни, представляется подтверждение клинических наблюдений, показавших необыкновенно быстрое для синтетического препарата ТОФА развитие клинического ответа на лечение. Действительно, достоверное снижение ЧПС, уровня СРБ и индексов активности отмечено в течение первого месяца ле-



Рис. 5. Больной В., 60 лет. Уменьшение размера ревматоидных узелков



Рис. 6. Больная С., 51 года. Уменьшение размера ревматоидных узелков, исчезновение синовита (стрелки)

чения, что сопоставимо со скоростью развития эффекта некоторых ГИБП. Такое свойство ТОФА может способствовать его «стероид-сберегающему» действию.

Нами впервые показано, что потребность в повышении дозы ТОФА до 20 мг/сут (10 мг 2 раза в день) в случае активного РА, резистентного к с-БПВП и ГИБП, имеется примерно у 30% всех больных, которым назначается препарат. Кроме того, нам удалось продемонстрировать, что эффективность ТОФА при назначении в качестве препарата 2-й и 3-й линии терапии РА достоверно не различалась. Эти факты должны способствовать более точному позиционированию препарата в стратегии терапии РА.

Мы полагаем, что наше наблюдение быстрого уменьшения размера ревматоидных узелков на фоне терапии ТОФА (иногда до практически полного их исчезновения) является первым в мире. По крайней мере, поиск в системе Medline по ключевым словам «tofacitinib» и «rheumatoid nodules» не дал ни одной публикации. Этот факт может быть важным для понимания механизмов действия ТОФА, в частности его эффектов в отношении гранулематозного воспаления.

Обнадеживающими можно считать результаты нашего исследования, касающиеся безопасности ТОФА, хотя период наблюдения еще достаточно мал. Мы не увидели ни одного случая серьезных НР и серьезных инфекций, как и считающегося типичным для ТОФА *Herpes zoster*. Возмож-

но, причина этого кроется в особенностях российской популяции больных РА. В любом случае, то, что при 3–6-месячном наблюдении группы из 40 больных у нас ни разу не возникло необходимости в отмене препарата, может свидетельствовать в пользу достаточно высокой безопасности лечения ТОФА.

Таким образом, предварительные результаты российского исследования в рамках программы РЕМАРКА показали высокую клиническую эффективность ТОФА у больных РА с умеренной и высокой активностью болезни и резистентностью к стандартной терапии при удовлетворительной безопасности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? Русский медицинский журнал. 2002;(22):1009-18. [Nasonov EL. Why the early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis are necessary? *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2002;(22):1009-18. (In Russ.)].
2. Каратеев ДЕ. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор Янус-киназы тофацитиниб. Современная ревматология. 2014;8(1):39-44. [Karateev DE. A new trend in pathogenetic treatment of rheumatoid arthritis: tofacitinib, the first inhibitor of Janus kinase. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(1):39-44. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1996-7012-2014-1-39-44
3. [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?idReg=36847&t](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=36847&t)
4. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477-94. [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by all-russian public organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477-94. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1995-4484-2014-477-494
5. Каратеев ДЕ. Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2015;9(1):84-92. [Karateev DE. Treatment strategy for rheumatoid arthritis: hot topics. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):84-92. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1996-7012-2015-1-84-92
6. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117-25. [Karateev DE, Luchikhina EL, Murav'ev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117-25. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1995-4484-2013-637
7. Smolen J, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
8. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):607-14. [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607-14. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1995-4484-2014-607-614
9. Каратеев ДЕ, Олюнин ЮА. О классификации ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2008;46(1):5-16. [Karateev DE, Olyunin YuA. About classification of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(1):5-16. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1995-4484-2008-848
10. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S100-8.
11. Felton DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):404-13. doi: 10.1136/ard.2011.149765.
12. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]
13. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209-21. [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: Tofacitinib. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):209-21. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1995-4484-2014-209-221
14. Дирескенели Х. Международный опыт применения тофацитиниба в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2015;9(1М):5. [Direskeneli Kh. International experience of use of tofacitinib in real clinical practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1М):5. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1996-7012-2015-1-5
15. Бабаева АР, Калинина ЕВ, Каратеев ДЕ. Опыт применения тофацитиниба в лечении резистентного ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2015;9(2):28-32. [Babaeva AR, Kalinina EV, Karateev DE. Experience with tofacitinib in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):28-32. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1996-7012-2015-2-28-32
16. Мясоутова Л. Клинический случай применения тофацитиниба. Современная ревматология. 2015;9(1М):8. [Myasoutova L. Clinical case of the use of tofacitinib. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1М):8. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1996-7012-2015-1-8
17. Демидова НВ, Лучихина ЕЛ, Каратеев ДЕ. Выраженный и быстрый терапевтический эффект тофацитиниба в комбинации с подкожным метотрексатом у пациентки с ревматоидным артритом, имеющей факторы неблагоприятного прогноза, резистентной к стандартным базисным средствам и генно-инженерным биологическим препаратам (клинический случай). Современная ревматология. 2016;10(1):37-40. [Demidova NV, Luchikhina EL, Karateev DE. The marked and rapid therapeutic effect of tofacitinib in combination with subcutaneous methotrexate in a rheumatoid arthritis patient with poor prognostic factors who is resistant to standard disease-modifying antirheumatic drugs and biologicals: A clinical case. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):37-40. (In Russ.)]. DOI:10.14412/1996-7012-2016-1-37-40

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

# Марфаноидная внешность как фактор риска фибрилляции предсердий у пациентов с остеопорозом

Золотовская И.А., Давыдкин И.Л.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия  
4430999, Самара, ул. Чапаевская, 89

**Цель исследования** — изучение связи между отдельными признаками наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) в виде марфаноидной внешности (МВ) и риском развития фибрилляции предсердий (ФП) у пациенток с остеопорозом (ОП).

**Материал и методы.** В 2014–2015 гг. в исследование последовательно включены 104 женщины с верифицированным диагнозом первичного ОП в возрасте от 58 до 70 лет (средний возраст —  $64,7 \pm 3,8$  года) с индексом массы тела  $125,0 \text{ кг/м}^2$ . Проведен ретроспективный анализ записей в медицинской карте амбулаторного больного, а также в автоматизированной информационной системе «Поликлиника» с целью разделения пациенток на две группы по признаку документально подтвержденного диагноза ФП. Основную группу составили 53 женщины с ФП и ОП (средний возраст —  $65,6 \pm 5,2$  года); группу сравнения — 51 женщина с ОП без ФП ( $64,9 \pm 4,7$  года); группу контроля — 38 пациенток без ОП и ФП ( $65,1 \pm 3,9$  года). Проанализированы антропометрические, фенотипические показатели, сердечно-сосудистые висцеральные признаки, определено содержание трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  (TGF $\beta_1$ ), интерлейкина (ИЛ)  $1\beta$  и 6 в сыворотке крови и дезоксиридинолина (ДПИД) в моче.

**Результаты.** Анализ фенотипических признаков ННСТ у больных ОП показал, что пациентки с ОП и ФП имеют внешние признаки дизморфогенеза и отвечают критериям МВ. Выявлены статистически значимые корреляционные связи между частотой признаков МВ и выраженностью всех морфометрических показателей сердца и висцеральными признаками ННСТ у пациенток основной группы. Содержание в сыворотке крови ИЛ $1\beta$ , ИЛ6, TGF $\beta_1$  у этих пациенток было достоверно выше, чем у лиц групп сравнения и контроля. Также отмечена высокая корреляция между признаками МВ и содержанием ДПИД у пациенток основной группы.

**Заключение.** У пациенток с ОП и ФП выявлена статистически значимая корреляция фенотипических признаков дизморфогенеза с частотой висцеральных признаков ННСТ, морфофункциональными показателями сердца, а также с высокой концентрацией цитокинов и ДПИД. Можно предположить, что при ОП имеется генетически детерминированный механизм дизэмбриогенеза соединительной ткани, сопряженный с риском развития ФП.

**Ключевые слова:** марфаноидная внешность; остеопороз; фибрилляция предсердий.

**Контакты:** Ирина Александровна Золотовская; [zolotovskay@list.ru](mailto:zolotovskay@list.ru)

**Для ссылки:** Золотовская ИА, Давыдкин ИЛ. Марфаноидная внешность как фактор риска фибрилляции предсердий у пациентов с остеопорозом. Современная ревматология. 2016;10(2):24–30.

## Marfanoid appearance as a risk factor for atrial fibrillation in patients with osteoporosis

Zolotovskaya I.A., Davydkin I.L.

Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia  
89, Chapaevskaya St., Samara 443099

**Objective:** to investigate the relationship between some signs of hereditary connective tissue disorders (HCTDs) as a Marfanoid appearance (MA) and the risk of atrial fibrillation (AF) in female patients with osteoporosis (OP).

**Subjects and methods.** In 2014–2015, the investigation enrolled consecutively 104 women aged 58 to 70 years (mean age,  $64.7 \pm 3.8$  years) who had a verified diagnosis of primary OP and a body mass index of  $\leq 25.0 \text{ kg/m}^2$ . The entries in the outpatient medical records and in the automated information system «Polyclinic» were retrospectively analyzed to divide the patients into 2 groups according to the sign of the documented diagnosis of AF. A study group consisted of 53 women (mean age,  $65.6 \pm 5.2$  years) with AF and OP; a control group included 38 patients (mean age,  $64.9 \pm 4.7$  years) with OP without AF; a control group comprised 38 patients (mean age,  $65.1 \pm 3.9$  years) without OP and AF. Anthropometric and phenotypical parameters and cardiovascular visceral signs were analyzed; the levels of transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF $\beta_1$ ) and interleukin (IL)  $1\beta$  and 6 in the serum and those of deoxypyridinoline (DPD) in the urine were measured.

**Results.** Analysis of the phenotypical signs of HCTDs in the patients with OP has shown that those with OP and AF have external signs of dysmorphogenesis and meet the criteria of MA. Statistically significant correlations were found between the frequency of MA signs and the magnitude of all cardiac morphometric parameters and the visceral signs of HCTDs in the study group. The serum levels of IL- $1\beta$ , IL-6, and TGF $\beta_1$  in these patients were significantly higher than in the comparison and control groups. There was also a high correlation between the signs of MA and the content of DPD in the study group.

**Conclusion.** The patients with OP and AF was found to have a statistically significant correlation of the phenotypical signs of dysmorphogenesis with the frequency of visceral signs of HCTD, the morphofunctional parameters of the heart, and the high concentration of cytokines and DPD. It may be suggested that there exists a genetically determined mechanism of connective tissue dysembryogenesis in OP, which is associated with the risk of AF.



**Keywords:** Marfanoid appearance; osteoporosis; atrial fibrillation.

**Contact:** Irina Aleksandrovna Zolotovskaya; zolotovskay@list.ru

**For reference:** Zolotovskaya IA, Davydkin IL. Marfanoid appearance as a risk factor for atrial fibrillation in patients with osteoporosis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016.10(2):24–30.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-24-30>

По мере увеличения продолжительности жизни и старения населения остеопороз (ОП) приобретает все большее медико-социальное значение. Высокий риск развития переломов и частота обращений по поводу боли в спине и суставах, возникающие на фоне снижения массы костной ткани и нарушения ее микроархитектоники, представляют серьезную проблему для системы здравоохранения. В большом проценте случаев развитие ОП ассоциировано с возрастом, при этом возможна сопряженность с другими заболеваниями, вносящими не менее значимый вклад в ухудшение качества жизни больного.

Коморбидность ОП и сердечно-сосудистых заболеваний часто наблюдается у лиц старшей возрастной группы. При этом одной из наиболее важных проблем являются нарушения ритма сердца в виде фибрилляции предсердий (ФП), которые, как и ОП, на фоне старения населения имеют неуклонную тенденцию к росту. При сочетании этих двух нозологий крайне высок риск развития тромбоэмболических осложнений, приводящих к летальному исходу или инвалидизации в результате острой церебральной катастрофы с развитием инсульта.

Одним из значимых факторов развития ОП являются наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ). Проблема ННСТ представляется чрезвычайно актуальной и требует отдельного подробного освещения, особенно в условиях реформирования системы постдипломного образования врачей и разработки новых образовательных стандартов.

ННСТ относятся к гетерогенной группе заболеваний, обусловленных генетическими дефектами синтеза и (или) распада белков соединительной ткани или нарушением ее морфогенеза в процессе эмбриогенеза. Большой вклад в изучение ННСТ внес Э.В. Земцовский, на работах которого основаны современные подходы к изучению этой проблемы [1–6]. Однако пока не решены вопросы верификации ННСТ в клинической практике, не определены их прогностическое значение и вклад в сердечно-сосудистые заболевания и смертность.

Диагностические критерии ННСТ, отраженные в Российских рекомендациях «Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение» (2012) [7] и Гентских критериях (2010) [8], дали возможность более четко верифицировать диагноз и частично обеспечили единство методологии диагностики ННСТ. Есть данные о наличии выраженной сердечно-сосудистой патологии у пациентов с признаками ННСТ. В частности, охарактеризованы особенности течения ишемической болезни сердца (ИБС) при ННСТ [9]. Описано прогностическое значение диспластических синдромов и фенотипов в отношении ИБС, а также развития ФП [10]. Показано, что различные диспластические синдромы и фенотипы ассоциированы с ИБС и их следует рассматривать как фактор риска развития ФП, особенно это касается пролапса митрального клапана (ПМК) и малых аномалий сердца (МАС). Эти данные позволяют продолжать поиск диагностических крите-

риев ННСТ, приемлемых для реальной клинической практики, с целью своевременного выявления данной патологии и минимизации связанных с ней серьезных сердечно-сосудистых осложнений. Диагностика диспластических синдромов и фенотипов у лиц пожилого возраста осложняется тем, что они маскируются инволютивными процессами. Тем не менее есть фенотипические и висцеральные признаки, позволяющие диагностировать, в частности, марфаноидную внешность (МВ). Более тяжелые ННСТ, как правило, выявляют в раннем возрасте.

Изучение особенностей развития ФП у лиц с ОП, на наш взгляд, представляется крайне интересным. Это обусловлено необходимостью не только своевременной диагностики, но и определения факторов, влияющих на повышенные процессы резорбции костной ткани во взаимосвязи с патологией сердечно-сосудистой системы (в том числе с изменениями соединительнотканного каркаса сердца), которые способствуют возникновению, поддержанию и прогрессированию ФП. В литературе приводятся весьма противоречивые данные о распространенности ННСТ в популяции — от 5 до 80% [11, 12]. Уточнение взаимосвязи ННСТ с заболеваниями костно-мышечной и сердечно-сосудистой системы для прогнозирования развития ФП у пациентов с ОП представляется весьма актуальным. Мы не нашли исследований, посвященных изучению связи ННСТ у больных ОП с риском развития ФП.

**Цель** исследования — оценка связи между отдельными признаками ННСТ в виде МВ и риском развития ФП у пациентов с ОП.

**Материал и методы.** В соответствии с разработанным протоколом и критериями включения и исключения в 2014–2015 гг. в исследование были последовательно включены 104 женщины с верифицированным диагнозом первичного ОП (в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению остеопороза 2014 г.) в возрасте от 58 до 70 лет (средний возраст — 64,7±3,8 года) с индексом массы тела (ИМТ) <25,0 кг/м<sup>2</sup>. Проведен ретроспективный анализ записей в медицинской карте амбулаторного больного, а также в автоматизированной информационной системе «Поликлиника» с целью разделения пациентов на две группы по признаку документально подтвержденного диагноза ФП (шифр I48 по МКБ-10).

**Критериями исключения** выступали: вторичный ОП, остеопороз, миеломная болезнь, онкологическое заболевание, заболевание щитовидной железы, болезнь Педжета, почечная остеодистрофия, гипофосфатазия, синдром Фанкони, заболевания щитовидной железы, врожденная или приобретенная патология клапанов сердца.

В основную группу включено 53 пациентки (средний возраст — 65,6±5,2 года) с диагнозом ОП и ФП, в группу сравнения — 51 пациентка (64,9±4,7 года) с ОП без ФП, в контрольную группу — 38 женщин (65,1±3,9 года) без ОП и ФП. У всех пациенток проанализированы антропометрические и фенотипические показатели: рост, масса тела, ИМТ (кг/м<sup>2</sup>). В основу распознавания соединительнотканной

## О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 1. Частота фенотипических признаков ННСТ у больных ОП (n/%)

Костно-скелетные, эктодермальные и мышечные показатели	Группа обследованных		
	основная (n=53)	сравнения (n=51)	контрольная (n=38)
Деформация грудной клетки:			
килевидная	12/22,6	3/5,9	2/5,3
воронкообразная	7/13,2	4/7,8	—
Деформации черепа:			
лицевые дизморфии	4/7,5	—	—
энофтальм	6/11,3	1/1,1	2/5,3
антимонголоидный разрез глаз	5/9,4	1/1,1	1/2,6
Сколиотическая деформация позвоночника	53/100	41/80,4	23/60,5
Спондилолистез (по данным рентгенографии)	31/58,5	12/22,6	9/23,7
Арахнодактилия	4/7,5	2/3,9	—
Всего, N/n*	122/2,3	64/1,3	37/0,9

\*Число признаков в каждой группе/среднее число признаков ННСТ в группе.

дисплазии (СТД) в рамках ННСТ был положен принцип разделения внешних проявлений СТД на три группы: костно-скелетные, кожно-мышечные и суставные. Алгоритм выделения классифицируемых диспластических фенотипов, в частности МВ, заимствован из Национальных российских рекомендаций «Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение», разработанных комитетом экспертов под руководством Э.В. Земцовского (2012). В соответствии с данным документом и Гентскими критериями (1996) о наличии МВ судили по присутствию признаков вовлечения костной системы. Сердечно-сосудистые висцеральные признаки выявляли с помощью УЗИ сердца на ультразвуковом сканере Vivid 7 (General Electric, США). Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, а также на обработку и использование персональных данных.

**Лабораторные данные.** Содержание в сыворотке крови трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  (TGF $\beta_1$ ), интерлейкина (ИЛ) 1 $\beta$  и 6 определяли методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов на фотометре для микропланшет 680 (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) и программного обеспечения Microplate Manager (Япония); TGF $\beta_1$  – иммуноферментным методом в строгом соответствии с инструкцией производителя. Для количественного подсчета TGF $\beta_1$  в сыворотке крови применяли тест-системы (DRG Instruments GmbH, Германия) с порогом чувствительности 1,9 пг/мл. Уровень дезоксиридинолина (ДПИД) в моче исследовали с помощью метода твердофазного хемиллюминисцентного иммуноанализа. С целью устранения влияния вариаций мочеобразования результаты сопоставляли с концентрацией креатинина в моче (нмольДПИД/моль креатинина). За референсные значения для женщин указанной возрастной группы принимали 3,0–7,5 нмольДПИД/моль креатинина.

Полученные данные обрабатывали с использованием стандартной программы Microsoft Excel и пакета статистических программ Statistica for Windows 6.0. Описание нормально распределенных количественных признаков приведено с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения ( $M \pm SD$ ). Для анализа применя-

ли методы описательной статистики: параметрический критерий – t-критерий Стьюдента, при сравнении групп – методы непараметрической статистики: ранговый тест Манна–Уитни (для связанных групп) и критерий Вилкоксона (для несвязанных групп). Для изучения связи между количественными признаками использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена (R). Различия между исследуемыми параметрами признавали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Изучение ИМТ свидетельствовало о статистически более значимом снижении данного показателя у пациенток основной группы ( $22 \pm 2,8$  кг/м<sup>2</sup>,  $p = 0,015$ ) и группы сравнения ( $23 \pm 2,1$  кг/м<sup>2</sup>,  $p = 0,03$ ) по отношению к обследованной третьей (контрольной) группы ( $26 \pm 3,3$  кг/м<sup>2</sup>). ОП как системное заболевание скелета характеризуется прежде всего низкой костной массой, которая сопряжена с низкой массой тела [13]. Результаты популяционного анализа, проведенного J.A. Kanis и соавт. [14], показали, что у пациентов с низким ИМТ ( $\leq 20$  кг/м<sup>2</sup>) риск развития переломов увеличивается практически в 2 раза по сравнению с пациентами, имеющими ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>. Низкая масса тела является одним из факторов риска возникновения ОП и переломов. В нашем исследовании, наибольшее снижение ИМТ, приближающееся к нижней границе нормы, отмечено у лиц основной группы, что свидетельствует о высокой степени вероятности по совокупности дополнительных факторов развития ОП. В многоцентровом проспективном исследовании, проведенном P. Von der Recke и соавт. [15], достоверно показана прямая корреляция низкой минеральной плотности костной ткани (МПК) с низкой массой тела и частотой развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них. Нами отмечена умеренная корреляционная связь между низким ИМТ и частотой признаков ННСТ ( $R = 0,45$ ,  $p = 0,012$ ) в основной группе.

Частота фенотипических признаков ННСТ, позволяющих характеризовать их как проявления МВ, представлена в табл. 1. У пациенток основной группы таких признаков было в совокупности достоверно больше ( $p = 0,015$ ), чем у лиц групп сравнения и контроля. Следует отметить высокий уровень таких признаков, как сколиотическая деформация

## О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 2. Частота висцеральных признаков ННСТ

Показатели	Группа обследованных		
	основная (n=54)	сравнения (n=50)	контрольная (n=38)
ПМК	16	5*	3*
ЛХЛЖ	37	26*	12*
АТАК	13	3*	3*
АМПП	29	8*	5*
Среднее количество ЛХ	2,8±1,7	1,5±0,9*	1,1±0,6*

\* $p < 0,05$  по сравнению с показателями основной группы (здесь и в табл. 3, 4).

Таблица 3. Морфометрические показатели сердца по данным эхокардиографии

Показатели	Группа обследованных		
	основная (n=54)	сравнения (n=50)	контрольная (n=38)
Размер левого предсердия	45,8±4,4	45,8±4,4*	43,2±6,3*
Размер правого предсердия	47,9±5,7	46,1±4,9*	45,5±7,1*
Толщина межжелудочковой перегородки	15,1±2,8	14,4±1,5	13,6±2,2*
Толщина задней стенки	13,9±3,2	12,4±2,5*	11,8±1,4*

и спондилолистез, во всех трех группах. Данные изменения костно-суставной системы можно рассматривать и как приобретенные в условиях возрастных дегенеративно-дистрофических изменений костно-суставно-мышечного аппарата позвоночника. Тем не менее у пациенток с ОП и ФП отмечено наибольшее число всех признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ): в 100% случаев выявлена сколиотическая деформация позвоночника, в 58,5% – спондилолистез, в 22,6 и 13,5% – соответственно килевидная и воронкообразная деформации грудной клетки. Степень выраженности спондилолистеза по данным рентгенографического исследования была существенно выше у пациенток основной группы. Наиболее часто встречались антеспондилолистез  $S_{V-IV}$  (n=4) и ретроспондилолистез  $L_{IV-V}-S_1$  (n=16) или их сочетание (n=33). Тогда как в группах сравнения и контроля в большинстве случаев отмечен ретроспондилолистез  $L_{IV-V}-S_1$  только изолированно, что может дополнительно свидетельствовать об инвалютивных процессах в позвоночнике, напрямую не связанных с ДСТ.

Такие признаки ДСТ, как плоскостопие, повышенная растяжимость кожи, варикозная болезнь нижних конечностей, тонкая кожа, нами не оценивались, поскольку нет дифференциальных критериев для лиц старшей возрастной группы, позволяющих точно отнести эти признаки к ДСТ, а не к возрастным изменениям. Проведенный нами анализ фенотипических признаков ННСТ у больных ОП показал, что у пациенток основной группы имеются внешние признаки дизморфогенеза, отвечающие критериям МВ.

При оценке МАС обращали внимание на наличие ПМК, малой аневризмы межпредсердной перегородки (АМПП), число аномальных хорд левого желудочка, асимметрию трехстворчатого аортального клапана (АТАК). По нашим данным, у больных с ОП и ФП достоверно чаще выявлялись ПМК ( $p=0,01$ ), ложные хорды левого желудочка (ЛХЛЖ;  $p=0,03$ ), АТАК ( $p=0,012$ ) и АМПП ( $p=0,014$ ) и было большим среднее количество ложных хорд ( $p=0,02$ ) по

сравнению с аналогичными показателями в группе сравнения (табл. 2). В контрольной группе количество указанных признаков было статистически значимо меньше по сравнению с показателями в основной группе.

Оценивали также и морфометрические показатели сердца: размер левого и правого предсердий, толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки. Полученные морфометрические показатели (табл. 3) свидетельствуют о существенных изменениях «геометрии» сердца у пациенток с ОП и ФП. Проведенный корреляционный анализ выявил статистически значимые связи между частотой признаков ДСТ и выраженностью морфометрических показателей сердца у пациенток основной группы: размер левого предсердия ( $R=0,25$ ,  $p=0,018$ ); размер правого предсердия ( $R=0,34$ ,  $p=0,03$ ); толщина межжелудочковой перегородки ( $R=0,21$ ,  $p=0,014$ ); толщина задней стенки ( $R=0,28$ ,  $p=0,027$ ).

Данные лабораторных исследований (табл. 4) выявили высокую концентрацию цитокинов ИЛ1 $\beta$  ( $14,1 \pm 3,51$  пг/мл) и ИЛ6 ( $17,3 \pm 2,09$  пг/мл), а также TGF $\beta$  ( $43,14 \pm 11,65$  пг/мл) у пациенток с ОП и ФП по сравнению с женщинами групп сравнения и контроля. Уровень основного маркера резорбции (ДПИД) был статистически значимо выше у больных основной группы, чем у пациенток с ОП без ФП ( $p=0,026$ ) и в контрольной группе ( $p=0,015$ ).

**Обсуждение.** В соответствии с современными представлениями можно говорить о двух категориях ННСТ: *классифицируемых*, имеющих согласованные рекомендации по диагностике, и *неклассифицируемых*, или различных диспластических фенотипах, имеющих характерные внешние проявления [16]. В настоящее время известно более 200 видов наследственной патологии, связанной с нарушениями соединительной ткани, которая развилась в период эмбриогенеза и сопровождается теми или иными аномалиями и (или) стигмами дизэмбриогенеза. Выделяют два типа дисплазий: *дифференцированный* и *недифференцированный*. К дифферен-

## О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 4. Данные лабораторных исследований в группах обследованных

Показатели	Группа обследованных		
	основная (n=54)	сравнения (n=50)	контрольная (n=38)
TGFβ <sub>1</sub> , пг/мл	43,14±11,65	29,12±8,94*	15,57±8,32*
ИЛ1β, пг/мл	14,1±3,51	8,4±2,01*	5,5±2,38*
ИЛ6, пг/мл	17,3±2,09	10,5±1,14*	6,3±1,07*
ДПИД, нмольДПИД/моль креатинина	14,3±4,73	10,8±3,62*	5,1±4,25*

цированному относят наследственные заболевания соединительной ткани с четко выраженными клиническими фенотипическими проявлениями – синдромы Марфана, Элерса–Данло и несовершенного остеогенеза. Недифференцированный тип дисплазии представляет собой гетерогенную группу аномалий соединительной ткани без четко очерченной клинической симптоматики. Диагностические признаки МВ, описанные в Российских рекомендациях «Наследственные нарушения соединительной ткани» (2012), достаточно мягкие и позволяют интерпретировать в реальной клинической практике внешность, фенотипические и антропометрические параметры как указывающие на МВ с определенной долей условности. Выявление стигм дизэмбриогенеза в пожилом возрасте затруднительно из-за имеющихся инволютивных изменений. Тем не менее в нашем исследовании отличия по частоте костных признаков ННСТ у пациенток основной группы наблюдались статистически достоверно чаще, чем у женщин в группах сравнения и контроля, что дает основание для предположения о патогенетическом единстве диспластических изменений опорно-двигательной системы и изменений соединительнотканного каркаса сердца. По-видимому, у лиц с ОП возможно развитие ФП в рамках единого генетически детерминированного механизма дизэмбриогенеза соединительной ткани. Данный механизм в свою очередь определяет высокую степень комплементарности процессов ремоделирования сердца в рамках сердечно-сосудистого континуума как непрерывно развивающейся во времени последовательности событий и костно-суставной соединительной ткани в рамках дегенеративно-дистрофического континуума. Под термином «дегенеративно-дистрофический континуум» предлагаем понимать генетически детерминированные процессы инволюции костно-суставной соединительной ткани, сопровождающиеся полиморфной клинической картиной и входящие в рамки различных дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника и суставов как специфической, так и неспецифической этиологии.

Полученные нами данные о встречаемости висцеральных сердечно-сосудистых признаков ННСТ и различных значений морфометрических показателей сердца у пациенток основной группы и группы сравнения свидетельствуют о наличии причинно-следственной связи между МАС и ФП у больных ОП. У пациенток основной группы была установлена статистически значимая корреляция между частотой фенотипических признаков ННСТ и такими показателями, как ПМК ( $R=0,38$ ,  $p=0,032$ ), ЛХЛЖ ( $R=0,35$ ,  $p=0,017$ ), АТАК ( $R=0,41$ ,  $p=0,015$ ), АММП ( $R=0,34$ ,  $p=0,036$ ). У лиц в группах сравнения и контроля не выявлено каких-либо корреляционных связей между частотой висцеральных сердечно-сосудистых признаков ННСТ, морфометрическими показате-

лями сердца и частотой фенотипических признаков ННСТ. Безусловно, требуется изучение данного вопроса на уровне популяции. Но уже сейчас можно предположить, что МАС влияют на развитие ФП при ОП. С одной стороны, данные морфометрических показателей сердца закономерны в свете процессов ремоделирования, возникающих при ФП, а с другой – наличие в совокупности стигм дизэмбриогенеза, статистически значимых изменений показателей сердца у лиц с ОП и ФП свидетельствует о более высокой степени сопряженности этих факторов в прогнозе развития ФП.

Полученные нами лабораторные показатели, в частности уровень цитокинов в сыворотке крови, отражают интенсивность системного воспалительного процесса, являющегося в условиях возрастных изменений, помимо прочего, проявлением системного атеросклеротического процесса. При этом достаточно ясно повышение цитокинов острофазового воспаления (ИЛ1) у пациенток основной группы. Уровень сывороточного ИЛ1β составил в этой группе 14,1±3,51 пг/мл, что было достоверно выше ( $p=0,039$ ), чем в группах сравнения и контроля ( $p=0,011$ ). Также в основной группе уровень ИЛ6 был достоверно выше ( $p=0,02$ ), чем в двух других группах ( $p=0,015$ ). Повышение содержания TGFβ<sub>1</sub> и ИЛ6 было ожидаемо, так как в условиях остеопоротических изменений это является отражением резорбтивных процессов костной ткани. Но статистически значимое повышение уровня TGFβ<sub>1</sub> и ИЛ6 у пациенток основной группы по сравнению с группой сравнения можно объяснить единством механизмов активации данных маркеров в условиях структурных изменений костной системы с уменьшением МПК и процессов ремоделирования сердца на фоне изменения его соединительнотканного каркаса. Эти данные нуждаются в дальнейшем обсуждении, что позволит оценить их прогностическую значимость в отношении риска развития ФП.

Также установлена статистически достоверная корреляция между уровнем ИЛ1β у пациенток с ОП и ФП и показателем ДПИД ( $R=0,37$ ,  $p=0,025$ ), что может свидетельствовать о единстве механизмов цитокинового повреждения на фоне повышенной резорбтивной активности костной системы в условиях дизэмбриогенеза. Известно, что ИЛ1 может оказывать деструктивное влияние на соединительную ткань, а также участвовать в репаративных процессах. Возможно, что у пациентов с высокой степенью резорбции костной ткани на фоне ОП, ФП и внешних признаков дизэмбриогенеза повышение ИЛ1 – результат внутренних стигм повреждения иммунологического ответа как некая иммунологическая «компроментация». Высокая сывороточная концентрация ИЛ1β и ИЛ6 имеет относительный компенсаторный характер в условиях повышенной резорбции костной ткани, а также отражает повышение интенсивности процесса коллагеногенеза в условиях дизэмбриогенеза,

## О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

влияющего и на соединительнотканый каркас сердца. Безусловно, для достоверной интерпретации результатов требуется оценка данных показателей в динамике. При анализе взаимосвязи продукции цитокинов с фенотипическими признаками СТД установлена умеренная положительная корреляция с уровнем ИЛ1 $\beta$  ( $R=0,39$ ,  $p=0,014$ ) и ИЛ6 ( $R=0,31$ ,  $p=0,012$ ) у пациенток основной группы.

Мы изучали уровень сывороточного TGF $\beta_1$  у пациенток всех групп не только в сравнении, но и во взаимосвязи с маркерами дизэмбриогенеза. TGF $\beta$ , принадлежит к семейству димерных полипептидов с молекулярной массой 25 кДа, которые широко распространены в тканях и синтезируются многими типами клеток. TGF $\beta$  – полифункциональный цитокин системного действия, он и его специфические рецепторы выявлены практически во всех типах клеток [17]. Существуют пять изоформ TGF $\beta$ , три из которых экспрессируются в нормальных тканях человека: TGF $\beta_1$ , TGF $\beta_2$  и TGF $\beta_3$ . Наибольшую распространенность в организме имеет изоформа TGF $\beta_1$  [18]. Функционально TGF $\beta$  обеспечивает регуляцию ряда процессов в организме, в первую очередь механизма клеточного апоптоза во всех органах и тканях, дифференцировку клеток, в том числе ростков гемопоэза, а также регуляцию различных реакций против воспалительного и иммуносупрессивного действия [19]. В костной ткани TGF $\beta$  продуцируется остеобластами. TGF $\beta$  тормозит процессы пролиферации остеокластов и одновременно активирует и стимулирует пролиферацию и дифференцировку преостеобластов. Интерес к этому пептиду у пациентов с ОП был и ранее. Так, были представлены результаты изучения связи полиморфизма C-509T, расположенного в промоторной области гена TGF $\beta_1$ , с МПК [20]. Авторы делают вывод, что риск развития переломов при ОП не всегда связан с низкой МПК как таковой. Есть факторы, в частности имеющийся в российской популяции полиморфизм гена TGF $\beta$ , требующие изучения, так как, возможно, именно этим обусловлена высокая степень вариабельности развития переломов у лиц с постменопаузальным ОП. Описана

роль TGF $\beta$  в ННСТ [21]. Увеличение концентрации TGF $\beta_1$  ассоциируется с выраженностью кардиальных дефектов соединительной ткани.

Таким образом, достоверное увеличение в сыворотке крови уровня TGF $\beta_1$ , ИЛ1 $\beta$  и ИЛ6 у пациенток основной группы коррелирует с высокой степенью диспластической стигматизации, как внешней, так и висцеральной, что сопряжено с выраженными диспластическими изменениями соединительнотканного каркаса сердца, приводящими к высокой долей вероятности к развитию ФП.

**Заключение.** Представленные данные позволяют сделать заключение о наличии связи между отдельными признаками ННСТ в виде МВ и риском развития ФП у пациентов с ОП. У пациентов с ОП и ФП имеет место статистически значимая корреляция фенотипических признаков дизэмбриогенеза не только с частотой висцеральных признаков ННСТ, но и с морфофункциональными показателями сердца, а также с высокой концентрацией цитокинов и ДПИД. Можно сделать вывод о наличии генетически детерминированного механизма дизэмбриогенеза соединительной ткани, сопряженного с риском развития ФП у пациентов с ОП. Раннее выявление признаков МВ у женщин старшей возрастной группы наряду с повышенным уровнем цитокинов и TGF $\beta$  позволяет прогнозировать риск развития ФП и ее тромбоемболических осложнений. Высокая степень комплексности процессов ремоделирования сердца в рамках сердечно-сосудистого континуума и процессов ремоделирования костно-суставной соединительной ткани в рамках дегенеративно-дистрофического континуума требует более широкого популяционного исследования.

**Потенциальные ограничения.** Наше исследование имело ряд ограничений, в первую очередь ввиду небольшой выборки пациентов, что не позволяет сделать окончательные популяционные выводы. Но мы сочли возможным представить полученные данные, так как, с нашей точки зрения, необходимо дальнейшее изучение вклада признаков МВ в риск развития ФП у пациентов с ОП.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Земцовский ЭВ, Малев ЭГ, Реева СВ. Системное вовлечение соединительной ткани и вовлечение соединительной ткани сердца как важная характеристика пролапса митрального клапана. Российский кардиологический журнал. 2014;9(113):54–60. [Zemtsovskii EV, Malev EG, Reeva SV. Systemic involvement of connective tissue and involving the connective tissue of the heart as an important characteristic of mitral valve prolapsed. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2014;9(113):54–60. (In Russ.)].
2. Земцовский ЭВ. О понятиях «системное вовлечение соединительной ткани» и «вовлечение сердца» в свете пересмотра гентской нозологии для диагностики синдрома Марфана. Российский кардиологический журнал. 2013;1(99):3–7. [Zemtsovskii EV. Systemic connective tissue involvement and cardiac involvement: the 2010 revised Gent nosology in the Marfan syndrome diagnostics. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2013;1(99):3–7. (In Russ.)].
3. Земцовский ЭВ. Сердечно-сосудистый континуум при синдроме Марфана. Сибирский медицинский журнал. 2011;3(2):13–8. [Zemtsovskii EV. Cardiovascular continuum in Marfan syndrome. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2011;3(2):13–8. (In Russ.)].
4. Земцовский ЭВ, Малев ЭГ, Лунова ЕБ. Наследственные нарушения соединительной ткани и внезапная сердечная смерть. Вестник аритмологии. 2010;(63):61–5. [Zemtsovskii EV, Malev EG, Luneva EB. Hereditary connective tissue disorders and sudden cardiac death. *Vestnik aritmologii*. 2010;(63):61–5. (In Russ.)].
5. Земцовский ЭВ, Малев ЭГ, Парфенова НН и др. Есть ли смысл выделять самостоятельный синдром дисплазии соединительной ткани сердца? Артериальная гипертензия. 2008;1(2):18–23. [Zemtsovskii EV, Malev EG, Parfenova NN, et al. Does it make sense to allocate a separate syndrome of connective tissue dysplasia of heart? *Arterial'naya gipertenziya*. 2008;1(2):18–23. (In Russ.)].
6. Земцовский ЭВ, Парфенова НН, Малев ЭГ и др. Возрастные аспекты проблемы диагностики наследственных нарушений структуры и функции соединительной ткани. Артериальная гипертензия. 2008;2(2):63–8. [Zemtsovskii EV, Parfenova NN, Malev EG, et al. Age aspects of the problem of diagnostics of hereditary disorders of the structure and function of connective tissue. *Arterial'naya gipertenziya*. 2008;2(2):63–8. (In Russ.)].
7. Российские рекомендации. Наследственные нарушения соединительной ткани. Всероссийское научное общество кардиологов. Российский кардиологический журнал. 2012;4(96)(Приложение 1). [Russian recommendations. Hereditary connective tissue disorders. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2012;4(96)(Suppl. 1). (In Russ.)].

8. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47(7):476-85.
9. Клеменов АВ. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Москва: Информтех; 2005. 136 с. [Klemenov AV. *Nedifferentsirovannye displazii soedinitel'noi tkani* [Undifferentiated connective tissue dysplasia]. Moscow: Informtekh; 2005. 136 p.]
10. Земцовский ЭВ, Лобанов МЮ, Давтян КВ. Диспластические синдромы и фенотипы как предикторы пароксизмов фибрилляции предсердий у пациентов со стабильным течением ишемической болезни сердца. *Вестник аритмологии.* 2009;(56):14-9. [Zemtsovskii EV, Lobanov MYu, Davtyan KV. Dysplastic syndromes and phenotypes as predictors of paroxysmal atrial fibrillation in patients with stable course of ischemic heart disease. *Vestnik aritmologii.* 2009;(56):14-9. (In Russ.)].
11. Торшин ИЮ, Громова ОА. Дисплазия соединительной ткани, магний и нуклеотидные полиморфизмы. *Кардиология.* 2008;(10):14-20. [Torshin IYu, Gromova OA. Connective tissue dysplasia, magnesium and nucleotide polymorphisms. *Kardiologiya.* 2008;(10):14-20. (In Russ.)].
12. Нечаева ГИ, Викторов ИА, Калинина ИЮ. Диагностика дисплазии соединительной ткани у лиц среднего и пожилого возраста в практике семейного врача. *Российский семейный врач.* 2004;8(2):47-54. [Nechaeva GI, Viktorov IA, Kalinina IYu. Diagnosis of connective tissue dysplasia in individuals of middle and old age in the practice of family doctor. *Rossiiskii semeinyi vrach.* 2004;8(2):47-54. (In Russ.)].
13. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013 Jan;24(1):23-57. doi: 10.1007/s00198-012-2074-y. Epub 2012 Oct 19.
14. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005 Jun;16(6):581-9. Epub 2004 Dec 23.
15. Von der Recke P, Hansen MA, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med.* 1999 Mar;106(3):273-8.
16. Клеменов АВ. Номенклатура и алгоритм диагностики наследственных нарушений соединительной ткани. *Клиницист.* 2015;9(1):42-9. [Klemenov AV. Hereditary connective tissue disorders: nomenclature and diagnostic algorithm. *Klinitsist.* 2015;9(1):42-9. (In Russ.)].
17. Harradine KA. Mutations of TGF- $\beta$  signaling molecules in human disease. *Ann Med.* 2006;38(6):403-14.
18. Blobel GC. Role of Transforming Growth Factor  $\beta$  in Human Disease. *N Engl J Med.* 2000 May 4;342(18):1350-8.
19. Itman C, Mendis S, Barakat B, et al. All in the family: TGF-beta family action in testis development. *Reproduction.* 2006 Aug;132(2):233-46.
20. Крылов МЮ, Маслова КА, Короткова ТА и др. Полиморфизм гена трансформирующего роста бета 1 при постменопаузальном остеопорозе. *Научно-практическая ревматология.* 2009;47(1):18-24. [Krylov MYu, Maslova KA, Korotkova TA, et al. Transforming growth factor  $\beta$ 1 gene polymorphisms in postmenopausal osteoporosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2009;47(1):18-24. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2009-137>
21. Рудой АС. TGF  $\beta$ -зависимый патогенез синдрома марфана и родственных наследственных нарушений соединительной ткани. *Артериальная гипертензия.* 2009;15(2):23-6. [Rudo AS. TGF-beta-dependent pathogenesis of marfan syndrome and related disorders. *Arterial'naya gipertenziya.* 2009; 15(2):23-6].

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

# Взаимосвязь кальцификации коронарных артерий и остеопенического синдрома у мужчин с ишемической болезнью сердца

Раскина Т.А.<sup>1</sup>, Воронкина А.В.<sup>2</sup>, Летаева М.В.<sup>1</sup>, Малюта Е.Б.<sup>2</sup>, Коков А.Н.<sup>3</sup>, Барбараш О.Л.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия; <sup>2</sup>МБУЗ «Городская клиническая больница № 3 им. М.А. Подгорбунского», Кемерово, Россия; <sup>3</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН, Кемерово, Россия

<sup>1</sup>650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А; <sup>2</sup>656000, Кемерово, ул. Островского, 22, корп. 3; <sup>3</sup>650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

**Цель исследования** — изучить связь между кальцификацией коронарных артерий (КА) и остеопеническим синдромом (ОПе) у мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материал и методы.** Обследовано 102 мужчины в возрасте 51 года — 75 лет [61 (55; 65) года] с верифицированной ИБС. Минеральную плотность костной ткани (МПК) и Т-критерий L<sub>I-IV</sub> и шейки бедра определяли методом двухэнергетической абсорбциометрии. По Т-критерию мужчины были разделены на три группы: 1-я группа — 33 (32,4%) пациента с остеопорозом (ОП, Т-критерий < -2,5); 2-я группа — 48 (47,0%) пациентов с ОПе (Т-критерий от -1 до -2,5) и 3-я группа — 21 (20,6%) обследованных с нормальной МПК (НМПК, Т-критерий ≥ -1). У всех больных проводили количественную оценку кальциноза КА с помощью мультиспиральной компьютерной томографии. Кальциевый индекс рассчитывали по методу Agatston и оценивали степень кальциноза: 0 — отсутствие, 1–10 — минимальная, 11–100 — умеренная, 101–400 — средняя, >400 — выраженная.

