

# Итоги года

## Ревматология-2011: новые возможности для врачей, новые надежды для пациентов

**О** наиболее значимых научных и практических достижениях уходящего года в области мировой и отечественной ревматологии нашему корреспонденту рассказал заведующий кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Олег Борисович Яременко.



О.Б. Яременко

**?** Какие ревматологические заболевания были в центре внимания ученых и практических врачей в 2011 г.?

— Несмотря на то что Декада борьбы с заболеваниями костей и суставов, инициированная генеральным директором Всемирной организации здравоохранения Гру Харлем Брундтланд, завершилась в прошлом году, такие состояния, как боль в нижней части спины, остеоартроз (ОА), ревматоидный артрит (РА), остеопороз (ОП), продолжают оставаться в центре внимания ревматологов во всем мире.

На протяжении 2011 г. наибольший интерес для исследователей представлял поиск новых эффективных и доступных методов лечения воспалительных артропатий (РА, серонегативных спондилоартритов, подагрического артрита). В свою очередь, в отношении ОА, который относится к невоспалительным артропатиям, за прошедший год практически не появилось новых данных — стратегия его лечения осталась прежней, в рамках существующих европейских и международных рекомендаций.

**?** Общеизвестно, что проблема ОП крайне актуальна для жителей Украины. Удалось ли за этот год приблизиться к ее решению?

— Безусловно, и подтверждением тому служит существенное усовершенствование методов диагностики ОП. Ультразвуковая денситометрия на сегодняшний день рассматривается как скрининговый метод диагностики ОП, результаты которого могут служить основанием для проведения количественной оценки потери костной массы в различных сегментах скелета с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) и решения вопроса о необходимости назначения медикаментозной терапии. К счастью, на территории нашей страны функционирует достаточное количество центров, оснащенных аппаратурой для проведения DXA, что позволяет в большинстве случаев своевременно установить диагноз ОП и уменьшить риск развития переломов у таких больных.

Также в рамках Декады были изданы первые национальные рекомендации по диагностике и лечению ОП, ставшие серьезным подспорьем для всех отечественных врачей. Кроме того, появился ряд новых медикаментозных средств для лечения ОП, что позволило достичь качественно новых результатов в профилактике остеопоротических переломов и улучшении качества жизни больных.

**?** Результаты каких клинических исследований были наиболее значимыми для мировой ревматологии в 2011 г.? Каким образом они отразились на лечебно-диагностических подходах к основным ревматологическим заболеваниям?

— В текущем году наибольших успехов удалось достичь в лечении воспалительных артропатий, что стало возможным благодаря использованию иммунобиологических препаратов (ИБП). Эти средства, без преувеличения, произвели революцию в ревматологии. Иммунобиологическая терапия (ИБТ) позволила радикально влиять на течение заболеваний этой группы, в том числе достигать стойкой ремиссии у пациентов даже после отмены всех медикаментозных средств.

В 2011 г. были опубликованы обобщенные результаты применения ряда ИБП преимущественно у больных РА, которые указывали на необходимость применения дифференцированного подхода к назначению этих препаратов конкретному пациенту. В связи с этим научные публикации Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism — EULAR) и Американской коллегии ревматологии (American College of Rheumatology — ACR), увидевшие свет в 2011 г., были посвящены вопросам персонализации ИБТ при РА.

Считается, что средняя продолжительность жизни больных РА на 10–15 лет меньше таковой в общей популяции, причем разница становится еще более существенной при высокой активности патологического процесса и недостаточном контроле заболевания. Основной причиной смерти таких пациентов являются

сердечно-сосудистые осложнения РА, системный воспалительный процесс при котором является мощным проатерогенным фактором. Применение традиционных базисных и симптоматических противоревматических препаратов не позволяло радикально изменить сложившуюся ситуацию, хотя и были достигнуты некоторые успехи при использовании метотрексата. Данные о применении ИБП, обобщенные и опубликованные в текущем году, свидетельствуют в пользу снижения риска смерти пациентов с РА от сердечно-сосудистых событий на 60% при условии назначения оптимальной ИБТ. Безусловно, только последующие наблюдения позволят определить, насколько увеличится длительность жизни таких людей, однако уже сегодня снижение смертности больных РА от сердечно-сосудистых катастроф является весомым аргументом для назначения им ИБП.

