



Boehringer
Ingelheim

Мовалис®

Сборник статей к **25-летию препарата**
при поддержке ООО «Берингер Ингельхайм»,
в рамках проекта

**Золотой
стандарт**

2020 / 2 (2)

Проект издательского дома
«Лидер Мнений»

OL

Opinion Leader

лидер мнений

Издатель

АННА ГУРЧИАНИ

Главный редактор

СВЕТЛАНА ЕПИСЕЕВА

Руководитель направления

ОЛЬГА ЗЮЗЮКИНА

Арт-директор

ЕЛЕНА МАППЫРОВА

Фотограф

НАТАЛИЯ ВРЕМЯЧКИНА

Электронную версию выпущенных номеров журнала и приложения можно бесплатно скачать на сайте: www.opinionleaderjournal.com

Журнал и приложения распространяются бесплатно, только среди врачей. 18+

Подписано в печать: 12.02.2020

Типография «ТРЕК ПРИНТ»

+7 (495) 785-5733 / www.trackprint.ru

Золотой стандарт

СБОРНИК СТАТЕЙ К 25-ЛЕТИЮ
ПРЕПАРАТА МОВАЛИС®

Сборник статей к 25-летию препарата

06–12

В. И. Мазуров, И. Б. Беляева /

Современная парадигма длительной анальгетической терапии у коморбидных пациентов с ревматическими заболеваниями: доказанная эффективность и благоприятный профиль безопасности препарата Мовалис®

13–17

Н. А. Шостак, А. А. Клименко,
Н. Г. Правдюк, А. А. Кондрашов /

Анкилозирующий спондилит: эволюция представлений сквозь призму научных достижений

18–23

Е. В. Зонова /

Персонифицированный выбор обезболивающей терапии

24–31

Д. А. Сергиенко, М. И. Карпова,
И. В. Крочек, А. Н. Баринов /

Синдром хронической тазовой боли. Междисциплинарное взаимодействие на примере работы невролога и колопроктолога

”

Современная парадигма длительной анальгетической терапии у коморбидных пациентов с ревматическими заболеваниями: доказанная эффективность и благоприятный профиль безопасности препарата Мовалис® – Opinion Leader ~ # 38. 2020 ~ Междисциплинарный подход: ревматология, гастроэнтерология

Мовалис® оказывает двойной противовоспалительный эффект и минимизирует риски развития нежелательных реакций, связанные с подавлением циклооксигеназы. Это формирует ряд его дополнительных благоприятных эффектов и высокий профиль безопасности, что особенно важно для пациентов с РЗ и коморбидными состояниями



*Мазуров
Вадим Иванович*
заслуженный деятель
науки РФ, д. м. н., профессор,
академик РАН, директор
НИИ Ревматологии, главный
ревматолог СЗФО
и Санкт-Петербурга

Интервью с
Загородним Н. В.
– Opinion Leader
~ # 19. 2019 ~
Травматология и
ортопедия

Любой препарат нужно рассматривать с двух позиций — эффективности и безопасности. Например, одно из оптимальных сочетаний того и другого среди НПВС — в препарате Мовалис®, поэтому как противовоспалительное я смело рекомендую его своим пациентам



*Загородний
Николай
Васильевич*
д. м. н., профессор,
член-корреспондент РАН,
заведующий кафедрой
травматологии и ортопедии
РУДН, Москва

“



Boehringer Ingelheim — успешная международная фармацевтическая компания.

Девиз компании, основанной в **1885** году: «К созданию ценностей через инновации».

Мелоксикам «Boehringer Ingelheim» — первый представитель селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, которые изменили представления о безопасности применения НПВП. В России это оригинальный препарат Мовалис®.

Мовалис® 25 лет в России

1996 год — выход препарата Мовалис® на российский рынок

Премия Russian Pharma Awards — Оскар для медицины. Лучшие лекарственные препараты на российском рынке, по мнению практикующих врачей на основе их прямого голосования

2014 год — лидер в номинации «Препарат выбора при боли в спине»

2014 год — лидер в номинации «Препарат выбора при лечении хронических ревматических заболеваний»

2019 год — лидер в номинации «Препарат выбора среди инъекционных НПВП»

2019 год — II место в номинации «Препарат выбора среди НПВП по эффективности, безопасности и возможности длительного применения»

2021 год — Мовалис® 25 лет на фармацевтическом рынке

Мовалис® экономически выгоден для длительного применения в сравнении с другими НПВП. Это доказано в результате анализа исследований по оценке экономической эффективности препарата в странах Европы и в России. Применение мелоксикама снижает затраты на лечение благодаря уменьшению частоты и продолжительности госпитализаций и снижению вероятности возникновения побочных эффектов [7, 8, 9, 10]*.

ОКОЛО
70 000 000 УПАКОВОК
ПРОДАНО ЗА 25 ЛЕТ

БОЛЕЕ
40 000 000 ИЗ НИХ —
В ИНЪЕКЦИОННОЙ
ФОРМЕ

БОЛЕЕ
300 000 ПАЦИЕНТОВ —
В ГОД В РОССИИ

БОЛЕЕ
230 КЛИНИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ —
В МИРЕ

ОКОЛО
50 000 ПАЦИЕНТОВ —
В ИССЛЕДОВАНИЯХ

Наиболее значимые
международные исследования

MELISSA

(Meloxicam Large International Study Safety Assessment) и

SELECT

(Safety and Efficacy Large scale Evaluation of COXinhibiting Therapies) — многоцентровые двойные слепые рандомизированные клинические исследования с участием около 18 000 пациентов с остеоартритом доказали высокий профиль эффективности и безопасности мелоксикама (Мовалис®) [1, 2]*.

Анализ объединенных данных еще 14 клинических исследований по оценке эффективности и безопасности препарата Мовалис® при лечении болевого синдрома, вызванного остеоартритом и ревматоидным артритом, показал, что частота возникновения осложнений со стороны ЖКТ при приеме Мовалиса® оказалась почти на 70% ниже, чем при использовании неселективных НПВП [3]*.

* Список литературы по ссылкам см. в конце издания.

** Внутренние данные компании.

Наиболее значимые
российские исследования за последние 5 лет

КАРАМБОЛЬ

(Клинический Анализ Результатов Анальгезии Мелоксикамом и его Безопасности при Острой Люмбалгии) — 2019 год, более 2 000 пациентов. Продemonстрирована высокая эффективность при купировании острой боли в нижней части спины [4]*.

ЭНТРОПИЯ

Клиническое исследование, 2019 год, более 1200 пациентов. Продemonстрировано существенное уменьшение боли и улучшение функции при применении мелоксикама в дебюте поражения околосуставных мягких тканей. Препарат зарекомендовал себя как активное обезболивающее и противовоспалительное средство с благоприятным профилем безопасности [5]*.