**Результаты и обсуждение.** Выраженный кальциноз КА выявлен у 57,8% мужчин, кальциноз средней степени — у 25,5%, умеренной — у 6,9%, минимальной — у 2,0%, кальциноз отсутствовал у 7,8%. В группе ОП большинство пациентов (69,7%) имели выраженный кальциноз КА, 15,1% — кальциноз средней степени, 6,1% — умеренной, 3,0% — минимальной, в 6,1% случаев кальциноз не обнаружен. В группе с ОПе у 60,4% пациентов зафиксирован выраженный кальциноз КА, у 33,3% — кальциноз средней степени, у 4,2% — умеренной и у 2,1% — минимальной. Пациенты без кальциноза КА в данной группе отсутствовали. В группе с НМПК у 33,3% обследованных зарегистрирован выраженный кальциноз КА, у 23,8% — средней степени, у 14,3% — умеренной, у 28,6% кальциноз не определялся. Минимальный кальциноз КА у пациентов данной группы не обнаружен. Во всех группах, выделенных по Т-критерию, преобладали пациенты с выраженным кальцинозом КА. Распространенность выраженного кальциноза КА была достоверно ниже в группе с НМПК по сравнению с группой с ОПе ( $p < 0,05$ ). Кальциноз КА достоверно чаще отсутствовал в группе больных с НМПК по сравнению с группами с низкой МПК ( $p < 0,05$ ). Отмечена обратная корреляция между степенью кальциноза КА по шкале Agatston и Т-критерием шейки бедра ( $r = -0,25$ ;  $p = 0,01$ ), Т-критерием L<sub>I-IV</sub> ( $r = -0,20$ ;  $p = 0,04$ ), МПК шейки бедра ( $r = -0,23$ ;  $p = 0,02$ ), МПК L<sub>I-IV</sub> ( $r = -0,19$ ;  $p = 0,04$ ).

Низкая МПК ассоциировалась с выраженным кальцинозом КА, что подтверждает связь между отложением в стенке сосудов кальциатов и ОПе у мужчин с ИБС.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца; остеопенический синдром; мужчины.

**Контакты:** Татьяна Алексеевна Раскина; [rassib@mail.ru](mailto:rassib@mail.ru)

**Для ссылки:** Раскина ТА, Воронкина АВ, Летаева МВ и др. Взаимосвязь кальцификации коронарных артерий и остеопенического синдрома у мужчин с ишемической болезнью сердца. Современная ревматология. 2016;10(2):31–36.

## Relationship between coronary artery calcification and osteopenic syndrome in men with coronary heart disease

Raskina T.A.<sup>1</sup>, Voronkina A.V.<sup>2</sup>, Letaeva M.V.<sup>1</sup>, Malyuta E.B.<sup>2</sup>, Kokov A.N.<sup>3</sup>, Barbarash O.L.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; <sup>2</sup>M.A. Podgorbunsky City Clinical Hospital Three, Kemerovo, Russia; <sup>3</sup>Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russia

<sup>1</sup>22A, Voroshilov St., Kemerovo 650056; <sup>2</sup>22, Ostrovsky St., Build. 3, Kemerovo 650000; <sup>3</sup>6, Sosnovyi Boulevard, Kemerovo 650002

**Objective:** to investigate the relationship between coronary artery calcification (CAC) and osteopenic syndrome in men with coronary heart disease (CHD).

**Subjects and methods.** A total of 102 men aged 51 to 75 years (mean age 61 (55; 65) years) with verified CHD were examined. Bone mineral density (BMD) and its T-score of L<sub>I-IV</sub> and femoral neck were determined by dual-energy X-ray absorptiometry. According to the T-score, the men were divided into 3 groups: 1) 33 (32.4%) patients with osteoporosis (OP) (T-score < -2.5); 2) 48 (47.0%) patients with osteopenia (OSP) (T-score -1 to -2.5) and 3) 21 (20.6%) examinees with normal BMD (NBMD) (T-score ≥ -1). In all the patients, CAC was quantified by multislice spiral computed tomography. The investigators calculated CA calcium scores by the Agatston method and rated the extent of calcification: none (0), minimal (1–10), mild (11–100), moderate (101–400), or severe (>400).

**Results and discussion.** Severe CAC was detected in 57.8% of the men; moderate CAC was in 25.5%; mild CAC was in 6.9; minimal CAC was in 2.0%; and none CAC was in 7.8%. In the OP group, the majority (69.7%) of the patients had severe CAC; 15.1% had moderate CAC, 6.1% had mild CAC; 3.0% had minimal CAC; CAC was undetected in 6.1% of cases. In the OSP group, there was severe CAC in 60.4%, moderate

CAC in 33.3%, mild CAC in 4.2%, and minimal CAC in 2.1%. The patients without CAC were absent in this group. In the NBMD group, 33.3% of the examinees were recorded to have severe CAC; 23.8% had moderate CAC; 14.3% had mild CAC; CAC was undetected in 28.6%. Minimal CAC was also undetected in the patients of this group. There was a preponderance of patients with severe CAC in all the groups of those identified by the T-score. The extent of CAC was significantly lower in the NBMD group than in the OSP group ( $p < 0.05$ ). CAC was significantly more frequently absent in the NBMD group than in the low BMD group ( $p < 0.05$ ). There was an inverse correlation between Agatston CAC scores and T-scores of the femoral neck ( $r = -0.25$ ;  $p = 0.01$ ), T-scores of  $L_{1-IV}$  ( $r = -0.20$ ;  $p = 0.04$ ), and the BMD of the femoral neck ( $r = -0.23$ ;  $p = 0.02$ ) and  $L_{1-IV}$  ( $r = -0.19$ ;  $p = 0.04$ ).

Low BMD was associated with severe CAC, which lends credence to the relationship between vascular wall calcification and osteopenic syndrome in the men with CHD.

**Keywords:** coronary heart disease; osteopenic syndrome; men.

**Contact:** Tatiana Alekseevna Raskina; [rassib@mail.ru](mailto:rassib@mail.ru)

**For reference:** Raskina TA, Voronkina AV, Letaeva MV, Malyuta EB, Kokov AN, Barbarash OL. Relationship between coronary artery calcification and osteopenic syndrome in men with coronary heart disease. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):31–36.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-31-36>

С позиций современной медицины представляется важным выявление связи между различными заболеваниями и их общих патогенетических механизмов с целью выработки комплексного и индивидуального подхода к профилактике и лечению [1]. Долгое время остеопороз (ОП) рассматривали как заболевание, связанное исключительно с костной тканью. Однако имеющиеся на сегодня данные эпидемиологических, клинических и молекулярно-генетических исследований позволяют расценивать ОП как мультидисциплинарную проблему [2, 3]. Костная и сосудистая ткань имеет ряд общих морфологических и молекулярных свойств. Сосудистый кальцификат представлен теми же элементами, что и кость: соли кальция, фосфаты, связанные с гидроксипатитом, остеоопонтин, костный морфогенный белок, матриксный Gla-белок, коллаген 1-го типа, остеоонектин, остеокальцин и др. Более того, стенка артерии, пораженной атеросклерозом, состоит из предшественников остеобластов, которые способны синтезировать минеральные компоненты, характерные для костной ткани [4]. Теоретические предпосылки общности патогенеза указанных заболеваний подтверждаются многочисленными исследованиями. Так, еще в работе G.J. Maugh [5] случаи кальцификации в соседних или удаленных органах (кальциноз брюшной аорты, сосудов селезенки, почек) были обнаружены при рентгенографии у 8 из 10 пациентов с ОП. W.S. Browner и соавт. [6] при обследовании 9704 женщин старше 65 лет показали, что снижение максимальной плотности проксимального участка лучевой кости на одно стандартное отклонение от нормы увеличивало в течение последующих 2 лет риск преждевременной смерти на 40%, причем непосредственной причиной летального исхода был преимущественно инсульт. В более поздних наблюдениях установлено, что у больных, перенесших перелом шейки бедра, более чем в 70% случаев диагностируется сердечно-сосудистая патология. Данные о взаимосвязи показателей костной плотности и атеросклеротического поражения сосудов противоречивы. Так, многими авторами было установлено, что снижение минеральной плотности кости (МПК) может служить предиктором сердечно-сосудистых событий [2, 7–9], в том числе инфаркта миокарда (ИМ) [10] и инсульта [11, 12]. Однако в ряде работ подобная связь не выявлена [2, 13–15].

**Цель** исследования — изучить связь между кальцификацией КА и остеопеническим синдромом (ОПе) у мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материал и методы.** Обследовано 102 мужчины с верифицированной ИБС в возрасте 51–75 лет, находившихся на лечении в клинике Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН. Исследование проводилось одномоментно методом сплошной выборки.

Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (2000 г.). Обследование пациентов проводилось с 2010 по 2014 г. после подписания информированного согласия установленной формы, одобренного Этическим комитетом Кемеровской государственной медицинской академии. *Критериями исключения* являлись: тяжелые сопутствующие заболевания, влияющие на метаболизм кости — хроническая почечная недостаточность, синдром длительной неподвижности, злокачественные новообразования, сахарный диабет (СД) 1-го типа, заболевания паразитовидных и щитовидной желез, гипогонадизм, гиперкортицизм, хроническая обструктивная болезнь легких, ревматические болезни суставов, системные заболевания соединительной ткани, болезни системы крови, синдром мальабсорбции, частичная или полная гастрэктомия, алкоголизм, а также прием глюкокортикоидов более 3 мес.

Для определения МПК проксимального отдела бедренной кости всем больным проводили двухэнергетическую абсорбциометрию (денситометр Excell XR-46, NORLAND, США). Согласно рекомендациям ISCD (2007 г.) [16] для оценки результатов денситометрии использовали Т-критерий, представляющий собой количество стандартных отклонений МПК от референсного значения пиковой костной массы здоровой популяции. Результаты денситометрии интерпретировали следующим образом: нормальная МПК (НМПК) — Т-критерий  $\geq -1$ , ОПе — Т-критерий от  $-1$  до  $-2,5$  и ОП — Т-критерий  $< -2,5$ .

Количественную оценку кальциноза КА выполняли методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Для этого всем пациентам проводили нативное МСКТ-сканирование с ЭКГ-синхронизацией на 64-срезовом компьютерном томографе Somatom Sensation 64 (Siemens AG Medical Solution, ФРГ). Сканирование осуществляли в краниокаудальном направлении от уровня бифуркации трахеи до уровня диафрагмы в пошаговом режиме.



О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Число больных, n (%)
Стенокардия, ФК:	
нет	14 (13,7)
1	5 (4,9)
2	50 (49,0)
3	27 (26,5)
4	6 (5,9)
ХСН, ФК:	
1	3 (2,9)
2	79 (77,5)
3	19 (18,7)
4	1 (0,9)
ХСН, стадия:	
I	62 (60,8)
II	40 (39,2)
Липидограмма, ммоль/л:	
ОХС >4	71 (76,3)
ХС ЛПНП >1,8	76 (81,7)
ХС ЛПВП <1	41 (44,1)
ТГ >1,7	46 (49,5)
ПИКС	81 (79,4)
АГ	94 (92,0)
ОНМК	5 (4,9)
СД 2-го типа	16 (15,7)

**Примечание.** ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; АГ – артериальная гипертензия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Для последующей обработки использовали срезы толщиной 3 мм. Количественный анализ полученных данных и постобработку осуществляли на мультимодальной независимой рабочей станции Leonardo (Siemens AG Medical Solution, ФРГ). Селективно оценивали ствол левой КА, проксимальные и средние сегменты передней нисходящей, огибающей и правой КА.

Кальциевый индекс (Calcium Score) сосудов оценивали по методу Agatston с помощью программы CaScore, входящей в пакет программного обеспечения рабочей станции. Кальциевый индекс КА классифицировали по степени кальциноза: 0 – отсутствие кальциноза, 1–10 – минимальная степень, 11–100 – умеренная, 101–400 – средняя, >400 – выраженная [17, 18]. Помимо оценки кальциевого индекса рассчитывали объем кальциатов (в мм<sup>3</sup>), эквивалентной массы

Таблица 2. Распределение пациентов по группам в зависимости от показателей денситометрии (M+SD)

Группа больных	Шейка бедренной кости		Тела L <sub>1-IV</sub>	
	T-критерий, SD	МПК, г/см <sup>2</sup>	T-критерий, SD	МПК, г/см <sup>2</sup>
1-я – ОП, n=33	-3,03+0,59	0,74+0,07	-1,52+0,72	0,89+0,13
2-я – ОПе, n=48	-1,79+0,41	0,88+0,05	-0,78+0,63	1,02+0,12
3-я – НМПК, n=21	-0,25+0,49	1,07+0,08	0,34+0,72	1,22+0,14

**Примечание.** Различия по T-критерию и МПК между 1-й и 2-й, 1-й и 3-й, 2-й и 3-й группами были статистически достоверны (p<0,01).

гидроксиапатита кальция (в мг). С учетом рекомендаций АНА (2006 г.) кальциевый индекс оценивали по риску развития фатальных коронарных событий (ИМ) в зависимости от возраста. К группе высокого риска относили больных с показателями кальциевого индекса в абсолютных единицах >75-й процентиля для соответствующего возраста [19].

Статистический анализ проводили с помощью программного пакета Statistica 6.0. Для количественных признаков результаты представлены в виде либо медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-я и 75-я процентиля), либо средней арифметической величиной (M) и стандартного отклонения (SD) – MSD. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывались абсолютное число и/или относительная величина в процентах. Количественные и порядковые переменные сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни; качественные признаки – с помощью критерия  $\chi^2$  или точного теста Фишера. В случаях множественного сравнения при расчете статистической значимости использовали поправку Бонферрони. Поскольку большая часть изучаемых показателей не имела нормального распределения, для установления взаимосвязи признаков применяли корреляционный анализ Спирмена. Для всех видов анализа различия считали значимыми при p<0,05.

**Результаты и обсуждение.** Медиана возраста включенных в исследование больных составила 61 (55; 65) год. Диагноз ИБС устанавливали по общепринятым критериям на основании анамнеза, клинической картины и результатов дополнительных методов исследования. ИБС подтверждена у всех включенных в исследование пациентов данными коронароангиографии. Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (2012 г.) все обследованные отнесены к категории очень высокого риска [20].

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

У всех больных уровень тестостерона был в пределах нормы. Все включенные в исследование пациенты не принимали антиостеопоротических препаратов и получали терапию статинами в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества [20].

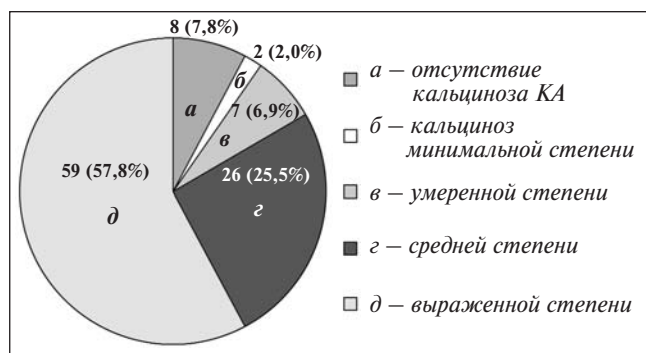
На основании результатов остеоденситометрии выделено три группы пациентов. Поскольку все больные были мужского пола в возрасте старше 50 лет, для распределения по группам учитывали T-критерий (согласно рекомендациям ISCD, 2007 г.) и критерии ВОЗ для диагностики ОП. По наименьшему значению T-критерия в шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника (L<sub>1-IV</sub>) мужчины были распределены следующим образом: 1-я группа – 33 больных (32,4%) с ОП (T-критерий <-2,5); 2-я группа – 48 пациентов с ОПе (T-критерий от -1 до -2,5) и 3-я группа – 21 больной с НМПК (T-критерий  $\geq$ -1). Данные приведены в табл. 2.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Выраженность атеросклероза КА оценивали на основании следующих параметров: степень кальциноза КА согласно шкале Agatston по данным МСКТ (1 – отсутствие кальциноза, 2 – кальциноз минимальной степени, 3 – умеренной, 4 – средней, 5 – выраженной); высокий риск развития фатальных коронарных событий (в частности, ИМ) по кальциевому индексу КА.

Распределение включенных в исследование мужчин в зависимости от степени кальциноза КА согласно шкале Agatston по данным МСКТ представлено на рисунке. Как видно из этого рисунка, 57,8% всех включенных в исследование больных имели выраженный кальциноз КА и лишь 2,0% – минимальный.

Распределение мужчин по степени кальциноза КА, согласно шкале Agatston по данным МСКТ в зависимости от Т-критерия, представлено в табл. 3.



Распределение мужчин с ИБС в зависимости от степени кальциноза КА по шкале Agatston

Таблица 3. Распределение мужчин с ИБС по степени кальциноза КА согласно шкале Agatston в зависимости от Т-критерия, n (%)

Группа больных	Степень кальциноза КА по шкале Agatston				
	1 – отсутствие	2 – минимальная	3 – умеренная	4 – средняя	5 – выраженная
1-я – ОП, n=33	2 (6,1)	1 (3,0)	2 (6,1)	5 (15,1)	23 (69,7)
2-я – ОПе, n=48	0	1 (2,1)	2 (4,2)	16 (33,3)	29 (60,4)
3-я – НМПК, n=21	6 (28,6)	0	3 (14,3)	5 (23,8)	7 (33,3)
p <sub>1-2</sub>	0,32	0,99	0,99	0,12	0,54
p <sub>1-3</sub>	0,05	0,99	0,59	0,66	0,02
p <sub>2-3</sub>	0,01	0,99	0,33	0,61	0,04

Установлено, что в группе с ОП выраженный кальциноз КА имелся у большинства пациентов (69,7%) и лишь у 6,1% он не обнаружен. В группе с ОПе выраженный кальциноз зафиксирован у 60,4% мужчин, а пациенты без кальциноза КА в данной группе отсутствовали. В группе с НМПК выраженный кальциноз отмечен у 33,3% больных, у 28,6% кальциноз не определялся. Признаки кальциноза КА отмечены у всех включенных в исследование пациентов, однако степень его выраженности находилась в определенной зависимости от МПК. Так, распространенность выраженного кальциноза КА была достоверно ниже в группе больных с НМПК по сравнению с группами пациентов с ОПе (p<0,05). Отсутствие кальциноза КА зарегистрировано достоверно чаще в группе с НМПК по сравнению с группами с ОПе (p<0,05). Имели место различия по абсолютным значениям среднего, умеренного и минимального кальциноза, однако эти различия не достигали степени статистической достоверности.

Учитывая небольшое количество пациентов со средней, умеренной, минимальной степенью кальциноза и больных без кальциноза по шкале Agatston, для дальнейшего статистического анализа было решено объединить пациентов с данными вариантами кальциноза КА в одну когорту – невыраженного кальциноза. При ана-

лизе полученных данных было показано, что подавляющее большинство больных с ОПе имеют выраженный кальциноз в отличие от больных с НМПК (табл. 4).

Среди включенных в исследование мужчин большинство (63,7%) имели высокий риск развития фатальных коронарных событий согласно кальциевому индексу. Распределение пациентов по наличию высокого риска развития фатальных коронарных событий в соответствии с кальциевым индексом в зависимости от Т-критерия представлено в табл. 5.

В группе больных ОП 69,7% пациентов имели высокий риск развития фатальных коронарных событий. Аналогичная картина наблюдалась в группе с ОПе, в которой данный показатель составил 72,9%. В отличие от групп с ОПе у больных с НМПК высокий риск коронарных событий реги-

Таблица 4. Распределение мужчин с ИБС по выраженности кальциноза КА в зависимости от Т-критерия, n (%)

Группа больных	Кальциноз КА	
	невыраженный	выраженный
1-я – ОП, n=33	10 (30,3)	23 (69,7)
2-я – ОПе, n=48	19 (39,6)	29 (60,4)
3-я – НМПК, n=21	14 (66,7)	7 (33,3)
p <sub>1-2</sub>	0,39	
p <sub>1-3</sub>	0,02	
p <sub>2-3</sub>	0,04	

## О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 5. Распределение пациентов с ИБС по наличию высокого риска развития фатальных коронарных событий согласно кальциевому индексу в зависимости от T-критерия, n (%)

Группа больных	Высокий риск развития фатальных коронарных событий нет	есть
1-я – ОП, n=33	10 (30,3)	23 (69,7)
2-я – ОПе, n=48	13 (27,1)	35 (72,9)
3-я – НМПК, n=21	14 (66,7)	7 (33,3)
$p_{1-2}$	0,95	
$p_{1-3}$	0,04	
$p_{2-3}$	0,02	

стрировался достоверно реже – в 33,3% случаев ( $p < 0,05$ ). Полученные данные убедительно свидетельствуют об ассоциации высокого риска развития тяжелых коронарных событий с низкой МПК.

Известно, что кальциноз служит маркером не только терминальных (атерома, фиброатерома), но и ранних стадий атеросклероза [17, 18]. Выраженная кальцификация сосудистого русла повышает вероятность разрыва нестабильных бляшек [21]. Использование методики количественного определения коронарного кальция по шкале Agatston позволяет оценить кальциевый индекс как произведение кальцинированного поражения на фактор плотности на основании данных МСКТ. По шкале Agatston отсутствие кальцификации указывает на низкую вероятность ИБС, однако

данная методика не может исключить ишемического поражения сердца, поскольку не учитывает некальцинированное поражение КА. Выраженный кальциноз указывает на высокую вероятность стенозирования КА, но не существует линейной зависимости между количеством кальция в КА и степенью сужения их просвета. Оценка такого показателя, как кальцификация КА, наиболее полезна для стратификации высокого риска будущих сердечных событий.

Полученные в настоящем исследовании данные о преобладании выраженного кальциноза КА у пациентов с ОПе и наличии обратной корреляционной связи между показателями МПК шейки бедра и тел  $L_{1-IV}$  и степенью кальциноза КА согласуются с результатами ранее проведенных немногочисленных работ. Так, по данным ряда авторов [22–25], отмечена корреляция между снижением МПК и депонированием кальция в аорте, образованием атеросклеротических бляшек в КА, увеличением кальциноза КА по данным компьютерной томографии.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о высоком риске развития фатальных коронарных событий у мужчин с ОПе по сравнению с больными с НМПК. Полученные данные позволяют рассматривать низкую МПК как вероятный прогностический фактор развития коронарных осложнений у мужчин с ИБС.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Насонов ЕЛ. Остеопороз и заболевания сердечно-сосудистой системы. Кардиология. 2002;(3):80-2. [Nasonov EL. Osteoporosis and diseases of the cardiovascular system. *Kardiologiya*. 2002;(3):80-2. (In Russ.)].
- Аникин СГ, Беневоленская ЛИ, Демин НВ и др. Остеопороз и кардиоваскулярные заболевания. Научно-практическая ревматология. 2009;47(4):32-40. [Anikin SG, Benevolenskaya LI, Demin NV, et al. Osteoporosis and cardiovascular diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(4):32-40. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2009-1148>
- Малюта ЕБ, Раскина ТА, Барбараш ОЛ. Взаимосвязь остеопенического синдрома и поражения коронарных артерий у мужчин с ишемической болезнью сердца. Современная ревматология. 2014;8(1):18-22. [Malyuta EB, Raskina TA, Barbarash OL. Relationship between the osteopenic syndrome and coronary artery disease in male patients with ischemic heart disease. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(1):18-22. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-18-22>
- Верткин АЛ, Наумов АВ, Иванов ВС и др. Остеопороз у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Современная ревматология. 2008;2(1):52-9. [Vertkin AL, Naumov AV, Ivanov VS, et al. Osteoporoz u patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2008;2(1):52-9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2008-458>
- Marum GJ. Roentgenographic observation in age atrophy and osteoporosis of spine. *Radiology*. 1946 Mar;46:220-6.
- Browner WS, Seeley DG, Vogt TV. Nontrauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet*. 1991 Aug 10;338(8763):355-8.
- Farhat GN, Newman AB, Sutton-Tyrrell K. The association of bone mineral density measures with incident cardiovascular disease in older adults. *Osteoporos Int*. 2007 Jul;18(7):999-1008. Epub 2007 Feb 7.
- Tanko LB, Bagger YZ, Christiansen C. Low bone mineral density and in the hip as a marker of advanced atherosclerosis in elderly women. *Calcif Tissue Int*. 2003 Jul;73(1):15-20.
- Tanko LB, Christiansen C, Cox DA. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2005 Nov;20(11):1912-20. Epub 2005 Jul 18.
- Magnus JH, Broussard DL. Relationship between bone mineral density and myocardial infarction in US adults. *Osteoporos Int*. 2005 Dec;16(12):2053-62. Epub 2005 Oct 26.
- Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC. Association between low bone density and stroke in elderly women. The study of osteoporotic fractures. *Stroke*. 1993 Jul;24(7):940-6.
- Jorgensen L, Engstad T, Jacobsen BK. Bone mineral density may predict first stroke in men. *Stroke*. 2001 Jan;32(1):47-51.
- Mussolino ME, Madans JH, Gillum RF. Bone mineral density and stroke. *Stroke*. 2003 May;34(5):e20-2. Epub 2003 Mar 27.
- Samelson EJ, Kiel DP, Broe KE. Metacarpal cortical area and risk of coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 2004 Mar 15;159(6):589-95.
- Кокков АН, Малюта ЕБ, Масенко ВЛ. Оценка поражений коронарных артерий у мужчин с остеопеническим синдромом и ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2014;(3):65-70. [Kokov AN, Malyuta EB, Masenko VL. Assessment of coronary lesions in men with osteopenic syndrome and coronary heart disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;(3):65-70. (In Russ.)].

16. Лесняк ОМ, Беневоленская ЛИ. Остеопороз. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-медиа; 2009. 272 с. [Lesnyak OM, Benevolenskaya LI. Osteoporoz. *Klinicheskie rekomendatsii* [Osteoporosis. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-media; 2009. 272 p.]
17. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(4):827-32. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90282-T](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(90)90282-T).
18. Терновой СК, Синицын ВС, Гагарина НВ. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий. Москва: Атмосфера; 2003. 144 с. [Ternovoi SK, Sinitsyn VS, Gagarina NV. *Neinvazivnaya diagnostika ateroskleroza i kal'tsinoza koronarnykh arterii* [Non-invasive diagnosis of atherosclerosis and calcification of coronary arteries]. Moscow: Atmosfera; 2003. 144 p.]
19. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography. *Circulation.* 2006 Oct 17;114(16):1761-91. Epub 2006 Oct 2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.178458>. Epub 2006 Oct 2.
20. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации РКО. V пересмотр. Москва; 2012 г. [Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations of the RCS. V revision. Moscow; 2012.] [http://noatero.ru/sites/default/files/pocket\\_guidelines.pdf](http://noatero.ru/sites/default/files/pocket_guidelines.pdf)
21. Wayhs R, Zelinger A, Raggi P. High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jan 16;39(2):225-30.
22. Marcovitz PA, Tran HH, Franklin BA. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2005 Oct 15;96(8):1059-63. Epub 2005 Aug 22.
23. Hyder JA, Allison MA, Barrett-Connor E, et al. Bone mineral density and atherosclerosis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, Abdominal Aortic Calcium Study. *Atherosclerosis.* 2010 Mar;209(1):283-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.011. Epub 2009 Sep 12.
24. Kiel DP, Kaupila LI, Cupples LA, et al. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int.* 2001 May;68(5):271-6.
25. Schulz E, Arfai K, Lui X, et al. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Sep;89(9):4246-53.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

# Кардиоваскулярная безопасность и эффективность комбинированного медленнодействующего симптоматического препарата глюкозамина и хондроитина сульфата<sup>1</sup> у больных гонартрозом

Ребров А.П., Романова И.А., Гайдукова И.З.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия 410012, Саратов, ул. Большая Садовая, 112

**Цель исследования** — изучение клинической эффективности и кардиоваскулярной безопасности комбинированного медленнодействующего симптоматического препарата глюкозамина и хондроитина сульфата у пациентов с остеоартритом (ОА) и артериальной гипертензией (АГ).

**Материал и методы.** В исследование включено 44 пациента с ОА коленного сустава (возраст —  $54,5 \pm 7,4$  года, продолжительность заболевания —  $6,4 \pm 1,54$  года, женщины/мужчины — 40/4). Пациенты рандомизированы вслепую в две группы: пациенты 1-й группы получали антигипертензивную терапию, терафлекс (400 мг хондроитина сульфата и 500 мг глюкозамина сульфата) с (без) ацетаминофена; пациенты 2-й группы — антигипертензивную терапию и ацетаминофен. Исходно и через 3 и 6 мес лечения оценивали изменение выраженности ОА по индексам WOMAC, Лекена, эффективность лечения врачом и пациентом по визуальной аналоговой шкале, кардиоваскулярную безопасность (во время первого и заключительного визитов) на основании изучения антитромбогенных свойств сосудистой стенки и жесткости артерий.

**Результаты.** У всех пациентов, принимавших терафлекс на протяжении 6 мес, отмечен положительный эффект, выразившийся в существенном снижении индексов WOMAC, Лекена, уменьшении болевого синдрома и потребности в анальгетиках по сравнению как с исходным уровнем, так и с показателями у пациентов, получавших только ацетаминофен. Выявлено повышение фибринолитической активности сосудистой стенки на фоне терапии терафлексом. У пациентов с ОА и АГ, получавших антигипертензивную терапию и терафлекс, наблюдалось более выраженное снижение индекса аугментации и скорости пульсовой волны.

**Выводы.** У пациентов 1-й группы не только уменьшались болевой синдром и потребность в приеме анальгетиков, но и не отмечено дестабилизации АГ. Наблюдались также уменьшение эндотелиальной дисфункции, выражавшееся в повышении фибринолитической активности сосудистой стенки, снижение брахиального и аортального индексов аугментации, скорости пульсовой волны.

**Ключевые слова:** остеоартрит; гонартроз; терафлекс; глюкозамин; хондроитина сульфат.

**Контакты:** Андрей Петрович Ребров; [andreyrebrov@yandex.ru](mailto:andreyrebrov@yandex.ru)

**Для ссылки:** Ребров АП, Романова ИА, Гайдукова ИЗ. Кардиоваскулярная безопасность и эффективность комбинированного медленнодействующего симптоматического препарата глюкозамина и хондроитина сульфата у больных гонартрозом. Современная ревматология. 2016;10(2):37–42.

## Cardiovascular safety and efficacy of the combined symptomatic slow-acting drug glucosamine and chondroitin sulfate in patients with gonarthrosis

Rebrov A.P., Romanova I.A., Gaydukova I.Z.

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia 112, Bolshaya Sadovaya St., Saratov 410012

**Objective:** to investigate the clinical efficacy and cardiovascular safety of the combined symptomatic slow-acting drug glucosamine and chondroitin sulfate in patients with osteoarthritis (OA) and hypertension.

**Subjects and methods.** The investigation enrolled 44 patients (a female:male ratio of 40:4) aged  $54.5 \pm 7.4$  years with knee OA (duration,  $6.4 \pm 1.54$  years). The patients were blindly randomized into two groups: 1) those who received antihypertensive therapy, teraflex (chondroitin sulfate 400 mg and glucosamine sulfate 500 mg) with/without acetaminophen; 2) those who had antihypertensive therapy and acetaminophen. At baseline and 3 and 6 months after treatment, the investigators assessed a change in the degree of OA by the WOMAC and Lequesne indices, the treatment efficiency evaluated by a physician and a patient using a visual analogue scale, and cardiovascular safety (during the first and last visits) through examination of the antithrombotic properties of the vascular wall and arterial stiffness.

<sup>1</sup>Международное непатентованное наименование препарата «Терафлекс» (производство ЗАО Байер, Россия), согласно последней редакции инструкции по применению от 07.08.2015, соответствует МНН «Глюкозамин + хондроитина сульфат» (источник: [http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Vneseno\\_v\\_Grls\467749\IP\\_I\\_ZM&idReg=662216&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2](http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Vneseno_v_Grls\467749\IP_I_ZM&idReg=662216&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2)).

**Results.** All the patients taking teraflex for 6 months were observed to have a positive effect manifesting as a substantial reduction in WOMAC and Lequesne indices, pain syndrome, and needs for analgesics compared to both the baseline level and parameters in the patients receiving acetaminophen only. Teraflex therapy showed an increase in the fibrinolytic activity of the vascular wall. A more obvious fall in augmentation index and pulse wave velocity was seen in OA and AG patients receiving antihypertensive therapy and teraflex.

**Conclusion.** Group 1 displayed not only reductions in pain syndrome and needs for analgesics, but also no blood pressure destabilization. They also had lower endothelial dysfunction manifesting as enhanced fibrinolytic activity of the vascular wall, decreased brachial and aortic augmentation indices, and lower pulse wave velocity.

**Keywords:** osteoarthritis; gonarthrosis; teraflex; glucosamine; chondroitin sulfate.

**Contact:** Andrey Petrovich Rebrov; [andreyrebrov@yandex.ru](mailto:andreyrebrov@yandex.ru)

**For reference:** Rebrov AP, Romanova IA, Gaydukova IZ. Cardiovascular safety and efficacy of the combined symptomatic slow-acting drug glucosamine and chondroitin sulfate in patients with gonarthrosis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):37–42.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-37-42>

Симптоматические препараты замедленного действия (СПЗД, глюкозамина сульфат и/или хондроитина сульфат), согласно европейским и международным рекомендациям, относятся к базовой терапии остеоартрита (ОА). Они должны быть назначены уже на первом этапе фармакотерапии и применяться длительно. СПЗД, полученные из хряща животных или синтетическим путем и обладающие тропностью к хрящу, способны благотворно влиять на уменьшение боли и улучшение функции сустава [1]. Клинически значимый симптоматический эффект этих препаратов отмечен во многих исследованиях [2–10]. Помимо клинической эффективности, для СПЗД характерна и высокая безопасность [5, 11], что особенно важно у пациентов с ОА и коморбидными заболеваниями, среди которых часто встречается артериальная гипертензия (АГ). Высокая частота заболеваний сердечно-сосудистой системы определяет важность оценки безопасности препаратов, которые назначают таким пациентам для терапии сопутствующих заболеваний. Так, изучение долгосрочного влияния глюкозамина сульфата на ключевые маркеры сердечно-сосудистой системы показало его безопасность. У пациентов с ОА длительное применение глюкозамина сульфата не влияло на артериальное давление (АД), уровень липидов и глюкозы [12]. Однако в отношении комбинированных препаратов проведено недостаточно таких исследований. Одним из комбинированных СПЗД является терафлекс, который содержит 500 мг глюкозамина гидрохлорида и 400 мг хондроитина сульфата. Возможность длительного применения СПЗД, изучение их эффективности и кардиоваскулярной безопасности у пациентов с ОА представляет несомненный интерес.

**Целью** исследования явилась оценка клинической эффективности и кардиоваскулярной безопасности терафлекса у пациентов с ОА в сочетании с АГ.

**Материал и методы.** В исследование включено 44 пациента с ОА и АГ. Средний возраст пациентов составил  $54,5 \pm 7,4$  года, средняя продолжительность заболевания –  $6,4 \pm 1,54$  года (от 1 года до 20 лет).

**Критериями включения** в исследование были: наличие ОА коленных суставов, соответствующего диагностиче-

ским критериям R. Altman и соавт. [13], наличие болевого синдрома  $\geq 40$  мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), возраст пациентов от 40 до 70 лет, контролируемая АГ (АД  $\leq 140$  и 90 мм рт. ст., отсутствие повышения АД  $> 160$  и 90 мм рт. ст. в течение 3 мес, предшествовавших исследованию), наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании. **Критерии исключения:** тяжелые сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет); нарушения функции печени и почек; III–IV стадия ОА по Kellgren и Lawtence [14]; отказ прервать прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) перед вступлением в исследование; противопоказания к применению препаратов хондроитина сульфата, глюкозамина сульфата, ацетаминофена; беременность, лимфопролиферативные процессы, злокачественные новообразования.

Пациенты были рандомизированы слепым методом (метод конвертов) в две группы, сопоставимые по возрасту, полу, основным клиническим проявлениям (табл. 1). Больные 1-й (основной,  $n=24$ ) группы получали терафлекс, антигипертензивную терапию и при необходимости – ацетаминофен (парацетамол), пациенты 2-й группы (сравнения,  $n=20$ ) – антигипертензивную терапию и ацетаминофен (парацетамол)  $\leq 4$  г/сут. Терафлекс назначали в течение первого месяца внутрь по одной капсуле 3 раза в день, затем – по одной капсуле 2 раза в день. Длительность терапии составила 6 мес.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ОА в сочетании с АГ ( $M \pm SD$ )

Показатель	1-я группа (n=24)	2-я группа (n=20)
Женщины/мужчины, n	21/3	19/1
Возраст, годы	$55,23 \pm 7,36$	$54,67 \pm 6,87$
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	$31,85 \pm 1,04$	$32,14 \pm 1,04$
САД, мм рт. ст.	$133,57 \pm 19,25$	$144,62 \pm 17,86$
ДАД, мм рт. ст.	$80,8 \pm 13,87$	$83,4 \pm 12,68$
Боль по WOMAC, мм	$243,74 \pm 25,7$	$239,85 \pm 26,34$
Индекс WOMAC, мм	$1032,25 \pm 68,53$	$1029,29 \pm 58,82$
Индекс Лекена, баллы	$8,52 \pm 0,54$	$8,01 \pm 0,47$

**Примечание.** САД – систолическое, ДАД – диастолическое АД.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Динамика боли, скованности и функционального статуса у больных ОА в сочетании с АГ на фоне различной терапии ( $M \pm SD$ )

Показатель	1-я группа (n=24)			2-я группа (n=20)		
	исходно	через 3 мес	через 6 мес	исходно	через 3 мес	через 6 мес
Индекс WOMAC, мм:						
боль	243,74±25,7	158,74±21,36*#	96,74±14,23*#	239,85±26,34	229,17±24,74	200,83±23,64
скованность	62,87±4,23	60,4±3,5	46,6±2,37*#	63,18±4,68	60,54±3,48	58,74±3,67
функциональная недостаточность суммарный	725,64±37,86	637,19±31,46	450,6±22,68*#	726,26±35,74	695,86±33,4	662,5±31,74
Индекс Лекена, баллы	8,52±0,54	6,52±0,56*	4,82±0,64*	8,16±0,57	7,86±0,52	7,58±0,57

**Примечание.** \* $p < 0,05$  – достоверность различий по сравнению с исходным значением (здесь и в табл. 3–5); # $p < 0,05$  – по сравнению с показателями во 2-й группе (здесь и в табл. 3).

У 28 (64%) обследованных имелась АГ I степени и у 16 (36%) – II степени, у 4 пациентов – хронический гастрит, у 3 – хронический холецистит.

В качестве антигипертензивной терапии назначали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты кальция, индапамид. Пациенты с патологией желудочно-кишечного тракта получали омепразол 20 мг/сут. В течение 2 мес до включения в исследование 30 (68%) пациентов принимали различные НПВП постоянно и 14 (32%) – эпизодически. После включения в исследование у всех пациентов НПВП отменяли.

Исследование включало три визита пациента к врачу. Во время 1-го визита (скрининг) проводили подписание информированного согласия, определяли критерии включения/исключения, стадию гонартроза, интенсивность боли, функциональную активность, индекс Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) и индекс Лекена [15], измеряли АД. При включении пациента в исследование оценивали биохимические показатели функции почек и печени, выполняли клинический анализ крови. Всем пациентам выдавали дневники, в которых они отражали потребность в анальгетиках (количество таблеток ацетаминофена ежедневно), АД (ежедневно утром и дополнительно – при необходимости). Повторное обследование проводили через 3 мес, заключительный визит назначали через 6 мес.

Эффективность лечения оценивали по общепринятым критериям: изменение индексов WOMAC, Лекена, потребности в анальгетике (парацетамол), оценка эффективности лечения врачом и больным. Для определения кардиоваскулярной безопасности исследовали антитромбогенные свойства сосудистой стенки и жесткость артерий при первом и заключительном визитах. Антитромбогенные свойства сосудистой стенки (антикоагулянтная и фибринолитическая активность сосудистой стенки) изучали с помощью «манжеточной» пробы [16], при которой изменяется содержание в крови антитромбина III, активатора плазминогена. По раз-

нице в содержании или активности этих факторов крови, взятой до и после «манжеточной» пробы, судили о состоянии антитромбогенной активности сосудистой стенки. Образцы крови брали из локтевой вены в утренние часы, натощак. Для оценки жесткости магистральных артерий использовали артериограф TensioClinic (TensioMed, Венгрия).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программ Microsoft Office Excel 2003 (Microsoft Corp., США) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Для проверки соответствия распределения признака нормальному распределению применяли методы Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка, нормальным считали распределение при  $p > 0,05$ . Для описания нормально распределенных количественных признаков использовали среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение ( $M \pm SD$ ); для описания выборочного распределения признаков, отличающегося от нормального, указывали медиану, верхний и нижний квартили –  $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ . Для сравнения двух групп с нормальным распределением количественного признака определяли  $t$ -критерий Стьюдента для независимых групп (с учетом вида дисперсии признака, определенного методом Левена). Сравнение достоверности разницы количественных значений внутри одной группы рассчитывали с помощью критерия Вилкоксона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$  [17].

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского.

**Результаты.** У пациентов 1-й группы через 3 мес после начала терапии терафлексом выявлено отчетливое достоверное снижение интенсивности боли по WOMAC по сравнению с исходными показателями и показателями у пациентов 2-й группы (табл. 2), достоверные различия сохранялись и через 6 мес терапии. Через 3 мес терапии терафлексом отмечалось уменьшение скованности по WOMAC (см. табл. 2), однако достоверные различия по данному параметру у пациентов 1-й и 2-й групп отмечены через 6 мес терапии. У пациентов как 1-й группы, так и 2-й группы начиная с 3-го месяца лечения наблюдалось улучшение функционального состояния по WOMAC, однако значимые различия по этому параметру были достигнуты к 6-му месяцу лечения. Статистически значимые различия по суммарному индексу WOMAC (см. табл. 2) наблюдались через 6 мес терапии.

За время лечения среди пациентов, получавших терафлекс, уменьшилось число нуждающихся в дополнительном приеме парацетамола, что позволило уже с 4-й недели

Таблица 3. Потребность в парацетамоле (таблеток в сутки,  $M \pm SD$ ) у больных ОА в сочетании с АГ на фоне различной терапии

Показатель	1-я группа (n=24)	2-я группа (n=20)
Через 3 мес	0,38±0,09#	1,15±0,13
Через 6 мес	0,1±0,03*#	0,92±0,1

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 4. *Изменения антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных ОА в сочетании с АГ на фоне различной терапии (M±SD)*

Показатель	1-я группа (n=24)		2-я группа (n=20)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
Активность антитромбина III, %:				
до «манжеточной» пробы	89,3±1,35	91,28±1,78	88,3±1,35	90,34±1,69
после «манжеточной» пробы	90,88±1,46	92,1±1,54	90,88±1,46	91,87±1,48
Индекс АКАСС, усл. ед.	1±0,005	1,001±0,01	1±0,005	1,01±0,01
Фибринолитическая активность крови, мин:				
до «манжеточной» пробы	8,2±0,49	8,96±0,72	8,2±0,49	8,76±0,64
после «манжеточной» пробы	8,46±0,47	7,99±0,71	8,39±0,47	8,94±0,48
Индекс ФАСС, усл. ед.	0,97±0,02	1,12±0,03*	0,98±0,02	0,98±0,03

*Примечание.* АКАСС – антитромбогенная, ФАСС – фибринолитическая активность стенки сосуда.

проводить монотерапию терафлексом у 58% пациентов, а у 42% пациентов отмечено достоверное ( $p<0,01$ ) уменьшение дозы парацетамола (табл. 3).

У всех больных 1-й и 2-й групп АД не превышало 160/90 мм рт. ст., гипертонических кризов не зафиксировано.

Положительный (хороший и умеренный) эффект терапии по оценке врача отмечен у 90% больных. По мнению пациентов, положительные результаты лечения достигнуты в 80% случаев.

На протяжении всего периода исследования переносимость терафлекса была хорошей, нежелательные явления зафиксированы лишь у 4 (16%) пациентов в виде неприятных ощущений в эпигастральной области и метеоризма. Однако эти симптомы были слабо выражены, непродолжительны и не потребовали прекращения лечения. Все лабораторные параметры, в том числе уровень печеночных ферментов, в процессе терапии не отличались от исходных (данные не представлены).