Широкое внедрение ИБТ привело к созданию практически во всех странах, в которых зарегистрированы ИБП, специальных регистров (DANBIO, RABBIT, PSOLAR, Swedish registry и др.), необходимых для мониторинга побочных явлений и оценки эффективности проводимого лечения. С использованием материалов этих регистров проводятся масштабные постмаркетинговые исследования с целью определения долговременных эффектов, преимуществ отдельных ИБП, а также относительно редких побочных явлений терапии.

Необходимо отметить, что в текущем году были опубликованы обновленные рекомендации, изданные Международной группой экспертов в области анкилозирующего спондилоартрита совместно с EULAR, посвященные оптимизации применения иммунобиологических агентов в лечении анкилозирующего спондилоартрита и ритуксимаба в терапии РА. Кроме того, большой интерес у ревматологической общественности вызвала информация о белимумабе — единственном за последние 50 лет лекарственном средстве, разработанном и одобренном специально для лечения системной красной волчанки (СКВ). Установлено, что применение белимумаба позволяет уменьшить дозу назначаемых пациентам с СКВ глюкокортикоидов и, соответственно, снизить частоту побочных эффектов терапии.

Определенные успехи достигнуты в отношении лечения подагры. Так, был определен целевой уровень мочевой кислоты (360 мкмоль/л), достижение которого позволяет минимизировать вероятность развития у пациентов подагрической нефропатии, тофусов и повторных подагрических атак. Синтезирован новый гипоурикемический препарат фебуксостат (непуриновый селективный ингибитор ксантиноксидазы), который может рассматриваться в качестве альтернативы аллопуринолу, вызывающему серьезные побочные эффекты у отдельных категорий больных.

Нельзя не упомянуть о завершившемся клиническом исследовании по изучению канакинумаба (антитела против интерлейкина-1 $\beta$ ), продемонстрировавшего большую эффективность, чем колхицин, в отношении предупреждения суставных подагрических атак. Существенно изменились диетические рекомендации для больных подагрой. Так, в исследованиях последних лет были опровергнуты представления о способности некоторых продуктов (сухого вина, бобовых культур) повышать уровень мочевой кислоты в крови; наряду с этим было выявлено, что употребление кофе и нежирных молочных продуктов не только не ассоциируется с гиперурикемией, а даже снижает риск развития подагры.

Таким образом, ИБТ, как достаточно перспективное и динамично развивающееся направление в ревматологии, в уходящем году было уделено особое внимание со стороны исследователей. Усовершенствование технологий, используемых в фармацевтической промышленности, позволило создать новое поколение иммунобиологических агентов, точкой приложения которых являются сигнальные молекулы. В частности, на текущий момент в фазе клинических испытаний находится один из таких ИБП (моноклональные антитела к гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору), который планируют использовать для лечения пациентов с РА.

Хотелось бы уделить внимание еще одной проблеме, актуальной не только для ревматологов, — безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), довольно широко применяемых в практической медицине. Негативное влияние этих лекарственных средств на желудочно-кишечный тракт было в значительной степени уменьшено созданием селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) 2 типа. Однако данные, полученные в ходе клинического исследования ингибитора ЦОГ-2 рофекоксиба, потребовали уточнения профиля безопасности селективных НПВП в отношении сердечно-сосудистой системы.