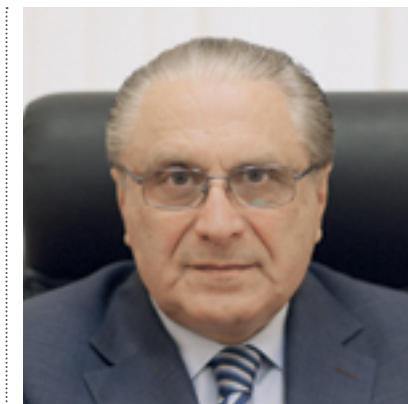
РАПТОР

(Рациональная Анальгезия После Травм: Оценка Результатов) — многоцентровое наблюдательное исследование по оценке возможности медикаментозного контроля острой боли в раннем периоде после травм в амбулаторной практике, 2020 год, более 1100 пациентов. На фоне применения мелоксикама было отмечено уменьшение интенсивности посттравматической боли при хорошей переносимости препарата [6]*.

СОВРЕМЕННАЯ ПАРАДИГМА ДЛИТЕЛЬНОЙ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА МОВАЛИС®

Среди нестероидных противовоспалительных препаратов — важнейшего класса анальгетических средств, используемых при лечении ревматических заболеваний, следует выделить мелоксикам (Мовалис®), который обладает двойным противовоспалительным действием. Этот препарат отличают доказанная эффективность и благоприятный профиль безопасности, что особенно важно для пациентов с ревматическими заболеваниями и коморбидными состояниями

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — одна из универсальных групп лекарственных средств, занимающих центральное место среди симптом-модифицирующих препаратов при лечении больных ревматического профиля. В ревматологии НПВП наиболее широко используются при лечении воспалительных заболеваний суставов и позвоночника, а также при остеоартрите, болезнях внесуставных мягких тканей и при болях в нижней части спины [1–13]. Вместе с тем, длительная терапия НПВП может существенно увеличить риск развития кровотечений и пенетрации желудка или кишечника, острого панкреатита, НПВС-индуцированной нефропатии и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Следовательно, коморбидность — принципиальный фактор, который необходимо учитывать при выборе рациональной терапии боли у пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ). В связи с этим ведущие российские эксперты разных медицинских специальностей создали консенсусные рекомендации по применению НПВП в реальной клинической практике. Центральная часть этих рекомен-



**Мазуров
Вадим
Иванович**

з. д. н. РФ, д. м. н., профессор, академик РАН, руководитель центра аутоиммунных заболеваний, главный научный консультант ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург



**Беляева
Ирина
Борисовна**

д. м. н., профессор, профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

даций представлена алгоритмом выбора НПВП с учетом кардиоваскулярных и ЖКТ-рисков [14]. С учетом рекомендаций, одним из наиболее эффективных и безопасных препаратов из группы НПВП для применения у больных с РЗ и коморбидной патологией является мелоксикам (Мовалис®). Этот оригинальный препарат уже более 20 лет используется в нашей стране, он стал надежным инструментом лечения боли при РЗ [15].

ФАРМАКОКИНЕТИКА МЕЛОКСИКАМА (МОВАЛИСА®)
Мелоксикам относится к классу оксикамов и является производным еноловой кислоты. С использованием различных экспериментальных подходов было показано, что мелоксикам по сравнению с другими НПВП (пироксикамом, индометацином, напроксеном и др.) обладает селективностью в отношении изофермента ЦОГ-2 [16]. Отношение ЦОГ-1/ЦОГ-2-ингибирующих концентраций для мелоксикама составляет примерно один к пяти. При этом связь с ЦОГ-2, благодаря дополнительным гидрофобным связям и формированию особой пространственной конформации, очень прочная. Этим объясняется большая продолжительность действия мелоксикама. Стойкий противовоспалительный эффект препарата достигается не только благодаря известному механизму подавления синтеза простагландина H2 на уровне ЦОГ, но и за счет недавно открытой способности мелоксикама подавлять микросомальную простагландин E2-синтазу 1. Именно подавление этого фермента позволяет Мовалису® действовать более таргетно на синтез простагландина E2 только в зоне воспаления. Кроме этого, данный, более избирательный, механизм действия не влияет на синтез других простагландинов, выполня-

ющих физиологические функции. Этим обусловлен двойной противовоспалительный эффект мелоксикама (Мовалис®) [12]. Таким образом, мелоксикам (Мовалис®) воздействует сразу на две ключевые точки каскада развития воспаления — циклооксигеназу и микросомальную простагландин E2-синтазу 1, оказывает двойной противовоспалительный эффект и минимизирует риски развития нежелательных реакций, связанные с подавлением циклооксигеназы. Мелоксикам хорошо всасывается из ЖКТ, о чем свидетельствует высокая абсолютная биодоступность (90%) после приема препарата внутрь. Максимальная концентрация в плазме крови отмечается через 5–6 часов после приема 15 мг препарата, обладающего линейной фармакокинетикой с периодом полувыведения от 13 до 25 часов. Устойчивая концентрация в плазме достигается через 3–5 дней после начала приема. Плазменный клиренс — в среднем 7–12 мл/мин. Мелоксикам легко проникает в синовиальную жидкость и составляет примерно 50% концентрации плазмы уже через час после однократного перорального приема. Концентрация препарата в синовиальной жидкости увеличивается в зависимости от степени выраженности локального суставного воспаления. При приеме внутрь концентрация мелоксикама стабилизируется только на 3–4-й день, что удлиняет сроки проявления клинического эффекта. В связи с этим разработана парентеральная форма препарата специально для достижения быстрого анальгетического эффекта. При внутримышечном введении мелоксикам (Мовалис®) быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме достигается уже через 60–96 минут. В течение 5–6 часов концентрация мелоксикама при применении Мовалис® остается

стабильной. В настоящее время некоторые авторы предлагают применять НПВП при остром болевом синдроме не менее 3 недель. Считается, что эта группа препаратов препятствует развитию т. н. «болевой памяти» и предотвращает развитие дальнейших обострений болевых синдромов, что было успешно подтверждено на примере Мовалис® [17]. Мелоксикам почти полностью метаболизируется в неактивные метаболиты, из которых 50% экскретируется с мочой и 50% — с калом.

КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕЛОКСИКАМА (МОВАЛИСА®) ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
Клиническая эффективность мелоксикама (7,5 или 15 мг/сут) изучена более чем в 230 исследованиях, в которых принимали участие более 30 000 больных остеоартритом (ОА) с преимущественным поражением коленных и тазобедренных суставов, ревматоидным артритом (РА) и анкилозирующим спондилоартритом (АС). В двух двойных слепых контролируемых 6-недельных исследованиях, включавших 513 пациентов, мелоксикам сравнивали с диклофенаком ретард (100 мг) при коксартрозе и пироксикамом (20 мг) при гонартрозе [18]. По всем параметрам (боль при движении, боль в покое, индекс тяжести боли, общая оценка эффективности по мнению врача) мелоксикам (7,5 и 15 мг) не только не уступал диклофенаку и пироксикаму, но даже несколько превосходил их. Частота прерывания лечения из-за побочных эффектов на фоне мелоксикама (12%) была ниже, чем при терапии диклофенаком (19%). Результаты 12-месячного исследования эффективности мелоксикама (15 мг) при коксартрозе у 487 больных также продемон-