У пациентов 1-й группы при анализе показателей антитромбогенной активности сосудистой стенки на фоне терапии терафлексом отмечено существенное снижение частоты нарушений антикоагулянтной активности по сравнению с исходным уровнем ( $p<0,05$ ). Достоверных различий между индексами антикоагулянтной активности сосудистой стенки у больных 1-й и 2-й групп не выявлено. Во 2-й группе через 6 мес терапии не получено достоверных различий между индексами антикоагулянтной активности сосудистой стен-

ки по сравнению с исходным уровнем. При оценке фибринолитической активности сосудистой стенки на фоне терапии терафлексом установлено увеличение времени фибринолиза после «манжеточной» пробы. Отмечено статистически значимое повышение фибринолитической активности сосудистой стенки на фоне терапии терафлексом ( $p<0,05$ ), тогда как у пациентов 2-й группы не выявлено ожидаемого увеличения этого показателя (табл. 4).

При анализе показателей жесткости артерии у пациентов с ОА и АГ наблюдалось статистически значимое снижение брахиального и аортального индекса аугментации как у получавших терапию терафлексом, так и у принимавших только парацетамол (табл. 5). Однако у больных, леченных терафлексом, нормальные значения брахиального индекса аугментации регистрировались достоверно чаще, чем у пациентов, принимающих по только парацетамол ( $\chi^2=4,03$ ,  $p<0,05$ ). Установлено, что скорость пульсовой волны и у получавших терафлекс, и у принимавших только парацетамол существенно снижалась ( $p<0,05$ ). Статистически значимых различий по этому показателю у больных 1-й и 2-й групп не выявлено.

**Обсуждение.** Особенностью пациентов с ОА является высокий уровень коморбидности, что необходимо принимать во внимание при выборе тактики лечения. Более чем у 50% пациентов с ОА имеются заболевания сердечно-сосудистой системы. Анализ публикаций в Medline с 1966 по 2004 г. показал, что у 48–65% больных ОА сочетается с АГ, а

Таблица 5. *Показатели жесткости артерии у больных ОА в сочетании с АГ (медиана и интерквартильный размах)*

Показатель	1-я группа (n=22)		2-я группа (n=24)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
БИА, %	14,87 (-8,77; 24,36)	2,46 (-46,37; 8,69)*	13,14 (-7,77; 26,35)	6,12 (-27,54; 17,85)*
АИА, %	38,57 (24,48; 47,68)	29,65 (12,92; 43,16)*	37,47 (28,73; 46,58)	31,45 (26,56; 40,32)*
СПВ, м/с	13,65 (11,54; 14,49)	9,34 (8,56; 10,8)*	13,94 (10,87; 14,85)	9,8 (8,47; 11,67)*
ДПИ ЛЖ, мс	325 (310; 335)	310 (290; 320)	320 (300; 330)	315 (300; 325)
СИП, %	49,26 (40,26; 54,08)	55,06 (49,39; 56,25)	44,78 (40,19; 49,31)	48,96 (42,59; 51,34)
ДИП, %	54,82 (45,92; 59,74)	48,94 (43,75; 52,61)	57,82 (54,69; 59,81)	50,19 (48,64; 54,76)

*Примечание.* БИА – брахиальный, АИА – аортальный индекс аугментации; СПВ – скорость пульсовой волны; ДПИ ЛЖ – диастолический период изгнания левого желудочка; СИП – систолический индекс площади сердечного цикла; ДИП – диастолический индекс площади сердечного цикла.



## О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

у пациентов с ОА старше 80 лет АГ встречается в 65% случаев [18, 19]. Наличие коморбидных заболеваний существенно повышает риск осложнений, связанных с использованием при ОА эффективных и быстродействующих НПВП. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями даже кратковременный прием НПВП увеличивает риск кардиоваскулярных катастроф. Поэтому СПЗД представляются средством выбора для многих больных ОА [20, 21]. Изучение кардиоваскулярной безопасности СПЗД у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями вызывает большой интерес. Проведенное нами исследование показало терапевтическую эффективность комбинированного медленнодействующего симптоматического препарата терафлекс при лечении гонартроза у пациентов с АГ: выраженное уменьшение болевого синдрома, увеличение функциональной активности суставов, значительное снижение потребности в анальгетиках, отказ от приема НПВП. Терапия терафлексом у пациентов с ОА и АГ, получавших антигипертензивную терапию, характеризовалась также и кардиоваскулярной безопасностью, что выражалось не только в отсутствии дестабилизации АГ, но и в уменьшении эндотелиальной дисфункции, проявляющейся повышением фибринолитической активности сосудистой стенки, снижением брахиального и аортального индексов аугментации, скорости пульсовой волны. В нашем исследовании влияние НПВП на сосудистую стенку было полностью исключено. По данным литературы, у пациентов с эссенциальной АГ отмечается снижение скорости пульсовой волны на фоне гипотензивной терапии, что подтверждают результаты и нашего иссле-

дования, зафиксировавшие уменьшение скорости пульсовой волны у пациентов с ОА при наличии АГ как на фоне гипотензивной терапии + терафлекс, так и на фоне гипотензивной терапии + анальгетик. Таким образом, на снижение скорости пульсовой волны оказывает влияние гипотензивная терапия блокаторами кальциевых каналов и ингибиторами АПФ. Однако изменения брахиального и аортального индекса аугментации у пациентов с ОА и АГ на фоне гипотензивной терапии + терафлекс были более выраженными, чем на фоне гипотензивной терапии + анальгетик. Таким образом, можно говорить о кардиоваскулярной безопасности СПЗД терафлекс в комплексной терапии ОА.

**Выводы.** У больных ОА и АГ, получавших терафлекс и антигипертензивную терапию, отмечено более выраженное снижение индекса аугментации и скорости пульсовой волны, что не только свидетельствует о кардиоваскулярной безопасности этого СПЗД, но и является благоприятным фактором в уменьшении риска сердечно-сосудистых осложнений.

У пациентов на фоне терапии терафлексом не только уменьшался болевой синдром, отпадала потребность в приеме парацетамола, но и отсутствовала дестабилизация АГ. У больных ОА в сочетании с АГ отмечено уменьшение эндотелиальной дисфункции, выразившееся в повышении фибринолитической активности сосудистой стенки, снижении брахиального и аортального индексов аугментации, скорости пульсовой волны на фоне антигипертензивной терапии и приема терафлекса. Таким образом, терапия терафлексом в течение 6 мес свидетельствует о его кардиоваскулярной безопасности.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Dec;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
2. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2000 Jan;27(1):205-11.
3. Mazieres B, Combe B, Phan Van A, et al. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective double blind placebo-controlled multicenter clinical study. *J Rheumatol*. 2001 Jan;28(1):173-81.
4. Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb;56(2):555-67.
5. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD002946.
6. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet Neurol*. 2002 Aug;1(4):251-7.
7. Pavelk K, Gatterov K J, Olejarov K M, et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 14;162(18):2113-23.
8. Reginster JY. The efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis: financial and nonfinancial conflict of interest. *Arthritis Rheum*. 2007 Jul;56(7):2105-10.
9. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis. A systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA*. 2000 Mar 15;283(11):1469-75.
10. Цветкова ЕС, Иониченок НГ, Денисов ЛН. Современная фармакотерапия остеоартроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезньюмодифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при остеоартрозе коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):63-8. [Tsvetkova ES, Ionichenok NG, Denisov LN. Current pharmacotherapy for knee osteoarthritis: specific features of symptomatic and disease modifying effects. Communication 1. specific features of the symptomatic effects of current drugs to treat knee osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):63-8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-63-68>
11. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb;60(2):524-33. doi: 10.1002/art.24255.
12. Roberto Palma dos Reis, Giampaolo G, Federica G, et al. Crystalline Glucosamine Sulfate in the Treatment of Osteoarthritis: Evidence of Long-Term Cardiovascular Safety from Clinical Trials. *Open Rheumatol J*. 2011;5:69-77. doi: 10.2174/1874312901105010069. Epub 2011 Nov 29.
13. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 1986 Aug;29(8):1039-49.
14. Menkes CJ. Radiographic criteria for classification of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1991 Feb;27:13-5.
15. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, et al. Validation study of WOMAC:

a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol.* 1988 Dec;15(12):1833-40.

16. Ратникова ЛА, Метельская ВА, Мамедов МН. Связь между параметрами гемостаза и проявлениями метаболического синдрома у мужчин с мягкой и умеренной гипертензией. *Терапевтический архив.* 2000;(9):13-8. [Ratnikova LA, Metel'skaya VA, Mamedov MN. The relationship between the parameters of haemostasis and manifestations of the metabolic syndrome in men with mild to moderate hypertension. *Terapevticheskii arkhiv.* 2000;(9):13-8. (In Russ.)].

17. Реброва ОЮ, редактор. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: Медиа-Сфера;

2002. 305 с. [Rebrova OYu, editor. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application of software package STATISTICA]. Moscow: Media-Sfera; 2002. 305 p.]

18. Suri P, Morgenroth DC, Hunter DJ. Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities. *PM R.* 2012 May;4(5 Suppl):S10-9. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.01.007.

19. Супрун ЭВ. Коморбидность при остеоартрозе у пожилых пациентов: выбор тактики лечения. *Рациональная фармакотерапия.* 2013;28(3):47-52. [Suprun EV. Comorbidity in osteoarthritis in elderly patients: treatment selection. *Ratsional'naya farmakoterapiya.* 2013;28(3):47-52. (In Russ.)].

20. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Филатова ЕГ и др. Обезболивающие пре-

параты в терапевтической практике. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 134 с.

[Karateev AE, Alekseeva LI, Filatova EG, et al. *Obezbolivayushchie preparaty v terapevticheskoi praktike* [Analgesics in therapeutic practice]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 134 p.]

21. Каратеев АЕ, Гонтаренко НВ, Цурган АВ. Нестероидные противовоспалительные препараты: что нового в международных публикациях за 2015 г.? *Современная ревматология.* 2016;10(1):52-5. [Karateev AE, Gontarenko NV, Tsurgan AV. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: What is new in international publications in 2015? *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2016;10(1):52-5. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-1-52-55>

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

# Долгосрочные результаты терапии ревматоидного артрита голимумабом. Вопросы приверженности терапии

Чичасова Н.В.

Кафедра ревматологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»,  
Москва, Россия  
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

*Цель терапии ревматоидного артрита (РА) – подавление активности воспаления, предупреждение или замедление деструктивных изменений суставов, нормализация функции при максимально длительном контроле течения РА. Важное значение для клинициста имеют данные рандомизированных контролируемых исследований и национальных регистров. Представлен обзор данных литературы, характеризующих долгосрочные результаты терапии РА ингибитором фактора некроза опухоли голимумабом (ГЛМ) и приверженность больных терапии. Лечение ГЛМ в зарегистрированной дозе 50 мг подкожно один раз в 4 нед приводит к развитию эффекта у подавляющего большинства больных, независимо от вида неэффективной предшествующей терапии, дозы метотрексата при сопутствующем его приеме, числа ранее неэффективных базисных противовоспалительных препаратов и применения или не применения глюкокортикоидов. Для ГЛМ характерно длительное сохранение эффекта (до 5 лет) с подавлением прогрессирующей деструкции, восстановлением функции и удовлетворительной переносимостью без дополнительного риска развития нежелательных явлений по мере продолжения терапии.*

**Ключевые слова:** ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ ; голимумаб; длительная терапия; эффективность; безопасность.

**Контакты:** Наталья Владимировна Чичасова; [kafedrarheum@yandex.ru](mailto:kafedrarheum@yandex.ru)

**Для ссылки:** Чичасова НВ. Долгосрочные результаты терапии ревматоидного артрита голимумабом. Вопросы приверженности терапии. Современная ревматология. 2016;10(2):43–49.

## *Long-term results of golimumab therapy for rheumatoid arthritis. Therapy compliance issues*

Chichasova N.V.

Department of Rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia  
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

*The goal of therapy for rheumatoid arthritis (RA) is to suppress inflammation, to prevent or delay destructive changes in the joints, and to normalize functions during the longest monitoring of the course of RA. The data of randomized controlled trials and national registries are of great importance to a clinician. The paper reviews the literature data characterizing the long-term results of RA therapy with the tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor golimumab (GLM) and patient compliance with the therapy. Treatment with GLM at the registered subcutaneous dose of 50 mg once every 4 weeks gives rise to an effect in the vast majority of patients regardless of the type of previous ineffective therapy, the dose of concurrently administered methotrexate, the number of previous ineffective disease-modifying antirheumatic drugs, and the use and nonuse of glucocorticoids. GLM is characterized by a long-term (as long as 5 years) effect with suppressed progression of destruction, functional recovery, and satisfactory tolerability with no additional risk for adverse events as the therapy is continued.*

**Keywords:** tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors; golimumab; long-term therapy; efficiency; safety.

**Contact:** Natalia Vladimirovna Chichasova; [kafedraRheum@yandex.ru](mailto:kafedraRheum@yandex.ru)

**For reference:** Chichasova NV. Long-term results of golimumab therapy for rheumatoid arthritis. Therapy compliance issues. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):43–49.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-43-49>

Современная стратегия лечения ревматоидного артрита (РА) базируется на следующих основных принципах [1, 2]:

- лечение РА должно основываться на совместных решениях пациента и ревматолога;
- первостепенная задача лечения РА – максимально длительное сохранение удовлетворительного качества жизни пациента путем контроля симптомов, предупреждения деструкции, нормализации функции и социальной адаптации;
- подавление воспаления – наиболее важный путь к достижению этой цели;

• лечение до достижения цели («Treat to target») путем определения активности болезни и коррекции терапии для оптимизации исходов РА.

В соответствии с этими принципами лекарственная терапия должна подавить активность воспаления, предупредить или замедлить деструктивные изменения головок суставов, нормализовать функцию, причем контроль течения РА должен сохраняться максимально долго. Очевидно, что данные длительно проводимых открытых фаз рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и национальных регистров в этом отношении имеют для клинициста

## О Б З О Р Ы

важное значение, поскольку дают представление об устойчивости лечебного эффекта препарата, приверженности больных терапии, а также ее безопасности.

В терапии РА до настоящего времени центральное место занимают традиционные синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), такие как метотрексат (МТ), препаратами второй линии являются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), внедрен в клиническую практику синтетический таргетный препарат тофацитиниб – как препарат второй и третьей линии. Это отражено в последних рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) [3] и в проекте Национальных рекомендаций по ведению больных РА [4].

В реальной практике частота посещений больным ревматолога определяется вариантом течения РА: устойчивостью активности болезни и скоростью прогрессирования деструкции. Общеввропейский опрос ревматологов (n=457) показал, как ревматологи подходят к лечению конкретного больного в повседневной практике [5]: 40% респондентов сообщили, что при ежемесячном осмотре они наблюдают преимущественно больных с быстрым прогрессированием болезни и только 3% респондентов – преимущественно больных РА со стабильной болезнью. Очевидно, что при быстропрогрессирующем течении РА нужна интенсификация стратегии лечения, в том числе и раннее использование ГИБП. Согласно рекомендациям EULAR 2010 г. [6] и 2013 г. [3], Национальным рекомендациям [4], при наличии таких прогностически неблагоприятных факторов, как высокая активность болезни, позитивность по ревматоидному фактору и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, прогрессирование структурных повреждений, ГИБП могут быть назначены, если не достигнута низкая активность или ремиссия РА после применения первого БПВП.

Успехи в изучении многообразных патогенетических механизмов РА на клеточном, молекулярном и генетическом уровнях [7] позволили определить ключевые мишени терапии ГИБП – фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкины 6 (ИЛ6) и 1 (ИЛ1) [8].

Голимумаб (ГЛМ) – полностью человеческое моноклональное антитело к ФНО. Обладает высокой аффинностью к ФНО, равной таковой этанерцепта (ЭТЦ) и превышающей таковую инфликсимаба (ИНФ) и адалимумаба (АДА) в 2,4 и 7,1 раза соответственно [9]. ГЛМ связывает и нейтрализует и растворимые, и мембранно-связанные формы ФНО [10]. Эффективность ГЛМ в дозах 50 и 100 мг подкожно ежемесячно в комбинации с МТ, другими БПВП или в виде монотерапии оценена в ряде основных РКИ: 1) у больных с недостаточным эффектом 15–25 мг/нед МТ (исследование GO-FORWARD) [11]; 2) у больных ранним РА, не получавших терапию МТ (исследование GO-BEFORE) [12];

Таблица 1. Частота развития ответа по критериям EULAR и ремиссии к 24-й неделе терапии, по данным РКИ

Группа больных	Частота развития ответа по критериям EULAR, %	Частота развития ремиссии, %
<b>Исследование GO-FORWARD</b>		
ПЛ	42,1	6,0
ГЛМ 100 мг	51,9	12,0
ГЛМ 50 мг + МТ	71,9	20,2
ГЛМ 100 мг + МТ	76,4	22,5
<b>Исследование GO-BEFORE</b>		
ПЛ	63,0	12,3
ГЛМ 100 мг	64,1	14,1
ГЛМ 50 мг + МТ	81,5	29,6
ГЛМ 100 мг + МТ	72,6	21,9
<b>Исследование GO-AFTER</b>		
ПЛ + БПВП	25	3
ГЛМ 50 мг + БПВП	46	10
ГЛМ 100 мг + БПВП	61	16
<b>Исследование GO-MORE</b>		
ГЛМ 50 мг + БПВП ± ГК	82,1	32,5

*Примечание.* Здесь и в табл. 2: ПЛ – плацебо.

3) у больных РА, получавших терапию ингибитором ФНО (исследование GO-AFTER) [13]. Кроме того, проведено максимально приближенное к реальной клинической практике открытое исследование эффективности и безопасности подкожного применения ГЛМ в дозе 50 мг один раз в месяц на фоне терапии БПВП (моно- и комбинированная терапия) ± глюкокортикоиды (ГК) у пациентов с РА без использования ГИБП в анамнезе (GO-MORE, часть 1) [14].

Как видно из данных табл. 1, назначение ГЛМ в дозе 50 или 100 мг в комбинации с МТ у больных с недостаточным эффектом МТ или у больных, не получавших МТ, достоверно чаще приводило к развитию умеренного/хорошего ответа по критериям EULAR ( $p < 0,0001/p < 0,05$ ) и ремиссии ( $p < 0,0001/p < 0,05$ ), чем плацебо + МТ. Примечательно, что высокая степень достоверности большей вероятности достижения умеренного/хорошего ответа по критериям EULAR или ремиссии ( $p < 0,0001/p < 0,01$ ) при использовании ГЛМ в дозе 50 или 100 мг один раз в 4 нед в комбинации с БПВП по сравнению с плацебо отмечена и у больных, не ответивших на предшествующую терапию другими ингибиторами ФНО [13].

Назначение ГЛМ больным с недостаточным эффектом МТ в рекомендуемой дозе 50 мг один раз в 4 нед приводило к быстрому развитию эффекта: через 14 нед лечения ответ по критериям ACR20 отмечен у 55,1% больных, ACR50 – у 34,8% и ACR70 – у 13,5%, а у 15,7% больных к этому сроку была достигнута ремиссия по DAS28-COЭ.

Назначение ГЛМ больным с активным РА, несмотря на предшествующую терапию другими ингибиторами ФНО (наиболее частой причиной отмены предшествующего ингибитора ФНО был недостаточный эффект терапии), позволило за 24 нед добиться эффекта у 34–44% пациентов, получавших 50 или 100 мг препарата ежемесячно в комбинации с БПВП (преимущественно с МТ) против 18% больных в группе сравнения ( $p < 0,0001$ ) и выраженно-

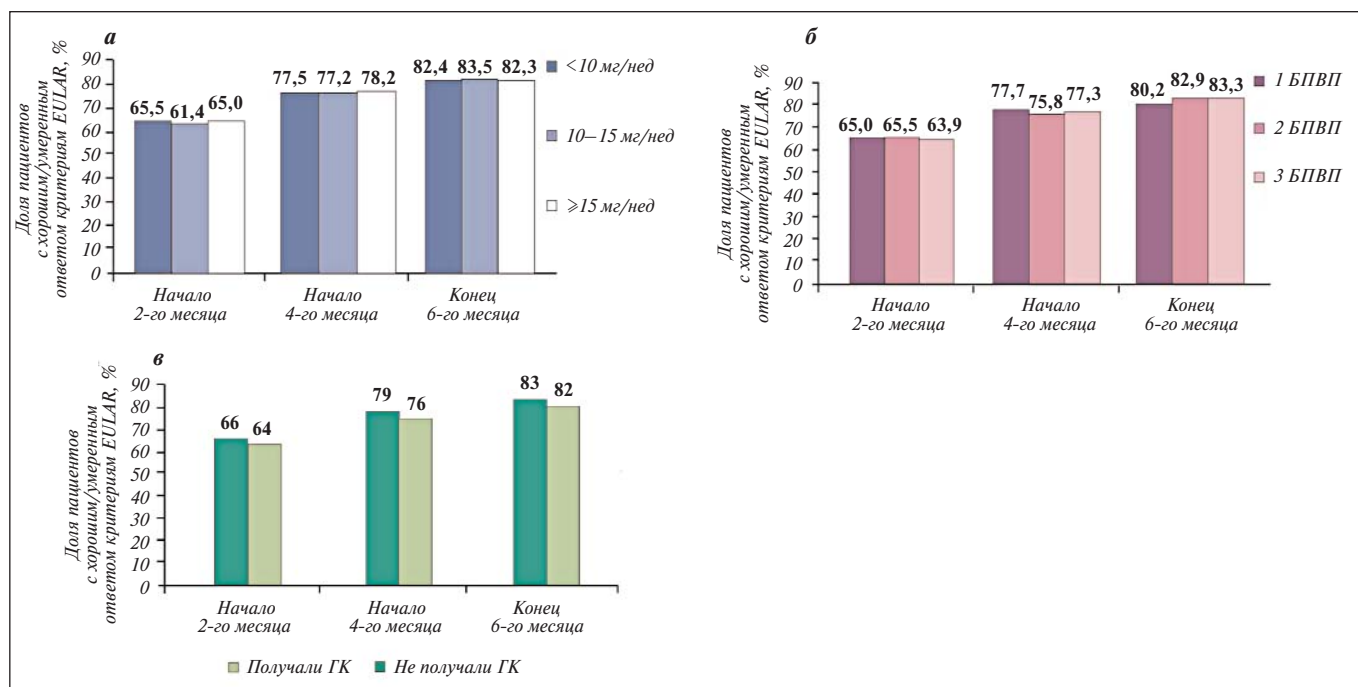


Рис. 1. Эффективность ГЛМ в зависимости от дозы МТ (а), числа неэффективных БПВП (б) и приема ГК (в)

го эффекта (по критериям ACR50) у каждого 5-го больного против 6% больных, получавших плацебо ( $p=0,0005$ ). Наибольший эффект (47%) отмечен в подгруппе больных, получавших ГЛМ в комбинации с МТ, у 26% больных достигнуто улучшение по критериям ACR20 и ACR50 [15]. ГЛМ был достоверно эффективнее плацебо независимо от причины отмены предшествующего ингибитора ФНО. Существует мнение, что при неэффективности ингибитора ФНО назначение ГИБП с другим механизмом действия более оправдано, чем использование другого ингибитора ФНО. Однако данное исследование показало, что ГЛМ вполне может использоваться в такой ситуации. Эти данные были подтверждены в систематическом обзоре [16]. Вероятность эффективности назначения ГИБП после отмены ингибитора ФНО была показана для препаратов с разным механизмом действия: так, вероятность (95% ДИ<sup>1</sup>) для абатацепта (АБЦ) составила 2,56 (1,77–3,69), для тоцилизумаба (ТЦЗ) – 4,0 (2,47–6,48), для ритуксимаба (РТМ) – 2,85 (2,08–3,91), единственный ингибитор ФНО, который имел сопоставимую вероятность развития эффекта 2,32 (1,59–3,38) – это ГЛМ [16].

Эффект ГЛМ при лечении РА оценен в систематическом обзоре [17], включившем четыре основных РКИ [11–13,18]. В данном обзоре оцениваются возможности дозы ГЛМ 50 мг один раз в 4 нед как одобренной в США, так и зарегистрированной в Российской Федерации. По сравнению с монотерапией МТ комбинация ГЛМ + МТ в 2,67 раза увеличивает шанс достижения 50% улучшения (по критериям ACR), в 5,12 раза – достижения ремиссии по DAS. У пациентов, получавших ГЛМ, наблюдалось достоверно большее снижение балла HAQ ( $p<0,00001$ ) и в 1,8 раза чаще, чем в группе сравнения, регистрировалось минимально значимое уменьшение балла HAQ (0,22). Кроме того, результаты

метаанализа [19] свидетельствуют о сопоставимой эффективности ГЛМ и АБЦ, ТЦЗ, РТМ, а также лучшей его переносимости по сравнению с данными ГИБП.

В исследовании GO-MORE [14] продемонстрирована равная эффективность ГЛМ при различных дозах МТ при сопутствующем его приеме, числе ранее неэффективных БПВП и у больных, получающих или не получающих ГК (рис. 1). Также было показано, что частота достижения ремиссии по DAS28-COЭ достоверно больше при исходно умеренной активности РА, чем при исходно высокой (рис. 2). При опросе пациентов в этом исследовании установлено, что к 6 мес терапии подкожной формой ГЛМ на весьма положительное и положительное впечатление от самостоятельных инъекций указали 44 и 48% больных соответственно. Интересно, что больные с более позитивным ожиданием эффективности препарата перед началом лечения имели и более выраженный эффект через 2 и 6 мес терапии. Следовательно, умение врача создать у больного мотивацию к лечению может позитивно повлиять на достижение эффекта.

Была проведена оценка приверженности терапии ГЛМ у 1515 больных хроническими артритами (РА, анкилозирующий спондилит и псориатический артрит), получивших 2 дозы препарата. Часть больных ранее применяла другие ГИБП, у части – ГЛМ был первым ГИБП [20]. Число инъекций варьировало от 2 до 34 (медиана – 8,0). В целом 78% больных были привержены терапии (79% – при РА, 76% – при псориатическом артрите и 78% – при анкилозирующем спондилите). Приверженность лечению ГЛМ не отличалась в группах больных, ранее получавших или не получавших другие ГИБП. Столь высокая приверженность терапии ГЛМ обусловлена выраженностью эффекта, значительным улучшением качества жизни, а также, по-видимому, удобством использования автоинъектора и возможностью самостоятельного проведения инъекций один раз в месяц.

Удовлетворенность использованием автоинъектора была оценена у больных РА, переведенных на лечение ГЛМ по-

<sup>1</sup>ДИ – доверительный интервал.

ОБЗОРЫ

сле неадекватного ответа на АДА или ЭТЦ [21]. Оценка проводилась после 8 нед лечения. Перед переходом на ГЛМ введение АДА осуществлялось при помощи ручки (у 25,5% больных), заранее заполненного шприца (у 21,5%); введение ЭТЦ – при помощи ручки (у 27%), заполненного шприца (у 24%) и обычного шприца (у 2%). У 170 больных РА ГЛМ применяли в течение 8 нед, из них 80,0% были удовлетворены частотой инъекций и 75,3% – способом введения препарата. Большинство больных отметили меньшее жжение (80%), дискомфорт (62,4%), красноту (58,8%) и боль (57,6%) в месте инъекции. Предпочтение ГЛМ перед другими инъекционными ГИБП отдали 74% пациентов, а предпочтение введению при помощи автоинжектора – 70,6%.

К настоящему времени получены данные длительного 5-летнего лечения ГЛМ пациентов с недостаточным эффектом МТ (исследование GO-FORWARD) [22]. В течение 5 лет стабильно сохранялся достигнутый в первые месяцы использования ГЛМ эффект, так что к концу наблюдения при дозе 50 мг один раз в 4 нед у 54% больных отмечено улучшение, соответствующее ACR50, и у 38% – ACR70 [22], у 89% наблюдался эффект по критериям EULAR и у 48% – ремиссия по DAS28-COЭ [23]. За 5 лет лечения улучшение функции по HAQ-DI на  $\geq 0,25$  балла зафиксировано у 70% больных, а на 0,5 балла – у 41,6%, что сопоставимо с популяционным уровнем функциональной способности [22]. На протяжении 5 лет у большинства больных отмечалось либо минимальное прогрессирование деструкции в суставах кистей и стоп, либо отсутствие прогрессирования (рис. 3). За 5 лет из-за неэффективности лечения из исследования выбыли только 5,6% больных. По данным R.J. Desai и соавт. [24], лечение ГЛМ приводит к наиболее высокому индексу QALY в расчете на одного больного (3,75), в то время как при применении ИНФ + МТ этот индекс составляет 3,57. Эти данные коррелируют с данными, полученными в РКИ уже в ранние сроки терапии ГЛМ: улучшение физического и ментального состояния по опроснику SF-36 было достоверно большим, чем в контрольной группе ( $p=0,032$ ) [25]. По данным, полученным в этих исследованиях, при применении ГЛМ достоверно снижалось время нетрудоспособности больных РА [26].

Возможность длительного лечения ГЛМ, помимо устойчивого выраженного эффекта, определяется и удобством его использования – введение один раз в месяц с применением автоинжектора, безболезненность подкожного введения

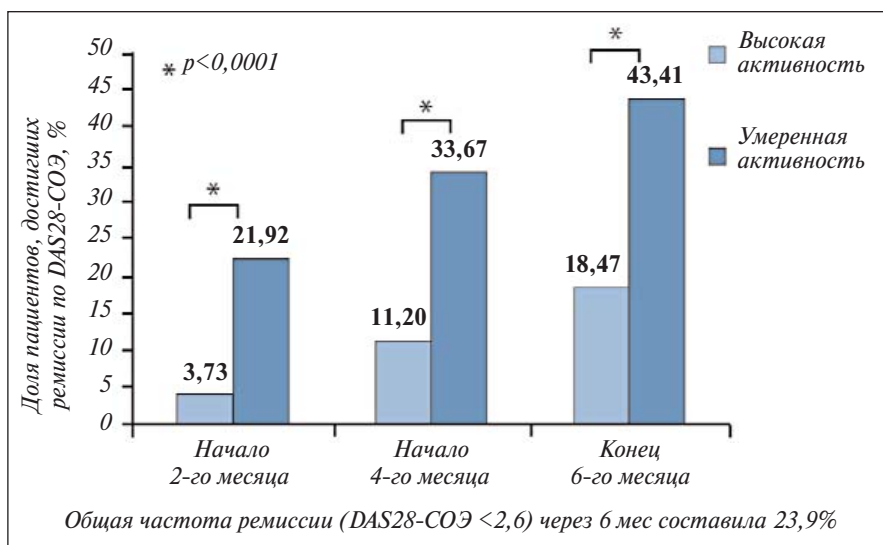


Рис. 2. Достижение ремиссии в зависимости от исходной активности РА

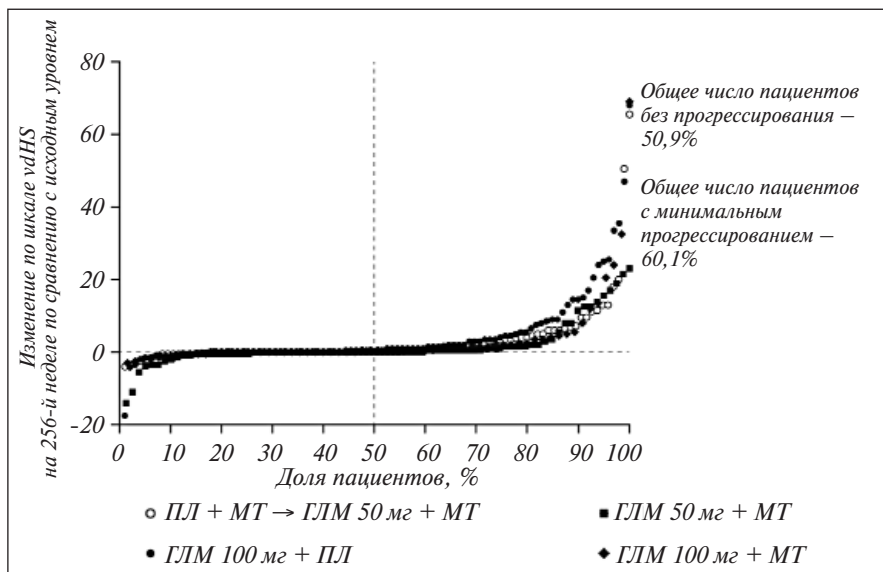


Рис. 3. Эффективность ГЛМ в подавлении рентгенологического прогрессирования на протяжении 5 лет лечения

(табл. 2) [27–30] благодаря наличию гистидинового буфера в растворе для инъекции. Введение гистидинового буфера не более болезненно, чем введение физиологического раствора ( $p=0,996$ ), в то время как введение цитратного буфера, используемого в растворе АДА, достоверно более болезненно, чем введение физиологического раствора ( $p=0,002$ ) [31]. Интересные данные, полученные в Национальном шведском регистре пациентов и рецептурных лекарственных препаратов [32].

Таблица 2. Непрямое сравнение частоты местных реакций, по данным европейских инструкций по применению ингибиторов ФНО $\alpha$  подкожно

ПЛ	ГЛМ	Частота местных реакций, %				ПЛ	ЦЗП
		ПЛ	АДА	ПЛ	ЭТЦ		
2,2	5,8	7,6	13,7	9,0	36,0	6,5	6,4

О Б З О Р Ы

Таблица 3. Исходные характеристики больных РА, получавших ингибиторы ФНОα в форме подкожных инъекций, вошедших в Национальный шведский регистр

Показатель	АДА (n=18 230)	ЭТЦ (n=1704)	ЦЗП (n=622)	ГЛМ (n=754)
Средний возраст, годы	48	52	53	50
Женский пол, %	56	68	67	58
Средний индекс коморбидности Чарльсона	0,5	0,9	1,1	0,7
Прием НПВП, %	72	69	66	73
Прием БПВП, %	73	81	88	79
Госпитализировано, %	18	21	18	16

**Примечание.** НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Изучена продолжительность терапии ревматических заболеваний (РА, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита) ингибиторами ФНОα с подкожным путем введения – АДА, цертолизумаба пэгола (ЦЗП), ЭТЦ и ГЛМ у 4903 больных, ранее не получавших ГИБП. Больные, леченные этими ГИБП, были сопоставимы по исходным данным (табл. 3). При проведении анализа 738 больных, получавших ГЛМ, сравнивали с сопоставимыми 738 больными, получавшими АДА: пропорция больных, постоянно получавших препарат в течение 3 лет, составила 39,5% против 31,1% ( $p=0,025$ ). Для сравнения выживаемости терапии ГЛМ по сравнению с терапией ЭТЦ также были созданы сопоставимые группы больных (по 754 пациента в каждой): 3-летний прием ГЛМ зафиксирован у достоверно большего числа больных (39,5%), чем в группе ЭТЦ (30,0%;  $p<0,01$ ). Сравнение 3-летней продолжительности лечения ГЛМ с таковой при назначении ЦЗП проведено в сопоставимых группах, включавших по 484 пациента: процент больных, принимавших ГЛМ, был достоверно выше (38,3%), чем процент принимавших ЦЗП (31,2%;  $p=0,55$ ; рис. 4).

Данные систематического обзора [17] основных РКИ, посвященных применению ГЛМ при РА, продемонстрировали отчетливую его эффективность в различных клинических ситуациях (предшествующая неэффективность МТ, различных ГИБП, ранний активный РА). По сравнению с монотерапией МТ комбинация ГЛМ + МТ в 2,67 раза увеличивает шанс достижения 50% улучшения (по критериям

ACR), в 5,12 раза – достижения ремиссии (по DAS). У пациентов, получавших ГЛМ, отмечено достоверно большее снижение балла HAQ ( $p<0,00001$ ) и в 1,8 раза чаще, чем в группе сравнения, наблюдалось минимально значимое уменьшение балла HAQ (0,22).

ГЛМ отличается хорошей переносимостью. Присоединение его к МТ не увеличивает риск развития нежелательных явлений (НЯ) или серьезных НЯ. А риск отмены терапии, в том числе и из-за НЯ, примерно в 2 раза меньше, чем при монотерапии МТ [17]. Так, не было различий в частоте НЯ между группами больных, получавших ГЛМ или плацебо (73% против 69%;  $p=0,44$ ), частоте серьезных НЯ (5,9% против 5,6%;  $p=0,85$ ), частоте инфекций (30% против 29,5%;  $p=0,8$ ), частоте реактивации туберкулеза (0,2% против 0%;  $p=0,5$ ), частоте легочных инфекций (7,1% против 7,3%;  $p=0,9$ ) и онкологических заболеваний (0,5% против 0,6%;  $p=0,8$ ).

Сводные данные о 3-летней безопасности приема ГЛМ при РА, псориатическом артрите и анкилозирующем спондилите свидетельствуют о хорошей переносимости препарата, причем в отдаленные сроки [33]. Отмечена низкая частота отмен из-за НЯ, а также развития туберкулеза (0,17%) и других оппортунистических инфекций (0,13%) при использовании зарегистрированной в Российской Федерации дозы (50 мг один раз в 4 нед). Кроме того, число тяжелых инфекций на 100 пациентов-лет было при применении ГЛМ ниже, чем при использовании плацебо + МТ – 3,03 и 5,31 соответственно, как и немеланомного рака кожи – 0,42 и 1,40 соответственно. У 18 из 2308 больных, длительно получавших ГЛМ, выявлены злокачественные новообразования, хотя частота их в расчете на 100 пациентов-лет была почти в 2 раза меньше ожидаемой – 0,76 против 1,46 [33]. Частота выявления лимфом за 3-летний период приема ГЛМ в расчете на 100 пациентов-лет составила 0,04 при ожидаемой частоте 1,71. Еще раз подчеркнем, что оценка риска развития злокачественных опухолей должна быть дополнена длительными проспективными исследованиями и данными национальных регистров.

При оценке безопасности ГЛМ за 5 лет лечения больных РА, по данным продленной фазы РКИ [22]:

- не выявлено дополнительных рисков долгосрочной терапии;
- не был увеличен риск злокачественных новообразований и лимфом;
- общая частота НЯ составила 93,1%, при этом наиболее частыми были инфекции (80,4%) и гастроинтестинальные нарушения (46,3%);

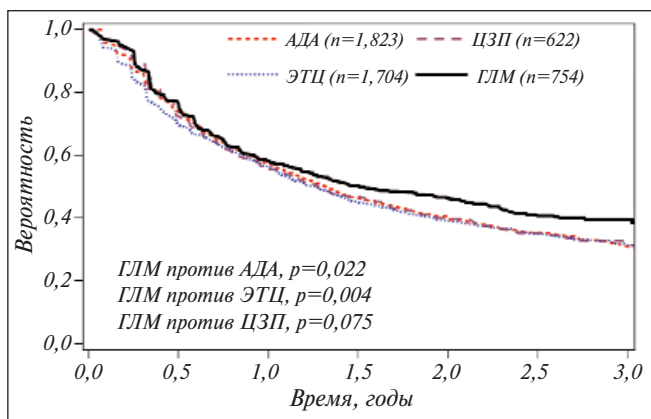


Рис. 4. Достоверно большая продолжительность лечения ГЛМ по сравнению с другими ингибиторами ФНОα с подкожным путем введения (АДА и ЭТЦ)

## О Б З О Р Ы

- серьезные НЯ отмечены у 39,6% пациентов;
- местные реакции на введение развились у 9,2% больных;
- частота образования антител к ГЛМ составила 7,5% (у 32 из 256 пациентов).

Частота серьезных инфекций (на 100 пациентов-лет) была наиболее высокой в первый год заболевания, так что пролонгирование терапии ГЛМ не повышает риск развития серьезных инфекций, которые, как известно, наиболее часто лимитируют применение ингибиторов ФНО. У 27 из 434 пациентов, получавших ГЛМ в течение 5 лет, были выявлены злокачественные опухоли. При использовании дозы препарата 50 мг один раз в 4 нед не отмечено развития лимфом, в 2 случаях лимфомы диагностированы на фоне применения 100 мг ГЛМ один раз в 4 нед, т. е. возможно увеличение риска возникновения лимфом при повышении дозы ГЛМ, хотя известно, что пациенты с РА имеют повышенный риск их развития [34], особенно при более тяжелом течении болезни [35, 36]. Влияние терапии ГИБП на увеличение риска малигнизации в связи с этим неясно, в то же время при анализе данных регистров [37] не обнаружено нарастания риска развития лимфом по мере увеличения продолжительности терапии ингибиторами ФНО, что справедливо и для ГЛМ [22].

ГЛМ является высокоэффективным препаратом у больных РА и характеризуется:

- быстрым развитием эффекта (в течение первого месяца терапии);
- стабильностью эффекта при длительном (5-летнем, по данным РКИ) применении;
- позитивным влиянием на симптомы РА, развитие деструкции суставов и функциональное состояние больных;
- удобством применения с минимальным количеством местных постинъекционных реакций;
- хорошей переносимостью в длительные сроки.

Таким образом, лечение ингибитором ФНОα ГЛМ в зарегистрированной дозе 50 мг подкожно один раз в 4 нед приводит к развитию эффекта у подавляющего большинства больных, независимо от вида неэффективной предшествующей терапии, дозы МТ (при сопутствующем приеме), числа ранее неэффективных БПВП и применения или не применения ГК. Для ГЛМ характерно длительное сохранение эффекта (до 5 лет) с подавлением прогрессирования деструкции, восстановлением функции и удовлетворительной переносимостью без дополнительного риска развития НЯ по мере пролонгирования терапии.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010 Apr;69(4):631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
- Олюнин ЮА. Целенаправленное лечение ревматоидного артрита: рекомендации международной комиссии (Treatment to target expert committee – Экспертная комиссия по целенаправленному лечению). Современная ревматология. 2010;4(3):7-9. [Olyunin YuA. Targeted treatment of rheumatoid arthritis: recommendations of the international Commission (Treatment-to-target expert committee – the Expert Committee focused on the treatment). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2010;4(3):7-9. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2010-612>
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar;73(3):492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
- Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477-94. [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-russian public organization «Association of rheumatologists of Russia» – 2014 (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):477-94. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-477-494>
- McInnes IB. Attitudes of rheumatologists to rapidly progressing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;6(Suppl 1):i89.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):964-75. doi: 10.1136/ard.2009.126532. Epub 2010 May 5.
- Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Иммунопатология ревматоидного артрита. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 19-46. [Aleksandrova EN, Nasonov EL. Immunopathology of rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 19-46.]
- Новиков АА, Александрова ЕН, Диатроптова МА, Насонов ЕЛ. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2010;48(2):71-82. [Novikov AA, Aleksandrova EN, Diatroptova MA, Nasonov EL. Role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2010;48(2):71-82. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1420>
- Shealy D, Cai A, Lacy A, et al. Characterization of golimumab (CNTO 148), a novel monoclonal antibody specific for human TNF. *Ann Rheum Dis.* 2007 Feb;66(2):151-7. Epub 2006 Aug 11.
- Vouglari PV. Emerging drugs for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2008 Mar;13(1):175-96. doi: 10.1517/14728214.13.1.175.
- Keystone E, Genovese M, Klareskog L, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO\_FORWARD Study. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):789-96. doi: 10.1136/ard.2008.099010. Epub 2008 Dec 9.
- Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, injected subcutaneous every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009 Aug;60(8):2272-83. doi: 10.1002/art.24638.
- Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor inhibitor (GO-AFTER study): A multicenter, randomised, double-blind, placebo controlled, phase III trial. *Lancet.* 2009 Jul 18;374(9685):210-21. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60506-7. Epub 2009 Jun 26.