В этом году был обновлен алгоритм рационального использования селективных и неселективных НПВП с учетом риска развития желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, разработанный специалистами EULAR в 2005 г. Согласно последним рекомендациям все пациенты, которым назначаются НПВП, стратифицируются на 6 групп в зависимости от сочетания факторов желудочно-кишечного и сердечно-сосудистого риска. Вероятность развития сердечно-сосудистых событий при этом оценивается по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), желудочно-кишечных осложнений — по балльной шкале, учитывающей клинические и анамнестические параметры. В соответствии с данными критериями удалось ранжировать НПВП по их кардиоваскулярной безопасности в отношении риска развития инсульта, инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти. Наиболее безопасными оказались напроксен и ибупрофен (в низких дозировках). Также важно отметить факт расширения противопоказаний к назначению НПВП, обозначенный в обновленных рекомендациях. Если ранее НПВП были противопоказаны больным, перенесшим аортокоронарное шунтирование, стентирование коронарных артерий или ангиопластику, то в настоящее время к этой категории добавлены пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе. Последнее изменение было внесено на основании данных, свидетельствующих об отсутствии безопасного терапевтического окна для назначения НПВП у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, — уже в течение 1-й недели применения практически любого из препаратов этой группы (селективных, неселективных) достоверно увеличивается риск развития повторного инфаркта миокарда или внезапной сердечной смерти.

**?** Какие крупные научные форумы, посвященные вопросам ревматологической патологии, состоялись в 2011 г.?

— Состоялись очередные заседания EULAR и ACR, на которых были представлены результаты последних клинических исследований и другие данные, касающиеся диагностики и лечения ревматологических заболеваний. В нашей стране также проводилось активное изучение указанных проблем, в том числе были организованы научные мероприятия, благодаря которым украинские врачи смогли ознакомиться с современными мировыми тенденциями в ревматологии. — Всеукраинская конференция Ассоциации ревматологов Украины, региональные научные конференции (в гг. Виннице, Донецке, Львове и др.).

**?** Какие ключевые перемены в отечественной ревматологии ожидаются в будущем году?

— На мой взгляд, важным достижением станет утверждение нового протокола по оказанию помощи больным РА, который в настоящее время находится на этапе согласования в Ассоциации ревматологов Украины, Ассоциации ортопедов-травматологов Украины и Министерстве здравоохранения Украины. В данный документ включены последние рекомендации международных ассоциаций по диагностике РА, количественной оценке состояния больного, современным аспектам ИБТ. Хочется верить, что подходы к ведению пациентов с РА, отраженные в обновленных рекомендациях, смогут повысить эффективность лечения и снизить риск развития нежелательных эффектов терапии, тем самым улучшив качество жизни всех пациентов с РА.

Подготовил **Антон Пройдак**



# КАРДИОЛОГИЯ ДАЙДЖЕСТ

## Прием диуретиков повышает вероятность развития подагры

Результаты проспективного исследования, опубликованные в январском номере журнала *Arthritis & Rheumatism*, показали, что прием диуретиков может повышать риск развития подагры у пациентов с артериальной гипертензией.

О существовании связи между использованием диуретиков и подагрой известно более 25 лет, но до сих пор остается неясным, что является ее основной причиной: прием диуретиков или артериальная гипертензия. Ученые из Университета Джона Хопкинса (г. Балтимор, США) провели исследование *Atherosclerosis Risk in Communities study*, проанализировав данные 5789 пациентов (42% – мужчины, средний возраст участников – 55 лет, индекс массы тела – 29 кг/м<sup>2</sup>) с артериальной гипертензией, которые на момент включения в испытание не имели подагры. В общей сложности 37% участников использовали диуретики в течение последующих 9 лет наблюдения.

Общая заболеваемость подагрой составила 3,9%, при этом заболевание чаще развивалось у мужчин, чем у женщин (5,3 и 2,8% соответственно). Частота развития подагры была значительно выше у пациентов, принимавших диуретики, по сравнению с таковой у больных, использовавших препараты других групп (5,5 против 2,9%;  $p < 0,001$ ). Прием диуретиков также был связан с 3-кратным повышением риска развития подагры по сравнению с таковым у пациентов, которые не получали антигипертензивную терапию.