стрировали его высокую эффективность (снижение интенсивности боли на 50% и улучшение качества жизни на 35%) и хорошую переносимость. Эти данные свидетельствуют о том, что препарат в дозах 7,5 и 15 мг превосходит плацебо и не уступает в эффективности при ОА двум наиболее популярным противоревматическим препаратам — диклофенаку и пироксикаму, применяемым в стандартных дозах. В последние годы особенно пристальное внимание обращается на влияние НПВП на метаболические процессы в хряще у больных ОА. К настоящему времени проведено несколько экспериментальных исследований, которые показали, что мелоксикам (Мовалис®) не оказывает отрицательного действия на метаболизм протеогликанов в эксплантате хряща человека, а также повреждающего эффекта на активные репаративные процессы в матриксе хряща при патологии. Более того, в одном из исследований было показано хондропротективное действие препарата у пациентов с остеоартритом коленных суставов [19]. В рамках изучения возможности применения мелоксикама при ревматоидном артрите обследовано более 2500 больных. По данным 3-недельного контролируемого исследования, мелоксикам (7,5, 15 и 22,5 мг) был эффективнее плацебо по всем параметрам, особенно по общей оценке результатов лечения врачом и больным с помощью визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ), а в дозах 15 и 22,5 мг по анальгетическому эффекту он сравним с диклофенаком 150 мг (рис.1) [20]. Еще одно показание к применению мелоксикама — аксиальный спондилит (АС). Положительный эффект НПВП в отношении воспалительной боли при АС настолько отчетлив, что этот признак вклю-

Клиническая эффективность мелоксикама изучена более чем в 230 исследованиях, в которых принимали участие более 30 000 больных

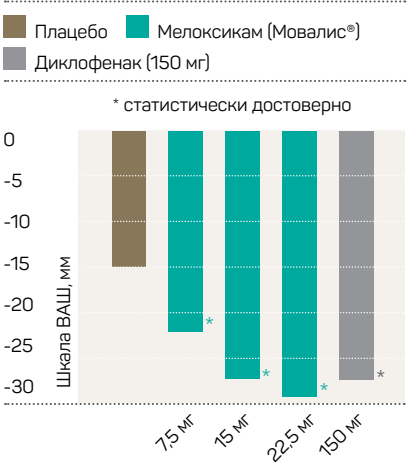


Рис. 1
Динамика боли по шкале ВАШ у больных ревматоидным артритом на фоне приема плацебо, мелоксикама и диклофенака

чен в список критериев диагноза спондилоартритов. При АС проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое сравнительное исследование мелоксикама и пироксикама [21]. Анализ, проведенный через 6 недель, показал, что статистически значимых различий в эффективности мелоксикама и пироксикама, а также в частоте выбывания пациентов из-за неэффективности не было. При этом оба активных препарата достоверно превосходили плацебо в отношении всех изучавшихся показателей эффективности: боль по ВАШ, утренняя скованность, функциональный индекс, общая оценка эффективности пациентом, доля пациентов с 50-процентным улучшением.

Нами проведено собственное клиническое исследование по оценке эффективности мелоксикама (Мовалис®) у 35 пациентов (30 мужчин и 5 женщин) с АС в возрасте от 19 до 52 лет [22]. Средняя продолжительность заболевания составила 14,4±1,8 года; длительность последнего обострения — от 3 недель до 2 месяцев. Мелоксикам назначали в дозе 15 мг 1 раз в день в течение 4 недель. К концу первой недели исследования препарат отчетливо уменьшал болевой синдром, причем 15 больных уменьшили суточную дозу мелоксикама до 7,5 мг. К концу лечения достоверно снизились показатели индекса BASDAI, ВАШ и утренней скованности. Отмечена положительная динамика показателей подвижности позвоночника по функциональным пробам, снижение лабораторной активности. Большинство больных оценили переносимость мелоксикама как «хорошую» (9 пациентов) и «очень хорошую» (5 пациентов). Тяжелых осложнений, связанных с приемом мелоксикама, мы не наблюдали. У 1 больного на 6-й день лечения возникла крапивница, потребовавшая отмены препарата. Ни у одного обследованного пациента не наблюдалось клинических признаков гастропатии. Наш клинический опыт свидетельствует о хорошей эффективности и переносимости мелоксикама (Мовалис®) при его длительном назначении больным АС.

Выраженный анальгетический эффект мелоксикама (Мовалис®) отмечен и при дорсопатиях [23]. Одинак М. М. и Емелин А. Ю. провели лечение мелоксикамом с применением ступенчатой схемы его назначения (инъекции в течение 3 дней, а затем переход на таблетированную форму) 30 пациентов с вертеброгенными болевыми и мышечно-тоническими синдромами (22 человека) и грыжами межпозвонковых дисков с выраженным болевым синдромом (8 человек) [24]. После курса лечения полное купирование болевого синдрома при движении отметили 33,3% пациентов, значительное — 53,3%, у 13,3% эффект был неудовлетворительным.

БЕЗОПАСНОСТЬ МЕЛОКСИКАМА

Важная особенность мелоксикама — хорошая переносимость. Это подтверждено данными многоцентрового исследования MELISSA (Meloxicam Large International Study Safety Assessment), проведенного в 27 странах, включая Россию [25]. Сравнительное изучение эффективности и переносимости мелоксикама (7,5 мг/сут) и диклофенака ретард (100 мг/сут) при ОА было оценено в двойном слепом рандомизированном 4-недельном исследовании. Всего в исследовании участвовало 9323 больных ОА, из которых 4635 принимали мелоксикам и 4688 — диклофенак. Отмечена лучшая переносимость мелоксикама по сравнению с диклофенаком. Побочные реакции были у 13% больных, получавших мелоксикам, и у 19% в группе диклофенака. Из побочных реакций наиболее часто в обеих группах больных отмечались диспепсия, тошнота и рвота, боли в животе и диарея. Лечение было прекращено из-за побочных реакций у 5,48% больных в группе мелоксикама и у 7,96% — в группе диклофенака

($p<0,001$). Клиническое исследование MELISSA показало лучшую переносимость мелоксикама в сравнении с диклофенаком, что связывают с его преимущественной ЦОГ-2-селективностью. Следующая международная многоцентровая программа SELECT (Safety and Efficacy Large — Scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies) также провела 4-недельное двойное слепое рандомизированное исследование мелоксикама (7,5 мг/сут) при ОА, но в сравнении с пироксикамом (20 мг/сут). Мелоксикам получали 4320 больных, пироксикам — 4336 (всего 8656 человек). Показано, что мелоксикам и пироксикам одинаково действенны как в отношении выраженности суставной динамики, так и по заключениям врачей и больных об их эффективности. Отмена препаратов из-за неэффективности имела место у 1,7 и 1,6% больных, леченных мелоксикамом и пироксикамом соответственно. Что касается развития нежелательных реакций, то они реже наблюдались в группе мелоксикама (22,5%), чем пироксикама (27,9%; $p<0,001$), и исходили в основном со стороны желудочно-кишечного тракта (10,3% против 15,4%; $p<0,001$). Таким образом, исследования MELISSA и SELECT, включавшие почти 18 000 больных, показали лучшую переносимость больными