14. Combe R, Dasgupta B, Louw I, et al. Efficacy and safety of Golimumab as add-on therapy to disease-modifying antirheumatic drugs: results of the GO-MORE study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1477-86. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203229. Epub 2013 Jun 5.
15. Emery P. Optimizing outcomes in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jul;51 Suppl 5:v22-30. doi: 10.1093/rheumatology/kes115.
16. Nam JL, Wintrop KL, van Vollenhoven RF, et al. Extended report: Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):976-86. doi: 10.1136/ard.2009.126573. Epub 2010 May 6.
17. Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2010 Jun;37(6):1096-104. doi: 10.3899/jrheum.091466. Epub 2010 May 1.
18. Kay J, Matteson EL, Daguja B, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study. *Arthritis Rheum*. 2008 Apr;58(4):964-75. doi: 10.1002/art.23383.
19. Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, Wong JB. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor a inhibitor failure in rheumatoid arthritis: a systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug;71(8):1303-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200490. Epub 2012 Jan 30.
20. Ellis L, Bolge S, Rice P. Golimumab utilization patterns and refill adherence in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Value in Health*. 2014;17:A49-A50
21. Tandon N, Bolce R, Naim A, et al. Satisfaction with and preference for Golimumab and its autoinjector among rheumatoid arthritis patients switched from adalimumab or etanercept. *Value in Health*. 2012;15:A45-A46.
22. Keystone EC, Genovese MC, Hall S, et al. Safety and Efficacy of Subcutaneous Golimumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy: Final 5-year Results of the GO-FORWARD Trial. *J Rheumatol*. 2016 Feb;43(2):298-306. doi: 10.3899/jrheum.150712. Epub 2015 Dec 15.
23. Keystone E, Genovese MC, Hall S, et al. Five-year safety and efficacy of golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with methotrexate: final study results of the phase 3, randomized placebo-controlled go-forward trial. *EULAR* 2013. Abstract AB0267.
24. Desai RJ, Rao J, Biddle AK. Cost-effectiveness analysis of Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Value in health*. 2012;15:A39.
25. Genovese MC, Han C, Keystone EC, et al. Effect of golimumab on patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis : results from the GO-FORWARD study. *J Rheumatol*. 2012 Jun;39(6):1185-91. doi: 10.3899/jrheum.111195. Epub 2012 Apr 15.
26. Buchanan J, Emery P, Keystone EC, et al. Golimumab significantly reduced time lost from work for patients with rheumatoid arthritis : pooled results from three phase 3 studies. *Value in Health*. 2009;12:A69
27. SIMPONI SPC EMA [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/000992/WC500052372.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000992/WC500052372.pdf)
28. CIMZIA SPC EMA [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001037/smops/Positive/human\\_smop\\_000905.jsp&mid=Wc0b01ac058001d127](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001037/smops/Positive/human_smop_000905.jsp&mid=Wc0b01ac058001d127)
29. HUMIRA® SPC EMA [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human\\_med\\_000822.jsp&mid=Wc0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human_med_000822.jsp&mid=Wc0b01ac058001d124)
30. Enbrel® SPC EMA [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000262/human\\_med\\_000764.jsp&mid=Wc0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000262/human_med_000764.jsp&mid=Wc0b01ac058001d124)
31. Laursen T, Hansen B, Fisker S. Pain perception after subcutaneous injections of media containing different buffers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006 Feb;98(2):218-21.
32. Svedbom A, Dalen J, Lyu R, et al. Treatment Persistence Among Patients with Rheumatoid Disease (RD) Newly Treated with Subcutaneous TNF-Alpha Blockers. *Ann Rheum Dis*. 2015;74 (Suppl 2): 330 (THU0370 EULAR 2015)
33. Kay J, Fleischmann R, Keystone E, et al. Golimumab 3-year safety update: An analysis of pooled data from the long term extensions of randomized, double-blind, placebo-controlled studies in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2013;71 (Suppl 3): 515-16 (SAT 0133 EULAR 2013)
34. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. Meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R45. doi: 10.1186/ar2404. Epub 2008 Apr 23.
35. Bacclund E, Ekblom A, Sparen P, et al. Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. *BMJ*. 1998 Jul 18;317(7152):180-1.
36. Bacclund E, Iliadou A, Ascling J, et al. Association of chronic inflammation? Not its treatment? With increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Mar;54(3):692-701.
37. Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum*. 2009 Nov;60(11):3180-9. doi: 10.1002/art.24941.

Статья подготовлена при информационной поддержке компании ООО «МСД Фармасьютикалс». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

# Мелоксикам в ревматологической практике: история применения в терапии боли

Алексеева Л.И., Коваленко П.С.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия  
115522, Москва, Каширское шоссе 34А

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются для лечения болевого синдрома при острых и хронических заболеваниях разного генеза, сопровождающихся болью и воспалением. Однако использование НПВП отчасти ограничивается вызываемыми ими нежелательными реакциями (НР), поэтому в последние годы большое внимание уделяется проблеме безопасности НПВП и разработке рекомендаций по их использованию. Терапия НПВП требует от врача знания не только механизма их действия, но и возможных НР, а также факторов их риска и путей коррекции. Подчеркивается, что НПВП следует назначать с учетом возможного риска осложнений со стороны различных органов и тканей. В обзоре рассматриваются проблемы желудочно-кишечной, почечной и кардиобезопасности НПВП, в частности такого широко применяемого препарата, как мелоксикам. Мелоксикам не уступает по эффективности неселективным НПВП, а благодаря преимущественному ингибированию циклооксигеназы 2 обладает еще и лучшим профилем безопасности: при его приеме реже встречаются желудочно-кишечные осложнения и отмечается невысокий риск сердечно-сосудистых нарушений, представленный главным образом сосудистым компонентом, что делает возможным осторожное использование его у больных с наличием сердечно-сосудистого риска. Результаты многочисленных исследований показывают, что мелоксикам обладает хорошим соотношением эффективности и безопасности, заметным анальгетическим и противовоспалительным эффектом, что делает его препаратом выбора при лечении широкого круга ревматических болезней, острых и хронических заболеваний суставов и позвоночника. Отмечено, что необходимы дальнейшие клинические исследования безопасности мелоксикама для уточнения отдельных механизмов его кардиотоксичности.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты; терапия боли и воспаления; безопасность; осложнения; мелоксикам.

**Контакты:** Людмила Ивановна Алексеева; [alekseeva@irramn.ru](mailto:alekseeva@irramn.ru)

**Для ссылки:** Алексеева ЛИ, Коваленко ПС. Мелоксикам в ревматологической практике: история применения в терапии боли. Современная ревматология. 2016;10(2):50–55.

## *Meloxicam in rheumatology practice: The history of its use in the therapy of pain*

*Alekseeva L.I., Kovalenko P.S.*

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used to treat pain syndrome in acute and chronic diseases of various genesis, which are accompanied by pain and inflammation. However, the use of NSAIDs is partially limited by their adverse reactions (ARs), so great attention has been recently given to the safety of NSAIDs and to the elaboration of guidelines for their administration. Therapy with NSAIDs requires that a physician should be aware of not only the mechanism of their action, but also the possible ARs, as well as their risk factors and ways of correction. It is emphasized that NSAIDs should be prescribed in terms of the possible risk of complications in different organs and tissues. The review considers the gastrointestinal, renal, and cardiac safety of NSAIDs, such as the extensively used drug meloxicam in particular. Meloxicam is as effective as nonselective NSAIDs, but due to the primary inhibition of cyclooxygenase-2, it has also a better safety profile: when it is used, there are rare gastrointestinal complications and a low cardiovascular risk that is chiefly represented by a vascular component, which makes possible to use it with caution in patients at cardiovascular risk. The results of numerous investigations show that meloxicam has a good efficacy/safety ratio and noticeable analgesic and anti-inflammatory effects, which makes it the drug of choice for the treatment of a wide range of rheumatic diseases and acute and chronic diseases of the joint and spinal column. It is pointed out that there is a need for further clinical trials of the safety of meloxicam to specify individual mechanisms of its cardiotoxicity.

**Keywords:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs; therapy for pain and inflammation; safety; complications; meloxicam.

**Contact:** Lyudmila Ivanovna Alekseeva; [alekseeva@irramn.ru](mailto:alekseeva@irramn.ru)

**For reference:** Alekseeva LI, Kovalenko PS. Meloxicam in rheumatology practice: The history of its use in the therapy of pain. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):50–55.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-50-55>

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются для лечения болевого синдрома при большом круге заболеваний, в том числе острых и хронических, самого разного генеза (зубная боль, боль при поражении суставов, позвоночника, головная боль, по-

слеоперационная боль и т. д.). НПВП незаменимы при заболеваниях костно-мышечной системы, сопровождающихся воспалением и болью: при ревматоидном артрите (РА), остеоартрозе (ОА), спондилоартрите (СпА), боли в спине и др. Однако использование НПВП отчасти ограничивается

вызываемыми ими нежелательными реакциями (НР), поэтому в последние годы основное внимание привлечено к проблеме безопасности НПВП и разработке рекомендаций по их использованию.

В европейских и американских рекомендациях по лечению РА НПВП рассматриваются как симптоматическое средство при боли и воспалении. Однако относительно недавно стало известно, что хроническое воспаление при РА является важным фактором риска развития атеросклероза и сердечной недостаточности и повышает риск сердечно-сосудистых катастроф и смертности от них [1, 2]. Поэтому терапия НПВП требует от врача знания не только механизма их действия, но и возможных НР, а также факторов их риска и путей коррекции.

В европейских и американских рекомендациях, касающихся терапии ОА, подчеркивается, что НПВП следует назначать с учетом возможного риска осложнений со стороны различных органов и тканей. Известно несколько десятков НПВП, близких по химическим и фармакологическим свойствам. НПВП – слабые органические кислоты, хорошо адсорбируются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), практически полностью связываются с альбумином, продолжительность их полужизни колеблется в широких пределах. Само название «нестероидные противовоспалительные препараты» подразумевает наличие у них противовоспалительного эффекта, который ассоциируется в первую очередь с подавлением активности циклооксигеназы (ЦОГ) – основного фермента метаболизма арахидоновой кислоты на пути превращения ее в простагландин (ПГ), простаглицлин и тромбосан (Тх). Открытие двух изоформ ЦОГ (ЦОГ1 и ЦОГ2), играющих разную роль в регуляции синтеза ПГ, привело к новому пониманию механизма действия НПВП. ЦОГ1 присутствует в большинстве тканей, регулирует физиологические эффекты ПГ и относится к «конститутивным» ферментам. ЦОГ2 в норме не обнаруживается в большинстве тканей, но экспрессируется преимущественно в местах тканевого повреждения. Показано, что противовоспалительная активность НПВП связана с ингибированием ЦОГ2. Возможно, данный феномен оказывает влияние и на центральные механизмы формирования боли (центральную сенситизацию), поскольку в этом случае тоже имеется гиперпродукция ПГ [3].

Большинство НПВП оказывают ингибирующее действие и на ЦОГ1, чем и объясняется, по-видимому, природа основных НР этих препаратов в отношении ЖКТ, почек, сердечно-сосудистой системы (развитие артериальной гипертензии, отеков, нарушение агрегации тромбоцитов).

Безопасность в отношении ЖКТ является серьезной проблемой при применении НПВП. НПВП-гастропатия – связанное с НПВП повреждение слизистой оболочки, сопровождающееся развитием эрозий, язв и угрожающих жизни осложнений (кровотечение, перфорация язв и др.). Язвенное поражение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки встречается приблизительно у 20% больных, принимающих НПВП, а у 40% из них развиваются серьезные осложнения, которые более чем у 60% больных не проявляются клинически, а у 50% отсутствует корреляция между повреждением слизистой оболочки ЖКТ, определяемым эндоскопически, и клиническими симптомами поражения [4].

В 90-х гг. прошлого столетия была создана группа НПВП, которые в терапевтических дозах преимущественно

(мелоксикам, нимесулид, ацеклофенак) или селективно (коксибы) подавляют экспрессию ЦОГ2. Сравнительные исследования с традиционными, неселективными НПВП (н-НПВП) подтвердили, что эти препараты обладают равным с н-НПВП анальгетическим эффектом и меньшей токсичностью в отношении ЖКТ [5].

Хорошо известный полуселективный ингибитор ЦОГ2 мелоксикам<sup>1</sup> появился в середине 90-х гг. прошлого века, за это время более чем в 200 исследованиях доказана его эффективность при многих воспалительных и дегенеративных заболеваниях суставов и позвоночника: РА, СпА, ОА, дорсалгиях. Эти исследования показали, что мелоксикам не уступает по эффективности н-НПВП, а благодаря преимущественному ингибированию ЦОГ2 обладает еще и лучшим профилем безопасности, в частности при его приеме реже встречаются ЖКТ-осложнения [6–9].

В крупномасштабном многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании эффективности и безопасности мелоксикама (MELISSA) участвовали более 9000 пациентов с ОА, половина из которых получала в течение 28 дней мелоксикам 7,5 мг/сут, другая половина – диклофенак 100 мг/сут [10]. Клиническая эффективность обоих препаратов была сходной, но частота любых НР со стороны ЖКТ в группе мелоксикама оказалась в 1,5 раза ниже, а госпитализаций в связи с серьезными ЖКТ-осложнениями – в 3,6 раза ниже.

В другом аналогичном по дизайну исследовании SELECT [11] оценивали эффективность и безопасность мелоксикама и пироксикама при ОА. В этом исследовании участвовали более 8500 пациентов. Дизайн исследования был такой же, как в исследовании MELISSA: на протяжении 28 дней пациенты одной группы получали мелоксикам 7,5 мг/сут, а пациенты второй группы – пироксикам 20 мг/сут. Было показано, что в отношении болевого синдрома эффективность препаратов была сопоставимой, однако частота НР со стороны ЖКТ при приеме мелоксикама составила 10%, в то время как при приеме пироксикама – 15%. Кроме того, частота серьезных НР (тяжелые поражения ЖКТ) на фоне лечения пироксикамом была в 2,3 раза выше.

Эффективность мелоксикама была подтверждена при РА, СпА и боли в спине.

Оценка безопасности мелоксикама при основных ревматических заболеваниях, представлена в метаанализе, проведенном P. Schoenfeld [12]. Этот метаанализ включал данные 10 исследований, в которых было установлено, что мелоксикам имел ряд преимуществ перед н-НПВП (диклофенак, пироксикам и напроксен): меньшее число осложнений со стороны ЖКТ (снижение риска на 36%); меньшая частота отмен препарата из-за осложнений со стороны ЖКТ (снижение риска на 41%) и меньшая частота развития диспепсии (снижение риска на 27%).

В другом метаанализе, в котором оценивались эффективность и безопасность мелоксикама при терапии болевого синдрома, вызванного ОА и РА [13], также отмечена его равная эффективность с н-НПВП, при этом на фоне приема мелоксикама частота осложнений со стороны ЖКТ оказалась почти на 70% ниже, а клинически значимые ЖКТ-события (перфорации и язвы желудка, кровотечения) наблюдались в 2 раза реже.

<sup>1</sup>Оригинальный препарат – Мовалис®, ООО «Берингер Ингельхайм», Германия.

О Б З О Р Ы

В последнее время большое внимание уделяется проблемам кардиобезопасности НПВП, хотя механизмы развития этих эффектов остаются во многом неясными. Роль ПГ в гомеостазе сложна и многогранна и включает в себя взаимодействия многих тканей и протаноидов. Эндотелиальные клетки продуцируют ПГ<sub>2</sub>, который обладает антиагрегационными и вазодилатирующими свойствами. ЦОГ2 находится в эндотелиальных клетках, и ей принадлежит главная роль в локальном превращении арахидоновой кислоты в ПГН<sub>2</sub>. В то же время через ЦОГ1 опосредуется синтез тромбоцитами ТхА<sub>2</sub>, индуктора адгезии и агрегации тромбоцитов. В норме эти процессы сбалансированы, однако нарушение этого равновесия приводит к изменению гомеостаза, поэтому обсуждаются вопросы степени или выраженности ЦОГ-селективности, которая может отчасти объяснить разный риск кардиотоксичности у разных НПВП. Далее стало понятно, что и н-НПВП тоже вызывают НР со стороны сердечно-сосудистой системы. Позднее было установлено, что при сочетанном назначении НПВП с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (АСК) происходит уменьшение риска кардиотоксичности [14].

В 2013 г. Американское агентство по контролю за продуктами питания и лекарствами (The US Food and Drug Administration, FDA) рекомендовало добавить в инструкцию по применению НПВП предупреждение о риске сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [15]. В 2015 г. FDA инициировало создание новых правил применения НПВП с акцентом на НР со стороны сердечно-сосудистой системы, причем в этих правилах указано, что риск увеличивается не только при длительном их применении, но и в первые дни приема, поэтому необходим мониторинг состояния пациента с первых дней назначения НПВП [16]. В 2013 г. Комитет по лекарственным средствам для человека (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, ЕМЕА) заключил, что коксибы [17] противопоказаны пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) или перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) и должны использоваться с осторожностью у пациентов с факторами риска ИБС [18].

В то же время результаты многих эпидемиологических исследований свидетельствовали о том, что риск ССО различается у разных НПВП [19] и его нельзя объяснить только селективностью в отношении ЦОГ2, скорее имеют место некоторые иные фармакологические или фармакокинетические механизмы, нуждающиеся в дальнейшем изучении. Например, в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) показано, что кардиоваскулярный риск диклофенака равен таковому при лечении селективными ингибиторами ЦОГ2, а напроксен, по-видимому, не обладает влиянием на сердечно-сосудистую систему [19].

Дальнейшие плацебоконтролируемые исследования тоже показали, что прием коксибов ассоциировался с повышенным риском артериальных тромбозов [20, 21]. Вскоре после появления результатов этих исследований вышел метаанализ, включавший исследования применения коксибов по сравнению с плацебо (ПЛ) или н-НПВП. Этот метаанализ показал, что некоторые н-НПВП тоже способны вызывать такие НР, как артериальные тромбозы [22]. Подобные результаты были получены и в нерандомизированных наблюдательных исследованиях НПВП [23, 24].

Основывая выбор препарата на оценке риска и пользы у конкретного больного, можно минимизировать или предупредить развитие НР при лечении НПВП.

По данным многих исследований, мелоксикам обладает относительно лучшим общим профилем безопасности по сравнению с другими НПВП [25, 26]. В недавнем обзоре [27], включающем 19 исследований, оценен риск ССО и поражения почек на фоне приема мелоксикама по сравнению с ПЛ или другими НПВП (рофекоксиб, целекоксиб, диклофенак, этодолак, ибупрофен, напроксен и индометацин). В результате показано, что прием мелоксикама и напроксена более 90 дней не ассоциировался с повышением риска кардиальных осложнений, в то время как прием диклофенака увеличивал такой риск (табл. 1). Применение мелоксикама (отношение шансов – ОШ 0,58; 95% доверительный интервал – ДИ 0,43–0,79), ибупрофена (ОШ 0,46; 95% ДИ 0,11–1,95), напроксена (ОШ 0,99; 95% ДИ 0,66–1,48) и диклофенака (ОШ 0,76; 95% ДИ 0,59–0,98) не приводило к повышению риска летальных исходов.

Таблица 1. *Повышенный риск ССО и поражения почек, ассоциированный с приемом НПВП, по данным 19 исследований (ОШ; 95% ДИ); адаптировано из [27]*

Препарат сравнения	РКИ и когортные исследования		Исследования «случай-контроль»		Повышенный риск			
	число исследований	число пациентов (случаев/в целом)	число исследований	число пациентов (случай/контроль)	кардиальный	сосудистый	почечный	совокупный
Мелоксикам	9	261/123,009	10	928/8,746	1,13 (0,98–1,32) n=5	1,35 (1,18–1,55) n=7	0,99 (0,72–1,35) n=7	1,14 (1,04–1,25) n=19
Целекоксиб	5	549/112,701	5	657/5,680	1,33 (1,00–1,77) n=2	1,20 (1,01–1,43) n=4	1,31 (1,12–1,52) n=4	1,27 (1,14–1,41) n=10
Ибупрофен	2	89/17,816	8	2,634/23,102	1,03 (0,95–1,11) n=2	1,50 (1,36–1,65) n=5	1,00 (0,93–1,08) n=3	1,10 (1,05–1,15) n=10
Напроксен	2	63/15,452	12	1,766/22,267	1,10 (0,98–1,23) n=4	1,68 (1,44–1,97) n=5	1,13 (1,04–1,22) n=5	1,18 (1,11–1,25) n=14
Диклофенак	6	37/6,892	11	4,134/19,842	1,34 (1,24–1,44) n=5	1,67 (1,56–1,78) n=6	1,42 (1,24–1,61) n=6	1,47 (1,40–1,53) n=17

*Примечание.* Здесь и в табл. 2: n – число публикаций, удовлетворяющих критериям включения в анализ и использованных для расчета ОШ.

ОБЗОРЫ

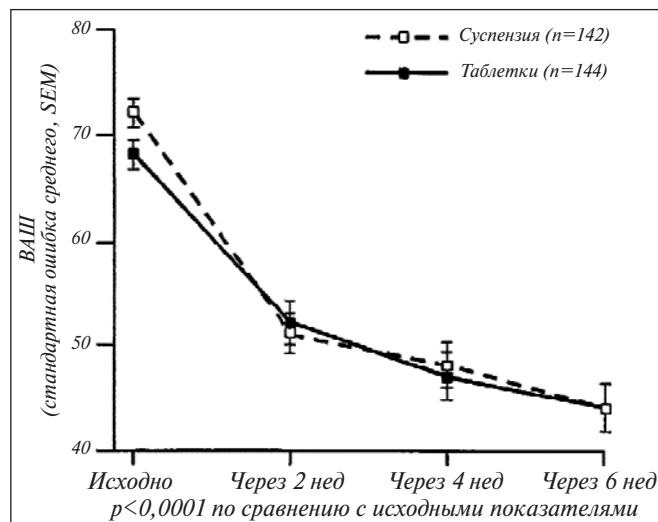
Оценка влияния дозы препарата выявила, что прием мелоксикама как в низких, так и в высоких дозах не ассоциировался с повышением ССО и риска поражения почек (табл. 2). Совокупный риск ССО ибупрофена и напроксена оставался неизменным на фоне приема низких доз этих препаратов, но существенно повышался при применении высоких доз. Риск при приеме диклофенака возрастал при увеличении дозы препарата.

При анализе влияния типа препарата сравнения на риск развития ССО оказалось, что выбор в качестве препарата сравнения ПЛ или других НПВП оказывал значительное влияние на расчет ССО и риск развития осложнений со стороны почек (см. табл. 2). Для мелоксикама величина ОШ не повышалась в исследованиях с использованием как ПЛ, так и других НПВП в качестве препаратов сравнения.

Тем не менее прием мелоксикама в течение 90 дней и более сопровождался некоторыми совокупными сердечно-сосудистыми и почечными рисками [28]. Однако в настоящем обзоре впервые показано, что прием мелоксикама ассоциируется главным образом с сосудистым риском при отсутствии значимого влияния на функцию сердца и почек.

Прием низких доз АСК позволяет снизить сосудистый риск некоторых НПВП [29], при этом частота ИМ и инсульта у пациентов, принимающих НПВП, уменьшается приблизительно на четверть [30]. Однако некоторые НПВП (ибупрофен, индометацин, напроксен), замещая АСК на рецепторах тромбоцитов, уменьшают ее кардиопротективные свойства. Такое взаимодействие не свойственно мелоксикаму [31].

В приведенном систематическом обзоре подчеркиваются не только выраженная гетерогенность сердечно-сосудистого и почечного риска при использовании разных НПВП, но и различия НР в отношении разных органов. Так, прием напроксена ассоциируется с повышением сосудистого и почечного риска, но при этом препарат не обладает значительным кардиотоксическим эффектом [32], в то же время рофекоксиб оказывает негативное действие на сердечно-сосудистую систему и функцию почек. Прием мелоксикама не сопровождается кардиальным и почечным риском, что может быть обусловлено его ограниченным рас-



Уменьшение боли при приеме мелоксикама в форме супензии и таблеток

Таблица 2. Влияние дозы препарата, характера заболевания, приема АСК и типа препарата сравнения (платцебо или другой НПВС) на соотношение совокупных рисков (ОШ\* с 95% ДИ)

Препарат	Доза*		Заболевание		Прием АСК		Тип препарата сравнения	
	низкая	высокая	коррекция	без коррекции	коррекция	без коррекции	не принимали <sup>б</sup>	другие НПВП <sup>с</sup>
Мелоксикам	1,15 (0,98–1,35) n=4	1,11 (0,98–1,25) n=6	0,94 (0,81–1,08) n=4	1,34 (1,18–1,52) n=7	1,16 (1,05–1,27) n=8	1,19 (0,70–2,05) n=6	0,99 (0,87–1,13) n=7	0,99 (0,61–1,62) n=5
Рофекоксиб	1,63 (1,33–2,00) n=2	6,63 (4,10–10,72) n=2	1,37 (1,18–1,60) n=1	1,46 (1,26–1,70) n=2	1,82 (1,49–2,22) n=3	1,41 (1,25–1,58) n=2	1,52 (1,35–1,72) n=3	1,50 (1,27–1,76) n=2
Целекоксиб	1,34 (1,08–1,67) n=2	1,86 (1,27–2,73) n=3	1,23 (1,03–1,47) n=1	1,24 (1,06–1,45) n=4	1,26 (1,13–1,41) n=5	1,52 (1,09–2,12) n=3	1,31 (1,14–1,50) n=3	1,67 (1,26–2,21) n=3
Ибупрофен	1,03 (0,92–1,17) n=2	1,72 (1,14–2,61) n=2	0,98 (0,92–1,03) n=4	1,41 (1,30–1,54) n=4	1,08 (1,03–1,13) n=7	1,34 (0,94–1,91) n=3	0,98 (0,93–1,04) n=6	1,69 (1,35–2,11) n=1
Напроксен	0,90 (0,88–0,93) n=3	1,44 (1,07–1,93) n=4	1,09 (1,02–1,17) n=4	1,35 (1,18–1,54) n=5	1,18 (1,11–1,25) n=8	1,40 (0,89–2,20) n=3	1,11 (1,04–1,18) n=7	1,30 (1,00–1,69) n=1
Диклофенак	1,17 (1,08–1,26) n=3	1,8 (1,56–2,16) n=5	1,21 (1,13–1,30) n=4	1,56 (1,47–1,66) n=7	1,46 (1,40–1,53) n=7	2,09 (1,69–2,58) n=4	1,29 (1,21–1,38) n=6	1,07 (0,75–1,52) n=3
Этодолак	Нет данных n=0	Нет данных n=0	1,07 (0,95–1,21) n=1	1,57 (0,76–3,25) n=1	1,07 (0,95–1,21) n=1	Нет данных n=0	1,08 (0,96–1,21) n=2	Нет данных n=0
Индометацин	1,28 (1,14–1,44) n=2	1,27 (1,13–1,43) n=2	1,36 (1,15–1,60) n=1	1,54 (1,32–1,81) n=3	1,33 (1,17–1,51) n=3	0,38 (0,04–3,32) n=1	1,37 (1,17–1,60) n=2	2,15 (1,66–2,78) n=1

Примечание. \* – мелоксикам 7,5 мг против 15 мг; рофекоксиб <25 мг против >25 мг; целекоксиб 200 мг против 400 мг; ибупрофен ≤1200 мг против 1200–2400 мг; напроксен 750 мг против ≥1000 мг; диклофенак 1 мг против 150–300 мг; индометацин 75 мг против 100–200 мг; <sup>б</sup> – все исследования «случай-контроль»; <sup>с</sup> – все РКИ и когортные исследования.

пределением в почках, продемонстрированным в экспериментах на животных [33].

Недавно показано, что мелоксикам способствует восстановлению активности миокардиальных ферментов после воздействия доксорубина у мышей [34]. Это свидетельствует об отсутствии у мелоксикама повышенного кардиального риска.

Оценка кардиотоксичности НПВП чрезвычайно трудна, поскольку на нее могут влиять как клиническая характеристика пациента, так и самой болезни (спектр заболеваний необычайно широк — от различных артритов до онкологических процессов). Так, существуют доказательства повышения кардиоваскулярной смертности у пациентов с РА, более чем у половины больных ОА наблюдается артериальная гипертензия, поэтому даже самые небольшие изменения в простагландиновом каскаде могут усилить уже имеющийся кардиоваскулярный риск.

Таким образом, прием мелоксикама ассоциируется с небольшим риском со стороны сердечно-сосудистой системы, представленным главным образом сосудистым компонентом, что делает возможным осторожное использование его у больных с наличием кардиоваскулярного риска [35]. Вместе с тем необходимы дальнейшие клинические исследования безопасности мелоксикама для уточнения отдельных механизмов его кардиотоксичности.

В настоящее время мелоксикам представлен в нескольких формах: таблетированная, суспензия, внутримышечная. При приеме внутрь мелоксикам характеризуется хорошей абсорбцией из ЖКТ, биодоступность достигает 90%. Максимальная концентрация в плазме крови после приема 15 мг мелоксикама достигается через 5–6 ч, средний период полувыведения составляет 13–25 ч. Мелоксикам легко проникает в синовиальную жидкость, где его концентрация достигает 40–50% от уровня в плазме уже через 1 ч после однократного перорального приема. При внутримышечном введении максимальная концентрация мелоксикама в плазме наблюдается уже через 1,5 ч, и как минимум в течение 5–6 ч его концентрация остается стабильной. Наличие инъекционной формы препарата позволяет использовать принцип ступенчатой терапии при различных болевых синдромах в ревматологии и неврологии. В первые

3 дня осуществляется внутримышечное введение мелоксикама, затем 10–20 дней — прием per os. Исследования, проведенные в России, подтвердили эффективность ступенчатой терапии при ОА, боли в спине, в том числе связанной с ОА и остеопорозом [36–38].

Полагают, что некоторые НПВП препятствуют развитию так называемой болевой памяти и их длительный прием (не менее 3 нед) при остром болевом синдроме предотвращает дальнейшие обострения болевого синдрома, что было успешно подтверждено на примере мелоксикама [39].

Менее известная в России форма мелоксикама — суспензия — оценивалась в сравнении с таблетированной формой мелоксикама и ПЛ при ОА коленных и тазобедренных суставов в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 286 пациентов [40]. Результаты исследования показали равную эффективность и переносимость обеих форм препарата (см. рисунок). Эффективность терапии была оценена как «хорошая» или «удовлетворительная» у 76% пациентов, принимавших суспензию, и у 74% пациентов, принимавших таблетки. Переносимость была оценена как «хорошая»/«удовлетворительная» у подавляющего числа больных (89% при приеме суспензии и 90% — таблеток).

Некоторые преимущества суспензии заключаются, во-первых, в более быстрой абсорбции, благодаря чему обезболивающий эффект наступает уже через 30 мин, а во-вторых, в удобстве глотания при наличии такой проблемы, а также у пожилых пациентов и детей (применяется начиная с 2 лет). Эта форма НПВП используется у детей с ювенильным РА для быстрого купирования болевого синдрома [41].

Мелоксикам зарегистрирован практически во всех развитых странах мира, его принимают более 30 млн пациентов. В нашей стране мелоксикам используется уже более 10 лет и зарекомендовал себя как эффективный и безопасный препарат. Результаты многочисленных исследований показывают, что мелоксикам обладает хорошим соотношением эффективности и безопасности, заметным анальгетическим и противовоспалительным эффектом, что делает его препаратом выбора при лечении широкого круга ревматических болезней, острых и хронических заболеваний суставов и позвоночника.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003 Mar 11;107(9):1303-7.
- Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham heart study. *Circulation*. 2003 Mar 25;107(11):1486-91.
- Яхно НН, Кукушкин МЛ, редакторы. Боль (практическое руководство для врачей). Москва: ПАМН; 2012. 512 с. [Yakhno NN, Kukushkin ML, editors. *Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei)* [Pain 9 practical guide for physicians]. Moscow: RAMS; 2012. 512 p.]
- Peura DA. Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal symptoms and ulcer complications. *Am J Med*. 2004 Sep 6;117 Suppl 5A:63S-71S.
- Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 Aug 21-27;364(9435):665-74.
- DelTacca M, Colucci R, Fornati M, Blandizzi C. Efficacy and tolerability of Meloxicam: nonsteroidal antiinflammatory drug - selective inhibitor of a cyclo-oxygenase-2. *Clin Drug Invest*. 2002;22(12):799-818.
- Bosch H, Sigmund R, Hettich M. Efficacy and tolerability of intramuscular and oral meloxicam in patients with acute lumbago: a comparison with intramuscular and oral piroxicam. *Curr Med Res Opin*. 1997;14(1):29-38.
- Furst D., Kolba K., Fleischmann R. et al. Dose response and safety study of meloxicam up to 22.5 mg daily in rheumatoid arthritis: a 12 week multicenter, double blind, dose response study versus placebo and diclofenac. *J Rheumatol*. 2002 Mar;29(3):436-46.
- Dougados M, Gueguen A, Nakache J, et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of a clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Mar;38(3):235-44.
- Kawkey C, Kahan A, Steinbruck K, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol*. 1998 Sep;37(9):937-45.
- Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2

## ОБЗОРЫ

- inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. *Br J Rheumatol*. 1998 Sep;37(9):946-51.
12. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Am J Med*. 1999 Dec 13;107(6A):48S-54S.
13. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008 Apr;12(11):1-278, iii.
14. Patrignani P, Tacconelli S, Bruno A, et al. Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011 Sep;4(5):605-21. doi: 10.1586/ecp.11.36.
15. US Food and Drug Administration. Analysis and recommendations for agency action regarding non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/>
16. US Food and Drug Administration. FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm451800.htm>
17. European Medicines Agency. Press release: European Medicines Agency review concludes positive benefit-risk balance for non-selective NSAIDs. 24/10/2006. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2009/12/WC500017362.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/12/WC500017362.pdf)
18. European Medicines Agency. Press release: European Medicines Agency concludes action on COX-2 inhibitors. 27/06/2005. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2010/01/WC500059088.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/01/WC500059088.pdf)
19. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006 Oct 4;296(13):1633-44. Epub 2006 Sep 12.
20. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*. 2005 Mar 17;352(11):1092-102. Epub 2005 Feb 15.
21. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*. 2005 Mar 17;352(11):1071-80. Epub 2005 Feb 15.
22. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006 Jun 3;332(7553):1302-8.
23. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011 Sep;8(9):e1001098. doi: 10.1371/journal.pmed.1001098. Epub 2011 Sep 27.
24. Garcia Rodriguez LA, Tacconelli S, Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 11;52(20):1628-36. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.041.
25. Jick SS. The risk of gastrointestinal bleed, myocardial infarction, and newly diagnosed hypertension in users of meloxicam, diclofenac, naproxen, and piroxicam. *Pharmacotherapy*. 2000 Jul;20(7):741-4.
26. Singh G, Lanes S, Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med*. 2004 Jul 15;117(2):100-6.
27. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology*. 2015 Feb;23(1):1-16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9. Epub 2014 Dec 17.
28. Salvo F, Antoniazzi S, Duong M, et al. Cardiovascular events associated with the long-term use of NSAIDs: a review of randomized controlled trials and observational studies. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 May;13(5):573-85. doi: 10.1517/14740338.2014.907792. Epub 2014 Apr 3.
29. Scheiman JM, Hindley CE. Strategies to optimize treatment with NSAIDs in patients at risk for gastrointestinal and cardiovascular adverse events. *Clin Ther*. 2010 Apr;32(4):667-77. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.04.009.
30. Patrignani P, Tacconelli S, Bruno A, et al. Managing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011 Sep;4(5):605-21. doi: 10.1586/ecp.11.36.
31. Van Ryn J, Kink-Eiband M, Kuritsch I, et al. Meloxicam does not affect the antiplatelet effect of aspirin in healthy male and female volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2004 Jul;44(7):777-84.
32. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.
33. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf*. 2009 Nov;8(6):669-81. doi: 10.1517/14740330903311023.
34. Hassan MH, El-Beshbishy HA, Aly H, et al. Modulatory effects of meloxicam on cardiotoxicity and antitumor activity of doxorubicin in mice. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014 Sep;74(3):559-69. doi: 10.1007/s00280-014-2544-3. Epub 2014 Jul 23.
35. Perry LA, Mosler C, Atkins A. Cardiovascular Risk Associated With NSAIDs and COX-2 Inhibitors. *US Pharmacist*. 2014;39(3):35-8.
36. Combe B, Velicitat P, Garson N, et al. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Inflamm Res*. 2001 Mar;50 Suppl 1:S10-6.
37. Цветкова ЕС, Панасюк ЕЮ, Рубцов ОВ. Новые возможности применения мовалис при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2003;41(4):68-70. [Tsvetkova ES, Panasyuk EYu, Rubtsov OV. New possibilities of movalis administration in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(4):68-70. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2003-1337>
38. Алексеева ЛИ, Кашеvarова НГ, Торопцова НВ, Никитинская ОА. Современная терапия боли в нижней части спины у больных, страдающих остеоартрозом и остеопорозом. *Consilium Medicum*. 2007;9(8):121-4. [Alekseeva LI, Kashevarova NG, Toroptsova NV, Nikitinskaya OA. Modern therapy of pain in the lower back in patients with osteoarthritis and osteoporosis. *Consilium Medicum*. 2007;9(8):121-4. (In Russ.)].
39. Алексеев ВВ, Алексеев АВ. Боль в спине при остеоартрозе: ранние и отдаленные результаты лечения мелоксикамом. *Consilium medicum*. 2007;9(2):28-32. [Alekseev VV, Alekseev AV. Back pain in osteoarthritis: early and late results of treatment with meloxicam. *Consilium medicum*. 2007;9(2):28-32. (In Russ.)].
40. Hanft G, Tü rck D, Scheuerer S, Sigmund R. Meloxicam oral suspension: a treatment alternative to solid meloxicam formulations. *Inflamm Res*. 2001;50 Suppl 1:S35-7.
41. Foeldvari I, Burgos-Vargas R, Thon A, Tü rck D. High response rate in the phase I/II study of meloxicam in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002 May;29(5):1079-83.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

# Cellular and molecular mechanisms of osteoporosis: current concepts and future direction treatment

Dolzhenko A.T.<sup>1</sup>, Sagalovsky S.<sup>2</sup>

Biomedical Research Unit, Institute of Molecular Medicine Martin-Luther University Halle-Wittenberg, Germany<sup>1</sup>  
Department of Orthopedics Median Clinic<sup>2</sup>, Bad Lausick, Germany

The article presents review of literature dedicated to the contemporary view on the cellular-molecular mechanisms of the bone remodeling and pathogenesis of the osteoporosis. The discovery of the cytokine RANKL-RANK-OPG system and significant role of the cathepsin K in process bone remodeling has made progress in understanding the mechanisms development disease and possible to development drugs of the new generation — denosumab, a fully human RANKL monoclonal antibody and inhibitor cathepsin K odanacatib that inhibits of the bone resorption.

**Key words:** osteoporosis, RANKL-RANK-OPG-signaling pathway; cathepsin K; denosumab; odanacatib.

**Contact:** Stanislav Sagalovsky; s.sagalovsky@gmail.com

**For reference:** Dolzhenko AT, Sagalovsky S. Cellular and molecular mechanisms of osteoporosis: current concepts and future direction treatment. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):56–63.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-56-63>

**Клеточно-молекулярные механизмы развития остеопороза: современные концепции и будущее направление терапии**  
Долженко А.Т.<sup>1</sup>, Сагаловски С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт молекулярной медицины, Университет им. Мартина Лютера Галле-Виттенберг, Германия;

<sup>2</sup>Отдел ортопедии клиники Медиан, Бад Лаузик, Германия

В обзоре литературы представлены современные взгляды на клеточно-молекулярные механизмы развития ремоделирования кости и патогенез остеопороза. Открытие цитокиновой системы RANKL-RANK-OPG и значительной роли катепсина К в процессе ремоделирования костной ткани способствовало значительному прогрессу в понимании механизмов развития остеопороза и позволило разработать препараты нового поколения — деносумаб, полностью человеческое моноклональное антитело к RANKL (receptor activator nucleus factor kappa B ligand), и ингибитор катепсина К оданакатиб, угнетающие процесс резорбции костной ткани.

**Ключевые слова:** остеопороз; RANKL-RANK-OPG-сигнальный путь; катепсин К; деносумаб; оданакатиб.

**Контакты:** Станислав Сагаловски; s.sagalovsky@gmail.com

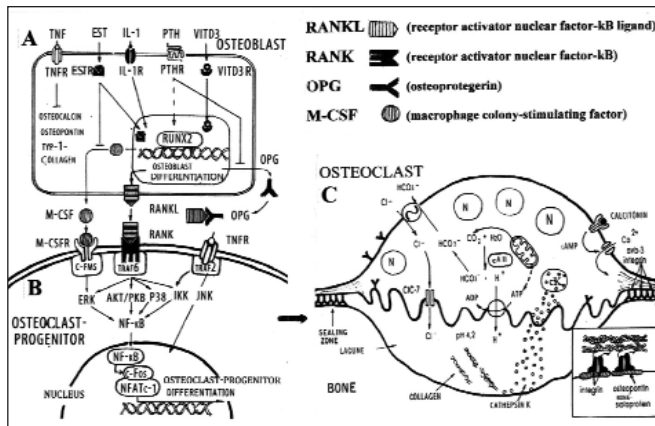
**Для ссылки:** Долженко АТ, Сагаловски С. Клеточно-молекулярные механизмы развития остеопороза: современные концепции и будущее направление терапии. *Современная ревматология*. 2016;10(2):56–63.

Osteoporosis is characterized by increased bone turnover, low bone mass and an increased risk of fracture. The bone loss results from an imbalance between bone resorption and formation. Osteoporosis continues to be a major health problem. Approximately 200 million adults worldwide have osteoporosis [1, 2], and approximately 30% of all postmenopausal women in the Europe and the USA have osteoporosis [3]. Notwithstanding the availability of effective treatments for osteoporosis, such as the bisphosphonates (alendronate, risedronate, ibandronate and zoledronate), estrogen-based therapies, selective estrogen receptor modulators (raloxifene and bazedoxifene), parathyroid hormone and other niche treatments, including vitamin D derivatives and strontium (in some countries), many individuals with osteoporosis remain untreated. Although many individuals with osteoporosis remain undiagnosed, this lack of treatment may also reflect poor tolerability and mechanism-based toxicities of current therapies for osteoporosis. New therapies for osteoporosis that may potentially improve or augment existing therapies include the recently approved anti-Receptor Activator of NF-KappaB-ligand monoclonal antibody (denosumab/Prolia) and the cathepsin K (CatK) inhibitor odanacatib (ODN), presently in late stage clinical development.