После внесения поправок на уровень артериального давления и потенциальные факторы риска, в частности скорость клубочковой фильтрации, было обнаружено, что прием диуретиков приводит к 1,48-кратному увеличению вероятности развития подагры. Однако при включении в анализ данных об уровне уратов в сыворотке крови статистическая значимость данной ассоциации нивелировалась.

Риск подагры повышался при применении как тиазидных (ОР 1,44), так и петлевых (ОР 2,31) диуретиков. В общей сложности заболевание возникло у 63 пациентов (5%), получавших тиазидные диуретики, и у 23 больных (7%), принимавших петлевые диуретики. После поправки на сывороточные уровни уратов у обеих групп пациентов статистическая значимость данной зависимости нивелировалась. В то же время лечение другими антигипертензивными препаратами несколько снижало риск возникновения заболевания (ОР 0,64, при этом он не зависел от уровня уратов в сыворотке крови).

Целями будущих исследований должны стать не только расширение доказательной базы относительно повышения риска развития подагры на фоне терапии диуретиками, но и дальнейшее изучение сложных взаимосвязей между артериальной гипертензией, приемом диуретиков, уровнем мочевой кислоты в крови и риском развития подагры.

**DeMarco M. et al.**  
*Arthritis Rheum* 2012; 64: 121-129.

## Определение тропонина I высокочувствительным методом улучшает раннюю диагностику инфаркта миокарда

К основным недостаткам стандартных тестов определения кардиальных тропонинов в диагностике инфаркта миокарда (ИМ) является их низкая чувствительность на раннем этапе заболевания, что увеличивает риск развития осложнений и продлевает сроки пребывания больных в отделениях неотложной терапии. Недавно появились полностью автоматические приборы, позволяющие определять концентрацию сердечных тропонинов со значительно меньшим порогом детекции (ниже 99-го перцентиля в контрольной группе здоровых лиц). Немецкие ученые показали, что с помощью нового поколения анализаторов Architect STAT для оценки тропонина I высокой чувствительности диагностика ИМ у пациентов, обращающихся в отделение неотложной помощи с острой болью в области грудной клетки, может улучшиться.

В испытание были включены 1818 больных с подозрением на острый коронарный синдром, которые поступили в отделения боли в груди трех центров Германии. Исследовалась диагностическая точность определения тропонина I высокочувствительным методом. Для постановки заключительного диагноза ИМ использовались стандартные анализаторы. Забор крови осуществлялся при поступлении, через 3 и 6 ч после госпитализации.

Окончательный диагноз ИМ был установлен у 413 пациентов (22,7%), в том числе у 130 больных – ИМ с подъемом сегмента ST (7,2%). Диагностическая точность чувствительного метода определения тропонина I при поступлении больного оказалась выше, чем таковая стандартного метода (AUC; 0,96 и 0,92 соответственно). Оба анализа оказались более чувствительными в оценке ИМ, чем другие лабораторные тесты. При поступлении пациента в стационар клиническая чувствительность определения тропонина I высокочувствительным методом составила 82,3%, отрицательная предсказательная ценность (исключение диагноза ИМ) – 94,7%, тогда как стандартных тестов – 79,4 и 94,0% соответственно. У пациентов, поступивших в первые 3 ч заболевания, однократное определение тропонина I имело чувствительность 98,2%, отрицательную предсказательную ценность – 99,4% при использовании как стандартных, так и высокочувствительных методик оценки биомаркера.

При объединении информации о концентрации тропонина I при поступлении и в течение последующих 3 ч положительная предсказательная ценность при применении высокочувствительного метода оценки повышалась с 75,1 до 95,8%.