ОА мелоксикама по сравнению с диклофенаком и пироксикамом как по частоте развития побочных реакций, так и по степени тяжести последних, при одинаковой у всех трех препаратов эффективности. Представленные данные свидетельствуют о хорошем профиле безопасности применения мелоксикама у больных с риском развития НПВП-индуцированных гастропатий. В настоящее время широко обсуждаются вопросы гепатотоксичности различных химических классов НПВП, поскольку ингибция синтеза простагландинов (основной механизм их лечебного действия) нарушает функциональное состояние печени. В целом ряде рандомизированных исследований по сравнительной оценке частоты развития гепатотоксических эффектов на фоне применения НПВП у больных с воспалительными заболеваниями суставов отмечен наибольший риск их развития при использовании диклофенака и рофекоксиба, а наименьший — на фоне применения мелоксикама [26]. Эти данные свидетельствуют о низкой гепатотоксичности мелоксикама при его длительном назначении больным с РЗ. Нарушения регуляции почечного кровотока и нефротоксичность — вторая по значимости группа нежелательных реакций на НПВП, которые проявляются в виде за-

держки воды, гипернатриемии, роста уровня креатинина в сыворотке крови, повышения артериального давления. НПВП могут вызывать развитие интерстициального нефрита [27]. Важно отметить, что на фоне применения мелоксикама не отмечено существенного увеличения риска развития почечной недостаточности и ее прогрессирования у больных с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 20–40 мл/мин). Проблема кардиоваскулярной безопасности НПВП особенно актуальна при ревматических заболеваниях, при которых системный воспалительный процесс ассоциируется с увеличением риска сосудистых катастроф (инфаркт миокарда и инсульт) независимо от «классических» факторов риска артериального тромбоза [17]. Принципиально важно, что до настоящего времени не было получено данных, свидетельствующих об увеличении частоты сердечно-сосудистых катастроф на фоне применения мелоксикама (Мовалис®). Более того, имеется информация о том, что мелоксикам не только не увеличивает риск развития сосудистых катастроф, но и может усиливать эффект антитромботической терапии при остром коронарном синдроме [28]. Мы провели собственное исследование по оценке влияния мелоксикама (Мовалис®) в двух формах (инъекционной и таблетированной) на течение ИБС у больных РА (24 пациента) и ОА (22 пациента) [29]. Из исследования исключались больные, перенесшие аортокоронарное шунтирование, стентирование или другие чрескожные коронарные вмешательства, реконструктивные операции на сонных, мозговых и позвоночных артериях, больные с фибрилляцией предсердий и с дестабилизированной ХСН, а также пациенты, получающие ацетилса-

лициловую кислоту, клопидогрел и прямые оральные антикоагулянты. Длительность применения Мовалиса® в суточной дозе 7,5 или 15 мг среди больных РА и ОА составляла в среднем 23 дня. Тридцати пациентам (12 больным РА и 18 больным ОА) Мовалис® назначался сначала в инъекционной форме внутримышечно (по 15 мг) в течение 3 дней с последующим пероральным приемом в той же дозе. Нам удалось установить, что длительность приема Мовалиса® и способ применения (таблетированная и инъекционная формы) не влияли на частоту возникновения ангинозных болей, аритмий, утяжеления функциональных классов сердечной недостаточности (табл. 1). У этих пациен-

тов на фоне терапии Мовалисом® только в 14% случаев отмечались ангинозные боли с частотой до нескольких раз в неделю, тогда как у 57% пациентов приступы стенокардии возникали не чаще 1 раза в месяц. При анализе показателей ишемии у больных РА с ИБС через 23 дня приема Мовалиса® отмечалась четкая тенденция к уменьшению продолжительности ишемии миокарда в течение суток, в т. ч. безболевого ишемии (БИМ), и суммарного индекса ишемии (табл. 2). Важно, что при применении Мовалиса® мы наблюдали редкое возникновение аритмий, в т. ч. желудочковой экстрасистолии высоких градаций. Так, желудочковая экстрасистолия III класса наблюдалась только в 17%

Таблица 1
Динамика клинических проявлений ИБС у больных РА и ОА в процессе лечения Мовалисом® в ступенчатом режиме

Показатель %	РА и ИБС (n = 12)			ОА и ИБС (n = 18)		
	1	2	3	1	2	3
Стенокардия	36	36	35	37	35	38
Аритмии	38	38	38	42	39	40
Отеки	10	11	11	14	15	14
СН I–II ФК по NYHA	58	56	56	54	56	56

Примечание. 1 — исходные клинические проявления ИБС;
2 — клинические проявления ИБС через 1 час после 3-й инъекции Мовалиса®;
3 — клинические проявления ИБС после 23 дней лечения Мовалисом®

Таблица 2
Показатели ишемии миокарда в течение суток у больных РА с ИБС через 23 дня приема Мовалиса®

Показатель ишемии	РА и ИБС (n = 24)
Количество эпизодов ишемии	3,6 ± 1,2
Продолжительность ишемии, мин	37,3 ± 11,8
Суммарный индекс ишемии, мкВ × мин	4304 ± 1897
Максимальная амплитуда ST, мкВ	154 ± 28
Количество эпизодов БИМ	2,6 ± 1,2
Продолжительность БИМ, мин	33,3 ± 2,7

случаев. Наши результаты согласуются с данными исследований, подтверждающих возможность применения Мовалиса® у больных с РЗ и ИБС при тщательном динамическом контроле за ее течением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные многочисленных рандомизированных исследований и наши собственные результаты свидетельствуют о выраженном симптом-модифицирующем эффекте мелоксикама (Мовалис®) в комплексном лечении больных с РЗ и его благоприятном профиле безопасности при применении у пациентов с поражением желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Мелоксикам (Мовалис®) оказывает двойной противовоспалительный эффект и минимизирует риски развития нежелательных реакций, связанные с подавлением цикло-оксигеназы. Это формирует ряд его дополнительных благоприятных эффектов и высокий профиль безопасности, что особенно важно для пациентов с РЗ и коморбидными состояниями.

Литература

1. Мазуров В.И. Клиническая ревматология / В.И. Мазуров, А.М. Лиля, Е.Г. Зоткин. М.: ООО «Изд-во ФОЛИАНТ», 2005. С. 515.

2. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 464 с.

3. Мазуров В.И. и др. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей / Под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: Е-нот, 2017. 528 с.

4. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимова Т.Н., Трофимов Е.А. Ранний ревматоидный артрит: современные возможности диагностики и лечения. СПб.: Медфорум, 2017. 138 с.

5. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. // Научно-практическая ревматология. 2015. № 53 (2). С. 120–124.

6. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная

ревматология. 2018. С. 12–16.

7. Насонова В.А., Фоломеева О.М., Эрдес Ш.Ф. Ревматические заболевания в Российской Федерации в начале XXI века глазами статистики // Терапевтический архив. 2009. № 6. С. 5–10.

8. Панафидина Т.А., Кондратьева Л.В., Герасимова Е.В. и др. Коморбидность при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. 2014. № 52 (3). С. 283–289.

9. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. 1988. 37:1595–1607.