## Cells involved in bone remodeling: osteoblasts and bone formation

Bone is a dynamic tissue that undergoes continual adaption during life to attain and preserve skeletal size, shape and structural integrity and regulate mineral homeostasis. Two processes, remodeling and modeling, underpin development and maintenance of the skeletal system. Bone modeling is responsible for growth and mechanically induced adaption of bone and requires that the process of bone formation and bone resorption, while globally coordinated, occur independently at distinct anatomical location. This tightly coordinated event requires the synchronized activities of multiple cellular participants to ensure bone resorption and formation occur sequentially at the same anatomical location to preserve bone mass. Bone remodeling is a physiological process that maintains the integrity of the skeleton by removing old bone and replacing it with a young matrix. Two principle cell types are found in bone, the osteoclast, and the osteoblast, which are the major effectors in the turnover of bone matrix (Fig. 1) [4, 5]. Osteoblasts and osteoclasts dictate skeletal mass, structure, and strength via their respective roles in resorbing and forming bone. Osteoblasts are specialized mesenchymal-derived cells





**Fig. 1.** RANKL–RANK–OPG system and regulation of osteoclast precursor by osteoblast (A, B) and mechanisms of osteoclastic bone resorption (C). Under physiologic condition, RANKL produced by osteoclasts binds to its receptor RANK on the surface of osteoclast precursors and recruits the adaptor protein TRAF6, leading to NF-κB activation and translocation to the nucleus. NF-κB increases *c-Fos* expression and *c-Fos* interacts with NFATc1 to trigger the transcription of osteoclastogenic genes. OPG inhibits the initiation of the process by binding to RANKL. The mechanisms of osteoclastic bone resorption (C): several transport systems including the H<sup>+</sup>-ATPase proton pump, Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchanger and chloride channel are responsible for the acidification in the osteoclastic resorption lacune. The osteoclast attaches to bone, which prompts formation of a convoluted ruffl ed membrane and a resorptive microenvironment beneath the cell. Hydrocarbonic acid, the product of a vacuolar-type H<sup>+</sup>-ATPase and charge-coupled CL channel concentrated in the ruffled membrane, is secreted, resulting in mineral dissolution. Vesicles containing acidic collagenolytic enzymes in the form of cathepsins K, fuse with the bone- apposed membrane, leading matrix degradation. Intracellular pH balance is maintained by a passive Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchanger on the contraresorptive surface of the cell. In the right corner: this figure summarized current information and hypotheses regulating the role of αvβ3-integrin in osteoclast formation, adhesion, polarization and migration. The natural ligand for αvβ3-integrin is not known, however osteopontin and bone sialoprotein are two RGD (arginine-glycine-aspartate) containing proteins which could potentially be ligandes. See text for future details. Abbreviations: NFATc1, nuclear factor of activated T cells; NF-κB, nuclear factor- κB; OPG, osteoprotegerin; RANKL, receptor activator of nuclear factor-κB ligand; TRAF, tumor necrosis factor receptor associated factor

whose function is the deposition and maintenance of skeletal tissue. Osteoblasts derive from pluripotent mesenchymal stem cells (MCS) that prior to osteoblast commitment can also differentiate into other mesenchymal cell lineages such as fibroblasts, chondrocytes, myoblasts and bone marrow stromal cells including adipocytes, depending on the activated signaling transcription pathways. Understanding the mechanisms that control the differentiation of osteoblastic cells from MCS is thus one of the fundamental areas of research of bone biology. Several specific transcription factors are responsible for the commitment of pluripotent MSC into the osteoblast cell lineage [6]. Lineage-specific gene expression is ultimately under the control of transcription factors that act to regulate specific gene expression. They act as the key switching mechanisms to induce gene transcription. Considerable progress has been made in identifying those transcription factors which act as «master switches» during commitment of multipotent cells to specific lineages. A major break-

through in understanding genetic regulation of osteoblast differentiation was made with the identification of the role of the transcription factor core binding factor 1 (Cbfa-1/RUNX-2) [7, 8]. Cbfa-1/RUNX-2 expression is an absolute requirement for osteoblast differentiation. In Cbfa-1 knockout mice there is a normal cartilaginous skeleton seen but a complete absence of bone formation [9]. Cbfa-1/RUNX-2 known to interact directly with the osteocalcin promoter to induce its expression [10]. However an additional transcription factor, Osterix, which is a downstream target for Cbfa1/RUNX-2, has also been shown to be an absolute requirement for normal osteoblast differentiation in knockout mice experiments [11]. More recent studies have shown the existence of distinct isoforms of Cbfa-1, which may have subtly different roles during normal tissue formation, including regulation of cartilage expression in addition to bone. Another runt-related gene that plays an important role in the commitment of multipotent MSC to the osteoblastic lineage and for osteoblast differentiation at an early stage is RUNX-2. Cbfa-1/RUNX-2 are involved in the production of bone matrix proteins [12], as it is able to up-regulate the expression of major bone matrix protein genes, such as type I collagen, osteopontin, bone sialoprotein and osteocalcin leading to an increase of immature osteoblasts from MCS; the immature osteoblasts from immature bone [13]. Osteoblast commitment, differentiation and growth are controlled by several local and systemic factors that can also act in a paracrine and/or autocrine way and that can regulate the activity of specific transcription factor [14]. Huge advances have been made in the understanding of cellular and molecular control of bone formation in the past decade. The establishment of in vitro models of osteoblast differentiation and formation has been essential for determining the effects of specific growth factors and growth factor-induced transcription factors on osteogenesis. Osteoblasts play a crucial role in the process of bone formation, in the induction and regulation of extracellular matrix mineralization and in the control of bone remodeling [15]. During bone formation, mature osteoblasts synthesize and secrete type I collagen (which represents the greatest part of the organic extracellular bone matrix) and various non-collagen proteins such as osteocalcin, osteopontin and bone sialoprotein (which exert various essential functions, including the regulation of bone turnover, the control of bone mineral deposition and regulation of bone cell activity). Osteocalcin (Gla) is a vitamin-K-dependent osteoblast-specific protein and whose synthesis is enhanced by 1,25 OH vitamin D<sub>3</sub> and reflects metabolic cellular activity. Of the de novo synthesized osteocalcin, 60–90% is incorporated into the bone matrix where it binds to hydroxyapatite during matrix mineralization. Osteopontin (OPN) is a phosphorylated acidic glycoprotein that is present in large amounts in immature bone. OPN is synthesized by osteoblast but is expressed by other cellular types, such as chondrocytes; it is involved in various physiological and pathological events. Bone sialoproteins I glycosylated, phosphorylated and sulfated protein that promotes hydroxyapatite crystal nucleation and osteoblast differentiation [16]. This has been confirmed by the observation that bone-sialo-

protein-knockout mice present hypo-mineralized bone, a reduction in the size of their long bones and aberrant levels of osteoblast markers [17]. Osteoblasts also synthesize cytokine interleukin-1 (IL-1) and interleukin-6 (IL-6), which control bone cells in an autocrine and/or paracrine manner. Various in vitro studies of human and murine osteoblastic cell lines suggest that IL-1 can affect proliferation, collagen and osteocalcin synthesis and alkaline phosphatase production [18]. Osteoblasts express receptors for various hormones including parathyroid hormone (PTH) [19], 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> [20], estrogens [21], which are involved in the regulation of osteoblast differentiation and activity. Vitamin D<sub>3</sub> is able to modulate the metabolic activity of osteoblasts through the activation of a series of Vitamin- D-responsive genes that reflect a more mature osteoblast phenotype.

#### Control of bone remodeling by osteoblasts: the role RANKL–RANK–OPG system of the osteoclast development

In recent years it has become evident that osteoblasts have a global role in orchestrating the bone remodeling process. Their function is not restricted solely to bone formation, but it is now firmly established that they are responsible for initiating bone resorption. In cellular terms, apart from forming the mineral and organic extracellular compartment of bone, the osteoblast provides the essential and sufficient stimuli that control the behavior of the osteoclast, an event that occurs via cell-cell interaction. The bone resorption cascade involves a series of steps directed towards the removal of both the mineral and organic constituents of bone matrix by osteoclasts, aided by osteoblasts (Fig. 1). The role of the osteoclast as a major resorbing cell, and its structure and biochemical properties have been well characterized [22, 23]. The first stage involves the recruitment and dissemination of osteoclast progenitors to bone. The progenitor cells are recruited from the haemopoietic tissue such as bone marrow and splenic tissue to bone via the circulating blood stream. They proliferate and differentiate into osteoclasts through a mechanism involving cell-to-cell interaction with osteoblast stromal cells. Osteoclast formation from osteoclast precursor is regulated predominantly by osteoblastic cells during normal bone remodeling. Osteoblastic cells in the bone marrow express two cytokines that are required for osteoclast-progenitor differentiation into osteoclasts: receptor activator of NF-κB ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) [24] (Fig. 1, A). The discoveries of the receptor activator of NF-κB ligand and osteoprotegerin have revolutionized our understanding of the process underlying osteoclast formation and activation [25, 26]. RANKL and OPG potently stimulate and inhibit, respectively, osteoclast differentiation. RANKL is a membrane bound factor that is produced by osteoblasts and stromal cells in response to a variety of signals such as parathyroid hormone (PTH), tumor necrosis factor-α (TNF-α) and Il-1. RANKL bind to the cytoplasmic membrane receptor RANK (receptor activator of NF-κB), which is a member of the tumor necrosis factor (TNF) receptor super family and subsequently induces both osteoclast differentiation and activation. OPG is a soluble decoy receptor for RANKL and can inhibit its effects, thereby preventing osteoclast development and subsequent bone resorption [27]. Over expression of OPG in transgenic mice results in osteopetrosis, and, conversely, OPG deficient mice exhibit severe osteoporosis. Many of the same agent that stimulate RANKL expression (including PTH, IL-1, PGE) also inhibit OPG expression [28, 29], which enhances osteoclastogenesis even further. While FGF-2 induces RANKL expression by osteoblasts, it also inhibits

osteoclast differentiation directly by interfering with the action of macrophage colony stimulating factor (M-CSF) [30]. In contrast, to the stimulatory effects of the agents described above, estrogen inhibits the production of RANKL by osteoblasts [31]. Transforming growth factor-β (TGF-β) also strongly suppresses RANKL expression by osteoblasts, whereas it stimulates OPG expression [32]. Administration of RANKL to mice causes osteoporosis, whereas disruption of the RANKL gene in mice leads to severe osteopetrosis, impaired tooth eruption, and the absence of osteoclasts [33]. Membrane bound macrophage colony stimulating factor (M-CSF) is also a critical early modulator in the differentiation of osteoclasts [34]. M-CSF binds to c-Fms on the surface of osteoclast precursors, and this event enhances their proliferation and survival. M-CSF enhances the survival of monocyte stem cells thereby permitting them to respond to direct inducers of differentiation such as RANKL. A combination of M-CSF and RANKL is sufficient for human, mouse, and rat multinucleated osteoclast formation in vitro (Fig. 2, b) [34]. Although RANKL is critical for osteoclast formation and activation, a series of complementary studies has revealed a number of additional gene products that are necessary for osteoclastogenesis and a variety of hormones and cytokines that modulate osteoclast formation [23, 35]. Deletion of the genes for M-CSF, c-fos, RANK and NF-κB results in absent osteoclast formation confirming their requirement for osteoclastogenesis. Osteoclasts are formed in mice whom the genes for TRAF6 (TNF receptor activating factor 6) and the c-fos have been deleted; however, these osteoclasts exhibit defects in bone resorption resulting in osteopetrosis [36]. Interestingly, another TRAF6 knockout mice exhibits defective osteoclastogenesis. TRAF6 activates the MAP kinase cascade, and eventually activates JNK, JKK and N-κB have been directly implicated in the response to RANKL [37] (Fig. 1, b). Different domains of TRAF6 modulate both the initial differentiation and subsequent maturation of osteoclasts by activating various kinase cascades. RANKL also activates NF-κB in osteoclasts, in large part via TRAF stimulation of Iκ kinase (IKK) to phosphorylate IκB, which then dissociates from NF-κB, and permits NF-κB translocation into the nucleus and subsequent binding to NF-κB responsive genes. TNF-α also acts to induce osteoclast formation and activation in concert with RANKL via the TNF receptor and TRAF2/6 and subsequently to activate NF-κB signaling [38].

#### Osteoclast and bone resorption

The development of an in vitro bone resorption model using isolated primary osteoclasts and mineralized bone matrix as a substrate almost twenty years ago provided an excellent system for detailed cell biological studies of bone resorption [39]. Although this model has several limitations in attempts to study the whole physiological cascade of bone resorption, it provides an excellent tool for detailed studies of the cellular mechanisms involved in the destruction of mineralized bone matrix. The sequence of cellular events needed for bone resorption is called the resorption cycle. Resorption requires cellular activities: migration of the osteoclast to the resorption site, its attachment to bone, polarization and formation of new membrane domains, dissolution of hydroxyapatite, degradation of organic matrix, removal of degradation products from the resorption lacuna, and finally either apoptosis of the osteoclasts or their return to the nonresorbing stage (Fig. 1, C). The term resorption cycle covers neither the differentiation pathway nor the cellular activities needed for the

fusion of mononuclear precursor to form the multinuclear mature osteoclast. It should not be mistaken for the more widely used term remodeling cycle, which is used to describe the bone remodeling at the tissue level that involves the activities of several different cell types. After migration of the osteoclast to a resorption site, a specific membrane domain, the sealing zone, forms under the osteoclast. The plasma membrane attached tightly to the bone matrix and seals the resorption site from its surroundings. The molecular interactions between the plasma membrane and the bone matrix at the sealing zone is still unknown. Several lines of evidence have shown, however, that integrins play an important role in early phases of the resorption cycle [40]. At last four different integrins are expressed in osteoclasts:  $\alpha\nu\alpha_3$ ,  $\alpha\nu\alpha_5$ ,  $\alpha\beta_1$  and  $\alpha\nu\beta_3$  [40, 41]. The role of  $\alpha\nu\beta_3$  has received much attention, because antibodies against  $\alpha\nu\beta_3$ , as well as arginine-glycine-aspartic acid (RGD)-containing peptides such as echistatin and kistrin, are defective inhibitors of bone resorption both *in vitro* and *in vivo* [41].  $\alpha\nu\beta_3$  is highly expressed in osteoclasts and is found both at the plasma membrane and in various intracellular vacuoles. However, the precise function of  $\alpha\nu\beta_3$  in resorbing osteoclasts remains unknown; the integrin could play a role both in adhesion and migration of osteoclasts and in endocytosis of resorption products. The latter possibility is supported by the observation that high amount of  $\alpha\nu\beta_3$  are present at the ruffled border and by recent data from receptor-binding assays showing that denatured type I collagen has a high affinity for  $\alpha\nu\beta_3$ . Some authors have suggested that  $\alpha\nu\beta_3$  integrin also mediates the attachment of the sealing zone to the bone matrix [41]. Previous ultrastructural studies indicated that resorbing osteoclasts are highly polarized cells. Current data suggest that resorbing osteoclasts contain not only the sealing zone but also at least three other specialized membrane domains: a ruffled border, a functional secretory domain and a basolateral membrane [42]. As the osteoclast prepares to resorb bone, it attaches to the bone matrix through the sealing zone and forms another specific membrane domain, the ruffled border. The ruffled border is a resorbing organelle, and it is formed by fusion of intracellular acidic vesicles with the region of plasma membrane facing the bone [42]. During this fusion process much internal membrane is transferred, and forms long, finger-like projections that penetrate the bone matrix. The characteristics of the ruffled border do not match those of any other plasma membrane domain described. Although facing the extracellular matrix, it has several features that are typical of late endosomal membranes. Several late endosomal markers, such as CIC-7, V-type  $H^+$ -ATPase, are densely concentrated at the ruffled border [43]. The main physiological function of osteoclast is degrading mineralized bone matrix. This involves dissolution of crystalline hydroxyapatite and proteolytic cleavage of the organic matrix, which is rich in collagen. Before proteolytic enzymes can reach and degrade collagenous bone matrix, tightly packed hydroxyapatite crystals must be dissolved. It is now generally accepted that the dissolution of mineral occurs by targeted secretion of HCl through the ruffled border into the resorption lacuna. This is an extracellular space between the ruffled border membrane and the bone matrix, and is sealed from the extracellular fluid by the sealing zone. The low pH in the resorption lacuna is achieved by the action of ATP-consuming vacuolar proton pumps both at the ruffled border membrane and in intracellular vacuoles. Osteoclasts attach to bone and form a circumferential sealing zone that isolates the bone resorption compartment from the extracellular space. Osteoclast plasma membrane within the seal-

ing zone develops into the ruffled border. The observation that  $NH_4Cl$  reversibly inhibits bone resorption by osteoclasts indicates that the resorption compartment is acidic and that the sealing zone is impairment to  $H^+$  and  $NH_4^+$ . The osteoclast cytoplasm is rich in carbonic anhydrase [25, 44], proving a continuous supply of protons and bicarbonate. Protons are transported across this membrane into the bone resorption compartment by vacuolar-type  $H^+$ -ATPase (V-type ATPase). Chloride ions passively follow the protons through conductive anion channels. The combined activities of the proton pump and chloride channel acidify the resorption compartment and alkalinize the cytoplasm. Bicarbonate exits the cell into the extracellular space in exchange for chloride via a basolateral electroneutral anion exchanger, correcting the cytoplasmic alkalinization and compensating for cytoplasmic chloride loss. The net result of these coordinated transport activities is the transcellular movement of HCl into the bone resorption compartment. This model predicts that both the ruffled border proton pump and chloride channel play key roles in bone resorption. The proton pump provides the proton-motive force necessary to generate a pH gradient. However, the pump is electrogenic. The chloride channel short-circuits the electrogenic pump and allows maximal proton transport. It follows that limitation of the chloride conductance could inhibit acid transport independently of the intrinsic activity of the proton pump. Analogous to a current model for regulation of the pH of some intracellular organelles, regulation of the anion conductance rather than proton pump activity could be the key point at which the rate of osteoclast acid transport, and hence bone resorption, is governed. Thus, molecular characterization of the ruffled border chloride channel may provide insight into regulation of osteoclast bone resorption and could define a pharmacological target for the treatment of metabolic bone disease. The osteoclast proton pump is sensitive to bafilomycin A1, which also effectively inhibits bone resorption both *in vitro* and *in vivo*. The recent finding that vacuolar ATPase at the ruffled border contains cells specific subunits has further encouraged development of resorption inhibitors that inhibit the osteoclast proton pump. Protons for the proton pump are produced by cytoplasmic carbonic anhydrase II, high levels of which are synthesized in osteoclasts. In order to generate protons, the presence of carbonic anhydrase II (CA II) is essential. It catalyzes the conversion of  $H_2O$  and  $CO_2$  into  $H_2CO_3$ , which then is ionized into  $H^+$  and  $HCO_3^-$ . Mutation in CA II can cause osteopetrosis due to non-functional osteoclasts [45]. The  $HCO_3^-$  ions are exchanged for  $Cl^-$  through an anion exchanger, membrane transport protein AE2, located in the basolateral membrane, leading to continued of  $Cl^-$  for acidification of the resorption lacuna. After solubilization of the mineral phase, several proteolytic enzymes degrade the organic bone matrix, although the detailed sequence of events at the resorption lacuna is still obscure. Two major classes of proteolytic enzymes, lysosomal cysteine proteinases and matrix metalloproteinases (MMPs) have been studied most extensively. Osteoclasts produce proteases, of which cysteine proteinase cathepsin K has proved to be the most important [46], aiding the degradation of the organic bone matrix. Eleven different types have been described (B, C, F, H, K, L and other) with cathepsin K being the most important with respect to bone remodeling, since it is a protease with intense collagenase activity, especially with respect to acid pH, which is essential to dissolve calcic hydroxyapatite, the main mineral component of bone. It degrades the two types of collagen, I and II and is predominantly expressed in osteoclasts. Cathepsin K gives rise

to specific degradation products-like C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen (CTX-I), which can be used for measurements of bone resorption [46]. The role of cathepsin K in bone resorption was determined using evidence from an autosomal recessive osteochondrodysplasia named pycnodysostosis, a very rare disease characterized by high bone mineral density, acroosteolysis of the distal phalanges, short stature, and cranial deformities with late closing of the fontanelles [47]. Studies in mice submitted to nonfunctional mutations of cathepsin have given rise to different models of osteopetrosis. Matrix in bone resorption, during which, MMP activity is known to give rise to a specific degradation fragment, C-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) [46]. After matrix degradation, the degradation products are removed from the resorption lacuna through a transcytotic vascular pathway from the ruffled border to the functional secretory domain, where they are liberated into the extracellular space. Quantitative data are still missing, but clear large amounts of degraded extracellular material must be transported through the resorbing cell, given that the volume of the resorption pit can easily exceed the volume of the entire cell. The extent to which the degradation of collagen and other matrix components is extracellular and the extent to which this takes place in intracellular transcytotic compartments are not known. Recent results have suggested that tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP), a widely used osteoclast marker, is localized in the transcytotic vesicles of resorbing osteoclasts, and that it can generate highly destructive reactive oxygen species able to destroy collagen. This activity, together with the co-localization of TRAP and collagen fragments in transcytotic vesicles, suggests that TRAP functions in further destruction of matrix-degradation products in the transcytotic vesicles. The observed mild osteopetrosis in TRAP-knockout mice support this hypothesis [48].

#### **New therapeutic strategies for bone resorption inhibition**

Currently available therapies for postmenopausal osteoporosis either aim at correcting the estrogen deficit (HRT, SERM), specifically target osteoclasts (calcitonin, bisphosphonates) or stimulate bone formation (fluoride). Better understanding of the molecular processes of bone remodeling [4, 23] has led to the development of agents to inhibit bone resorption, such as the human monoclonal antibody – denosumab [49] and inhibitor enzyme cathepsin K odenacatib [50].

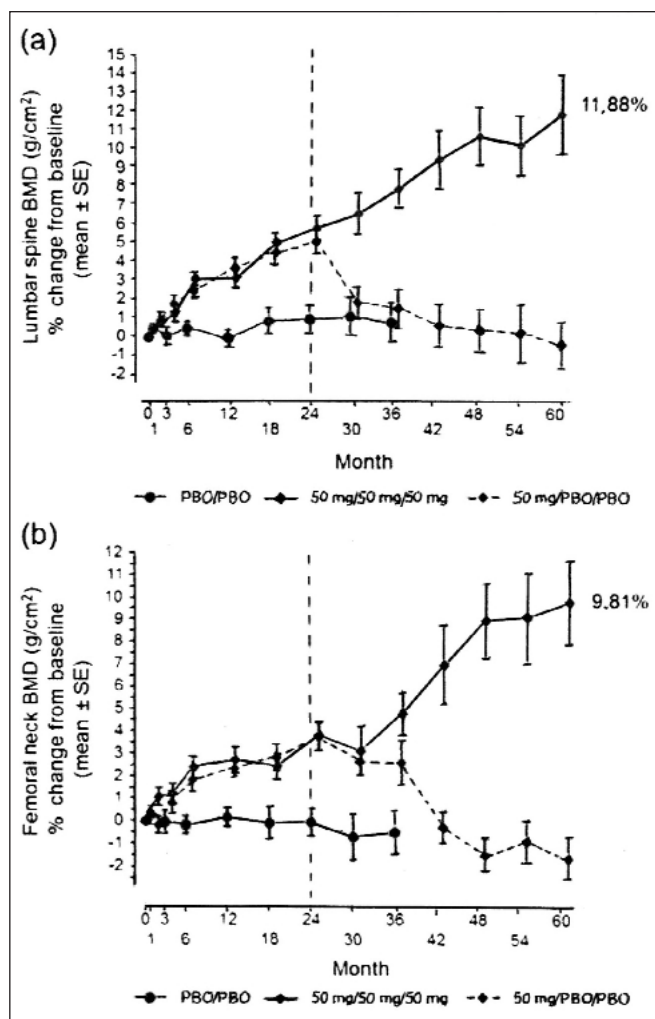
#### **RANKL-inhibitor denosumab**

Denosumab, the first in class RANKL-inhibitor, is a recombinant human IgG<sub>2</sub> antibody with affinity and specificity for RANKL. By binding to RANKL, denosumab prevents the RANKL/RANK interaction on the osteoblast which leads to the inhibition of osteoclast formation, function, and survival, thereby decreasing bone resorption and increasing bone mass and strength in both cortical and trabecular bone. The 3-year, randomized, double-blind, placebo-controlled fracture endpoint trial FREEDOM enrolled 7808 women between the ages of 60 and 90 years (mean 72 years) who had a baseline BMD T-score between -2,5 and -4,0 at either the lumbar spine or total hip. The mean baseline lumbar spine BMD T-score was -2,8 SD, and 23% of women had a vertebral fracture at baseline. Women were randomized to receive SC injections of either placebo (N=3906) or denosumab 60 mg (N=3902) once every 6 months. All women received at least 1000 mg calcium and 400 IU vitamin D supplementation daily. Denosumab significantly reduced the incidence of new morphometric vertebral

fractures (primary endpoint) at 3 years (7,2% vs 2,3% – 68%,  $p < 0,0001$ ). In addition, denosumab significantly reduced the incidence of hip and non-vertebral fractures (secondary endpoints) at 3 years (1,2% vs 0,7% – 40%,  $p = 0,04$  and 8,0% vs 6,5% – 20%,  $p = 0,01$ , respectively) [51]. Furthermore, the antifracture efficacy of denosumab was consistent across patients with varying degrees of fracture risk. Denosumab was generally well tolerated. Based on postmarketing and clinical research experience available to date, denosumab exposes patients to a risk of hypocalcaemia, which is significant in patients with severe renal impairment or receiving dialysis, to a potential for adverse outcomes resulting from the induced profound, even if reversible, suppression of bone remodeling such as osteonecrosis of the jaw, atypical fractures and delayed fracture healing, and to a potentially increased risk of severe infections consistent with its osteoimmunological effects. Epidermal and dermal adverse events not specific to the injection site (such as dermatitis, eczema, and rashes) were significantly increased. Finally, cases of pancreatitis and new malignancies of the breast, the reproductive system, and the gastrointestinal system were numerically more frequent with denosumab with no established causal relationship to drug exposure. Denosumab was also proven effective for increasing BMD over 2 years in women receiving adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer and for increasing BMD and reducing the incidence of vertebral fractures over 3 years in men with non-metastatic prostate cancer receiving androgen deprivation therapy.

#### **Cathepsin K inhibitor odenacatib**

Odenacatib is the most advanced cathepsin K inhibitor currently under development. Odenacatib was shown to be orally bio-available, highly selective for and reversibly binding to cathepsin K [50, 52]. Based on phase I and II results, the recommended dosage is 50 mg once weekly per os [53]. The increases in spine and hip BMD observed with odenacatib were comparable to those observed with the bisphosphonate zoledronate and the RANKL-inhibitor denosumab [52]. The effect of odenacatib was compared with placebo in a small phase III trial dedicated to evaluating the effect of odenacatib with the latest bone imaging techniques including QCT at the hip and lumbar spine (Fig. 2), and high resolution peripheral (HRp) QCT at the distal radius and tibia, along with the classical measures of areal BMD using dual energy X-ray absorptiometry (DXA) and of biochemical markers of bone turnover, among 214 postmenopausal with low areal BMD. As early as 6 months, odenacatib-treated women had greater increases in trabecular volumetric BMD and estimated compressive strength at the spine compared with placebo; integral and trabecular volumetric BMD and estimated strength at the hip also improved. At the femoral neck cortex, bone mineral content, thickness, volume and cross-sectional area also increased from baseline with odenacatib versus placebo over the entire course of the trial [54]. At the distal radius and tibia, total volumetric BMD (vBMD), trabecular vBMD, cortical vBMD, cortical thickness and strength estimated using FEA showed significantly greater improvements with odenacatib compared with placebo. At the hip, the trabecular and cortical compartment were similarly affected by the gains in bone mineral content [55]. The magnitude of these microarchitectural evaluated the same way, although no head-to-head comparison has been made. In another trial, the effect of odenacatib taken after alendronate has been examined. In this randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-month study, 243 postmenopausal women aged at least 60 years, with low



**Fig. 2.** Mean percentage change from baseline over time for the full-analysis-set population in lumbar spine BMD (a) and femoral neck BMD (b) at 5 years for three of the randomization groups. 50 mg, odanacatib 50 mg once weekly; BMD, bone mineral density; PBO, placebo once weekly; SE, standard error. (Adapted from [56])

BMD at the total hip, femoral neck or trochanter (T score  $\leq -2,5$  but  $> -3,5$  without prior fracture or  $\leq -1,5$  but  $> -3,5$  with prior fracture) who had taken alendronate for  $\geq 3$  years were allocated to receive odanacatib or placebo [54]. In the odanacatib group, BMD changes from baseline at the femoral neck, trochanter, total hip and lumbar spine at 24 months (1,7, 1,8, 0,8 and 2,3%, respectively) were significantly different from the group switched to placebo, but the variation at the radius did not differ significantly between the two groups. As in prior reports of bisphosphonate-naïve patients, urinary NTX decreased with odanacatib. The level of beta CTX, however, increased unexpectedly. This might be explained by predominantly metalloproteinase-mediated bone resorption of older bone, which predominates in case of inhibition of CatK, while the inhibition of the resorption of younger bone seemed to continue, as shown by reduced levels of alpha CTX. The main outcome for registration of anti-osteoporosis drugs is the another trial, the effect of odanacatib taken after alendronate has been examined. reduction in fracture incidence. A phase III trial – still unpublished and only presented in a scientific meeting – involving 16,713 postmenopausal women

$\geq 65$  years of age with low BMD has been conducted to prove the antifracture efficacy of odanacatib. Women were randomized to receive weekly odanacatib 50 mg or placebo for 3 years. The primary outcomes were time to first morphometric (radiographically assessed) vertebral fracture, time to first hip fracture and time to first hip

fracture and time to first clinical nonvertebral fracture. This trial was event-driven, so that it has been stopped after an interim analysis has shown robust reduction in vertebral and hip fracture incidence. The mean age at enrolment was 72 and 46% of these women had at least one prevalent vertebral fracture. There was a 54% relative risk reduction of new and worsening morphometric vertebral fractures, a 47% relative risk reduction of clinical hip fractures, a 23% relative risk reduction of clinical nonvertebral fractures and a 72% relative risk reduction of clinical vertebral fractures. Interestingly, while there was a smaller reduction in markers of bone resorption in comparison with other powerful antiresorptive agents, the reduction in levels of formation markers was much smaller [56]. Furthermore, histomorphometry of bone biopsies performed in a subset of 32 patients included in the phase II trial showed that the modest reduction in bone formation markers was not accompanied by a suppression of the bone formation rate. These findings suggest a decoupling between bone formation and resorption. It was hypothesised that as the inhibition of cathepsin K suppresses osteoclast function but does not impair osteoclast viability, it may preserve the osteoclast-osteoblast crosstalk and maintain bone formation [57]. In addition, unlike conventional antiresorptives, odanacatib displayed site specific effects on trabecular versus cortical bone formation with marked increases in periosteal bone formation and cortical thickness in ovariectomised monkeys [58]. Although their clinical relevance remains to be confirmed, these findings would represent a major advance in the field of bone research. A randomised, placebo-controlled phase III fracture endpoint trial, which has enrolled more than 16000 postmenopausal women with low bone mass, is currently ongoing with expected results during summer 2012 (NCT00529373). Once available, the results of this study will unveil a comprehensive efficacy and safety profile of odanacatib for the treatment of postmenopausal osteoporosis [59, 60]. The US Food and Drug Administration (FDA) submission is expected to occur in 2015 after gathering more follow-up data.

**Conclusions**

Denosumab is a fully human IgG<sub>2</sub> antibody that binds to RANK ligand with very high specificity. By preventing the interaction of RANK ligand to its receptor RANK, denosumab is a potent anti-resorptive agent, decreasing the formation, function, and survival of osteoclasts. Denosumab treatment of postmenopausal women with low bone mass reduces bone remodeling and increases bone mineral density (BMD). In women with postmenopausal osteoporosis, denosumab therapy significantly reduced the risk of new vertebral, hip, and nonvertebral fractures at 3 years compared with placebo. This agent has received regulatory approval in many countries for treating women with postmenopausal osteoporosis at increased risk or high risk for fracture.

The concept of a therapy designed to target a critical enzyme in the osteoclast bone resorption pathway is being translated into a very interesting and attractive potential approach to the management of osteoporosis. Moreover, cathepsin K inhibition seems to demonstrate a quality that is not present among other classes of anti-resorptive agent – namely greater suppression of bone

resorption than of bone formation. These features make cathepsin K inhibition a very promising intervention with which to treat osteoporosis. Despite initial difficulties with the nonselective nature of the early cathepsin K inhibitors, more-selective cathepsin K inhibition has reduced the potential for adverse events and drug-drug interactions, at least so far. Further ongoing studies are likely to shed more light on the long-term efficacy and safety of

prolonged treatment with odanacatib. In conclusion, odanacatib is a cathepsin K inhibitor whose mechanism of action differs from that of other antiresorptive agents. It does not reduce the number of osteoclasts and does not alter their function, thereby offering theoretical advantages over bisphosphonates. The results of the phase III trial currently in development are required to confirm these possible advantages.

## R E F E R E N C E S

1. Cauley JA. Public health impact of osteoporosis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Oct;68(10):1243-51. doi: 10.1093/geronol/glt093. Epub 2013 Jul 31.
2. Cauley JA, Chalhoub D, Kassem AM, et al. Geographic and ethnic disparities in osteoporotic fractures. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Jun;10(6):338-51. doi: 10.1038/nrendo.2014.51. Epub 2014 Apr 22.
3. Dhanwal DK, Dennison EM, Harvey NC, et al. Epidemiology of hip fracture worldwide geographic variation. *Indian J Orthop*. 2011 Jan;45(1):15-22. doi: 10.4103/0019-5413.73656.
4. Gallagher JC, Sai AJ. Molecular biology of bone remodeling: implications for new therapeutic target for osteoporosis. *Maturitas*. 2010 Apr;65(4):301-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.01.002. Epub 2010 Jan 29.
5. Tanaka Y, Nakayamada S, Okada Y. Osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling and inflammation. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005 Jun;4(3):325-8.
6. Fakhry M, Hamade E, Badran B, et al. Molecular mechanisms of mesenchymal stem cell differentiation towards osteoblasts. *World J Stem Cells*. 2013 Oct 26;5(4):136-48. doi: 10.4252/wjsc.v5.i4.136.
7. James AW. Review of signaling pathway governing MSC osteogenic and adipogenic differentiation. *Scientifica (Cairo)*. 2013;2013:684736. doi: 10.1155/2013/684736. Epub 2013 Dec 12.
8. Komori T. Regulation of osteoblast differentiation by RUNX2. *Adv Exp Med Biol*. 2010;658:43-9. doi: 10.1007/978-1-4419-1050-9\_5.
9. Martin IJ, Sims NA. Signaling in bone. In: Seibel MT, Robin SP, Bilezikian JP, editors. Dynamics of bone and cartilage metabolism. 2<sup>nd</sup> edition. Academic Press; 2010. P. 259-67.
10. Komori T. Cbfa1 is a master gene for osteoblast differentiation. In: Takahashi HE, editor. Mechanical loading of bone joints. 2<sup>nd</sup> edition. Springer Verlag; 2012. P. 295-305.
11. Zhu F, Friedman MS, Luo W, et al. The transcription factor osterix (SP7) regulates BMP6-induced human osteoblast differentiation. *J Cell Physiol*. 2012 Jun;227(6):2677-85. doi: 10.1002/jcp.23010.
12. Komori T. Regulation of bone development and extracellular matrix protein genes by RUNX2. *Cell Tissue Res*. 2010 Jan;339(1):189-95. doi: 10.1007/s00441-009-0832-8. Epub 2009 Aug 1.
13. Carbonare D, Innamorati G, Valenti MT. Transcription factor RUNX2 and its application to bone tissue engineering. *Stem Cell Rev*. 2012 Sep;8(3):891-7. doi: 10.1007/s12015-011-9337-4.
14. Marie PJ, Kassem M. Osteoblasts in osteoporosis: past, emerging, and future anabolic targets. *Eur J Endocrinol*. 2011 Jul;165(1):1-10. doi: 10.1530/EJE-11-0132. Epub 2011 May 4.
15. Neve A, Corrado A, Cantatore FP. Osteoblast physiology in normal and pathological conditions. *Cell Tissue Res*. 2011 Feb;343(2):289-302. doi: 10.1007/s00441-010-1086-1. Epub 2010 Dec 1.
16. Kruger T, Miller AH, Godwin AK, et al. Bone sialoprotein and osteopontin in bone metastasis of osteotropic cancers. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014 Feb;89(2):330-41. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.08.013. Epub 2013 Sep 7.
17. Bouet G, Boulefour W, Juignet L, et al. The impairment of osteogenesis in bone sialoprotein (BSP) knockout calvaria cell cultures in cell dependent. *PLoS One*. 2015 Feb 24;10(2):e0117402. doi: 10.1371/journal.pone.0117402. eCollection 2015.
18. Lee YM, Fujukado N, Manaka H, et al. IL-1 plays an important role in the bone metabolism under physiological conditions. *Int Immunol*. 2010 Oct;22(10):805-16. doi: 10.1093/intimm/dxq431. Epub 2010 Aug 2.
19. Lombardi G, DiSomma C, Rubino M, et al. The roles of parathyroid hormone in bone remodeling: prospects for novel therapeutics. *J Endocrinol Invest*. 2011 Jul;34(7 Suppl):18-22.
20. Van de Peppel J, Van Leeuwen JP. Vitamin D gene networks in human osteoblasts. *Front Physiol*. 2014 Apr 9;5:137. doi: 10.3389/fphys.2014.00137. eCollection 2014.
21. Almedia M, Iyer S, Martin-Millan M, et al. Estrogen receptor- $\alpha$  signaling in osteoblast progenitors stimulates control bone accrual. *J Clin Invest*. 2013 Jan;123(1):394-404. doi: 10.1172/JCI65910. Epub 2012 Dec 10.
22. Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *J Biol Chem*. 2010 Aug 13;285(33):25103-8. doi: 10.1074/jbc.R109.041087. Epub 2010 May 25.
23. Sagalovsky S. Bone remodeling: cellular-molecular biology and cytokine RANK-RANKL-osteoprotegerin (OPG) system and growth factors. *Cream J Exptl Clin Med*. 2013; 3(1-2):36-44
24. Hofbauer L, Rachner T. Die Rolle des RANKL-RANK-OPG-Signalwegs in Knochenstoffwechsel. *Fortbildung Osteologie*. 2010; 3(8):118-21
25. Rucci N. Molecular biology of bone remodeling. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2008 Jan;5(1):49-56.
26. Wright HL, McCarthy HS, Middleton J, et al. RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2009 Mar;2(1):56-64. doi: 10.1007/s12178-009-9046-7. Epub 2009 Mar 10.
27. Kohli SS, Kohli VS. Role of RANKL-RANK/osteoprotegerin molecular complex in bone remodeling and its immunopathological implications. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011 Jul;15(3):175-81. doi: 10.4103/2230-8210.83401.
28. Weitzmann MN. The role of inflammatory cytokines, the RANKL/OPG axis, and the immunoskeletal interface in physiological bone turnover and osteoporosis. *Scientifica (Cairo)*. 2013;2013:125705. doi: 10.1155/2013/125705. Epub 2013 Feb 3.
29. Takahashi N, Udagawa N, Suda T. Vitamin D, endocrine system and osteoclast. *Bonekey Rep*. 2014 Feb 5;3:495. doi: 10.1038/bonekey.2013.229. eCollection 2014.
30. Marie PJ, Miraoui H, Severe N. FGF/FGFR signaling in bone formation: progress and perspectives. *Growth Factors*. 2012 Apr;30(2):117-23. doi: 10.3109/08977194.2012.656761. Epub 2012 Feb 1.
31. Kato S. Hormones and osteoporosis update. Estrogen and bone remodeling. *Clin Calcium*. 2009 Jul;19(7):951-6. doi: 10.1155/2009/7951956.
32. Chen G, Dong C, Li YP. TGF- $\beta$  and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. *Int J Biol Sci*. 2012;8(2):272-88. doi: 10.7150/ijbs.2929. Epub 2012 Jan 21.
33. Lee K, Kim H, Park HS, et al. Targeting of the osteoclastogenesis RANKL-RANK axis prevents osteoporotic bone loss and soft tissue calcification in Cx36-deficient B3-infected mice. *J Immunol*. 2013 Feb 15;190(4):1623-30. doi: 10.4049/jimmunol.1201479. Epub 2013 Jan 9.
34. Lee MS, Kim HS, Yeon JT, et al. GM-CSF regulates fusion of mononuclear osteoclasts into bone-resorbing osteoclasts by activating the Ras/ERK pathway. *J Immunol*. 2009 Sep 1;183(5):3390-9. doi: 10.4049/jimmunol.0804314. Epub 2009 Jul 29.
35. Sims NA, Martin J. Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit. *Bonekey Rep*. 2014 Jan 8;3:481. doi: 10.1038/bonekey.2013.215. eCollection 2014.

36. Takayanagi H. The role of NFAT in osteoclast formation. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Nov;1116:227-37.
37. Datta HK, Ng WF, Walker JA, et al. The cell biology of bone metabolism. *J Clin Pathol.* 2008 May;61(5):577-87. doi: 10.1136/jcp.2007.048868.
38. Kang MA, Jo SA, Yoon YD, et al. Agelasin D suppresses RANKL-induced osteoclastogenesis via down-regulation of c-fos, NFATc1 and NF-kB. *Mar Drugs.* 2014 Nov 24;12(11):5643-56. doi: 10.3390/md12115643.
39. Marino S, Logan JG, Mellis D, et al. Generation and culture of osteoclasts. *Bonekey Rep.* 2014 Sep 10;3:570. doi: 10.1038/bonekey.2014.65. eCollection 2014.
40. Zou W, Teitelbaum SL. Integrins, growth factors, and the osteoclast cytoskeleton. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Mar;1192:27-31. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05245.x.
41. Baron R, Horne W. Regulation of osteoclast activity. In: Bronner F, Farach-Carson MC, Rubin J, editors. *Bone resorption. Topics in bone biology. Vol 2.* London; Springer Verlag; 2005. P. 34-57
42. Ross FP. Osteoclast biology and bone resorption. *Bone Miner Res.* 2008;12(1):16-22
43. Florencio-Silva R, Sasso GR, Sasso-Cerri E, et al. Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cell. *Biomed Res Int.* 2015;2015:421746. doi: 10.1155/2015/421746. Epub 2015 Jul 13.
44. Shinohara C, Yamashita K, Matsuo T, et al. Effects of carbonic anhydrase inhibitor acetazolamide (AZ) on osteoclasts and bone structure. *J Hard Tissue Biol.* 2007;16(3):115-23
45. Nampoothiri S, Anikster Y. Carbonic anhydrase II deficiency: a novel mutation. *Indian Pediatr.* 2009 Jun;46(6):532-4.
46. Turk V, Stoka V, Vasiljeva O, et al. Cysteine cathepsins: from structure, function and regulation to new frontiers. *Biochim Biophys Acta.* 2012 Jan;1824(1):68-88. doi: 10.1016/j.bbapap.2011.10.002. Epub 2011 Oct 12.
47. Xue Y, Cai T, Shi S, et al. Clinical and animal research findings in pycnodysostosis and gene mutation of cathepsin K from 1996 to 2011. *Orphanet J Rare Dis.* 2011 May 10;6:20. doi: 10.1186/1750-1172-6-20.
48. Sobacchi C, Schulz A, Coxon FP, et al. Osteopetrosis: genetics, treatment and new insights into osteoclast function. *Nat Rev Endocrinol.* 2013 Sep;9(9):522-36. doi: 10.1038/nrendo.2013.137. Epub 2013 Jul 23.
49. Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Denosumab is the first gene engineered agent for the treatment of osteoporosis. *Modern Rheumatology Journal.* 2012;6(3):68-73. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2012-751>
50. Gamsjäger M, Resch H. Cathepsin K antagonists: preclinical and clinical data. *Wien Med Wochenschr.* 2015 Feb;165(3-4):65-70. doi: 10.1007/s10354-014-0336-3. Epub 2015 Jan 9.
51. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of FREEDOM extension. *J Bone Miner Res.* 2012 Mar;27(3):694-701. doi: 10.1002/jbmr.1479.
52. Chapurlat RD. Odanacatib: a review of its potential in the management of osteoporosis in postmenopausal women. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2015 Jun;7(3):103-9. doi: 10.1177/1759720X15580903.
53. Ng KW. Potential role of odanacatib in the treatment of osteoporosis. *Clin Interv Aging.* 2012;7:235-47. doi: 10.2147/CIA.S26729. Epub 2012 Jul 12.
54. Bonnick S, De Villiers T, Odio A, et al. Effects of odanacatib on BMD and safety in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women previously treated with alendronate: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Dec;98(12):4727-35. doi: 10.1210/jc.2013-2020. Epub 2013 Sep 24.
55. Engelke K, Fuerst T, Dardzinski B, et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women: results of a two-year placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2015 Jan;30(1):30-8. doi: 10.1002/jbmr.2292.
56. Langdahl B, Binkley N, Bone H, et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: five years of continued therapy in a phase II study. *J Bone Miner Res.* 2012 Nov;27(11):2251-8. doi: 10.1002/jbmr.1695.
57. Shiwaku Y, Neff L, Nagano K, et al. The crosstalk between osteoclasts and osteoblasts in dependent upon the composition and structure of biphasic calcium phosphates. *PLoS One.* 2015 Jul 20;10(7):e0132903. doi: 10.1371/journal.pone.0132903. eCollection 2015.
58. Cusick T, Chen CM, Pennypacker BL, et al. Odanacatib treatment increases hip bone mass and cortical thickness by preserving endocortical bone formation and stimulating periosteal bone formation in ovariectomized adult rhesus monkey. *J Bone Miner Res.* 2012 Mar;27(3):524-37. doi: 10.1002/jbmr.1477.
59. Bone HG, Dempster DW, Eisman JA, et al. Odanacatib for the treatment of postmenopausal osteoporosis: development history and desing and participant characteristics of LOFT, the long-term odanacatib fracture trial. *Osteoporos Int.* 2015 Feb;26(2):699-712. doi: 10.1007/s00198-014-2944-6. Epub 2014 Nov 29.
60. Zerbin CAF, McClung MR. Odanacatib in postmenopausal women with low bone mineral density: a review of current clinical evidence. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2013 Aug;5(4):199-209. doi: 10.1177/1759720X13490860.

#### Author's information

Dolzhenko A.T. is a Professor, MD, PhD and Doc.med. Sci., Head of the Institute Molecular Medicine. His research focuses on crosstalk and cooperatively of RANKL-RANK-OPG signaling with other signaling pathways with an emphasis on bone diseases.

Sagalovsky S. is MD and Head of the Orthopedic Division at the Clinic Median. His research focuses on aspects of inflammation with a focus on NF-kB signaling.

#### Backmatter

##### Acknowledgments

This work was supported in part by grant (P23690) from Martin-Luther University.

##### Author's contribution

All authors read and approved the final manuscript.

##### Competing interest

The authors declare no conflict of interest.