**Keller T. et al.**  
*JAMA* 2011; 306: 2684-2693.

## Терапия статинами связана с повреждением легких у курильщиков

Предыдущие исследования предоставили противоречивые данные о связи между статинами и интерстициальными заболеваниями легких. Американские ученые провели анализ данных испытания COPDGene с участием 2115 активных и бывших курильщиков, которым была проведена компьютерная томография (КТ) грудной клетки. Ученые обнаружили, что применение статинов связано с развитием интерстициальных заболеваний легких у настоящих и бывших курильщиков. У пациентов со стажем курения не менее 10 пачко-лет использование статинов было связано с 60% увеличением риска развития изменений легочной ткани на КТ. Полученные результаты не зависели от наличия у пациентов повышенного уровня холестерина, ишемической болезни сердца и ряда других факторов сердечно-сосудистого риска.

Частота обнаружения нарушений, в частности со стороны интерстиция легких, была выше у тех, кто принимал статины, чем у тех, кто никогда не использовал препараты данной группы (38 против 27%;  $p = 0,04$ ). Ассоциация между приемом статинов и изменениями

легочной ткани была более выражена у пациентов, принимавших препараты с гидрофильными свойствами, а также имела прямую зависимость от возраста больных ( $p < 0,05$  в обоих случаях).

В дальнейшем ученые провели ряд экспериментов на мышах и клеточных культурах с целью изучить потенциальные механизмы, лежащие в основе связи между статинами и изменением легочной ткани. Результаты показали, что статины могут влиять на риск развития и прогрессирование интерстициальных заболеваний легких. Тем не менее следует помнить, что возможные риски статинов в повышении риска развития легочной патологии не могут перевесить преимущества препаратов данной группы у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, применение статинов может иметь положительное действие у некоторых пациентов с респираторными заболеваниями.

**Xu J-F. et al.**  
*Am J Respir Crit Care Med* 2012

## FDA разрешило не ограничивать дозу симвастатина, принимаемого в сочетании с амиодароном, а также одобрило новую фиксированную комбинацию антигипертензивных препаратов

Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) пересмотрело ранее принятое ограничение дозы симвастатина, который назначают пациентам на фоне терапии антиаритмическим препаратом амиодароном. Напомним, что в июне 2011 г. FDA рекомендовало снизить суточную дозу симвастатина, принимаемого в сочетании с амиодароном, с 20 до 10 мг/сут в связи с увеличением риска развития миопатии. Объявление было сделано вместе с другим предупреждением FDA, в котором говорилось о том, что высокие дозы (80 мг/сут) симвастатина могут назначаться только тем пациентам, которые применяли препарат в течение 12 мес и более без появления каких-либо признаков миопатии. Однако до сих пор ни в одном фармакокинетическом или клиническом исследовании не было показано, что более высокие дозы симвастатина у пациентов, принимавших амиодарон, повышают риск повреждения мышечной ткани.

Кроме того, FDA одобрило комбинированный антигипертензивный препарат *Edarbyclor* (азилсартана медоксомил + хлорталидон) производства компании *Takeda Pharmaceuticals* для лечения артериальной гипертензии у взрослых пациентов. *Edarbyclor* – первое комбинированное средство, в состав которого входят блокатор рецепторов ангиотензина II азилсартан медоксомил и диуретик хлорталидон, – предназначен для приема внутрь 1 р/сут.

Еще весной 2011 г. FDA одобрило препарат *Edarbi* (азилсартана медоксомил) для лечения артериальной гипертензии. Его эффективность была продемонстрирована в ходе 5 клинических испытаний III фазы, в которых в общей сложности участвовали более 5 тыс. пациентов с данным заболеванием. В ходе исследований, которые продолжались от 8 до 52 нед, изучалось действие препарата в дозах от 20/12,5 до 80/25 мг. Результаты показали, что комбинация азилсартана медоксомила и хлорталидона влияет на снижение артериального давления в большей степени, чем монотерапия каждым препаратом.