10. Lam D.W., LeRoith D. Metabolic Syndrome. [Updated 2015 May 19] // De Groot L.J., Beck-Peccoz P., Chrousos G. et al., editors. Endotext.

11. Abella V., Scotece M., Conde J. et al. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases // Journal of Immunology Research. 2014. 2014:14.

12. Xu S., Rouzer C.A., Marnett L.J. IUBMB Life. 2014 Dec. 66 (12): 803–811. 2.

13. Насонов Е.Л. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой // Клиническая фармакология и терапия. 2003. № 12 (1). С. 64–69.

14. Каратеев А.Е., Попкова Т.В., Новикова Д.С. 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). С. 600–606.

15. Цветкова Е.С., Панасюк Е.Ю., Рубцов О.В. Новые возможности применения мелоксикама при ревматических заболеваниях // Научно-практическая ревматология. 2003. № 4. С. 45–67.

16. Алексеева Л.И. Обновление рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 // МРЖ. 2019. № 4. С. 2–7.

17. Алексеев В.В., Алексеев А.В. Боль в спине при остеоартрозе: ранние и отдалённые результаты лечения мелоксикамом // Consilium Medicum. 2007. Т. 9. №2.

18. Ghoslan P., Benhardt M., Velicitat P. et al. Tolerability of multiple administration of intramuscular Meloxicam: a comparison with intramuscular Piroxicam in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis // Brit J Rheum. 1996. 35 (1):51–55.

19. Цветкова Е.С. и др. Клинико-инструментальная оценка влияния фармакотерапии на течение остеоартроза коленных суставов // Научно-практическая ревматология. 2007. № 1. С. 69–74.

20. DelTacca M., Colucci R., Fornati M. et al. Efficacy and tolerability of Meloxicam: nonsteroidal anti-inflammatory drug – selective inhibitor of a cyclo-oxygenase-2

// Clin Drug Invest 2002. 22 (12):799–818.

21. Бочкарева А.Г. Нестероидные противовоспалительные препараты при анкилозирующем спондилоартрите // Consilium Medicum. 2005. Т. 2. № 7. С. 109–112.

22. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Онущенко И.А. Опыт применения мелоксикама у больных анкилозирующим спондилоартритом // Клиническая медицина. 2001. № 5. С. 53–55.

23. Шостак Н.А., Шеметов Д.А. Эффективность и переносимость мелоксикама (мовалиса) при синдроме болей в нижней части спины в сравнении с диклофенаком // Научно-практическая ревматология. 2001. № 1. С. 63–67.

24. Одинак М.М., Емелин А.Ю. Применение мовалиса в лечении дорсопатий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004. № 4. С. 21–24.

25. Hawkey C. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment // Br J Rheumat. 1998. 37:1142–1147.

26. Breithaupt H. Drug-induced liver damage caused by antirheumatic drugs-antirheumatic therapy in pre-existing liver damage // Z Rheumatol. 1994. 53:250–254.

27. Weir M. Renal effect of nonselective NSAIDs and coxibs // Clev Clin J Med. 2002. 69 (Suppl. 1):S1–S3.

28. Altman R., Luciaridi H.L., Muntaner J. et al. Efficacy Assessment of Meloxicam, a Preferential Cyclooxygenase-2 Inhibitor, in Acute Coronary Syndromes Without ST-Segment Elevation. The Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Unstable Angina Treatment-2 (NUT-2) Pilot Study // Circulation. 2002. 106:191.

29. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Якушева В.А. Применение мелоксикама (мовалиса) у больных ревматическими заболеваниями с сопутствующей ишемической болезнью сердца // Клиническая медицина. 2004. № 12. С. 54–59.

□

”

Анкилозирующий спондилит: эволюция представлений сквозь призму научных достижений ~ Opinion Leader ~ # 33. 2020 ~ Терапия

Достаточно высокая клиническая эффективность продемонстрирована в долгосрочном 12-месячном исследовании Мовалиса® при лечении больных анкилозирующим спондилитом



Шостак Надежда Александровна

заслуженный врач РФ, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

Персонализированный выбор обезболивающей терапии ~ Opinion Leader ~ # 27. 2019 ~ Ревматология

Мелоксикам является уникальным препаратом по механизмам избирательного блокирования COX-2 в сравнении с COX-1, занимает эффективную и высокобезопасную полуселективную позицию, обладает дополнительным влиянием на другие ферменты, регулирующие воспаление



Зонова Елена Владимировна

д. м. н., профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО НГМУ, главный ревматолог СФО, Новосибирск

“

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ВЫБОР ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Фармакологические методы лечения боли определены как основной подход анальгезии. В настоящей работе для практического врача предложен взгляд на выбор обезболивания с учетом особенностей мультиморбидности пациента

Методология начинается с определения типа боли (ноцицептивный, нейропатический, смешанный), что определяет подбор лекарственного препарата в соответствии с механизмом действия и с учетом персональных характеристик пациента. В зависимости от преимущественной природы боли используются неопиоидные и опиоидные анальгетики. Имеются многочисленные доказательства о необходимости выбора клиницистом неопиоидных анальгетиков как преимущественных препаратов при неопухолевой природе боли. Неопиоидные анальгетики представляют собой неоднородную группу соединений, включающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), противосудорожные средства, антидепрессанты [1]. НПВП — самый популярный класс препаратов в лечении боли различного генеза за счет противовоспалительных

механизмов, которые реализуются через ингибирование различных ферментов, в первую очередь циклооксигеназ (COX), катализирующих превращение арахидоновой кислоты в простагландины, тромбоксан, простациклин, определяя влияние на центральные и периферические механизмы боли.

Согласно рекомендациям ВОЗ по обезболиванию НПВП являются препаратами первой линии терапии для лечения слабой и умеренной боли.

Выраженность и продолжительность боли определяют удовлетворенность выбора первого и последующего препаратов, использование доз, превышающих суточные, рекомендованные инструкциями к лекарственному средству [2].

НПВП, как правило, хорошо переносятся пациентами. Но существуют различные патологические состояния, которые способствуют изменению метаболизма препаратов, их неблагоприятному взаимодействию, что должно форми-



**Зонова
Елена
Владимировна**

д. м. н., профессор
кафедры терапии,
гематологии
и трансфузиологии
ФГБОУ ВО НГМУ,
главный ревматолог
СФО, Новосибирск

ровать ответственность доктора к выбору плана терапевтического воздействия [3].

Как показывают исследования, пациенты плохо информированы о токсичности НПВП. При анкетировании больных, принимающих обезболивающие препараты, не более 45,5% пациентов знают о возможном неблагоприятном действии на желудочно-кишечный тракт, 37,1% — на формирование поражения почек, 19,2% — печени, 2,3% — сердечно-сосудистой системы [4].

Потребность в анальгезии представляет серьезную проблему для клиницистов и требует принципиальных подходов для достижения обезболивания без формирования токсичности. Специалистам, определяющим выбор обезболивающего средства, необходимо соблюдать основные принципы российской терапевтической школы: лечить пациента с учетом всех его заболеваний и приема других фармацевтических препаратов. Лекарственные взаимодействия увеличивают риски токсических реакций, могут влиять на основные ожидаемые эффекты и способствовать прогрессии сопутствующих заболеваний. Таким образом, приоритетная задача врача при выборе метода лечения — комплексная оценка состояния здоровья больного перед назначением терапии.