# Использование препаратов гиалуроновой кислоты в комплексной терапии остеоартроза

Олюнин Ю.А.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Современные рекомендации по фармакотерапии остеоартроза (ОА) сфокусированы в первую очередь на анальгетиках, при этом основное внимание уделяется назначению парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Перспективным средством лечения ОА являются внутрисуставные инъекции, прежде всего препаратов гиалуроновой кислоты (ГНК), которые хорошо зарекомендовали себя в клинической практике. Учитывая благоприятный профиль безопасности препаратов ГНК, можно предположить, что такие инъекции могут быть приемлемой альтернативой НПВП или с успехом использоваться в комбинации с ними.

Недавно были опубликованы рекомендации по использованию препаратов ГНК в лечении ОА, характеризующие современную практику применения ГНК при ОА, подготовленные группой экспертов из 5 европейских стран. Эксперты считают, что сегодня имеются достаточно веские доказательства эффективности ГНК при легких и умеренно тяжелых формах ОА коленного сустава, причем ее эффект у таких пациентов является клинически значимым. По мнению авторов, локальная терапия ГНК должна стать обязательным компонентом лечения ОА коленного сустава, поскольку альтернативные возможности терапии данного заболевания ограничены. Хотя оптимальный эффект ГНК отмечается при ее использовании в ранней стадии ОА, такое лечение может быть полезным и в поздней стадии. У таких пациентов его следует рассматривать как вспомогательный метод, который следует применять при отсутствии возможности провести хирургическое лечение.

**Ключевые слова:** остеоартроз; препараты гиалуроновой кислоты; терапия.

**Контакты:** Юрий Александрович Олюнин; [yuryaolyunin@yandex.ru](mailto:yuryaolyunin@yandex.ru)

**Для ссылки:** Олюнин ЮА. Использование препаратов гиалуроновой кислоты в комплексной терапии остеоартроза. Современная ревматология. 2016;10(2):64–69.

## Use of hyaluronic acid preparations in the combination therapy of osteoarthritis

Olyunin Yu.A.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

The current recommendations for the pharmacotherapy of osteoarthritis (OA) primarily focus on analgesics and main concern is with the use of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Intraarticular injections of first of all hyaluronic acid (HA) preparations that have proven to be effective in clinical practice are a promising treatment for OA. By taking into account the favorable safety profile of HA preparations, it may be suggested that these injections may be an acceptable alternative to NSAIDs or successfully used in combination with the latter. There have been recently the recommendations for the administration of HA preparations in OA treatment, which characterize the current practice of HA use for OA and had been prepared by a group of experts from 5 European countries. The experts consider that there is today rather solid evidence to demonstrate the efficacy of HA in mild and moderately severe knee OA; moreover, its effect is clinically significant in such patients. In the authors' view, topical HA therapy should be a compulsory component of treatment for knee OA, since the alternative possibilities of therapy for this disease are limited. Although the optimal effect of HA is observed when it is applied in the early stage of OA, this treatment may be also useful in its late stage. HA should be regarded as an adjunct method that must be applied if surgery cannot be performed in these patients.

**Keywords:** osteoarthritis; hyaluronic acid preparations; therapy.

**Contact:** Yuri Aleksandrovich Olyunin; [yuryaolyunin@yandex.ru](mailto:yuryaolyunin@yandex.ru)

**For reference:** Olyunin YuA. Use of hyaluronic acid preparations in the combination therapy of osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2016;10(2):64–69.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-64-69>

Обусловленные остеоартрозом (ОА) артралгии являются наиболее частой жалобой, с которой пациент обращается к ревматологу [1]. С ними нередко приходится сталкиваться и врачам других специальностей. Заболевание сопровождается прогрессирующей деструкцией суставного хряща, воспалительными изменениями синовиальных структур, образованием остеофитов, формированием деформации сустава

с развитием функциональной недостаточности и ухудшением качества жизни больных [2].

Возникающие при ОА структурные изменения суставного хряща, костной ткани и синовиальной оболочки во многом обусловлены несбалансированной нагрузкой, которая может быть связана с избыточной массой тела, нарушением стабильности сустава, плохой координацией деятельности соответ-



вующих мышц [3]. Высокая нагрузка, действующая при этом на сустав, способна индуцировать синтез катаболических цитокинов и провоспалительных факторов, опосредующих развитие деструкции хряща и вторичного воспаления [4].

На сегодняшний день не существует общепризнанных болезнь-модифицирующих препаратов, предназначенных для подавления прогрессирования ОА. Для воздействия на патогенез заболевания рекомендуется использовать в первую очередь нефармакологические методы, такие как коррекция массы тела, укрепление мышц с помощью занятий лечебной физкультурой, применение ортезов для стабилизации суставов [5]. Современные рекомендации по фармакотерапии ОА сфокусированы в первую очередь на анальгетиках, и основное внимание уделяется назначению парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [6]. Такая терапия нередко приводит к возникновению неблагоприятных реакций [7]. У многих пациентов она оказывается недостаточно эффективной или теряет первоначальную эффективность, что приводит к необходимости протезирования суставов.

Перспективным средством для лечения ОА являются внутрисуставные инъекции, прежде всего высокомолекулярных препаратов гиалуроновой кислоты (ГНК)<sup>1</sup>, которые хорошо зарекомендовали себя в клинической практике [8]. Их использование в ранней стадии болезни могло бы, вероятно, способствовать более полной реализации потенциальных возможностей этих средств и снизить потребность в системном применении НПВП. ГНК почти повсеместно распространена в организме. Она входит и в состав синовиальной жидкости, определяя ее вязкоэластические свойства [9]. По мере прогрессирования ОА отмечается снижение молекулярной массы ГНК синовиальной жидкости, что может отрицательно повлиять на биомеханику сустава, хотя и не коррелирует с наличием артралгий [10].

Изменение свойств синовиальной жидкости в сочетании с деградацией поверхностных отделов суставного хряща приводит к усилению трения суставных поверхностей, способствуя нарастанию структурных повреждений. Внутрисуставное введение экзогенной ГНК может отчасти компенсировать снижение качества синовиальной жидкости, обеспечивая восстановление ее смазочных свойств и амортизацию нагрузки, действующей на сустав. При этом высокомолекулярная ГНК, имеющая большую вязкость, может способствовать лучшему скольжению суставных поверхностей, чем низкомолекулярные препараты, предохраняя тем самым суставной хрящ от неблагоприятного механического воздействия [11].

В ряде исследований показано, что ГНК не только улучшает биомеханику сустава, но и оказывает биологическое действие на его ткани, снижая активность воспалительного процесса и сдерживая дегенерацию суставного хряща. Особенности механизма действия ГНК определяются ее молекулярной массой, увеличение которой может быть связано с повышением противовоспалительной и хондропротективной активности [12].

Введенная в полость сустава экзогенная ГНК обычно остается там в течение нескольких дней, но ее эффект может сохраняться до 6 мес, что позволяет предположить наличие у ГНК болезнь-модифицирующих свойств [13]. В экспериментальных исследованиях обнаружено несколько

ко механизмов действия ГНК, способных сдерживать развитие патологических изменений при ОА. В настоящее время не представляется возможным уточнить, какой из этих механизмов определяет клинический эффект препаратов ГНК. По-видимому, их лечебное действие может быть результатом комплексного влияния на различные звенья патогенеза ОА.

Введение ГНК в пораженный сустав при ОА обеспечивает существенное уменьшение боли, что зафиксировано как в клинических, так и в экспериментальных исследованиях [14]. Обезболивающий эффект ГНК может быть опосредован ее взаимодействием с ГНК-рецепторами или свободными нервными окончаниями в тканях сустава [15]. ГНК снижает механическую чувствительность активируемых растяжением ионных каналов, блокируя тем самым болевой ответ [16]. Уменьшение боли при введении ГНК происходит и в результате снижения активности сенситизированных ноцицептивных терминалов в тканях сустава [17].

Биологический эффект ГНК в значительной степени опосредуется взаимодействием с CD44-рецепторами клеточной мембраны. Связываясь с ними, ГНК подавляет экспрессию интерлейкина (ИЛ) 1 $\beta$ , что способствует снижению выработки матриксных металлопротеиназ (ММП) [18], и этот эффект усиливается с увеличением молекулярной массы ГНК. Подавление выработки ММП приводит к снижению активности катаболических процессов в суставном хряще. Взаимодействие ГНК с CD44 способствует уменьшению апоптоза хондроцитов за счет снижения экспрессии дезинтегрина и ADAMTS. Хондропротективный эффект ГНК связан и с уменьшением выработки NO, стимулирующей апоптоз хондроцитов [19].

Образование комплекса ГНК-CD44 сопровождается снижением выработки простагландина (ПГ) E<sub>2</sub> [20] и повышением экспрессии белка теплового шока 70, что также способствует уменьшению апоптоза хондроцитов. ГНК с большей молекулярной массой более активно подавляет экспрессию ПГЕ<sub>2</sub>, чем низкомолекулярный препарат [21]. Развитие ОА сопровождается снижением выработки протеогликанов и гликозаминогликанов, необходимых для нормального обновления хрящевого матрикса. ГНК способна повышать синтез этих соединений, что может способствовать замедлению прогрессирования деградации суставного хряща [22]. Она также может обеспечивать транспорт вновь синтезированных протеогликанов в поверхностные отделы суставного хряща, повышая тем самым прочность соответствующих участков.

ГНК сдерживает деградацию и увеличивает выработку агрекана, одного из основных компонентов хрящевого матрикса. В эксперименте ГНК с более высокой молекулярной массой в большей степени увеличивала синтез протеогликанов, чем низкомолекулярный продукт [23]. Подавляя выработку ИЛ1 $\beta$ , ГНК обеспечивает снижение активности характерных для ОА воспалительных изменений, а также уменьшение синтеза других провоспалительных цитокинов — ИЛ8, ИЛ6, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) [24].

Взаимодействуя с Toll-подобными рецепторами 2 и 4 высокомолекулярная ГНК способна уменьшать выработку ряда провоспалительных медиаторов, включая ФНО $\alpha$ , ИЛ1 $\beta$ , ИЛ17, ММП13, индуцируемой NO-синтазы [25]. Введение в сустав ГНК может также способствовать нормализации метаболических процессов в субхондральной кости за счет снижения уровня ММП13 в этой ткани [26].

<sup>1</sup> Синвиск (Гилан G-F 20, Джензайм Биосерджерс подразделение Джензайм Корпорейшен, США).

ГНК относится к числу медленнодействующих средств, и ее эффект может сохраняться длительное время после введения. F. Navarro-Sarabia и соавт. [27] оценивали результаты терапии ГНК у 306 больных ОА, которые находились под наблюдением в течение 40 мес. В этой группе было проведено по 4 курса из 5 инъекций ГНК или плацебо (ПЛ). Пациенты оставались под наблюдением в течение года после завершения последнего курса лечения. В конце исследования клиническое улучшение у больных, получавших ГНК, отмечалось достоверно чаще, чем в группе ПЛ (соответственно 80,5 и 65,8%,  $p=0,004$ ). При этом число пациентов, ответивших на терапию ГНК, прогрессивно возрастало после каждого курса лечения, тогда как частота ответа на ПЛ существенно не менялась.

В других наблюдательных исследованиях введение ГНК эффективно уменьшало боль в покое и при нагрузке на период до 6 мес [28]. Этот эффект позволял уменьшить потребность в анальгетиках на 30–50%. Неблагоприятные реакции встречались редко и обычно были представлены слабостью или умеренной болью и припухлостью сустава.

Доказательства клинической эффективности ГНК изучались в большом числе исследований. N. Bellamy и соавт. [29] проанализировали результаты 76 работ, в которых использовались разные препараты ГНК. Обычно выполнялось по 3–5 инъекций с интервалом в 1 нед. Эффективность сравнивали с действием ПЛ, НПВП и внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов (ГК). Анализ этих данных показал, что препараты ГНК являются эффективным средством локальной терапии ОА коленных суставов. Клиническое улучшение отмечалось спустя разное время после инъекций, но чаще через 5–13 нед. При этом уменьшение боли было достигнуто в 28–54% случаев, а положительная динамика функционального статуса – в 9–32%.

В метаанализе R.R. Vannugi и соавт. [30] оценены результаты 137 исследований, в которые было включено 33 243 пациента с ОА коленных суставов. В этих работах изучалась эффективность различных средств, как системных, так и локальных. В рамках данного метаанализа рассматривалось 68 сообщений, посвященных применению препаратов ГНК, и такое лечение оказывало наиболее благоприятное влияние на боль. В другом исследовании установлено, что внутрисуставное введение ГНК было сопоставимо по эффективности с приемом НПВП внутрь [31].

Препараты ГНК способны эффективно сдерживать прогрессирование болезни, уменьшая потребность в проведении хирургического лечения. R. Altman и соавт. [32] проанализировали данные 182 022 пациентов, которым на протяжении 6 лет было выполнено эндопротезирование коленных суставов (ЭКС). 27,7% из этих больных до операции получили не менее одного курса лечения препаратами ГНК. В остальных случаях такая терапия не проводилась. Статистический анализ показал снижение риска проведения ЭКС по мере увеличения числа инъекций ГНК, полученных пациентом. У половины больных, не получавших ГНК, ЭКС была выполнена в течение первых 114 дней после установления диагноза ОА, тогда как у половины из тех, кто получал ГНК, этот срок составил 484 дня ( $p<0,0001$ ). У пациентов, которым не проводилась терапия ГНК, время до проведения ЭКС составило в среднем 0,7 года, после 1 курса лечения ГНК – 1,4 года, после 5 курсов и более – 3,6 года.

D.D. Waddell и соавт. [33] оценивали частоту и срок ЭКС у больных с IV стадией ОА коленных суставов, получавших и не получавших ГНК (гилан G-F 20<sup>2</sup>). При анализе результатов лечения 1863 коленных суставов у 1342 больных показано, что в 75% случаев лечение этим препаратом позволяло отсрочить эндопротезирование более чем на 7 лет. Клинические исследования подтверждают также возможность зафиксированного в экспериментальных работах хондропротективного действия ГНК [34]. Так, Y. Wang и соавт. [35] наблюдали 78 больных ОА коленных суставов: 39 из них получили 4 курса по 3 инъекции гилана G-F 20, 39 больных контрольной группы – стандартную терапию. Магнитно-резонансная томография коленных суставов выполнялась исходно, через 12 и 24 мес. Гилан обеспечивал достоверное уменьшение потери хряща по сравнению с контрольной группой.

На сегодняшний день не существует предикторов, которые позволяли бы прогнозировать эффективность препаратов ГНК в каждом конкретном случае, и вопрос об их назначении решается произвольно. Однако следует учитывать, что, судя по результатам клинических исследований, в поздней стадии ОА при наличии значительной деструкции суставного хряща, а также у пациентов старше 65 лет эффективность ГНК значительно ниже, чем в более молодом возрасте и при ранней стадии болезни [36].

Лечение противопоказано больным с повышенной чувствительностью к продуктам ГНК, а также в случае угрозы инфицирования сустава. Основным показанием для внутрисуставного введения ГНК является боль, обусловленная ОА коленного сустава. Такое лечение не проводится, если боль в данной области связана с другими причинами (например, с бурситом гусиной лапки). Пункция сустава выполняется в стерильных условиях и при наличии выпота его необходимо удалить, чтобы избежать снижения концентрации введенной в сустав ГНК. В то же время само по себе наличие вторичного синовита не влияло на эффективность высокомолекулярной ГНК [37].

Обычно коленный сустав можно достаточно надежно пунктировать без инструментального контроля. Но в некоторых случаях (например, у пациентов с ожирением) точность введения иглы желательнее контролировать с помощью УЗИ. Следует учесть, что отсутствие существенного улучшения после первого курса лечения не исключает проведения повторных курсов, которые у части больных могут оказаться эффективными [27].

Имеющиеся в настоящее время препараты ГНК принято классифицировать по молекулярной массе. Обычно выделяют низкомолекулярные средства с линейной структурой и молекулярной массой от 500 до 3000 кДа и высокомолекулярные, имеющие в составе молекул перекрестные связи, позволяющие увеличить молекулярную массу до 6000 кДа и более. Некоторые авторы выделяют также препараты ГНК с умеренной молекулярной массой (от 1500 до 3000 кДа).

Судя по результатам некоторых исследований высокомолекулярные препараты могут обладать более высокой эффективностью, чем низкомолекулярные соединения. Так, R. Ramon и соавт. [38] в рандомизированном двойном слепом исследовании оценивали эффективность такого лечения у 392 больных ОА коленных суставов. 199 больным вводили высокомолекулярный препарат гилан G-F 20, 193 –

<sup>2</sup> Синвиск.

## О Б З О Р Ы

гиалуронат натрия, имеющий низкую молекулярную массу. После введения гилана отмечалось достоверно более выраженное уменьшение боли, сохранявшееся после 12 мес, и достоверно более значительное улучшение по опроснику WOMAC.

М. Wobig и соавт. [39] сравнивали эффективность гилана и низкомолекулярного препарата ГНК у 70 больных ОА в 12-недельном двойном маскированном рандомизированном многоцентровом исследовании. Гилан вводили в 38 коленных суставов 38 больным, низкомолекулярный препарат — в 35 коленных суставов 32 больным. На протяжении 12 нед у пациентов, получавших гилан, отмечалось более значительное уменьшение боли при нагрузке, чем после введения низкомолекулярной ГНК. Имеются также сообщения о сопоставимой эффективности высокомолекулярной и низкомолекулярной ГНК, но ни в одном из исследований высокомолекулярные соединения не уступали по эффективности низкомолекулярным.

Гилан выпускается в шприцах по 2 мл (16 мг). В коленные суставы он обычно вводится в дозе 2 мл трижды с интервалом в 1 нед. При наличии в полости сустава экссудата его следует удалить перед введением гилана. Возможно также однократное введение гилана в дозе 6 мл. С этой целью выпускаются шприцы, содержащие по 6 мл гилана. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом испытании было доказано, что однократное введение 6 мл гилана, как и стандартный курс из 3 инъекций по 2 мл, позволяет добиться существенного клинического улучшения, сохраняющегося более 6 мес [40].

Учитывая благоприятный профиль безопасности препаратов ГНК, можно предположить, что такие инъекции могут быть приемлемой альтернативой НПВП или с успехом использоваться в комбинации с ними. Тем не менее в существующих на сегодняшний день официальных рекомендациях вопрос о применении препаратов ГНК при ОА решается неоднозначно. Так, Европейская антиревматическая лига (EULAR) рекомендует использовать ГНК наряду с

другими препаратами для уменьшения боли и улучшения функционального статуса больных [41]. Эксперты Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейского остеопороза и остеоартроза (ESCEO) считают, что ГНК следует применять при недостаточной эффективности НПВП [42, 43]. Рекомендации Международного общества по изучению остеоартроза не дают определенных указаний в отношении данной группы препаратов и оставляют решение вопроса об их назначении на усмотрение лечащего врача [44].

Хотя популярность внутрисуставных инъекций препаратов ГНК растет, многие практические вопросы, связанные с этим видом лечения, изучены недостаточно и доступные сегодня данные литературы не позволяют решить их в строгом соответствии с принципами доказательной медицины. Поэтому особый интерес может представлять практический опыт экспертов, работающих в данной области. Недавно были опубликованы рекомендации по использованию препаратов ГНК в лечении ОА, подготовленные группой экспертов из 5 европейских стран [45]. В этот документ вошли положения, сформулированные на основании данных литературы и личного опыта экспертов, характеризующие современную практику применения ГНК при ОА.

Эксперты считают, что на сегодняшний день мы имеем достаточно веские доказательства эффективности ГНК при легких и умеренно тяжелых формах ОА коленного сустава, причем ее эффект у таких пациентов является клинически значимым. По мнению авторов, локальная терапия ГНК должна стать обязательным компонентом лечения ОА коленного сустава, поскольку альтернативные возможности терапии данного заболевания ограничены. Несмотря на то что оптимальный эффект ГНК отмечается при ее использовании в ранней стадии болезни, такое лечение может быть полезным и в поздней стадии. У таких пациентов его следует рассматривать как вспомогательный метод, который следует применять при отсутствии возможности проведения хирургического лечения.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Галушко ЕА, Эрдес ШФ, Алексеева ЛИ. Остеоартроз в амбулаторной практике. Современная ревматология. 2012;6(4): 66-70. [Galushko EA, Erdes ShF, Alekseeva LI. Osteoarthritis in outpatient practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2012;6(4): 66-70. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2012-766>
2. Балабанова РМ. Новый подход к лечению остеоартроза как хронического воспалительного заболевания. Современная ревматология. 2013;7(2):95-8. [Balabanova RM. A novel approach to treating osteoarthritis as a chronic inflammatory disease. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(2):95-8. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2390>
3. Кашеварова НГ, Алексеева ЛИ. Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):553-61.
4. Балабанова РМ. Остеоартроз или остеоартрит? Современное представление о болезни и ее лечении. Современная ревматология. 2013;7(3):67-70. [Balabanova RM. Osteoarthritis or osteoarthritis? A current view of the disease and its treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):67-70. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-276>
5. Стребкова ЕА, Алексеева ЛИ. Остеоартроз и ожирение. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):542-52. [Strebkova EA, Alekseeva LI. Osteoarthritis and obesity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):542-52. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-542-552>
6. Nelson AE, Allen KD, Golightly YM, et al. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Jun;43(6):701-12. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.11.012. Epub 2013 Dec 4.
7. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-23. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>
8. Балабанова РМ. Место препаратов гиалуроновой кислоты в терапии остеоартроза. Рациональная фармакотерапия. Современная ревматология. 2014;8(3):73-6. [Balabanova RM. Place of hyaluronic acid preparations in therapy for osteoarthritis.

- Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(3):73–6. (In Russ.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-3-73-76>
9. Аникин СГ, Алексеева ЛИ. Применение препаратов гиалуроновой кислоты при остеоартрозе коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2013;51(4):439–45. [Anikin SG, Alekseeva LI. Use of hyaluronic acid preparations for knee osteoarthrosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):439–45. (In Russ.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1257>
  10. Band PA, Heeter J, Wisniewski HG, et al. Hyaluronan molecular weight distribution is associated with the risk of knee osteoarthritis progression. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Jan;23(1):70–6. doi: 10.1016/j.joca.2014.09.017. Epub 2014 Oct 7.
  11. Waller KA, Zhang LX, Fleming BC, Jay GD. Preventing friction-induced chondrocyte apoptosis: comparison of human synovial fluid and hylan G-F 20. *J Rheumatol*. 2012 Jul;39(7):1473–80. doi: 10.3899/jrheum.111427. Epub 2012 Jun 1.
  12. Elmorsy S, Funakoshi T, Sasazawa F, et al. Chondroprotective effects of high-molecular-weight cross-linked hyaluronic acid in a rabbit knee osteoarthritis model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Jan;22(1):121–7. doi: 10.1016/j.joca.2013.10.005. Epub 2013 Nov 1.
  13. Dougados M. Sodium hyaluronate therapy in osteoarthritis: arguments for a potential beneficial structural effect. *Semin Arthritis Rheum*. 2000 Oct;30(2 Suppl 1):19–25.
  14. Boettger MK, Kяmmel D, Harrison A, Schaible HG. Evaluation of long-term antinociceptive properties of stabilized hyaluronic acid preparation (NASHA) in an animal model of repetitive joint pain. *Arthritis Res Ther*. 2011 Jul 7;13(4):R110. doi: 10.1186/ar3394.
  15. Gotoh S, Onaya J, Abe M, et al. Effects of the molecular weight of hyaluronic acid and its action mechanisms on experimental joint pain in rats. *Ann Rheum Dis*. 1993 Nov;52(11):817–22.
  16. Pena Ede L, Sala S, Rovira JC, et al. Elastoviscous substances with analgesic effects on joint pain reduce stretch-activated ion channel activity in vitro. *Pain*. 2002 Oct;99(3):501–8.
  17. Gomis A, Miralles A, Schmidt RF, Belmonte C. Intra-articular injections of hyaluronan solutions of different elastoviscosity reduce nociceptive nerve activity in a model of osteoarthritic knee joint of the guinea pig. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009 Jun;17(6):798–804. doi: 10.1016/j.joca.2008.11.013. Epub 2008 Nov 27.
  18. Julovi SM, Yasuda T, Shimizu M, et al. Inhibition of interleukin-1beta-stimulated production of matrix metalloproteinases by hyaluronan via CD44 in human articular cartilage. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):516–25.
  19. Peng H, Zhou JL, Liu SQ, et al. Hyaluronic acid inhibits nitric oxide-induced apoptosis and dedifferentiation of articular chondrocytes in vitro. *Inflamm Res*. 2010 Jul;59(7):519–30. doi: 10.1007/s00011-010-0156-x. Epub 2010 Jan 14.
  20. Mongkhon JM, Thach M, Shi Q, et al. Sorbitol-modified hyaluronic acid reduces oxidative stress, apoptosis and mediators of inflammation and catabolism in human osteoarthritic chondrocytes. *Inflamm Res*. 2014 Aug;63(8):691–701. doi: 10.1007/s00011-014-0742-4. Epub 2014 May 25.
  21. Yasui T, Akatsuka M, Tobetto K, et al. The effect of hyaluronan on interleukin-1 alpha-induced prostaglandin E2 production in human osteoarthritic synovial cells. *Agents Actions*. 1992 Sep;37(1–2):155–6.
  22. Li P, Raitcheva D, Hawes M, et al. Hylan G-F 20 maintains cartilage integrity and decreases osteophyte formation in osteoarthritis through both anabolic and anti-catabolic mechanisms. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Nov;20(11):1336–46. doi: 10.1016/j.joca.2012.07.004. Epub 2012 Jul 15.
  23. Homandberg GA, Ummadi V, Kang H. The role of insulin-like growth factor-I in hyaluronan mediated repair of cultured cartilage explants. *Inflamm Res*. 2004 Aug;53(8):396–404. Epub 2004 Aug 10.
  24. Chang CC, Hsieh MS, Liao ST, et al. Hyaluronan regulates PPAR $\gamma$  and inflammatory responses in IL-1 $\beta$ -stimulated human chondrosarcoma cells, a model for osteoarthritis. *Carbohydr Polym*. 2012 Oct 1;90(2):1168–75. doi: 10.1016/j.carbpol.2012.06.071. Epub 2012 Jul 3.
  25. Campo GM, Avenoso A, Nastasi G, et al. Hyaluronan reduces inflammation in experimental arthritis by modulating TLR-2 and TLR-4 cartilage expression. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Sep;1812(9):1170–81. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.06.006. Epub 2011 Jun 21.
  26. Hiraoka N, Takahashi KA, Arai Y, et al. Intra-articular injection of hyaluronan restores the aberrant expression of matrix metalloproteinase-13 in osteoarthritic subchondral bone. *J Orthop Res*. 2011 Mar;29(3):354–60. doi: 10.1002/jor.21240. Epub 2010 Sep 30.
  27. Navarro-Sarabia F, Coronel P, Collantes E, et al; AMELIA study group. A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):1957–62. doi: 10.1136/ard.2011.152017. Epub 2011 Aug 17.
  28. Petrella RJ. Hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: long-term outcomes from a naturalistic primary care experience. *Am J Phys Med Rehabil*. 2005 Apr;84(4):278–83.
  29. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD005321.
  30. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 6;162(1):46–54. doi: 10.7326/M14-1231.
  31. Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Apr;43(5):593–9.
  32. Altman R, Lim S, Steen RG, Dasa V. Hyaluronic Acid Injections Are Associated with Delay of Total Knee Replacement Surgery in Patients with Knee Osteoarthritis: Evidence from a Large U.S. Health Claims Database. *PLoS One*. 2015 Dec 22;10(12):e0145776.
  33. Waddell DD, Joseph B. Delayed Total Knee Replacement with Hylan G-F 20. *J Knee Surg*. 2016 Feb;29(2):159–68.
  34. Лучихина ЛВ, Каратеев ДЕ. Новые подходы к ранней диагностике артроза и перспективы его патогенетической терапии. Современная ревматология. 2014;8(4):33–8. [Luchikhina LV, Karateev DE. New approaches to early diagnosis of arthritis and prospects for its pathogenetic therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(4):33–8. (In Russ.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-4-33-38>
  35. Wang Y, Hall S, Hanna F, et al. Effects of Hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011 Aug 24;12:195. doi: 10.1186/1471-2474-12-195.
  36. Hunter DJ. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1040–7. doi: 10.1056/NEJMc1215534.
  37. Waddell BS, Waddell WH, Waddell DD. Comparison of Efficacy and Tolerability of Hylan G-F 20 in Patients with and without Effusions at the Time of Initial Injection. *J Knee Surg*. 2015 Jun;28(3):213–22.
  38. Raman R, Dutta A, Day N, et al. Efficacy of Hylan G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee – a prospective randomized clinical trial. *Knee*. 2008 Aug;15(4):318–24. doi: 10.1016/j.knee.2008.02.012. Epub 2008 Apr 21.
  39. Wobig M, Bach G, Beks P, et al. The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a comparison of hylan G-F 20 and a lower-molecular-weight hyaluronan. *Clin Ther*. 1999 Sep;21(9):1549–62.
  40. Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, et al. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a ran-

## О Б З О Р Ы

domised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):113-9. doi: 10.1136/ard.2008.094623.

41. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth et al; Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. 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 Dec;62(12):1145-55.

42. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Dec;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.

43. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al; American College of Rheumatology. 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 (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):465-74.

44. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.

45. Henrotin Y, Raman R, Richette P, et al. Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Oct;45(2):140-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.04.011. Epub 2015 Apr 30.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

# Напроксен: универсальный анальгетик с минимальным риском кардиоваскулярных осложнений

Каратеев А.Е.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – основной инструмент, используемый в реальной клинической практике для купирования острой боли и контроля основных симптомов при хронических заболеваниях суставов и позвоночника. Они действенны, доступны и удобны в применении, однако могут вызывать нежелательные реакции (НР), которые требуют тщательного контроля и эффективной профилактики. Современная концепция безопасного использования НПВП направлена на максимальное снижение риска осложнений со стороны как желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), так и сердечно-сосудистой системы. По данным клинических испытаний и популяционных исследований, среди всех НПВП (кроме аспирина) наименьший риск кардиоваскулярных катастроф отмечен для напроксена. Этот препарат, относящийся к «традиционным» (неселективным) НПВП (n-НПВП), широко используется в клинической практике более 40 лет и завоевал доверие врачей всего мира в качестве надежного анальгетика и противовоспалительного средства. Терапевтический потенциал напроксена доказан при самых разных заболеваниях и патологических состояниях – от острых травм до болезни Бехтерева. При использовании напроксена, как и других n-НПВП, нужно учитывать возможность развития НР со стороны ЖКТ. Однако этот риск может быть существенно снижен при назначении ингибиторов протонной помпы, таких как эзомепразол. В настоящем обзоре приведены основные исследования, в которых изучались эффективность и безопасность напроксена.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты; НПВП-гастропатия; кардиоваскулярные осложнения; профилактика; напроксен; ингибиторы протонной помпы.

**Контакты:** Андрей Евгеньевич Каратеев; [aekarateev@rambler.ru](mailto:aekarateev@rambler.ru)

**Для ссылки:** Каратеев АЕ. Напроксен: универсальный анальгетик с минимальным риском кардиоваскулярных осложнений. Современная ревматология. 2016;10(2):70–77.

## *Naproxen: A universal analgesic with a minimal risk of cardiovascular events*

Каратеев А.Е.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a main tool used in real clinical practice to relieve acute pain and to control major symptoms in chronic diseases of the joint and spinal column. They are effective and easy-to-use; however, they may cause adverse reactions (ARs) that require careful monitoring and effective prevention. The current concept of the safe use of NSAIDs is aimed at maximally reducing both gastrointestinal and cardiovascular events. Clinical trials and population-based studies have revealed that among all NSAIDs (other than aspirin), naproxen is associated with the least cardiovascular risk. This drug that belongs to traditional (nonselective) NSAIDs (n-NSAIDs) has been commonly used in clinical practice for more than 40 years and gained physicians' confidence worldwide as a reliable analgesic and anti-inflammatory agent. The therapeutic potential of naproxen has been proven in a great variety of diseases and abnormalities: from acute injuries to Bechterew's disease. When using naproxen, like other n-NSAIDs, it should be borne in mind that gastrointestinal ARs may develop. However, this risk may be substantially decreased by the administration of proton pump inhibitors, such as pantoprazole. This review presents basic investigations that have studied the efficacy and safety of naproxen.

**Keywords:** nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAID gastropathy; cardiovascular events; prevention; naproxen; proton pump inhibitors.

**Contact:** Andrei Evgenyevich Karateev; [aekarateev@rambler.ru](mailto:aekarateev@rambler.ru)

**For reference:** Karateev AE. Naproxen: A universal analgesic with a minimal risk of cardiovascular events. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):70–77.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-70-77>

Эффективный контроль боли всегда рассматривался в числе принципиальных задач терапии большинства острых и хронических заболеваний. Этот тягостный симптом в наибольшей степени определяет страдания, потерю трудоспособности и социальные проблемы больных. С точки зрения пациента, быстрое и максимально полное устранение

боли является одним из главных критериев успеха лечения и качества медицинской помощи [1].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – важнейший инструмент анальгетической терапии. Их назначение целесообразно во всех случаях, когда появление болевых ощущений связано с повреждением или

воспалением ткани. НПВП применяются для облегчения страданий и улучшения качества жизни в различных областях медицины – в неврологии, хирургической практике, травматологии, онкологии, гинекологии, при ЛОР-заболеваниях и т. д. НПВП, несомненно, являются препаратами выбора при купировании желчной и почечной колики, головной боли напряжения, зубной боли, при дисменорее [1–5].

Уникальное свойство НПВП – сочетание обезболивающего, противовоспалительного и жаропонижающего действия, особенно ценно для терапии ревматических заболеваний (РЗ), таких как ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит (АС), остеоартроз (ОА) и неспецифическая боль в спине (НБС). Клиническое значение НПВП, по мнению академика Е.Л. Насонова, определяется тем, что они способны «перекрывать» почти весь спектр основных синдромов ревматологической патологии [2].

К сожалению, НПВП могут вызывать серьезные нежелательные реакции (НР), прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Развитие этих осложнений связано с основным механизмом действия этих препаратов – блокадой циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2 типов, приводящей к дисбалансу в синтезе простагландинов, простаглицина и тромбосана (Тх), важнейших регуляторов резистентности и репаративного потенциала слизистой оболочки ЖКТ, тонуса сосудов почек, а также тромбообразования [5–7].

Поэтому, назначая НПВП, практикующий врач должен уделять самое серьезное внимание контролю и профилактике НР. Это особенно важно, поскольку большая часть пациентов, нуждающихся в эффективном обезболивании, – лица пожилого возраста с разнообразной коморбидной патологией и факторами риска лекарственных осложнений. Масштаб этой проблемы демонстрирует эпидемиологическое исследование КОРОНА-2, в ходе которого в России и 9 странах СНГ было опрошено 21 185 больных с РЗ (преимущественно ОА и НБС), нуждающихся в приеме НПВП или уже использующих эти препараты. Согласно полученным данным, общее число больных с высоким риском ЖКТ-осложнений составило 29,0%, высоким кардиоваскулярным риском – 23,0% [8].

Сегодня на фармакологическом рынке России представлен широкий спектр различных НПВП (не менее 19 международных непатентованных наименований), что позволяет найти наиболее удачный препарат для конкретного пациента и конкретной клинической ситуации. При этом важнейшим критерием выбора НПВП является безопасность. И если раньше основное значение придавалось хорошей переносимости препарата в отношении ЖКТ, то сегодня, на фоне изменения приоритетов профилактики, едва ли не более значимым достоинством того или иного НПВП считается низкий риск развития кардиоваскулярных осложнений [5–7].

Поэтому интерес многих российских и мировых экспертов оказался обращен к одному из «традиционных», не-селективных НПВП (н-НПВП), напроксену. Этот препарат пока недостаточно популярен в нашей стране, хотя в Западной Европе и США он используется очень широко как универсальное средство для кратковременного лечения боли (в том числе как «безрецептурное»), а также для длительной симптоматической терапии хронических РЗ [9]. Так, Р. McGettigan и Henry D. [10] проанализировали назначение НПВП в 15 странах (Юго-Восточная Азия, Австралия, Но-

вая Зеландия, Великобритания и Канада). Напроксен входил в число лидеров рынка (его доля среди всех применяемых НПВП достигала 26,8%) и уступал лишь диклофенаку (8,3–43,4%) и ибупрофену (3,3–16,0%).

Напроксен появился на фармакологическом рынке Европы в 1976 г. (через 2 года после диклофенака) и быстро завоевал доверие врачей и пациентов [11]. Большое число рандомизированных клинических исследований (РКИ), которые проводились с середины 70-х гг. XX в., доказали эффективность напроксена во всех клинических ситуациях, в которых целесообразно применять НПВП – от мигрени до хирургической боли. Так, напроксен успешно прошел сравнение с аспирином, индометацином, пироксикамом и другими н-НПВП. При этом он не уступал препаратам контроля или превосходил их по эффективности и в целом обладал существенно лучшей переносимостью [12–19]. Терапевтическая эффективность напроксена подтверждена в анестезиологической практике: продемонстрировано его хорошее обезболивающее и опиоид-сберегающее действие после хирургических вмешательств [20–22].

Тем не менее в последние годы лечебный потенциал напроксена обсуждается многими экспертами лишь в плане его сопоставления с более новыми НПВП, прежде всего коксибами. Это связано с тем, что напроксен очень часто используется в качестве препарата сравнения в крупных клинических исследованиях. При этом его собственные терапевтические достоинства зачастую остаются в тени, скрытые активным продвижением фармакологических новинок.

Такой подход нельзя считать объективным. Ведь напроксен, с одной стороны, не уступает другим НПВП по анальгетическому и противовоспалительному действию, а с другой – обладает явным, не вызывающим сомнения преимуществом в плане кардиоваскулярной переносимости. Например, в исследовании К. Malmstrom и соавт. [23] изучалась эффективность эторикоксиба у 201 больного, перенесшего удаление зуба. Контролем являлись напроксен в дозе 550 мг, комбинированный препарат, содержащий 60 мг кодеина и 600 мг парацетамола, а также плацебо (ПЛ). Результаты этой работы четко подтвердили преимущество эторикоксиба по сравнению с комбинированным анальгетиком и «пустышкой»: число больных, у которых боль через 8 ч после приема лекарств полностью отсутствовала, составило 20,9, 11,5 и 5,4% ( $p < 0,001$ ). Этот результат рассматривался как несомненный успех нового препарата. Однако напроксен обеспечил такой же эффект: после его приема боль отсутствовала у 21,3% больных.

Напроксен и сегодня остается одним из наиболее удачных препаратов для ургентного обезбоживания. Это подтверждает проведенный С. Derry и соавт. [24] метаанализ 15 РКИ ( $n=1509$ ), в которых оценивалась эффективность однократного приема напроксена для купирования острой боли. Он достоверно превосходил ПЛ. Так, индекс NNT (number needed to treat, число больных, которых надо пролечить, чтобы зафиксировать отличие) для 50% улучшения составил 2,7 (95% доверительный интервал – ДИ 2,3–3,2). При этом среднее время действия напроксена превышало 8 ч, а для ПЛ (если было улучшение) оно равнялось всего 2 ч.

Особенно наглядным становится преимущество напроксена как быстродействующего анальгетика при его сравнении с опиоидными препаратами. Например, R. Simmons и соавт. [25] изучали эффективность напроксена и комбиниро-

О Б З О Р Ы

ванного опиоидного препарата декспропиксифена в комбинации с парацетамолом у 184 лиц со спортивными травмами. К концу 7-дневного периода лечения напроксен не только показал лучший результат в плане обезболивания и восстановления функции, но и значительно меньшую частоту НР.

В недавнем исследовании М. Fathi и соавт. [26] сравнивался эффект небольшой дозы напроксена (250 мг) и опиоидного анальгетика оксикодона (5 мг) у 150 больных с острой травмой мягких тканей. По эффективности в снижении боли напроксен не уступал опиоиду: так, выраженность боли уменьшилась с  $6,21 \pm 0,9$  и  $6,0 \pm 1,0$  баллов соответственно по 10-балльной визуальной аналоговой шкале до  $4,5 \pm 1,4$  и  $4,4 \pm 1,2$  балла через 30 мин и  $2,5 \pm 1,3$  и  $2,6 \pm 1,3$  балла через 1 ч. При этом переносимость напроксена оказалась существенно лучше.

В 2015 г. были опубликованы любопытные данные, подтверждающие эффективность напроксена при НБС. В.W. Friedman и соавт. [27] сравнивали действие напроксена 1000 мг/сут в комбинации с опиоидным анальгетиком (оксикодон 5 мг + парацетамол 325 мг), миорелаксантом циклобензаприном и ПЛ у 215 пациентов с острой НБС. Опиоид и миорелаксант могли использоваться в режиме «по требованию», по 1–2 таблетки до 3 раз в сутки. Критерием оценки была динамика функционального индекса Роланда–Морриса. Как оказалось, комбинированное лечение не улучшало результатов, полученных при монотерапии напроксеном. Динамика индекса Роланда–Морриса, который исходно достигал 19–20 баллов, через 7 дней составила 11,1, 10,1 и 9,8 балла. Как видно, назначение напроксена позволило добиться улучшения состояния (снижение индекса Роланда–Морриса в 2 раза) независимо от применения дополнительных средств.

Напроксен оказывает не только выраженное анальгетическое, но и значимое противовоспалительное действие. Наилучшей моделью для оценки противовоспалительного эффекта НПВП является купирование подагрического артрита, развитие которого определяется острой воспалительной реакцией, вызванной реакцией макрофагов и моноцитов на отложение кристаллов моноурата натрия. В этой ситуации напроксен показал себя с самой лучшей стороны [28, 29]. Это демонстрирует и исследование Н. J. Janssens [30], в котором сравнивали действие напроксена 1000 мг/сут и преднизолона 35 мг/сут у 120 больных острым подагрическим артритом. Эффект НПВП и гормонального препарата не различался: через 90 ч суммарная выраженность боли уменьшилась на 46,0 и 44,7% (рис. 1).

Не случайно, согласно международным рекомендациям, именно напроксен в небольших дозах (250 мг 2 раза в день) рекомендуется в качестве препарата «первой линии» (как и колхицин) для длительной профилактики рецидивов подагрического артрита на фоне гипоурикемической терапии [31].

Напроксен не уступает «модным» анальгетикам и при сверхдлительном использовании, что было продемонстрировано в масштабном исследовании J. Reginster и соавт. [32], в котором 997 больных ОА в течение 138 нед (2,5 года!) принимали эторикоксиб 60 мг или напроксен 1000 мг/сут. Лечебный потенциал обоих НПВП не различался: так, индекс WOMAC (боль), который исходно составлял 67 мм в каждой группе, через год снизился до 29 и 28 мм, а в конце исследования составил 33 и 34 мм. Кстати, это исследование четко

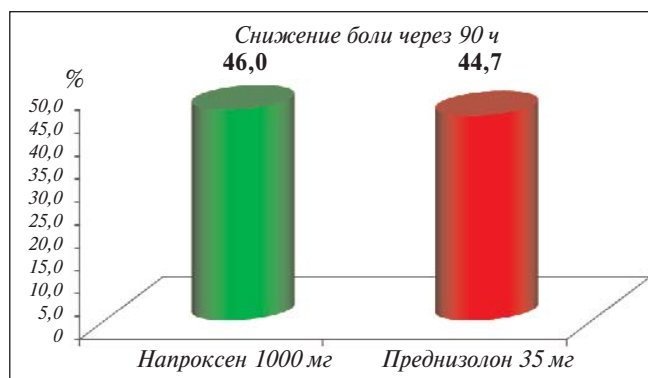


Рис. 1. Сравнение эффективности напроксена 1000 мг/сут и преднизолона 35 мг/сут для купирования острого подагрического артрита (n=120) [30]

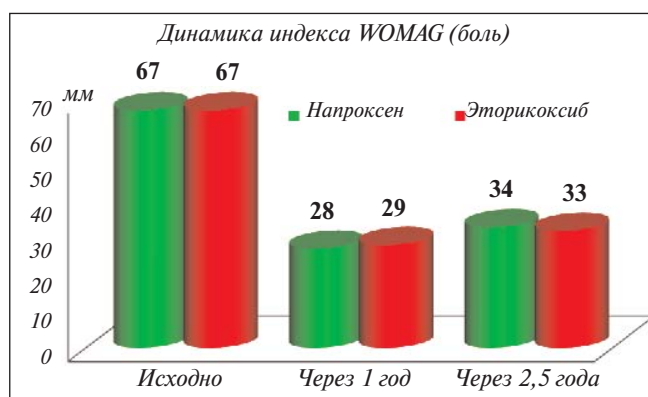


Рис. 2. Сравнение эффективности напроксена 1000 мг/сут и эторикоксиба 60 мг/сут для лечения ОА (n=997, длительность терапии – 2,5 года) [32]



Рис. 3. Сравнение безопасности напроксена 1000 мг/сут и эторикоксиба 60 мг/сут у больных ОА (n=997, длительность терапии 2,5 года) [32]

обозначило «минусы» и «плюсы» напроксена, касающиеся его безопасности. Так, в группе напроксена серьезные ЖКТ-осложнения развились у 31 больного, а в группе эторикоксиба — лишь у 7. Вместе с тем опасные кардиоваскулярные осложнения гораздо реже возникали в группе напроксена — соответственно в 6 и 13 случаях (рис. 2, 3).