Рекомендуемая стартовая доза *Edarbyclor* 40/12,5 мг, максимальная – 40/25 мг. Препарат обладает фетотоксическим эффектом и противопоказан пациентам с анурией. Фиксированная комбинация может усугублять течение заболеваний почек и вызывать почечную недостаточность у больных со стенозом почечных артерий. Наиболее распространенные побочные реакции у пациентов, принимавших фиксированную комбинацию в ходе клинических исследований, были хлорталидонассоциированная гипокалиемия, головокружение, общая слабость и транзиторное повышение уровня креатинина в крови.

<http://www.medpagetoday.com/ProductAlert/Prescriptions/30275>  
<http://www.medpagetoday.com/PublicHealthPolicy/FDAGeneral/30367>

## Роль частоты сердечных сокращений в оценке риска смертности от ишемической болезни сердца

Результаты исследования, опубликованные в декабрьском номере *Journal of the American Medical Association*, свидетельствуют о том, что увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое связано с повышением риска кардиоваскулярной смерти.

В анализ включили участников двухэтапного исследования HUNT (Nord-Trøndelag County Health Study) – HUNT-1 и HUNT-2. Первый этап испытания проводился в течение 1984-1986 гг., второй – с августа 1995 г. по июнь 1997 г. В общей сложности у 46 410 участников измеряли ЧСС с интервалом не менее 10 лет. Первичной конечной точкой испытания была смерть от ишемической болезни сердца (ИБС); также оценивалась общая смертность.

Средняя ЧСС в состоянии покоя у представителей когорты HUNT-1 составила 74 уд/мин, у представителей когорты HUNT-2 – 73,6 уд/мин. Те лица, у которых была более низкая ЧСС в состоянии покоя, как правило, вели более здоровый образ жизни, включающий достаточную физическую активность, отказ от курения и злоупотребления алкоголем. У участников исследования, ЧСС которых за 10-летний период увеличилась, сердечно-сосудистый профиль риска был хуже по сравнению с теми, у кого ЧСС оставалась стабильной. В целом за период наблюдения имели место 3038 летальных исходов, из них 975 в результате сердечно-сосудистых заболеваний (388 – по причине ИБС).

Результаты показали, что по сравнению со взрослыми пациентами, у которых ЧСС с течением времени оставалась стабильной и составляла около 70 уд/мин, больные, у которых в течение 10 лет ЧСС увеличивалась и в конечном итоге превышала 85 уд/мин, риск смерти в результате ИБС был в 2 раза выше (ОР 1,995). Тем не менее у пациентов, у которых при втором измерении (в среднем через 10 лет) ЧСС снизилась с более чем 85 уд/мин до 70 уд/мин и ниже, какого-либо протекторного влияния не выявлено.

В целом увеличение ЧСС в покое в течение 10-летнего периода более чем на 25 уд/мин соответствовало ОР смерти от ИБС 1,80. ОР для других изменений ЧСС в состоянии покоя с течением времени были следующими:

- прирост ЧСС на 16-25 уд/мин – ОР 1,20;
- прирост ЧСС на 6-15 уд/мин – ОР 0,80;
- снижение ЧСС на 1-5 уд/мин – прирост на 1-5 уд/мин – ОР 1,0;
- снижение ЧСС на 5-15 уд/мин – ОР 0,80;
- снижение ЧСС на 16-25 уд/мин – ОР 1,10;
- снижение ЧСС более чем на 25 уд/мин – ОР 1,30.

Таким образом, была обнаружена нелинейная ассоциация между ЧСС в состоянии покоя и риска смерти в результате ИБС. Достоверно показано, что долгосрочное увеличение ЧСС в покое связано с повышением риска смерти по причине ИБС, а также ухудшением показателей общей смертности.

**Nauman J. et al.**  
*JAMA* 2011; 306(23): 2579-2587.

Подготовила **Ольга Татаренко**