Наиболее высокий риск в плане формирования побочных эффектов определяет возраст. Пожилые пациенты имеют хронические заболевания, которые должны побуждать специалиста к разумному выбору в качестве лекарственного средства НПВП. Возрастные физиологические, фармакодинамические, фармакокинетические особенности механизмов действия препаратов делают пациентов более уязвимыми к формированию побочных эффектов. Необходим мониторинг использования лекарствен-

ных препаратов, снижение риска полипрагмазии и следующих за назначением терапии мультиморбидного больного лекарственных взаимодействий. Согласно недавно опубликованному исследованию при сравнении медицинской документации и опросов больных пожилые пациенты часто используют препараты, не назначаемые врачами. Причем в 40% случаев самостоятельные замены препаратов приводят к клинически значимым осложнениям [5].

Далее необходимо отметить более конкретные вопросы безопасности. Недостаточно изучен раздел нефрологической безопасности. Имеются сведения о влиянии обезболивающей терапии на ухудшение функции почек различными механизмами с изменениями гломерулярной гемодинамики, формированием нефротического синдрома, хронического интерстициального нефрита, папиллярного некроза, почечной дисфункции с возможной прогрессией в терминальную почечную недостаточность [6, 7, 8, 9]. Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) могут не знать о наличии у них патологии функции почек, в связи с чем терапевту необходимо уточнить возможные нарушения до назначения терапии обезболивающими препаратами. Фармакоэпидемиологический ана-

лиз риска острого поражения почек у пожилых пациентов на фоне приема НПВП различных классов определил частоту формирования патологии, не превышающую 0,5%, максимально выраженную для индометацина (ОР 2,23; 95% ДИ, 1,70–2,93), с наименьшим риском мелоксикама (ОР 0,89; 95% ДИ, 0,51–1,57) [10]. Необходимо вспомнить, что простагландины играют ключевую роль в почечной гемодинамике и функции почечных канальцев. Ингибирование синтеза простагландинов через блокирование циклооксигеназы противовоспалительными препаратами формирует почечную токсичность. Почечная дисфункция усиливается у коморбидного пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом, у лиц старших возрастных групп [11]. В связи с этим становится понятным высокий профиль безопасности мелоксикама за счет наличия других механизмов достижения противовоспалительной активности. Ингибирование простагландин Е2 синтазы-1 формирует альтернативный путь противовоспалительного и обезболивающего действия оксикамов, мелоксикама в частности, и определяется как новое направление в разработке обезболивающих препаратов с более безопасным эффективным механизмом [12].

**Потребность в анальгезии
представляет серьезную
проблему для клиницистов
и требует принципиальных
подходов для достижения
обезболивания без
формирования токсичности**

Частоту формирования ХБП определяет длительность использования НПВП. Не менее 40% пациентов с ХБП принимали обезболивающие препараты три и более раз в неделю [4]. Применение НПВП постоянно или периодически в течение года способствует развитию ХБП различной выраженности у 65% больных [13]. Пациенты, использующие неселективные НПВП, имеют повышенный риск формирования ХБП 5 стадии. Необходимо помнить при выборе терапии, что тенденции к повышению риска нефротоксичности в зависимости от дозы препарата установлены для всех классов анальгетиков [4]. По данным Jankovic S. M. и соавт., не менее 78% больных с терминальной стадией почечной недостаточности на фоне диализа продолжительно используют НПВП из-за болей различного генеза. Исследование «случай-контроль» выявило высокие риски желудочно-кишечных кровотечений [14] и инсультов [15] у пациентов на гемодиализе, которые принимали НПВП. Таким образом, продление жизни пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности определено не только широким внедрением технологий заместительной терапии, но и ограничением использования нефротоксичных лекарственных препаратов, среди которых значимое место отводится НПВП. Фоновые заболевания почек, почечная дисфункция, сопутствующие неврологические заболевания, особенно у пожилых пациентов, обеспечивают формирование разнообразных токсических реакций обезболивающей терапии [16]. Имеются и обнадеживающие данные. Так, Wei и соавт. установили, что отмена НПВП может приводить к восстановлению почечной функции [17]. Безусловно, определяется важность предварительного анализа сопутствующей терапии. Извест-

Глубокое изучение проблемы безопасности использования обезболивающих препаратов позволяет выделить прогностически значимые комбинации

но, что совместное использование НПВП и петлевых диуретиков, ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышает риск развития почечной недостаточности одновременно со снижением гипотензивного эффекта [4, 13]. Необходимо рассмотреть риски наиболее частых комбинаций лекарственных препаратов в терапевтической практике, когда одна из составляющих представлена анальгетиком. Как высокотоксичное выделено сочетание парацетамола и цiproфлоксацина, используемое в амбулаторной практике при различных очаговых инфекциях. Наиболее часто даже при непродолжительном использовании формируется специфичный миоклонус [18, 19]. Совместное назначение ибупрофена и лизиноприла также относится к ряду неблагоприятных лекарственных взаимодействий (категория C) с повышением риска почечной дисфункции и острой почечной недостаточности [16]. По данным Salort-Llorca C., сочетание ибупрофена с гипотензивными средствами повышает и диастолическое, и систолическое артериальное давление [20]. При совместном использовании с гипотензивными средствами из всех обезболивающих препаратов относительно

благоприятно себя показал парацетамол [21]. Но имеются и противоречивые данные: комбинация парацетамола с диуретиком повышает риск ортостатической гипотензии, гипонатриемии [16]. НПВП как класс препаратов в целом формирует необходимость интенсификации лечения артериальной гипертензии, особенно у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II [22, 23]. Отдельно выделен класс блокаторов кальциевых каналов как не вступающий во взаимодействие с НПВП. Блокаторы кальциевых каналов рекомендуются как преимущественная лечебная тактика при необходимости назначения сопутствующей обезболивающей терапии [22]. Глубокое изучение проблемы безопасности использования обезболивающих препаратов позволяет выделить прогностически значимые комбинации. Увеличивался риск множественных осложнений при комбинации НПВП с опиоидами ($p < 0,001$). Некоторые препараты влияют на всасываемость НПВП. Холинолитики снижают скорость абсорбции парацетамола в тонкой кишке, что сказывается на эффективности терапии и определяет многогранную оценку сопутствующих заболеваний [24].