Современная доказательная база эффективности напроксена при длительном использовании пополнилась результатами масштабных РКИ VIGOR, SUCCESS-1 и TARGET, в которых этот препарат служил активным контролем для



различных коксибов. В этих трех исследованиях получали напроксен на протяжении 3–12 мес 13 177 больных. И во всех этих работах он не уступал по обезболивающему действию новым препаратам, обеспечивая снижение выраженности боли и улучшение общего самочувствия как минимум на 20–25% у большинства участников испытаний [33–35].

В 2010 г. R.A. Moore и соавт. [36] представили метаанализ 7 РКИ (n=3554), в которых сравнивался терапевтический потенциал целекоксиба, эторикоксиба, напроксена и ибупрофена при ОА. Было показано, что целекоксиб, эторикоксиб и напроксен обеспечивают значимое и примерно одинаковое улучшение: уменьшение выраженности боли как минимум на 50% отмечалось у 40–50% пациентов. Любопытно, что эти три препарата однозначно превосходили по лечебному действию ибупрофен, хотя последний применялся в высокой дозе – 2400 мг/сут.

Аналогичные данные были получены G. Song и соавт., которые в 2016 г. опубликовали данные метаанализа 8 РКИ (n=5942), в которых сравнивалась эффективность целекоксиба, эторикоксиба, напроксена и ПЛ при ОА. Суммарно по лечебному действию все три НПВП существенно не различались, но значительно превосходили ПЛ. Так, число отмен из-за неэффективности на фоне активного лечения было в 3–5 раз меньше, чем при использовании ПЛ [37].

Напроксен хорошо зарекомендовал себя при длительном лечении таких тяжелых ревматических заболеваний, как РА и АС. В отношении болезни Бехтерева это подтверждает самый свежий метаанализ Cochrane, в котором оценивается использование различных НПВП и ПЛ по результатам 31 РКИ (n=4356). Согласно полученным данным, все НПВП (включая напроксен) были эффективнее ПЛ, при этом терапевтический потенциал различных НПВП существенно (статистически значимо) не различался [38].

Как известно, при АС НПВП играют роль не просто анальгетика, но важнейшего патогенетического средства, способного замедлить необратимую деформацию позвоночника. В этом плане очень интересны данные недавнего исследования INFAST, в котором 156 больных АС в течение 6 мес получали напроксен в дозе 1000 мг/сут в комбинации с ингибитором фактора некроза опухоли инфликсимабом или в качестве монотерапии. Хотя комбинированная терапия была существенно эффективнее, напроксен сам по себе обеспечивал достаточно высокий результат: так, частичная ремиссия АС по критериям ASAS была достигнута у 61,9 и 35,3% больных [39].

При лечении РА напроксен успешно выдержал сравнение с эторикоксибом. Подтверждением этого стали результаты 12-недельного РКИ, в котором 891 больной РА еже-

дневно получал 1000 мг напроксена, 90 мг эторикоксиба или ПЛ [40]. Эффективность обоих НПВП оказалась одинаковой: число ответивших на лечение по критерию ACR20 составило 58 и 59% (41% в группе ПЛ). При этом эторикоксиб чаще вызывал НР (их общее число составило 23,2%), в то время как в группе напроксена НР отмечены в 19,3% случаев, а в ПЛ – в 15,4%. Серьезные осложнения возникли у 2,0, 1,7 и 0,8% больных соответственно.

*Но все же интерес к напроксену сегодня определяется не его эффективностью.* Главное достоинство этого препарата заключается в том, что по результатам РКИ, наблюдательных и эпидемиологических исследований он демонстрирует наименьший по сравнению со всеми другими НПВП (за исключением аспирина) риск развития кардиоваскулярных осложнений [5]. Минимальный риск сердечно-сосудистых осложнений при использовании напроксена может быть связан с тем, что он обладает антиромботическим влиянием. Как показано в ряде экспериментальных работ, препарат стойко связывает ЦОГ1 и на длительный срок подавляет синтез ТхА<sub>2</sub>. Данный эффект близок к действию аспирина и наблюдается даже при использовании низких («безрецептурных») доз напроксена [41–43].

Как уже было сказано, главным доказательством относительной «кардиобезопасности» напроксена являются данные клинических испытаний и опыт его применения в реальной клинической практике, отражением которого являются популяционные исследования по типу «случай-контроль». Таким доказательством стал результат метаанализа 31 РКИ (суммарно 116 429 больных), в котором определялась кардиоваскулярная безопасность н-НПВП (напроксена, диклофенака, ибупрофена) и селективных НПВП, а контролем служило ПЛ. Критерием оценки являлась частота эпизодов инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и смерти вследствие кардиоваскулярных причин. Наиболее важный показатель – риск летального исхода из-за ИМ или инсульта, а также суммарный риск осложнений (число нефатальных ИМ + нефатальных инсультов + всех случаев гибели из-за кардиоваскулярных катастроф) был наиболее низким для напроксена [44] (см. таблицу).

Аналогичные данные получены при метаанализе 25 эпидемиологических исследований, проведенных в 18 независимых популяциях и представляющих индивидуальный риск кардиоваскулярных осложнений при использовании различных НПВП. Критерием оценки стала частота фатального и нефатального ИМ, развитие которого зафиксировано примерно у 100 000 пациентов. Для напроксена, как и ожидалось, был показан наименьший риск – отношение шансов (ОШ) составило 1,06 (95% ДИ 0,94–1,2), затем сле-

*Риск развития тромботических осложнений при использовании различных НПВП: метаанализ 31 РКИ (n=116 429; ОШ, 95% ДИ) [44]*

Препарат	ИМ	Инсульт	Кардиоваскулярная смерть	Суммарный риск осложнений
Напроксен	0,8 (0,37–1,67)	1,76 (0,91–3,33)	0,98 (0,41–2,37)	1,23 (0,71–2,12)
Ибупрофен	1,61 (0,5–5,77)	3,36 (1,0–11,6)	2,39 (0,69–8,64)	1,77 (0,73–4,3)
Диклофенак	0,82 (0,29–2,2)	2,86 (1,09–8,36)	3,98 (1,48–12,7)	2,31 (1,0–4,95)
Целекоксиб	1,35 (0,71–2,72)	1,12 (0,6–2,06)	2,07 (0,98–4,55)	1,5 (0,96–2,54)
Эторикоксиб	0,75 (0,23–2,39)	2,67 (0,82–8,72)	4,07 (1,23–15,7)	2,29 (0,94–5,71)

довал целекоксиб 1,12 (95% ДИ 1,00–1,24), ибупрофен 1,14 (95% ДИ 0,98–1,31), мелоксикам 1,25 (95% ДИ 1,04–1,49), рофекоксиб 1,34 (95% ДИ 1,22–1,48), диклофенак 1,38 (95% ДИ 1,26–1,52), индометацин 1,40 (95% ДИ 1,21–1,62), этодолак 1,55 (95% ДИ 1,16–2,06) и эторикоксиб 1,97 (95% ДИ 1,35–2,89) [45].

Отсутствие серьезного риска сердечно-сосудистых осложнений при использовании напроксена продемонстрировали W. Ray и соавт. [46], которые провели когортное ретроспективное исследование влияния различных НПВП на риск развития сердечно-сосудистых осложнений в реальной клинической практике. Материалом являлись данные электронных систем сбора медицинской информации штата Теннесси (США) и Великобритании (всего 48 566 больных, перенесших ИМ, реваскуляризацию миокарда или эпизод нестабильной стенокардии). Прием напроксена (даже в дозе >1000 мг) не повышал риск ИМ, инсульта и коронарной смерти по сравнению с лицами, не принимавшими НПВП – ОШ 0,91 (0,78–1,06). Все другие НПВП отчетливо увеличивали риск сердечно-сосудистых катастроф: ибупрофен – 1,67, диклофенак – 1,86, целекоксиб – 1,37, рофекоксиб – 1,46.

G. Gislason и соавт. [47] изучили сравнительное влияние различных НПВП на исход сердечной недостаточности. Обследовано 107 092 больных с данной патологией, внесенных в национальный регистр Дании с 1995 по 2004 г. Из них 36 354 пациентам за период наблюдения хотя бы раз назначали НПВП. 60 974 (56,9%) больных умерли от прогрессирования сердечной недостаточности. У лиц, принимавших любые НПВП, риск смерти оказался выше, чем у пациентов, не принимавших эти препараты. Однако напроксен демонстрировал минимальный риск (отношение рисков – HR), составивший 1,22 (95% ДИ 1,07–1,39), по сравнению с рофекоксибом (1,7), целекоксибом (1,75), ибупрофеном (1,31) и диклофенаком (2,08).

Еще одним веским доказательством низкого сердечно-сосудистого риска при использовании напроксена стало когортное исследование (n=610 001) американских ученых C. Roumie и соавт. [48]. В исследуемой когорте 84 752 лиц страдали заболеваниями ССС. В этой подгруппе, включавшей, по сути, пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском, даже без использования НПВП частота ИМ, инсульта и коронарной смерти составила 28,3 на 1000 в год. Это было почти в 4 раза больше, чем у лиц, не имевших заболеваний ССС и не получавших НПВП (7,9 на 1000) или получавших их (максимально 13,25 на 1000 у принимавших индометацин). Показательно, что у лиц с максимальным риском осложнений использование напроксена в отличие от других НПВП ассоциировалось со снижением частоты сердечно-сосудистых катастроф (22,66 на 1000).

Помимо хорошей переносимости в отношении ССС, напроксен также демонстрирует относительно низкий риск развития осложнений со стороны почек, прежде всего эпизодов острой почечной недостаточности или прогрессирования хронической болезни почек. Это показал метаанализ 19 исследований (3 РКИ, 4 когортных и 12 случай-контроль), в которых сравнивалась частота ИМ, иных тромбоэмболических (инсульт и тромбоэмболия легочной артерии) и почечных осложнений у больных, получавших 8 разных НПВП – напроксен, мелоксикам, рофекоксиб, целекоксиб, ибупрофен, диклофенак, индометацин и этодолак. Согласно результатам метаанализа риск развития пораже-

ния почек при использовании напроксена практически не повышался: ОШ 1,13 (1,04–1,22). Суммарный риск осложнений со стороны ССС и почек также был минимальным: 1,18 (1,11–1,25) [49].

В 2007 г. были опубликованы рекомендации по контролю мышечно-скелетной боли, созданные ассоциацией американских кардиологов (American Heart Association, АНА). Их целью являлось снижение до минимума опасности сердечно-сосудистых осложнений при использовании анальгетиков. В качестве препарата первой линии в этих рекомендациях определен парацетамол. При его неэффективности следует использовать аспирин, трамадол и другие опиоидные анальгетики. Далее могут быть назначены салицилаты, а вопрос о применении любых НПВП возможно рассмотреть лишь при неэффективности предыдущих назначений. Согласно данным рекомендациям, выбор НПВП следует начинать с напроксена – препарата, наиболее безопасного в отношении ССС [50].

Совещание экспертов европейского сообщества ревматологов (EULAR) также признало применение напроксена в комбинации с ингибиторами протонной помпы (ИПП) наиболее приемлемым в тех случаях, когда вероятность развития осложнений со стороны ССС оценивается как высокая. Интересно, что для упрощения выбора того или иного препарата данной группы, с учетом наличия факторов риска (как сердечно-сосудистых, так и со стороны ЖКТ), было предложено использовать специальную компьютерную программу, в которую необходимо ввести соответствующие данные о конкретном пациенте и тотчас получить рекомендацию по назначению [51].

Аналогичные выводы в отношении напроксена сделали российские эксперты, представившие в 2015 г. национальные рекомендации по рациональному использованию НПВП в клинической практике. *Назначение напроксена в комбинации с ИПП было признано наиболее целесообразным подходом для купирования боли у пациентов с сочетанием умеренного/высокого сердечно-сосудистого риска и умеренного риска ЖКТ-осложнений* [5].

Заключение о необходимости применения напроксена в комбинации с ИПП связано со стремлением максимально снизить вероятность развития осложнений, связанных с повреждением слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ. Как известно, все «традиционные» НПВП способны вызывать эрозии, язвы и повышать риск развития ЖКТ-кровотечения [52]. Это четко показывают данные J. Castellsague и соавт. [53], которые провели метаанализ 28 эпидемиологических исследований, выполненных с января 1980 по май 2011 г. и оценивающих развитие ЖКТ-осложнений при использовании различных НПВП. Согласно полученным результатам, наименьший риск отмечен для целекоксиба (ОШ 1,45; 95% ДИ 1,17–1,81), ацеклофенака (ОШ 1,43; 95% ДИ 0,65–3,15) и ибупрофена (ОШ 1,84; 95% ДИ 1,54–2,20). Риск ЖКТ-кровотечения для диклофенака, мелоксикама, нимесулида, кеторофена, напроксена и индометацина оказался примерно равен: ОШ составляло от 3,34 (95% ДИ 2,79–3,99) для диклофенака до 4,14 (95% ДИ 2,19–5,90) для индометацина.

Опасность НПВП-гастропатии может быть значительно снижена при профилактическом назначении ИПП. Доказана эффективность этого класса противоязвенных средств для предупреждения и лечения язв, ЖКТ-кровотечения и диспепсии, связанных с приемом НПВП и низких

доз ацетилсалициловой кислоты [54, 55]. Так, недавно опубликованы данные двух 6-месячных РКИ (n=854), в которых сравнивали терапевтический потенциал и безопасность напроксена и комбинации напроксена с эзомепразолом. Результаты этих исследований однозначно подтвердили успех профилактического применения НПВП: число язв желудка и двенадцатиперстной кишки при монотерапии напроксеном суммарно составило 29,1%, при использовании комбинации напроксена с эзомепразолом – 6,5%. При этом напроксен в сочетании с ИПП был столь же эффективен, как и без ИПП [56]. Еще одно исследование, в котором 239 больных в течение 12 мес принимали комбинацию напроксена и эзомепразола, не показало нарастания частоты осложнений со стороны ЖКТ и ССС по сравнению с исходным уровнем [57].

Многие эксперты считают эзомепразол<sup>1</sup> одним из наиболее удачных средств для профилактики НПВП-гастропатии.

Интересной и малоизученной темой является влияние НПВП на развитие острого панкреатита, не менее опасно, чем ЖКТ-кровотечение. Есть данные, что у больных с РЗ (в частности, РА) острый панкреатит возникает чаще, чем в общей популяции. Этот факт подтверждает работа ученых из Тайваня С.С. Chang и соавт. [58], которые сравнили частоту острого панкреатита у 29 755 пациентов с РА и 119 020 лиц без РА (контроль). Риск развития этого опасного осложнения оказался более чем на 60% выше у больных РА: частота острого панкреатита составила 185,7 и 119,0 случаев на 100 000 пациентов-лет соответственно (ОШ 1,62; 95% ДИ 1,43–1,83).

Способность НПВП повышать риск развития ОП была подтверждена Н.Т. Sorensen и соавт. [59], которые сопоставили использование различных НПВП у 3083 больных с этим заболеванием и 30 830 лиц в качестве соответствующего по полу и возрасту контроля. Прием НПВП однозначно

увеличивал вероятность развития острого панкреатита: ОШ 2,7 (95% ДИ 2,4–3,0), при этом риск оказался максимальным при использовании диклофенака: ОШ 5,0 (95% ДИ 4,2–5,9). Прием целекоксиба ассоциировался с минимальным риском: ОШ 1,4 (95% ДИ 0,8–2,3), а использование напроксена практически не оказывало негативного влияния: ОШ 1,1 (95% ДИ 0,7–1,7).

Таким образом, напроксен – универсальный анальгетик с выраженным противовоспалительным эффектом, который может использоваться как для кратковременного лечения умеренной и выраженной острой боли (в частности, при травмах, острой НБС и остром подагрическом артрите), так и для длительного контроля основных симптомов хронических РЗ. Уже более 20 лет напроксен<sup>2</sup> с успехом применяется в 25 странах Европы и остается одним из наиболее используемых НПВП. Несомненно, он должен занять достойное место и в арсенале российского практикующего врача. Тем более что в отечественной медицинской практике проверенный временем Налгезин<sup>®</sup> форте находит все более широкое применение [60].

На сегодняшний день Налгезин<sup>®</sup> форте – единственный в России напроксен в виде соли натрия. Благодаря этому преимуществу таблетки Налгезин<sup>®</sup> форте быстро растворяются и всасываются из ЖКТ, что обеспечивает быстрое наступление обезболивающего эффекта.

Важнейшим преимуществом напроксена, которое выделяет его среди всех других НПВП, является низкий риск сердечно-сосудистых осложнений. Сегодня это имеет принципиальное значение, поскольку опасность развития сердечно-сосудистых катастроф рассматривается как основной фактор, ограничивающий применение всего класса НПВП. Следует учесть, что пациенты с патологией суставов и позвоночника – в основном люди пожилого возраста, имеющие сопутствующие заболевания ССС. Для них напроксен может стать препаратом выбора. При этом проблема переносимости напроксена со стороны ЖКТ может быть успешно решена путем профилактического назначения ИПП, в частности пантопразола.

<sup>1</sup>Эманера<sup>®</sup> (КРКА).

<sup>2</sup>Налгезин<sup>®</sup> форте (КРКА).

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Яхно НН, Кукушкин МЛ, редакторы. Боль: практическое руководство для врачей. Москва: Издательство РАМН; 2012. 512 с. [Yakhno NN, Kukushkin ML, editors. *Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei)* [Pain (practical guide for physicians)]. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2012. 512 p.]
2. Насонов ЕЛ. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой. Клиническая фармакология и терапия. 2003;12(1):64-9. [Nasonov EL. Analgesic therapy in rheumatology: a journey between Scylla and Charybdis. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2003;12(1):64-9. (In Russ.)].
3. Lee YC. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Jan;15(1):300. doi: 10.1007/s11926-012-0300-4.
4. van de Laar M, Pergolizzi J, Mellinghoff H, et al. Pain Treatment in Arthritis-Related Pain: Beyond NSAIDs. *Open Rheumatol J*. 2012;6:320-30. doi: 10.2174/187431290120610320. Epub 2012 Dec 13.
5. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-24. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-24. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
6. Scarpignato C, Lanasa A, Blandizzi C, et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med*. 2015 Mar 19;13:55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8.
7. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):821-47.
8. Каратеев АЕ, Попкова ТВ, Новикова ДС и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):600–6. [Karateev AE, Popkova TV, Novikova DS, et al. Assessment of risk for gastrointestinal and cardiovascular complications associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the CIS population: preliminary data of the CORONA-2 epidemiological survey. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science*

- and Practice. 2014;52(6):600–6. (In Russ.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-600-606>
9. Capone M, Tacconelli S, Sciulli M, et al. Human pharmacology of naproxen sodium. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007 Aug;322(2):453-60. Epub 2007 May 1.
10. McGettigan P, Henry D. Use of Non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle- and high- income countries. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001388. doi: 10.1371/journal.pmed.1001388. Epub 2013 Feb 12.
11. Runkel R, Chaplin M, Boost G, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of naproxen in various laboratory animals and human subjects. *J Pharm Sci*. 1972 May;61(5):703-8.
12. Aeidler H. Clinical results of a multicenter double-blind examination of naproxen compared to indomethacin in chronic rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and osteoarthritis. *Arzneimittelforschung*. 1975 Feb;25(2A):315-8.
13. Bowers D, Dyer H, Fosdick W, et al. Naproxen in rheumatoid arthritis. A controlled trial. *Ann Intern Med*. 1975 Oct;83(4):470-5.
14. Clarke A. A Double-blind comparison of naproxen against indometacin in osteoarthritis. *Arzneimittelforschung*. 1975 Feb;25(2A):302-4.
15. Castles J, Moore T, Vaughan J, et al. Multicenter comparison of naproxen and indomethacin in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*. 1978 Mar;138(3):362-6.
16. Blechman W, Willkens R, Boncaldo G, et al. Naproxen in osteoarthritis. Double-blind crossover trial. *Ann Rheum Dis*. 1978 Feb;37(1):80-4.
17. Melton JW 3<sup>rd</sup>, Lussier A, Ward JR, et al. Naproxen vs. aspirin in osteoarthritis of the hip and knee. *J Rheumatol*. 1978 Fall;5(3):338-46.
18. Martinez-Lavin M, Holman K, Smyth C, Vaughan J. A comparison of naproxen, indomethacin and aspirin in osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1980 Sep-Oct;7(5):711-6.
19. Björkenheim J, Helland J, Peltonen J. A double-blind crossover evaluation of naproxen and piroxicam in osteoarthritis of hip or knee. *J Int Med Res*. 1985;13(5):263-9.
20. Dunn T, Clark V, Jones G. Preoperative oral naproxen for pain relief after day-case laparoscopic sterilization. *Br J Anaesth*. 1995 Jul;75(1):12-4.
21. Comfort V, Code W, Rooney M, Yip R. Naproxen premedication reduces postoperative tubal ligation pain. *Can J Anaesth*. 1992 Apr;39(4):349-52.
22. Code W, Yip R, Rooney M, et al. Preoperative naproxen sodium reduces postoperative pain following arthroscopic knee surgery. *Can J Anaesth*. 1994 Feb;41(2):98-101.
23. Malmstrom K, Kotey P, Coughlin H, Desjardins P. A randomized, double-blind, parallel-group study comparing the analgesic effect of etoricoxib to placebo, naproxen sodium, and acetaminophen with codeine using the dental impaction pain model. *Clin J Pain*. 2004 May-Jun;20(3):147-55.
24. Derry C, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD004234. doi: 10.1002/14651858.CD004234.pub3.
25. Simmons R, Owen S, Abbott C, et al. Naproxen sodium and paracetamol/dextropropoxyphene in sports injuries – a multicentre comparative study. *Br J Sports Med*. 1982 Jun;16(2):91-5.
26. Fathi M, Zare MA, Bahmani HR, Zehtabchi S. Comparison of oral oxycodone and naproxen in soft tissue injury pain control: a double-blind randomized clinical trial. *Am J Emerg Med*. 2015 Sep;33(9):1205-8. doi: 10.1016/j.ajem.2015.05.021. Epub 2015 May 29.
27. Friedman BW, Dym AA, Davitt M, et al. Naproxen With Cyclobenzaprine, Oxycodone/Acetaminophen, or Placebo for Treating Acute Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Oct 20;314(15):1572-80. doi: 10.1001/jama.2015.13043.
28. Sturge RA, Scott JT, Hamilton EB, et al. Multicentre trial of naproxen and phenylbutazone in acute gout. *Ann Rheum Dis*. 1977 Feb;36(1):80-2.
29. Maccagno A, Di Giorgio E, Romanowicz A. Effectiveness of etodolac ('Lodine') compared with naproxen in patients with acute gout. *Curr Med Res Opin*. 1991;12(7):423-9.
30. Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet*. 2008 May 31;371(9627):1854-60. doi: 10.1016/S014031. Latourte A, Bardin T, Richette P. Prophylaxis for acute gout flares after initiation of urate-lowering therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Nov;53(11):1920-6. doi: 10.1093/rheumatology/keu157. Epub 2014 Apr 23.
32. Reginster J, Malmstrom K, Mehta A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):945-51. Epub 2006 Dec 1.
33. Singh G, Fort J, Goldstein J, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-1 study. *Am J Med*. 2006 Mar;119(3):255-66.
34. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2000 Nov 23;343(21):1520-8, 2 p following 1528
35. Farkouh M, Kirshner H, Harrington R, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomized controlled trial. *Lancet*. 2004 Aug 21-27;364(9435):675-84.
36. Moore RA, Moore OA, Derry S, et al. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):374-9. doi: 10.1136/ard.2009.107805. Epub 2009 Apr 12.
37. Song G, Seo Y, Kim J, et al. Relative efficacy and tolerability of etoricoxib, celecoxib, and naproxen in the treatment of osteoarthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials based on patient withdrawal. *J Rheumatol*. 2016 Jan 14. [Epub ahead of print]
38. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Axial Spondyloarthritis: A Cochrane Review. *J Rheumatol*. 2016 Feb 1. pii: jrheum.150721. [Epub ahead of print]
39. Sieper J, Lenaerts J, Wöllenhaupt J, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):101-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203201. Epub 2013 May 21.
40. Collantes E, Curtis SP, Lee KW, et al. A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis [ISRCTN25142273]. *BMC Fam Pract*. 2002 May 22;3:10.
41. Van Hecken A, Schwartz J, Depre M, et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2000 Oct;40(10):1109-20.
42. Hinz B, Cheremina O, Besz D, et al. Impact of naproxen sodium at over-the-counter doses on cyclooxygenase isoforms in human volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008 Apr;46(4):180-6.
43. Schiff M, Hochberg M, Oldenhof J, Brune K. Platelet inhibitory effects of OTC doses of naproxen sodium compared with prescription dose naproxen sodium and low-dose aspirin. *Curr Med Res Opin*. 2009 Oct;25(10):2471-7. doi: 10.1185/03007990903185706.
44. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011 Jan 11;342:c7086. doi: 10.1136/bmj.c7086.
45. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Myocardial infarction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013 Jun;22(6):559-70.

## О Б З О Р Ы

46. Ray W, Varas-Lorenzo C, Chung C, et al. Cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients after hospitalization for serious coronary heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009 May;2(3):155-63. doi: 10.1161/CIRCOUT-COMES.108.805689. Epub 2009 May 5.
47. Gislason G, Rasmussen J, Abildstrom S, et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med*. 2009 Jan 26;169(2):141-9. doi: 10.1001/archinternmed.2008.525.
48. Roumie C, Choma N, Kaltenbach L, et al. Non-aspirin NSAIDs, cyclooxygenase-2 inhibitors and risk for cardiovascular events—stroke, acute myocardial infarction, and death from coronary heart disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009 Nov;18(11):1053-63. doi: 10.1002/pds.1820.
49. Asghar W, Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology*. 2015 Feb;23(1):1-16. doi: 10.1007/s10787-014-0225-9. Epub 2014 Dec 17.
50. Antman E, Bennett J, Daugherty A, et al. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. An Update for Clinicians: A Scientific Statement From the *American Heart Association*. *Circulation*. 2007 Mar 27;115(12):1634-42. Epub 2007 Feb 26.
51. Burmester G, Lanus A, Biasucci L, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):818-22. doi: 10.1136/ard.2010.128660. Epub 2010 Sep 10.
52. Henry D, Lim L, Garcia Rodriguez L, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996 Jun 22;312(7046):1563-6.
53. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012 Dec 1;35(12):1127-46. doi: 10.2165/11633470-000000000-00000.
54. Scheiman JM. The use of proton pump inhibitors in treating and preventing NSAID-induced mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S5. doi: 10.1186/ar4177. Epub 2013 Jul 24.
55. Goldstein JL, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. *Drug Healthc Patient Saf*. 2015 Jan 22;7:31-41. doi: 10.2147/DHPS.S71976. eCollection 2015.
56. Goldstein J, Hochberg M, Fort J, et al. Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Aug;32(3):401-13. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04378.x. Epub 2010 May 22.
57. Sostek M, Fort J, Estborn L, et al. Long-term safety of naproxen and esomeprazole magnesium fixed-dose combination: phase III study in patients at risk for NSAID-associated gastric ulcers. *Curr Med Res Opin*. 2011 Apr;27(4):847-54. doi: 10.1185/03007995.2011.555756. Epub 2011 Feb 14.
58. Chang CC, Chiou CS, Lin HL, et al. Increased Risk of Acute Pancreatitis in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2015 Aug 11;10(8):e0135187. doi: 10.1371/journal.pone.0135187. eCollection 2015.
59. Sorensen HT, Jacobsen J, Norgaard M, et al. Newer cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors, other non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jul 1;24(1):111-6.
60. Камчатнов ПР, Умарова ХЯ, Чугунов АВ. Боль в спине: проблемы выбора адекватной терапии. *Consilium medicum*. Неврология и ревматология (Прил). 2015;(2):22-6. [Kamchatnov PR, Umarova KhYa, Chugunov AV. Back pain: the problem of choice of adequate therapy. *Consilium medicum*. Neurology and rheumatology (Suppl). 2015;(2):22-6. (In Russ.)].

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

# Поражение суставов и позвоночника у больных с воспалительными заболеваниями кишечника

Кузин А.В.

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва, Россия  
123836, Москва, Баррикадная ул., 2/1

Представлен обзор литературы, посвященный поражению опорно-двигательного аппарата при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Описаны варианты поражения суставов и позвоночника при язвенном колите (ЯК) и болезни Крона (БК). Дана оценка соотношения дебюта и активности ВЗК и суставного синдрома. Наиболее частым вариантом суставного синдрома оказался периферический артрит, протекавший с вовлечением преимущественно коленных и голеностопных суставов, в большинстве случаев связанный с активностью ВЗК. В отличие от периферического артрита течение аксиального спондилоартрита, представленного изолированным сакроилиитом и анкилозирующим спондилитом (АС), не зависело от активности ВЗК. Приведены данные об изолированном сакроилиите, который нередко протекает бессимптомно, поздно диагностируется и у ряда больных является находкой при обследовании. Дана клинико-инструментальная характеристика АС при ВЗК, отмечена схожесть клинических проявлений и рентгенологических изменений с таковыми при идиопатическом АС. Описана картина энтезита, уделено внимание системным внесуставным проявлениям ВЗК, в ряде случаев ассоциированным с суставным синдромом (узловатая эритема и увеит). Охарактеризованы рентгенологические изменения периферических суставов и позвоночника при различных вариантах поражения опорно-двигательного аппарата у больных с ВЗК. Приведены данные литературы, касающиеся лечения суставного синдрома у больных ЯК и БК. Отмечена необходимость дифференцированного подхода к лечению периферического артрита и поражения аксиального скелета, оценена роль нестероидных противовоспалительных препаратов, сульфасалазина, генно-инженерных биологических препаратов в лечении суставного синдрома при ВЗК. Указано, что пациентов с ВЗК, имеющих ревматологические проявления, должны наблюдать совместно гастроэнтеролог и ревматолог.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника; спондилоартрит; сакроилиит; анкилозирующий спондилит; энтезит.

**Контакты:** Александр Васильевич Кузин; [alexandr.kuzin@list.ru](mailto:alexandr.kuzin@list.ru)

**Для ссылки:** Кузин А.В. Поражение суставов и позвоночника у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. Современная ревматология. 2016;10(2):78–82.

## *Injury to the joint and spinal column in patients with inflammatory bowel diseases*

*Kuzin A.V.*

*Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia  
2/1, Barrikadnaya St., Moscow 123836*

*The paper reviews literature on locomotor apparatus injury in inflammatory bowel disease (IBD). It describes the types of joint and spinal column involvement in ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). The ratio of onset to the activity of IBD and articular syndrome is estimated. The most common type of articular syndrome is peripheral arthritis that involves mainly the knee and ankle joints and that is associated with IBD activity in most cases. Unlike peripheral arthritis, the course of axial spondyloarthritis manifesting as isolated sacroiliitis and ankylosing spondylitis (AS) is unrelated to IBD activity. There is evidence on isolated sacroiliitis that is rather common asymptomatic, that is diagnosed late, and that is a finding in a number of patients during examination. The paper provides the clinical and instrumental characteristics of AS in IBD and points to the similarity of their clinical manifestations and radiographic changes with those in idiopathic AS. It also describes the picture of enthesitis with emphasis on the systemic extra-articular manifestations of IBD, which are associated with articular syndrome (erythema nodosum and uveitis) in a number of cases. Radiographic changes in peripheral joints and spinal column are characterized in different types of locomotor apparatus injury in patients with IBD. There are data available in the literature on the treatment of articular syndrome in patients with UC and CD. It is noted that there is a need for a differentiated approach to treating peripheral arthritis and axial skeleton involvement; the role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, sulfasalazine, and biological agents in the treatment of articular syndrome in IBD is assessed. It is indicated that IBD patients having rheumatic manifestations should be followed up jointly by a gastroenterologist and a rheumatologist.*

**Keywords:** inflammatory bowel diseases; spondyloarthritis; sacroiliitis; ankylosing spondylitis; enthesitis.

**Contact:** Alexandr Vasilyevich Kuzin; [alexandr.kuzin@list.ru](mailto:alexandr.kuzin@list.ru)

**For reference:** Kuzin AV. Injury to the joint and spinal column in patients with inflammatory bowel diseases. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2016;10(2):78–82.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-78-82>

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) нередко сопровождаются различными внекишечными проявлениями. Среди них важное место занимают ревматологические проявления, в первую очередь поражение суставов и позвоночника. Это связано с их широкой распространенностью и разнообразием, вариабельностью течения (от бессимптомного до тяжелого инвалидизирующего), а также возможностью появления задолго до первых симптомов ВЗК [1–4]. Кроме того, развитие указанных внекишечных проявлений приводит к ухудшению качества жизни пациентов с ВЗК [5].

Происхождение ревматологических проявлений при язвенном колите (ЯК) и болезни Крона (БК) остается неясным. Обсуждается роль внутрикишечных бактерий, повышенной проницаемости стенки кишечника, а также генетических особенностей организма [6, 7]. В результате повреждения кишечной стенки в кровоток попадают компоненты оболочки клеток бактерий, способных вызывать развитие артритов посредством индукции иммунологических механизмов. Связываясь с молекулами главного комплекса гистосовместимости и активируя в дальнейшем Т-лимфоциты, пептиды приводят к возникновению воспаления суставов. При этом в процессе рециркуляции между кишкой и синовиальной оболочкой происходит адгезия активированных Т-клеток слизистой оболочки кишки к эндотелию венул синовиальной оболочки [8, 9]. В наши дни роль ключевого регуляторного цитокина, индуцирующего в воспалительном каскаде продукцию различных провоспалительных цитокинов, отводят фактору некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), повышенное содержание которого обнаруживают в слизистой оболочке кишечника при БК, в синовиальной оболочке периферических суставов при энтеропатических артритах, а также в крестцово-подвздошных суставах (КПС) при анкилозирующем спондилите (АС) и других спондилоартритах (СпА) [7]. В последнее время большое внимание при ВЗК и СпА уделяется взаимодействию интерлейкина (ИЛ) 23 и Th17-клеток с последующей экспрессией ИЛ17, имеющего важное значение в механизмах развития воспаления [10–12]. Данные иммунные альтернации обнаружены в слизистой оболочке кишечника, периферической крови и синовиальной оболочке у больных СпА [13]. Блокирование указанных провоспалительных цитокинов является одним из перспективных направлений лечения как ВЗК, так и СпА.

Усиление интереса к проблеме артритов при ВЗК отмечено в 70-х гг. прошлого века, когда V. Wright и J.M.H. Moll [14] сформулировали концепцию СпА, к которым, кроме АС, псориатического артрита, реактивных артритов, были отнесены также артриты при ВЗК. В настоящее время наличие внекишечных проявлений рассматривается как один из признаков активности ЯК и БК. Частота развития ревматологических проявлений при ВЗК достаточно высока – от 21,4 до 62%, по данным большинства исследователей, она составляет 30–40% [15–17]. Спектр этих проявлений при ЯК и БК практически одинаков [18, 19]. Так, в недавнем исследовании С. Stolwijk и соавт. [20] в когорте из 350 пациентов с ВЗК поражение опорно-двигательной системы выявлено у 129 (36,9%), при этом не отмечено достоверных различий между ЯК и БК.

Развитие суставного синдрома при ВЗК чаще констатируется у пациентов с тяжелым и распространенным поражением кишечника [21, 22]. Представляют интерес результа-

ты, полученные А.Е. Dorofeyev и соавт. [23]: при обследовании 319 пациентов с ЯК выявлено, что артриты достоверно чаще развивались при тотальном и левостороннем колите, чем при дистальном. Кроме того, имеются сведения, указывающие на рост числа внекишечных проявлений по мере увеличения длительности ВЗК [24–26]. Так, в недавнем американском популяционном исследовании, проведенном R. Shivashankar и соавт. [27], показано, что среди 319 пациентов с БК давностью до 10 лет СпА имелся у 6,7%, 20 лет – у 13,9% и 30 лет – у 18,6%.

При сопоставлении хронологии возникновения ВЗК и артритов выявлено, что у большинства пациентов вначале отмечался дебют ЯК или БК, а позднее присоединилось поражение опорно-двигательного аппарата [28, 29], реже наблюдалось их одновременное развитие [26]. Дебют суставного синдрома до появления развернутой картины ВЗК отмечается значительно реже [30]. Так, по данным I. Yüksel и соавт. [31], из 66 больных ВЗК с артритом у 8 (12,1%) вначале было зафиксировано развитие суставного синдрома, а впоследствии – кишечной симптоматики. Длительность изолированного поражения опорно-двигательной системы при этом составляла несколько месяцев. Очевидно, что именно у пациентов с дебютом внекишечных проявлений до развития развернутой клинической картины ВЗК возникают наибольшие диагностические сложности [31–33].

Сегодня не существует единой классификации форм поражения опорно-двигательного аппарата при ВЗК. В зависимости от локализации суставного синдрома выделяют периферический и аксиальный СпА. Наиболее часто клиницист имеет дело с развитием периферического артрита. Распространенность периферического артрита у больных ВЗК достигает 10–22% [34–36]. В большинстве случаев артрит бывает асимметричным, нередко носит мигрирующий характер, связан с активностью ВЗК и купируется в течение 4–6 нед [33, 37, 38]. Рецидивы периферического артрита отмечаются у 10–20% пациентов, а у 20–40% имеют место хотя бы единичные повторные эпизоды суставного синдрома [16, 33]. При БК наблюдается более частое развитие ПА у пациентов с вовлечением в воспалительный процесс толстой кишки [27, 39]. Этот факт хорошо иллюстрирует исследование А. Greenstein и соавт. [38], в котором при обследовании большой когорты пациентов с БК (n=700) суставной синдром достоверно чаще развивался в случае вовлечения в воспалительный процесс толстой кишки (при колите и илеоколите), чем при терминальном иллиите.

Попытку классифицировать больных с периферическим артритом предприняли T.R. Orschar и соавт. [15]. Авторы проанализировали большую выборку, состоявшую из 1459 пациентов с ВЗК и достоверным периферическим артритом, и выделили два типа артрита, принципиально отличающиеся по количеству одновременно вовлеченных суставов, их локализации и связи с активностью ВЗК. Для 1-го типа артрита оказался характерен олигоартрит с преимущественным поражением коленных и голеностопных суставов, тесно связанный с обострением ВЗК. При 2-м типе артрита наблюдались симметричные артриты мелких суставов кистей (пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых), при этом не отмечено связи между течением суставного синдрома и активностью ВЗК [40].

При рентгенологическом исследовании периферических суставов изменения выявляются лишь у небольшого

числа пациентов, преимущественно с хроническим течением периферического артрита. Обнаруживают околосуставной остеопороз, субхондральный остеосклероз, кистовидные просветления костной ткани, но даже при торпидном течении артрита отсутствуют эрозии костной ткани [31].

Аксиальный СпА при ВЗК может быть представлен изолированным сакроилиитом, нередко бессимптомным, поражающим только КПС, и АС, при котором кроме сакроилиита присутствует поражение других отделов позвоночника с развитием типичной симптоматики [6, 41]. Воспалительная боль в спине имеется у части пациентов с ВЗК и аксиальным СпА [42–44]. В отличие от периферического артрита течение аксиального СпА практически не зависит от активности ВЗК [45]. По данным литературы, сакроилиит, выявляемый при рентгенографии, встречается у 15–27% больных ВЗК [46–48]. Изолированный сакроилиит, в большинстве случаев двусторонний, чаще протекает с минимальной клинической симптоматикой, а нередко – и бессимптомно, и является находкой при обследовании [49, 50]. В настоящее время известны результаты немногочисленных исследований, посвященных оценке этого варианта аксиального СпА при ВЗК. Например, интересные данные, касающиеся бессимптомного сакроилиита, представили W.W. Scott и соавт. [51]: при проведении компьютерной томографии в группе из 64 больных с ВЗК сакроилиит был обнаружен у 29%, при этом его клинические симптомы присутствовали лишь в 3% случаев. В исследовании H. Peeters и соавт. [52], посвященном изучению аксиального СпА при БК, сакроилиит, выявленный по данным рентгенографии, наблюдался у 23 из 106 пациентов и в половине случаев (у 11 пациентов) имел бессимптомное течение. Известно, что у части больных изолированный сакроилиит прогрессирует в АС, тогда как в остальных случаях поражение позвоночника ограничивается лишь КПС. Так, недавно опубликованы данные исследования F. Bandinelli и соавт. [53], которые в течение 3 лет наблюдали 22 пациентов с ВЗК (HLA-B27-негативных) с бессимптомными рентгенологическими изменениями КПС. Воспалительная боль в позвоночнике и признаки сакроилиита при магнитно-резонансной томографии выявлены только у 4 (18,1%) из этих больных. Сведения об эволюции изолированного сакроилиита в АС крайне немногочисленны, хотя выявление такого рода пациентов и своевременное начало терапии являются важной задачей. Вероятно, проведение крупных, долгосрочных исследований позволит уточнить клиническое значение изолированного сакроилиита [54]. Генетическая предрасположенность при изолированном сакроилиите менее понятна, чем при АС.

Центральное место у больных ЯК и БК с поражением аксиального скелета занимает АС, частота которого у пациентов с ВЗК оценивается в 2–12% [22, 44]. Так, N. Turkसारат и соавт. [49] при обследовании 162 больных с ВЗК обнаружили достоверный АС в 9,9% случаев.

Клинические проявления АС при ВЗК практически не отличимы от таковых при идиопатическом АС [32, 55]. Ведущими симптомами являются боль воспалительного характера в различных отделах позвоночника, утренняя скованность, боль в ягодицах [56]. При длительном течении АС происходит ограничение или потеря движений в различных отделах позвоночника с формированием в ряде случаев вынужденных положений туловища [24, 57]. Симптоматика

АС может значительно опережать появление первых признаков ВЗК [58]. В отличие от периферического артрита течение АС обособленное, практически не зависящее от активности ВЗК [59–61]. Подтверждением этого могут служить данные об отсутствии влияния хирургического лечения ВЗК (иссечение участка пораженного кишечника) на течение АС [55]. Рентгенологические изменения в позвоночном столбе сходны с изменениями при идиопатическом АС: выявляются типичные для АС рентгенологические симптомы – синдесмофиты, спондилит (передний и задний), спондилодисцит. Частота выявления HLA-B27-антигена при ВЗК и АС составляет 40–60% [32].

В последнее десятилетие в литературе обсуждаются особенности энтезита и дактилита при ВЗК [62]. Эпидемиологические исследования, посвященные периартикулярной патологии при ВЗК, проводились редко, по имеющимся данным, ее распространенность оценивается в 1,5–5,4% [57, 63]. В одном из таких исследований, выполненном K. Al-Jarallah и соавт. [64], энтезит выявлен у 5,4% больных с ВЗК, дактилит – у 1,5%, что значительно меньше распространенности периферического артрита или аксиального СпА. Боль и в некоторых случаях локальная припухлость являются типичными клиническими проявлениями энтезита при ВЗК и могут быть связаны с активностью основного заболевания, а могут присутствовать самостоятельно. Локализация их разнообразна, хотя наиболее часто поражаются периартикулярные структуры пяточных областей [45].