Общеизвестно, что риск смертности связан с любыми классами НПВП независимо от пола, возраста, наличия сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний. Исследование Lai K. M. текущего 2019 года выявило значимое влияние зависимости доза-эффект с преждевременной смертностью исключительно для использования классических НПВП, кумулятивная доза препаратов с преимущественной селективностью по ингибированию COX-2 не ассоциирована со смертностью [2]. Один из последних обзоров выделил НПВП с меньшей кардиотоксичностью (мелоксикам, ибупрофен, целекоксиб и эторикокиб), риск формирования инфаркта миокарда на фоне приема которых не более 18%, тогда как для рофекоксиба, диклофенака, индометацина, пироксикама частота острых коронарных событий превышает 60% [25]. И, как видно из выделенных препаратов в каждой группе, коронарогенные эффекты НПВП в меньшей степени зависят от ЦОГ селективности. Существуют другие механизмы, обеспечивающие противовоспалительные эффекты НПВП, возможно не полностью изученные по настоящее время, что не позволяет обоснованно объяснить имеющийся феномен. Необходимо коснуться использования препаратов, профилактирующих повторные тромботические события. Наиболее изучен в настоящее время клопидогрель. Его комбинация с НПВП повышает риски кровотечений более выражено, чем тромбообразования (инфаркт, инсульт). Риски кровотечений и тромбоза у отдельных НПВП не связаны между собой и требуют оценки имеющихся знаний по каждому препарату в отдельности. Как показало одно из последних исследований Nam YH 2018 года, наибольшим профилем безопасности из сравниваемых НПВП об-

ладает препарат мелоксикам [26]. В реальной клинической практике обезболивания требуют пациенты со множественными сопутствующими заболеваниями. Поскольку широко распространены остеоартрит и сахарный диабет 2 типа, комбинации противодиабетических препаратов с НПВП необходимы для значительной популяции пациентов, и исследование безопасности указанной терапии является актуальной клинической задачей. Осложнения сахарного диабета сами формируют стойкий болевой синдром, требующий подбора обезболивающих препаратов с различными механизмами действия. Сопутствующая патология суставов усугубляет статус пациента, и назначение опиоидов зачастую становится клинической практикой во многих странах, несмотря на расширение знаний по их токсичности [27]. Рассмотрим некоторые вопросы терапии боли в популяции пациентов с нарушением углеводного обмена. Сахарный диабет 2 типа (СД2) формирует сердечно-сосудистый риск, превышающий популяционный. Использование НПВП у больных СД2 нивелирует эффекты аспирина, повышая риск смертности [28]. В исследовании Han D.-G. проведен биоаналитический анализ совместного использования репаглинида и целекоксиба in vivo. Было выявлено значимое изменение фармакокинетики НПВП. По результатам исследования рекомендовано рассматривать уменьшение на 50% суточной дозы целекоксиба у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (класс B Child-Pugh) на фоне сахарного диабета [29]. Другой противовоспалительный препарат — пироксикам — ингибирует активность ингибиторов DPP4 [30], что предполагает ограничение использования пироксикама для лечения болевого синдрома у больных СД2.

В целом рекомендовано избегать назначения НПВП совместно с ингибиторами SGLT2 в связи с формированием риска почечных осложнений [31]. И новые данные по лечению больных с остеоартритом (ОА) в сочетании с СД2 и артериальной гипертензией: лечение целекоксибом, напроксеном в исследуемой группе не изменяло течения артериальной гипертензии [32]. У пациентов с ОА и диабетом 2 типа комбинация ингибиторов COX-2 и метформина снижала частоту замены суставов в течение 10 лет по сравнению с назначением только ингибиторов COX-2 [33]. В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании пациентов с симптоматическими и рентгенологическими признаками ОА коленного сустава сочетание метформина и мелоксикама привело к максимальному улучшению всех компонентов оценки исходов травмы колена и остеоартрита по сравнению с монотерапией мелоксикамом [34]. У пациентов с сахарным диабетом, принимающих препараты сульфонилмочевины, эффективность сопутствующей терапии диклофенаком снижается. Но эффективность противовоспалительной терапии препаратом мелоксикам не уменьшается при сопутствующей коррекции углеводного обмена, соответственно, мелоксикам может быть рекомендован для контроля боли у пациентов с нарушением углеводного обмена [35]. При экспериментальном диабете мелоксикам продемонстрировал влияние и на нейропатическую боль [36]. Индивидуальная вариабельность терапевтического ответа на обезболивающие препараты, ухудшающая контроль боли, имеет наследственную генетическую обусловленность. Описаны потенциальные генетические маркеры токсичности и эффек-

тивности опиоидов, получившие подтверждение в эксперименте и в близнецовом методе. Наиболее частым геном-кандидатом в фармакогенетике боли обсуждается высокополимерный CYP2D6. Наличие указанной аллели в 25% случаев приводит к полной потере терапевтической активности, в 6% — к ее снижению. Значительная часть неселективных НПВП и коксибов метаболизируется цитохромом CYP2C9, полиморфизм которого в настоящий период времени представлен 50 вариантами. Полиморфизм CYP2C9 в значительной мере связан с токсичностью НПВП, определенной снижением клиренса, увеличением концентрации лекарства в плазме. Ряд исследований показал более частое распределение аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 у пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями на фоне терапии НПВП. CYP2C8 ассоциирован с токсичностью ибупрофена и диклофенака. В настоящее время нет достаточных данных, обосновывающих рутинное генетическое тестирование, за исключением CYP2D6, для прогнозирования недостаточного ответа на использование трамадола или кодеина. Современные фармакогеномные исследования демонстрируют необходимость изучения редких мутаций, ассоциированных с вариантами реакции на лечение и побочными эффектами препаратов [37].

В заключение необходимо сделать акцент на новых позитивных моментах использования НПВП у мультиморбидных пациентов. НПВП ингибируют активность некоторых метаболических ферментов, участвующих в метаболизме глюкозы: альфа-гликозидазу, сорбитол дегидрогеназу, альдозредуктазу. Подавление активности указанных ферментов — один из механизмов действия гипогликемических препаратов. В исследовании

Врачам общей практики необходимо рекомендовать мониторингирование всех лекарств, принимаемых пациентами, предупреждать о недопустимости самопроизвольной замены назначаемых врачом препаратов

Demir Y. и соавт. мелоксикам, теноксикам, диклофенак и этофенамат показали эффективное ингибирование активности ферментов метаболизма глюкозы и перспективы для лечения некоторых нарушений обмена веществ, включая ожирение и сахарный диабет, указанные препараты [38].

В настоящее время безопасность лекарственного средства — приоритетное направление в клинической практике. Помимо наиболее частых побочных эффектов НПВП (желудочно-кишечные), необходимо выделять группы риска по сердечно-сосудистым, почечным, печеночным рискам. Мелоксикам является уникальным препаратом по механизмам избирательного блокирования COX-2 в сравнении с COX-1, занимает эффективную и высокобезопасную полуселективную позицию, обладает дополнительным влиянием на другие ферменты, регулирующие воспаление.

Отдельный вопрос, которому уделяется особое внимание в международной практике, — акцент на наличие лекарственных взаимодействий. Приведенные в статье данные требуют особого внимания

к выбору гипотензивных препаратов, сахароснижающих средств, антиагрегантов и антикоагулянтов, комбинация которых с НПВП формирует разнообразные эффекты — от снижения эффективности до токсических реакций в минимальных дозах.

Врачам общей практики необходимо рекомендовать мониторингирование всех лекарств, принимаемых пациентами, предупреждать о недопустимости самопроизвольной замены назначаемых врачом препаратов. Важно помнить, что копии отличаются от оригинальных молекул особенностями растворимости, другими химическими и биохимическими свойствами, что влияет на их фармакокинетику, фармакодинамику и может изменять параметры безопасности.