Кроме описанных выше вариантов поражения суставов и позвоночника, возможно (редко) развитие состояний, также относящихся к поражению опорно-двигательного аппарата при ВЗК, но не связанных со СпА. Это гипертрофическая остеоартропатия, периостит, асептический некроз костей, а также крайне редко выявляемые гранулемы костей и суставов [32, 55]. В ряде случаев наряду с поражением опорно-двигательного аппарата, развиваются другие внекишечные проявления ВЗК, среди которых важное значение для ревматолога имеет поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия) и глаз (конъюнктивит, увеит). Узловатая эритема встречается у 10% пациентов с ВЗК, часто ассоциирована с периферическим артритом и активностью ВЗК [15]. Увеит в большинстве случаев выявляется у больных с поражением аксиального скелета и практически не связан с активностью ВЗК [58].

Лечение патологии опорно-двигательного аппарата при ВЗК представляет собой сложную задачу из-за ограниченности применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). При наличии синовита и энтезита локальная инъекционная терапия глюкокортикоидами (ГК) может оказать выраженный местный противовоспалительный эффект. У пациентов с периферическим артритом хорошо известна эффективность сульфасалазина (СУЛЬФ, 2–3 г/сут). В то же время при поражении аксиального скелета применение СУЛЬФ и метотрексата оказалось неэффективным [30]. Лечение именно этой категории больных наиболее сложная проблема. Невозможность длительного назначения НПВП в терапевтических дозах и неэффективность СУЛЬФ диктуют целесообразность раннего применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), относящихся к классу антител к ФНО $\alpha$  [63]. В настоящее время накоплен положительный опыт лечения СпА у пациентов с ВЗК инфликсимабом и адалимумабом [30, 65].



Новые перспективы открывают результаты успешного применения при ВЗК других классов ГИБП, в первую очередь ингибитора ИЛ12/23 устекинумаба у пациентов с БК [11]. Кроме того, интересные данные получены у пациентов ВЗК при назначении антител к  $\alpha 4\beta 7$ -интегрину [66]. Одна-

ко возможность применения новых классов ГИБП в лечении СпА при ВЗК только предстоит оценить.

Определение тактики лечения ревматологических проявлений у больных с ВЗК должно проводиться совместно гастроэнтерологами и ревматологами.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Воробьев ГИ, Костенко НВ. Неспецифический язвенный колит. Болезнь Крона. В кн.: Воробьев ГИ, редактор. Основы колопроктологии. Ростов-на-Дону: Феникс; 2001. С. 236-279. [Vorob'ev GI, Kostenko NV. Ulcerative colitis. Crohn's Disease. In: Vorob'ev GI, editor. *Osnovy kolo-proktologii* [Basics of Coloproctology]. Rostov-na-Donu: Feniks; 2001. P. 236-79.]
2. Парфенов АИ. Энтерология. Москва: Триада-Х; 2002. 744 с. [Parfenov AI. *Enterologiya* [Enterology]. Moscow: Triada-X; 2002. 744 p.]
3. Халиф ИЛ, Лоранская ИД. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона). Клиника, диагностика и лечение. Москва: Миклош; 2004. 88 с. [Khalif IL, Loranskaya ID. *Vospalitel'nye zabolevaniya kishchnika (nespetsificheskii yzvennyi kolit i bolezn' Kрона)*. *Klinika, diagnostika i lechenie* [Inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease). Clinic, diagnostics and treatment]. Moscow: Miklosh; 2004. 88 p.]
4. Ardizzone S, Puttini PS, Cassionotti A, Poito GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2008 Jul;40 Suppl 2:S253-9. doi: 10.1016/S1590-8658(08)60534-4.
5. Atzeni F, Defendenti C, Ditto MC, et al. Rheumatic manifestations in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014 Jan; 13(1):20-3. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.006. Epub 2013 Jun 15.
6. Paredes JM, Barrachina MM, Roman J, Moreno-Osset E. Joint disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2005 Apr;28(4):240-9.
7. Fantini MC, Pallone F, Monteleone G. Common immunologic mechanisms in inflammatory bowel disease and spondyloarthropathies. *World J Gastroenterol*. 2009 May 28;15(20):2472-8.
8. Salmi M, Andrew DP, Butcher EC, et al. Dual binding capacity of mucosal immunoblasts to mucosal and synovial endothelium in humans: dissection of the molecular mechanisms. *J Exp Med*. 1995 Jan 1;181(1):137-49.
9. Elewaut D, De Keyser F, Lazarovits A, et al. Inflamed synovial tissue from patients with spondylarthropathy is enriched with activated T-cells carrying beta-7 integrins. *Arthritis Rheum*. 1996;39:162.
10. Gheita TA, El Gazzar II, El-Fishawy HS, et al. Involvement of IL-23 in enteropathic arthritis patients with inflammatory bowel disease: preliminary results. *Clin Rheumatol*. 2014 May;33(5):713-7. doi: 10.1007/s10067-013-2469-y. Epub 2014 Jan 3.
11. Simon EG, Ghosh S, Iacucci M, Moran GW. Ustekinumab for the treatment of Crohn's disease: can it find its niche? *Therap Adv Gastroenterol*. 2016 Jan;9(1): 26-36. doi: 10.1177/1756283X15618130.
12. Asquith M, Elewaut D, Lin P, Rosenbaum JT. The role of the gut and microbes in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014 Oct;28(5):687-702. doi: 10.1016/j.berh.2014.10.018. Epub 2014 Nov 15.
13. Smith JA, Colbert RA. Review: the interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Feb;66(2):231-41. doi: 10.1002/art.38291.
14. Wright V, Moll JMH. Seronegative polyarthritis. Amsterdam, the Netherlands: North Holland Publishing Company; 1976.
15. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998 Mar;42(3):387-91.
16. Scarpa R, del Puente A, D'Arienzo A, et al. The arthritis of ulcerative colitis: clinical and genetic aspects. *J Rheumatol*. 1992 Mar;19(3):373-7.
17. De Vos M. Joint involvement associated with inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 2009;27(4):511-5. doi: 10.1159/000233290. Epub 2009 Nov 4.
18. Zochling J, Brandt J, Braun J. The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Dec;44(12):1483-91. Epub 2005 Aug 9.
19. Souza MH, Troncon LE, Rodrigues CM, et al. Trends in the occurrence (1980-1999) and clinical features of Crohn's disease and ulcerative colitis in a university hospital in southeastern Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2002 Apr-Jun;39(2):98-105. Epub 2003 Feb 19.
20. Stolwijk C, Pierik M, Landewe R, et al. Prevalence of self-reported spondyloarthritis features in a cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol*. 2013 Apr;27(4):199-205.
21. Protzer U, Duchmann R, Höhler T, et al. Enteropathic spondylarthritis in chronic inflammatory bowel diseases: prevalence, manifestation pattern and HLA association. *Med Klin (Munich)*. 1996 Jun 15;91(6):330-5.
22. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and Risk Factors for Extraintestinal Manifestations in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011 Jan;106(1):110-9. doi: 10.1038/ajg.2010.343. Epub 2010 Aug 31.
23. Dorofeyev AE, Vasilenko IV, Rassokhina OA. Joint extraintestinal manifestations in ulcerative colitis. *Dig Dis*. 2009;27(4):502-10. doi: 10.1159/000233289. Epub 2009 Nov 4.
24. Veloso FT, Carvalho J, Magro F. Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol*. 1996 Jul;23(1):29-34.
25. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut*. 2006 Mar;55 Suppl 1:i36-58.
26. Urlep D, Mamula P, Baldassano R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2005 Jun;51(2):147-63.
27. Shivashankar R, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. Incidence of spondyloarthropathy in patients with Crohn's disease: a population-based study. *J Rheumatol*. 2012 Nov;39(11):2148-52. doi: 10.3899/jrheum.120321. Epub 2012 Sep 15.
28. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2001 Apr;96(4):1116-22.
29. Wordsworth P. Arthritis and inflammatory bowel disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2000 Apr;2(2):87-8.
30. Van der Horst-Bruinsma IEI, Nurmohamed MT. Management and evaluation of extra-articular manifestations in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012 Dec;4(6):413-22. doi: 10.1177/1759720X12458372.
31. Yüksel I, Ataseven H, Başyar O, et al. Peripheral Arthritis in the Course of Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci*. 2011 Jan;56(1):183-7. doi: 10.1007/s10620-010-1260-z. Epub 2010 May 11.
32. Weisman MH, Reveille JD, Van der Heijde D, editors. Inflammatory bowel disease spondyloarthritis: epidemiology, clinical features and treatment. In: *Ankylosing spondylitis and the Spondyloarthropathies*. Philadelphia: Mosby; 2006. P. 65-74.
33. Palm O, Moum B, Jahnsen J, Gran JT. The prevalence and incidence of peripheral arthritis in patients with inflammatory bowel disease, a prospective population-based study (the IBSEN study). *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Nov;40(11):1256-61.
34. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. Пер. с нем. М.: 2001. 527 с.
35. Orchard TR, Thiyagaraja S, Welsh KI, et al.

- Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000 Feb;118(2):274-8.
36. Suh CH, Lee CH, Lee J, et al. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *J Korean Med Sci*. 1998 Feb;13(1):39-43.
37. Gravallese EM, Kantrowitz FG. Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1988 Jul;83(7):703-9.
38. Greenstein A, Janowitz H, Sachar D. Extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Medicine (Baltimore)*. 1976 Sep;55(5):401-12.
39. Juillerat P, Mottet C, Froehlich F, et al. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Digestion*. 2005;71(1):31-6. Epub 2005 Feb 4.
40. Fombergstein B, Yerra N, Pitchumoni CS. Rheumatological complications of GI disorders. *Am J Gastroenterol*. 1996 Jun;91(6):1090-103.
41. Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: a population study (the IBSEN study). *J Rheumatol*. 2002 Mar;29(3):511-5.
42. Christodoulou DK, Katsanos KH, Kitsanou M, Stergiopoulou C, Hatzis J, Tsianos EV. Frequency of extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease in Northwest Greece and review of the literature. *Dig Liver Dis*. 2002 Nov;34(11):781-6.
43. Rodriguez VE, Costas PJ, Vazquez M, et al. Prevalence of spondyloarthropathy in Puerto Rican patients with inflammatory bowel disease. *Ethn Dis*. 2008 Spring;18 (2 Suppl 2):S2-225-9.
44. De Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, et al. Spondylarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol*. 2000 Dec;27(12):2860-5.
45. Voulgari PV. Rheumatological manifestations in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2011;24(3):173-180.
46. Acheson ED. An association between ulcerative colitis, regional enteritis, and ankylosing spondylitis. *Q J Med*. 1960 Oct;29:489-99.
47. Ansell BM, Wigley RA. Arthritic manifestations in regional enteritis. *Ann Rheum Dis*. 1964 Jan;23:64-72.
48. Haslock I. Arthritis and Crohn's disease. A family study. *Ann Rheum Dis*. 1973 Nov;32(6):479-86.
49. Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int*. 2006 May;26(7):663-8. Epub 2005 Sep 1.
50. McEniff N, Eustace S, McCarthy C, et al. Asymptomatic sacroiliitis in inflammatory bowel disease. Assessment by computed tomography. *Clin Imaging*. 1995 Oct-Dec;19 (4):258-62.
51. Scott WW Jr, Fishman EK, Kuhlman JE, Caskey CI, O'Brien JJ, Walia GS, Bayless TM. Computed tomography evaluation of the sacroiliac joints in Crohn disease. Radiologic/clinical correlation. *Skeletal Radiol*. 1990;19(3):207-10.
52. Peeters H, Vander Cruyssen B, Laukens D, et al. Radiological sacroiliitis, a hallmark of spondylitis, is linked with CARD15 gene polymorphisms in patients with Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2004 Sep;63(9):1131-4.
53. Bandinelli F, Terenzi R, Giovannini L, et al. Occult radiological sacroiliac abnormalities in patients with inflammatory bowel disease who do not present signs or symptoms of axial spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Nov-Dec;32(6):949-52. Epub 2014 Aug 15.
54. Queiro R, Maiz O, Intxausti J, et al. Subclinical sacroiliitis in inflammatory bowel disease: a clinical and follow-up study. *Clin Rheumatol*. 2000;19(6):445-9.
55. Rodriguez-Reyna TS, Martinez-Reyes C, Yamamoto-Furusho JK. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2009 Nov 28;15(44):5517-24.
56. Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Med Clin (Barc)*. 2005 Sep 10;125(8):297-300.
57. Salvarani C, Vlachonikolis IG, van der Heijde DM, et al. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol*. 2001 Dec;36(12):1307-13.
58. Brophy S, Pavy S, Lewis P, et al. Inflammatory eye, skin, and bowel disease in spondyloarthritis: genetic, phenotypic, and environmental factors. *J Rheumatol*. 2001 Dec;28(12):2667-73.
59. Yuksek I, Basar O, Ataseven H, et al. Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Apr;15(4):546-50. doi: 10.1002/ibd.20807.
60. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Jun;20(3):451-71.
61. Orchard TR. Extraintestinal manifestations: skin, joint and mucocutaneous manifestations. In: Satsangi J, Sutherland LR, et al, editors. *Inflammatory bowel disease*. Elsevier Limited: Churchill Livingstone; 2003. P. 669-84.
62. De Vos M, Mielants H, Cuvelier C. Arthritis, osteoporosis and rheumatological manifestations: patterns, diagnostic and therapeutic problems. In: Lembecke B, Kruis W, Sartor RB, editors. *Systemic manifestations of IBD*. Kluwer Academic Publishers; 1998. P. 55-63.
63. Lanna CC, Ferrari Mde L, Rocha SL, et al. A cross-sectional study of 130 Brazilian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: analysis of articular and ophthalmologic manifestations. *Clin Rheumatol*. 2008 Apr;27(4):503-9. Epub 2007 Dec 21.
64. Al-Jarallah K, Shehab D, Al-Azmi W, Al-Fadli A. Rheumatic complications of inflammatory bowel disease among Arabs: a hospital-based study in Kuwait. *Int J Rheum Dis*. 2013 Apr;16(2):134-8. doi: 10.1111/j.1756-185X.2012.01811.x. Epub 2012 Sep 7.
65. Lakatos PL, Lakatos L, Kiss LS, et al. Treatment of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2012; 86 Suppl 1:28-35. doi: 10.1159/000341950. Epub 2012 Oct 5.
66. Armuzzi A, Gionchetti P, Daperno M, et al; GIVI (Gruppo Italiano su Vedolizumab nelle IBD) Group; GIVI Gruppo Italiano su Vedolizumab nelle IBD Group. Expert consensus paper on the use of Vedolizumab for the management of patients with moderate-to-severe Inflammatory Bowel Disease. *Dig Liver Dis*. 2016 Apr;48(4):360-70. doi: 10.1016/j.dld.2015.12.016. Epub 2016 Jan 7.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

# Проблема оценки эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов

Чичасова Н.В.

Кафедра ревматологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»,  
Москва, Россия  
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

В обзоре представлены данные о безопасности нимесулида при лечении хронических заболеваний суставов. На любом этапе лечения заболевания суставов препаратами первой линии являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В последние годы возникают вопросы относительно безопасности применения нимесулида, однако эпидемиологические данные и клинический опыт подтверждают положительный профиль польза/риск нимесулида при лечении острой боли. На международном согласительном совещании (Вена, 2014 г.) было отмечено, что риск развития тяжелых нежелательных реакций (НР) со стороны печени при использовании НПВП низок, а частота повреждения печени при приеме нимесулида полностью аналогична таковой при применении других НПВП. Приведены данные литературы о частоте серьезных НР со стороны печени на фоне приема различных НПВП и парацетамола. Частота таких реакций при приеме всех НПВП на 1 млн пациентов-лет составляет 1,55, а при приеме нимесулида — 1,88. Члены международной консенсусной группы заключили, что нимесулид, при надлежащем применении, остается ценным и безопасным препаратом для лечения различных состояний, характеризующихся наличием острой воспалительной боли, благодаря быстрому началу обезболивающего действия и положительному, основанному на доказательствах, профилю польза/риск.

Многолетний успешный опыт применения нимесулида в нашей стране свидетельствует о том, что препарат может с успехом использоваться в лечении хронической и острой боли (включая дисменорею) в суточной дозе ≤200 мг/сут. Профиль безопасности препарата вполне удовлетворительный в отношении всех НР, свойственных НПВП, включая и негативное влияние на печень.

**Ключевые слова:** хронические заболевания суставов; остеоартроз; нестероидные противовоспалительные препараты; безопасность терапии; нежелательные реакции; нимесулид.

**Контакты:** Наталья Владимировна Чичасова; [kafedrarheum@yandex.ru](mailto:kafedrarheum@yandex.ru)

**Для ссылки:** Чичасова НВ. Проблема оценки эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов. Современная ревматология. 2016;10(2):83–88.

## *The problem in the evaluation of the efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs* Chichasova N.V.

Department of Rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia  
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

The review gives data on the safety of nimesulide used for the treatment of chronic joint diseases. The first-line treatment at its any stage for joint diseases is nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Questions have recently arisen of the safety of nimesulide; however, epidemiological findings and clinical experience confirm a positive benefit/risk profile of nimesulide in the treatment of acute pain. The International Consensus Meeting (Vienna, 2014) noted that the risk of severe adverse hepatic NSAID reactions was low and the rate of liver damage associated with nimesulide was completely similar to that observed with other NSAIDs. There are data available in the literature on the rate of serious adverse liver reactions to different NSAIDs and paracetamol. The rate of such reactions to all NSAIDs per million patient-years was 1.55 and that to nimesulide was 1.88. The members of the International Consensus Group concluded that nimesulide, if properly used, remained a valuable and safe drug for the treatment of various conditions, characterized by the presence of acute inflammatory pain, by virtue of the rapid onset of analgesic action and an evidence-based positive benefit/risk profile.

The long successful experience with nimesulide in our country suggests that the agent may be successfully used to treat chronic and acute pain (including dysmenorrhea) in a daily dose of 200 mg/day. The safety profile of the drug is quite satisfactorily for all adverse reactions typical of NSAIDs, including its negative effect on the liver.

**Keywords:** chronic joint diseases; osteoarthritis; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; therapy safety; adverse reactions; nimesulide.

**Contact:** Natalia Vladimirovna Chichasova; [kafedraRheum@yandex.ru](mailto:kafedraRheum@yandex.ru)

**For reference:** Chichasova NV. The problem in the evaluation of the efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):83–88.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-83-88>

Заболевания суставов являются социально значимой проблемой, что определяется их широкой распространенностью, наличием хронического воспаления, приводящего к постепенной деградациии тканей сустава и деструктивным

изменениям, и персистирующей боли, ухудшающей качество жизни. Наиболее частой причиной обращения к врачу является остеоартроз (ОА). Известно, что у лиц старше 65 лет его распространенность может достигать 97%, при этом в

40% случаев поражаются крупные суставы (коленные, тазобедренные) [1]. ОА не принято относить к группе заболеваний, характеризующихся хроническими артритами, но хорошо известно, что хронический синовит является облигатным проявлением ОА как в ранней, так и в поздней стадии [2, 3]. Внедрение технологий, позволяющих достоверно зарегистрировать воспалительные изменения в суставах (УЗИ, магнитно-резонансная томография), позволяет подтвердить наличие активного синовита при ОА, сходного в ряде случаев с таковым при ревматоидном артрите (РА) [4]. Именно высокая частота поражения крупных суставов максимально ограничивает социальную активность больных ОА, ухудшает качество жизни и приводит к инвалидизации [5, 6]. Хронический синовит при РА или других хронических периферических артритах обычно имеет большую выраженность, чем при ОА, что приводит к многолетнему персистированию боли. Именно боль вызывает функциональную недостаточность опорно-двигательного аппарата уже в ранних стадиях болезни, дестабилизацию сердечно-сосудистой системы (ССС), что сопровождается развитием тревоги и депрессии. Кроме того, гиперэкспрессия циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) в нейронах спинальной хорды обуславливает феномен вторичной гипералгезии и появление общих симптомов болезни, таких как лихорадка, утомляемость. При отсутствии ремиссии заболевания суставов важным компонентом терапии являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), оказывающие анальгетическое, противовоспалительное и антипиретическое действие. Естественно, что основными требованиями к этому классу лечебных средств, помимо эффективности в отношении основных клинических симптомов (боль, воспаление), являются хорошая переносимость как при краткосрочном, так и при долгосрочном применении, отсутствие негативного влияния на коморбидные состояния и негативных взаимодействий с препаратами, используемыми для лечения сопутствующих заболеваний. В международной практике в качестве первого анальгетического средства (особенно при ОА) применяется парацетамол [7]. В нашей стране этот препарат не столь популярен, поскольку по эффективности уступает НПВП [8], а его переносимость, как показал метаанализ 8 когортных исследований, включающих 665 789 больных [9], далека от идеальной. Отмечено дозозависимое увеличение шансов развития сердечно-сосудистых осложнений (ОР<sup>1</sup> 1,68; 95% ДИ<sup>2</sup> 1,58–1,68), осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (ОР 1,49; 95% ДИ 1,34–1,66), ренальных осложнений с  $\leq 30\%$  снижением клубочковой фильтрации (ОР 2,19; 95% ДИ 1,2–3,43) [9].

Широкое внедрение в клиническую практику НПВП с преимущественным подавлением ЦОГ2 явно уменьшило частоту неблагоприятных реакций со стороны ЖКТ. Это подтверждено данными когортного исследования, посвященного оценке риска развития поражения ЖКТ на фоне применения нимесулида и других НПВП, включавшего 588 827 больных [10]. Авторы отметили, что риск повреждения верхних отделов ЖКТ в пересчете на 1000 пациентов-лет с 2001 по 2008 г. снизился с 4,45 до 2,21. Относительный риск (RR) для таких НПВП, как рофекоксиб, цецекоксиб и

нимесулид, был  $< 2$  (1,03; 1,57 и 1,41 соответственно), для напроксена, ибупрофена, диклофенака, эторикоксиба и мелоксикама –  $< 5$  (2,97; 3,11; 3,26 и 2,98 соответственно) и для кетопрофена, пироксикама и кеторолака – 5. Интересно, что смена НПВП (что часто наблюдается в реальной клинической практике) увеличивала относительный риск осложнений до 4,92 [10].

В последние годы широко обсуждается проблема сердечно-сосудистых осложнений при приеме НПВП, тем более что они имеют не меньшее медицинское и социальное значение, чем осложнения со стороны ЖКТ [11]. Все НПВП, независимо от механизма действия, способны негативно влиять на ССС. Как показал метаанализ 51 РКИ, включавшего данные 130 451 пациента [12], прием селективных НПВП достоверно увеличивает риск развития артериальной гипертензии (АГ) по сравнению с плацебо (ОР 1,49; 95% ДИ 1,18–1,88;  $p=0,04$ ). При этом не выявлено существенной разницы между неселективными и селективными НПВП ( $p=0,23$ ). Тромбоэмболические осложнения также характерны и для селективных, и для неселективных НПВП [13]. Особенно возрастает риск осложнений со стороны ССС у больных, перенесших инфаркт миокарда и операции на сердце и сосудах, он составляет для цецекоксиба 2,57, для диклофенака 2,40, для ибупрофена 1,50 [14].

Вопрос об унификации оценки факторов риска и алгоритма назначения НПВП обсуждался на Экспертном совете с участием членов Ассоциации ревматологов России, Российского общества по изучению боли, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского кардиологического общества, Ассоциации травматологов-ортопедов России, Ассоциации междисциплинарной медицины, Российской ассоциации паллиативной медицины. Результатом этого обсуждения явилось создание Клинических рекомендаций по рациональному применению НПВП в клинической практике 2015 г. [15].

Хотя в этих Клинических рекомендациях из селективных НПВП приведен только цецекоксиб, известно, что частота повреждения слизистой ЖКТ при использовании нимесулида или мелоксикама (данные А.Е. Каратеева) сопоставима с таковой при назначении цецекоксиба: 11,3; 9,9 и 7,3% соответственно.

Нимесулид<sup>3</sup> много лет используется в клинической практике за рубежом и в России. Препарат зарегистрирован и для лечения детей с соответствующим особо тщательным контролем по безопасности. Он относится к селективным ингибиторам ЦОГ2, что доказано в исследованиях *in vitro* на молекулярных моделях [16] и *in vivo* [17]. Хорошую переносимость нимесулида в отношении ЖКТ отмечали отечественные [18, 19] и зарубежные авторы на основании данных контролируемых исследований [20, 21], постмаркетингового изучения переносимости препарата в 17 странах у 118 831 385 больных [22, 23], анализа 25-летнего опыта его применения [24]. При обобщении данных о побочных реакциях со стороны почек за 10 лет (с 1988 по 1997 г.) применения нимесулида у 100 тыс. пациентов было выявлено всего 11 таких сообщений, при этом только в 4 случаях проводилась монотерапия нимесулидом [25]. Исходя из этих данных, возможно применение нимесулида (как и других ингибиторов ЦОГ2) при хронической почечной недостаточности 1–2 степени в неизменной суточной дозе, необходимой для подавления воспалительного процесса.

<sup>1</sup>ОР – отношение шансов.

<sup>2</sup>ДИ – доверительный интервал.

<sup>3</sup>Найз®, ООО «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.» (Индия), рег. удостоверение П N012824/03 от 26.05.2009.

## О Б З О Р Ы

Оценке течения АГ при применении нимесулида посвящено несколько отечественных исследований [13, 26], в которых не выявлено изменения течения АГ или гемодинамики на фоне применения этого препарата.

До сих пор дискутируется вопрос о гепатотоксичности нимесулида. Известно, что многие НПВП, особенно диклофенак, вызывают нежелательные реакции (НР) со стороны печени.

По статистическим данным:

- при кратковременном использовании нимесулида повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланиаминотрансферазы (АЛТ) отмечается у 0,4% больных, при использовании его >6 мес – у 1,5% больных [27]. Напомним, что прием диклофенака вызывает повышение уровня АСТ и АЛТ примерно у каждого 5-го больного;

- по сообщению органов здравоохранения Финляндии, с 1985 по 2002 г. во мире зарегистрировано лишь 195 случаев непереносимости нимесулида со стороны печени ([www/pharmabiz.com](http://www/pharmabiz.com));

- при регистрации нимесулида для использования в детской практике в Индии было проведено исследование его безопасности 600 педиатрами, при этом не было ни одного сообщения о тяжелых гепатотоксических реакциях [28];

- в крупном популяционном исследовании гепатотоксичности нимесулида [29] представлен анализ частоты лекарственного поражения печени у 400 тыс. больных, получавших различные НПВП в 1997–2001 гг. Было показано, что нимесулид вызывал гепатопатии в 35,3 случаев на 100 тыс. пациентов-лет, что значительно реже, чем при использовании диклофенака – 39,2 и ибупрофена – 44,6. Тяжелое поражение печени (цитоллиз, холестатический синдром) при применении НПВП – редкое осложнение (1 случай на 10 тыс. больных).

- по данным ВОЗ на 2003 г., из 185 253 сообщений о НР при приеме НПВП в 2,7% случаев отмечены осложнения со стороны печени: при приеме диклофенака – в 990 случаях, ибупрофена – в 590, нимесулида – в 152; при этом потенциально жизнеугрожающая печеночная недостаточность была зафиксирована у 21 больного, получавшего диклофенак, у 32 больных – ибупрофен и только у 4 – нимесулид [30].

Оценка факторов риска развития НР при лечении НПВП представлена в табл. 1.

Найз используется в Российской Федерации более 15 лет, при этом отечественные авторы свидетельствуют о его благоприятной переносимости со стороны печени [13], в том числе и при лечении подагры – заболевания с частым коморбидным поражением печени [19]. А.Е. Каратеевым и М.В. Журавлевой [31] проведен анализ спонтанных сообщений о гепатотоксичности нимесулида (найз), по данным Росздравнадзора, полученным с января 2009 г. по октябрь 2014 г. Такой метод анализа широко используется и за рубежом [32, 33]. За оцениваемый период Росздравнадзор получил 138 спонтанных сообщений о НР при приеме нимесу-

Таблица 1. Оценка факторов риска развития НР при лечении НПВП

Риск	ЖКТ-риск	КВ-риск
Высокий	Язвенный анамнез ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе Прием низких доз аспирина (<250 мг/сут), иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов	Без подсчета SCORE: ИБС ИМ в анамнезе ишемический инсульт/ТИА в анамнезе ХСН СД 2-го типа ХБП С подсчетом SCORE: SCORE >5%
Умеренный	Возраст >65 лет Диспепсия Курение Прием ГК Инфицирование <i>H. pylori</i>	SCORE 1–4%
Низкий	Отсутствие факторов ЖКТ-риска	SCORE <1% и отсутствие каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний

**Примечание.** ГК – глюкокортикоиды; КВ – кардиоваскулярный; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек.

лида. Средний возраст больных составил  $50,3 \pm 16,5$  года (хотя было 3 сообщения о развитии НР у детей), 69,3% были женщины. В 128 (92,8%) случаях НР возникли при пероральном приеме препарата, в остальных – при применении локальной формы в виде геля<sup>4</sup>. Чаще всего отмечались кожно-аллергические реакции (50,7% всех НР), в основном типа крапивницы (43 из 70 случаев). Зарегистрированы и опасные состояния (22 из 70 случаев): отек Квинке (15), анафилактический шок (4), эпидермальный некролиз (3), которые возникали только при использовании пероральной формы препарата. На втором месте по частоте были реакции со стороны ЖКТ – 42 (30,4 %) случая, кровотечения из верхних отделов ЖКТ – 6 случаев, мелена при неустановленном источнике кровотечения – 2 случая и ректальное кровотечение – 1 случай. Эрозивно-язвенное повреждение слизистой оболочки ЖКТ зарегистрировано в 9,4% (13) наблюдений, гастралгии – в 7%, тошнота, рвота, диарея и НР, обозначенные как «гастрит», – еще в 7,1%.

Среди прочих НР наиболее часто выявлялись: бронхоспазм – у 8 (5,8%) пациентов, стенокардия, сердечная недостаточность и АГ – по 1 случаю. В 9 наблюдениях возникли НР со стороны почек: острая почечная недостаточность (2), интерстициальный нефрит (2) и периферические отеки (5). В 5 (3,6%) сообщениях описаны НР со стороны печени, среди них острая печеночная недостаточность у 41-летнего мужчины, причем в графе «Лекарственная терапия НЯ» было указано «Самолечение»; 2 случая лекарственного гепатита без уточнения, были ли это только изменения лабораторных показателей или же имелась и клиническая картина повреждения печени; 4 случая повышения уровня трансаминаз.

В большинстве сообщений врачи оценили связь с приемом нимесулида как вероятную (51,4%), в 3 раза реже (14,5%) – как определенную и в 2 раза реже (26,1%) – как возможную. Условная и сомнительная связь регистрировались редко – в 5,8 и 2,2% случаев соответственно. В каждом

<sup>4</sup>Найз® гель.

## О Б З О Р Ы

5-м (21,7%) наблюдении указывался прием и других препаратов, способных вызвать НР. Так в 4 из 5 сообщений о гепатотоксичности зафиксирован одновременный прием других гепатотоксичных препаратов — аторвастатина, парацетамола, диклофенака, азитромицина и цефтриаксона.

Несмотря на серьезность описанных в сообщениях НР, подавляющее большинство из них (табл. 2) разрешилось благополучно. Исключение составляет только одна смерть 60-летней пациентки от ЖКТ-кровотечения вследствие одновременного приема нимесулида, ибупрофена и метилпреднизолона.

Авторы анализа [31] попытались экстраполировать данные спонтанных сообщений о НР на число больных, получающих нимесулид, что косвенно можно сделать с учетом продаж препарата. С 2011 г. продажи нимесулида под торговым наименованием «Найз» достигают около 20 млн упаковок в год. При условии приема препарата по 100 мг 2 раза в день и нередкого назначения его пациентам с ОА (а таких большинство) короткими курсами ориентировочное число больных, использующих найз, составляет 3–4 млн. Следовательно, примерно на 150 тыс. пациентов, получивших нимесулид, приходится одно спонтанное сообщение о НР и на несколько миллионов больных в год — одно спонтанное сообщение о НР со стороны печени.

Напомним, что НПВП-индуцированная гепатопатия носит характер метаболической или иммунологической идиосинкразии. Факторами риска ее развития являются: пожилой возраст, женский пол, патология гепатобилиарной системы, тяжелые сопутствующие заболевания, сочетанный прием препаратов, влияющих на метаболизм НПВП, генетические аномалии, гипоальбуминемия, гепатотоксические реакции в анамнезе. Таким образом, тщательно собранный анамнез, исключение сочетанного приема потенциально гепатотоксических препаратов и лабораторный контроль переносимости нимесулида позволят еще уменьшить риск развития гепатотоксической реакции. Анализ исходов гепатотоксических реакций при приеме нимесулида, по данным спонтанных сообщений врачей [31], не подтвердил мнение, что хотя поврежде-

Таблица 2. *Исход НР, по данным спонтанных сообщений врачей*

Исход	Число случаев, %
Выздоровление без последствий	59,4
Улучшение	17,4
Выздоровление с последствиями	0,7
Без изменений	6,5
Смерть	0,7
Неприменимо	7,2
Неизвестно	7,9

ние печени при приеме нимесулида встречается нечасто, но это всегда очень тяжелые, потенциально жизнеопасные реакции. Так, в одном из сообщений фигурирует острая печеночная недостаточность, но по этому поводу врачебных мероприятий не последовало, и пациент занимался «самолечением», что ставит под сомнение тяжесть такой НР. Как уже упоминалось, исход большинства НР был благополучным.

Европейское агентство по лекарственным препаратам (European Medicines Agency — ЕМЕА) дважды за последние годы (в 2007 и 2011 гг.) обсуждало проблему безопасности нимесулида и не нашло оснований для его запрета [34, 35], было принято решение ограничить длительность приема нимесулида 2 нед и дозу 200 мг/сут. Решение ЕМЕА от 23 июня 2011 г. касалось и превалирования пользы от кратковременного применения нимесулида при острой боли над недостатками препарата, что делает оправданным его назначение.

Возможностям нимесулида в купировании острой боли было посвящено международное согласительное совещание (Вена, 4 ноября 2014 г.) [36]. Члены консенсусной группы оценили нимесулид как высокоэффективный НПВП для лечения некоторых ситуаций, сопровождающихся болью, с ост-

Таблица 3. *Серьезные НР со стороны печени при применении различных НПВП и парацетамола*

Препарат	Число принятых дневных доз	Число пациентов-лет	Число случаев	Частота на 1 млн пациентов-лет (95% ДИ)
Кетопрофен	924 284 586	1 940 610	3	1,55 (0,32–4,52)
Диклофенак	577 064 726	3 862 528	6	1,55 (0,57–3,38)
Напроксен	715 412 058	1 228 279	2	1,63 (0,20–5,89)
Нимесулид	1 356 255 833	4 254 758	8	1,88 (0,81–3,70)
Целекоксиб	378 228 209	928 041	2	2,16 (0,26–7,79)
Ибупрофен	1 337 737 363	5 703 137	13	2,28 (1,21–3,90)
Индометацин	91 806 826	254 435	1	3,93 (0,12–21,89)
Кеторолак	38 679 431	102 906	2	19,44 (2,33–70,26)
Все НПВП	9 155 852 040	25 091 279	40	1,59 (1,14–2,17)
Парацетамол:				
терапевтические дозы	6 222 660 612	24 475 651	81	3,31 (2,63–4,11)
все случаи	6 227 660 612	24 475 651	192	7,84 (6,77–9,04)

рым воспалительным компонентом, включая первичную дисменорею. Хотя в последние годы возникают вопросы относительно безопасности нимесулида, устойчивые эпидемиологические данные и клинический опыт подтверждают положительный профиль польза/риск нимесулида при лечении некоторых форм острой боли. На совещании было отмечено, что риск развития тяжелых НР со стороны печени при использовании НПВП низок, а частота повреждения печени при приеме нимесулида полностью аналогична таковой при применении других НПВП. Сравнительные данные о серьезных НР со стороны печени на фоне приема различных НПВП и парацетамола, по данным литературы, суммированы в табл. 3 [29, 37–41]. Видно, что частота таких реакций при приеме всех НПВП на 1 млн пациентов-лет составляет 1,55, а при приеме

нимесулида — 1,88. Члены международной консенсусной группы заключили, что нимесулид, при надлежащем применении, остается достаточно ценным и безопасным препаратом для лечения различных состояний, характеризующихся наличием острой воспалительной боли, благодаря быстрому началу обезболивающего действия и положительному, основанному на доказательствах, профилю польза/риск.

Таким образом, нимесулид (найз) может с успехом использоваться в лечении хронической и острой боли в суточной дозе не более 200 мг/сут. Профиль безопасности препарата вполне удовлетворительный в отношении всех НР, свойственных НПВП, включая и негативное влияние на печень, что подтверждается многолетним успешным опытом применения найза в нашей стране.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Cooper C, Arden NK. Excess mortality in osteoarthritis. *BMJ*. 2011 Mar 8;342:d1407. doi: 10.1136/bmj.d1407.
- Autokarala I, Kwok CK, Guermazi A, et al. Synovitis in knee osteoarthritis: a precursor of disease? *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb;75(2):390-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205894. Epub 2014 Dec 8.
- Haugen IK, Boyesen P, Slatowsky-Chritensen B, et al. Comparison of features by MRI and radiographs of the interphalangeal finger joints in patients with hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Mar;71(3):345-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200028. Epub 2011 Oct 11.
- Glimm AM, Werner SG, Burmester GR, et al. Analysis of distribution and severity of inflammation in patients with osteoarthritis compared to rheumatoid arthritis by IGG-enhanced fluorescence optical imaging and musculoskeletal ultrasound: a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):566-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207345. Epub 2015 Aug 26.
- Rabenda V, Manette C, Lemmens R, et al. Direct and indirect costs attributable to osteoarthritis in active subjects. *J Rheumatol*. 2006; 33:1152-8.
- Gobelet C, Luthi F, Al-Khodairy, et al. Work in inflammatory and degenerative joint diseases. *Disabil Rehabil*. 2007 Sep 15; 29(17):1331-9.
- McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
- Chou R, Helfand M, Peterson K, et al. Comparative effectiveness and safety of analgesics for osteoarthritis: comparative effectiveness review no. 4 Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2006. URL: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm
- Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):552-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206914. Epub 2015 Mar 2.
- Castelsague J, Pisa F, Rosolen, et al. Risk of upper gastrointestinal complication in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. *Pharmacoepid and Drug Safety*. 2012 (Published online in Wiley Online Library, doi: 10.1002/pds.3385).
- Насонов ЕЛ. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой. Клиническая фармакология и терапия. 2003;12(1):64-9. [Nasonov EL. Analgesic therapy in rheumatology: a journey between Scylla and Charybdis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2003;12(1):64-9. (In Russ.)].
- Chan CC, Reid CM, Aw TJ, et al. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens*. 2009 Dec;27(12):2332-41. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283310dc9.
- Чичасова НВ, Имамединова ГР, Насонов ЕЛ. Нимесулид в лечении хронических заболеваний суставов. Лечащий врач. 2008;(4):75-8. [Chichasova NV, Imametdinova GR, Nasonov EL. Nimesulide in the treatment of chronic diseases of the joints. *Lechashchii vrach*. 2008;(4):75-8.]
- Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006 Jun 27; 113(25):2906-13. Epub 2006 Jun 19.
- Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4–23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4–23. (In Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23
- Garcia-Nieto B, Perez C, Checa A, Gago F. Molecular model of the interaction between nimesulide and human cyclooxygenase-2. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 May;38 Suppl 1:14-8.
- Shan AA, Murray FE, Fitzgerald DJ. The in vivo assessment of nimesulide cyclooxygenase selectivity. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 May;38 Suppl 1:19-23.
- Минушкин ОН. Использование препарата «Найз» у больных, страдающих сочетанной патологией суставов и поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Научно-практическая ревматология. 2003;41(5):72-6. [Minushkin ON. The use of «Nise» in patients with combined pathology of the joints and lesions in the upper gastrointestinal tract. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2003;41(5):72-6. (In Russ.)].
- Каратеев АЕ, Барскова ВГ. Безопасность нимесулида: эмоции или взвешенная оценка? *Consilium Medicum*. 2007;9(2):60-4. [Karateev AE, Barskova VG. Safety of nimesulide: emotions or balanced assessment? *Consilium Medicum*. 2007;9(2):60-4. (In Russ.)].
- Husskisson EC. Double-blind randomized, multicenter clinical study to evaluate the efficacy and tolerability of nimesulide vs diclofenac in patients suffering from osteoarthritis. *Helsinn Healthcare*. 1997;1:36-44.
- Porto A, Almedia H, Cunha MJ, Macciocchi A. Double-blind evaluation by endoscopy the tolerability of nimesulide and diclofenac on gastric mucosa in osteoarthritic patients. *Eur J Rheumatol Inflamm*. 1994; 14(4):33-8.
- Mele G, Memeo L, Melles L, Gatti F. Postmarketing surveillance on nimesulide in the treatment of 8354 patients over 60 years old affected with acute and chronic musculoskeletal diseases. *Arch Med Internal*. 1992; 44:213-221.
- Fusetti G, Magni E, Armandola MC. Tolerability of nimesulide. Epidemiological data. *Drugs*. 1993;46 Suppl 1:277-80.

## О Б З О Р Ы

24. Mattia C, Ciarcia S, Muchindo A, Coluzzi F. Nimesulide: 25 years later. *Minerva Med.* 2010 Aug;101(4):285-93.
25. Leone R, Conforti A, Chiotto E, et al. Nimesulide and renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999 Apr;55(2):151-4.
26. Низовцева ОА. Применение нимесулида (селективного ингибитора ЦОГ-2) при остеоартрозе в сочетании с АГ. Трудный пациент. 2008;6(4):31-4. [Nizovtseva OA. The use of Nimesulide (selective COX-2 inhibitor) in osteoarthritis in combination with hypertension. *Trudnyi patsient.* 2008;6(4):31-4. (In Russ.)].
27. Boelsterli U. Mechanism of NSAID hepatotoxicity. *Drug Saf.* 2002;25(9):633-48.
28. Kulkarni S. On the safety nimesulide, a preferential Cox-2 inhibitor. *Curr .Sci.* 2002;83:1442-1443.
29. Traversa G, Bianchi C, Da Cas R, et al. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ.* 2003 Jul 5; 327(7405):18-22.
30. Sanchez-Matienzo D, Arana A, Castellsague J, Perez-Gutthann S. Hepatic disorders in patients treated with COX-2 selective inhibitors or nonselective NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports. *Clin Ther.* 2006 Aug;28(8):1123-32.
31. Каратеев АЕ, Журавлева МВ. Анализ спонтанных сообщений российских врачей о неблагоприятных реакциях, возникших на фоне приема нимесулида: гепатотоксические осложнения очень редки. Эффективная фармакотерапия. 2015;(8):4-12. [Karateev AE, Zhuravleva MV. Analysis of spontaneous Russian doctors about the adverse reactions that occurred in patients receiving nimesulide: hepatotoxic complications are very rare. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2015;(8):4-12. (In Russ.)].
32. Sharrar RG, Dieck GS. Monitoring product safety in the postmarketing environment. *Ther Adv Drug Saf.* 2013 Oct;4(5): 211-9. doi: 10.1177/2042098613490780.
33. Avery AJ, Anderson C, Bond CM, et al. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions in the UK «Yellow Card Scheme: literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys». *Health Technol Assess.* 2011 May;15(20):1-234, iii-iv. doi: 10.3310/hta15200.
34. European Medicines Agency recommends restricted use of nimesulide-containing medicinal products// [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)
35. European Medicines Agency concludes review of systemic nimesulide-containing medicines // [www.emea.europa.eu/ema/](http://www.emea.europa.eu/ema/).
36. Международное согласительное совещание: Нимесулид при острой боли. Австрия, Вена, 4 ноября 2014 г. [International conciliation meeting: Nimesulide in acute pain. Vienna, Austria November 4, 2014.]
37. Schapira D, Bassan L, Nahir AM, Scharf Y. Diclofenac-induced hepatotoxicity. *Postgrad Med J.* 1986 Jan;62(723):63-5.
38. Banks AT, Zimmermann HJ, Ischak KG, Harter JG. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions. *Hepatology.* 1995 Sep;22(3):820-7.
39. Walker AM. Quantitative studies of the risk serious hepatic injury in persons using nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 1997 Feb;40(2):201-8.
40. Davidson DG, Eastham WN. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. *Br Med J.* 1966 Aug 27;2(5512):497-9.
41. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, et al. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. I. Role of drug metabolism. *J Pharmacol Exp Ther.* 1973 Oct;187(1):185-94.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.