Литература

- Deer T.R., Pope J.E., Lamer T.J., Provenzano D. Deer's Treatment of Pain. 2019. doi: 10.1007/978-3-030-12281-2.
- Lai K.M., Chen T.L., Chang C. et al. Association between NSAID use and mortality risk in patients with end-stage renal disease: a population-based cohort study // Clin. Epidemiol. 2019. 11:429-441. Published online 2019 May 31. doi: 10.2147/CLEP.S204322.
- Brogan S.E., Mandyam S., Odell D.W. (2019). Nonopioid Analgesics.

Pharmacology and Physiology for Anesthesia. P. 369-389. doi: 10.1016/b978-0-323-48110-6.00019-3.

- Abd El Hafeez, Hegazy R., Naga Y., Wahdan I., Sallam S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs among chronic kidney disease patients: an epidemiological study // Journal of the Egyptian Public Health Association December. 2019. 94:8.
- Schepel L., Lehtonen L., Airaksinen M., Ojala R., Ahonen J., Lapatto-Reiniluoto O. Medication reconciliation and review for older emergency patients requires improvement in Finland // International Journal of Risk & Safety in Medicine. 2018. P. 1-13. doi: 10.3233/jrs-180030.
- Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications // J. Pharm. 2014. 16(5):821-847.
- Naughton C.A. Drug-induced nephrotoxicity // Am. Fam. Physician. 2008. 78(6):743-750.
- Perazella M.A. Renal vulnerability to drug toxicity // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009. 4(7):1275-1283.
- Hörl W.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney // Pharmaceuticals. 2010. 3(7):2291-2321.
- Winkelmayer W.C., Waikar S.S., Mogun H., Solomon D.H. Nonselective and cyclooxygenase-2-selective NSAIDs and acute kidney injury // Am. J. Med. 2008 Dec. 121(12):1092-1098. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.06.035.
- Harirforoosh S., Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Expert Opin. Drug. Saf. 2009. 8:669-681.
- Shu Xu, Carol A. Rouzer, Lawrence J. Marnett. Oxicams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. 2014. <https://doi.org/10.1002/iub.1334>.
- Plantinga L., Grubbs V., Sarkar U., Hsu C.Y., Hedgeman E., Robinson B. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use among persons with chronic kidney disease in the United States // Ann. Fam. Med. 2011. 9(5):423-430.
- Jankovic S.M., Aleksic J., Rakovic S. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastrointestinal bleeding among patients on hemodialysis // J. Nephrol. 2009. 22:502-507.
- Hsu C.C., Chang Y.K., Hsu Y.H. et al. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drug use with stroke among dialysis patients // Kidney Int. Rep. 2017. 2:400-409. doi:10.1016/j.ekir.2017.06.007.
- Jawaro T., Bridgeman P.J., Mele J., Wei G. Descriptive study of drug-drug interactions attributed to prescriptions written upon discharge from the emergency department // American Journal of Emergency Medicine. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.01.049>.
- Wei L., Macdonald T.M., Jennings C., Sheng X., Flynn R.W., Murphy M.J.

Estimated GFR reporting is associated with decreased nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing and increased renal function // Kidney Int. 2013 Jul. 84(1):174-178.

- Kango Gopal G., Hewton C., Pazhvoor S.K. Myoclonus associated with concomitant ciprofloxacin and oxycodone in an older patient // Br. J. Clin. Pharmacol. 2014. 77(5):906-907.
- Grill M.F., Maganti R.K. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations // Br. J. Clin. Pharmacol. 2011. 72(3):381-393.
- Salort-Llorca C., Minguéz-Serra M.P., SilvestrDonat F.J. Interactions between ibuprofen and antihypertensive drugs: incidence and clinical relevance in dental practice // Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal. 2008. 13:E717-21.
- Aljadhey H., Tu W., Hansen R.A., Blalock S.J., Brater D.C., Murray M.D. Comparative effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on blood pressure in patients with hypertension // BMC Cardiovasc. Disord. 2012. 12:93.
- Albishri J. NSAIDs and hypertension // Anaesth Pain and Intensive Care. 2013. 17(2):171-173.
- Fournier J.P., Sommet A., Bourrel R., Oustric S., Pathak A., Lapeyre-Mestre M. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: a population-based cohort study // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2012. 68:1533-1540.
- Tsui V.W.L., Thomas D., Tian S., Vaida A.J. Adverse Drug Events, Medication Errors, and Drug Interactions // Clinical Pharmacy. Education, Practice and Research. 2019. 227-245. doi: 10.1016/b978-0-12-814276-9.00016-7.
- Cabassi A., Tedeschi S., Perlini S. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug effects on renal and cardiovascular function: from physiology to clinical practice // European Journal of Preventive Cardiology. 2019. 0(00)1-18, 204748731984810. doi: 10.1177 / 2047487319848105.
- Nam Y.H., Brensing C.M., Bilker W.B., Leonard C.E., Kasner S.E. et al. Correction: Nonsteroidal anti-inflammatory drug choice and adverse outcomes in clopidogrel users: A retrospective cohort study // PLOS ONE. 2018. 13(7):e0200982.
- Guy GP Jr., Zhang K., Bohm M.K. et al. Vital Signs: Changes in Opioid Prescribing in the United States, 2006-2015 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017. 66(26):697-704.
- Tsujimoto T., Kajio H. No beneficial effects of aspirin on secondary cardiovascular prevention in patients with type 2 diabetes taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. Diabetes, obesity and metabolism. DOI:10.1111/dom.13737.
- Han D.-G., Kwak J., Seo S.-W. et al. Pharmacokinetic Evaluation of Metabolic Drug Interactions between Repaglinide and Celecoxib by a Bioanalytical HPLC Method for Their Simultaneous

Determination with Fluorescence Detection // Pharmaceutics. 2019. 11:382. doi: 10.3390/pharmaceutics11080382.

- Chittepu V.C.S.R., Kalhotra P., Osorio-Gallardo T., Gallardo-Velázquez T., Osorio-Revilla G. Repurposing of FDA-Approved NSAIDs for DPP-4 Inhibition as an Alternative for Diabetes Mellitus Treatment: Computational and in Vitro Study // Pharmaceutics. 2019. 11(5):238. doi: 10.3390/pharmaceutics11050238.
- Veronese N., Cooper C., Reginster J-Y. et al. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. Seminars in Arthritis and Rheumatism. doi: 10.1016/j.semarthrit. 2019.01.005.
- Sowers J.R., White W.B., Pitt B., Whelton A., Simon L.S., Winer N. et al. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus // Arch. Intern. Med. 2005. 165(2):161-168. doi: 10.1001/archinte.165.2.161.
- Lu C.H., Chung C.H., Lee C.H., Hsieh C.H., Hung Y.J., Lin F.H., Tsao C.H., Hsieh P.S., Chien W.C. Combination COX-2 inhibitor and metformin attenuate rate of joint replacement in osteoarthritis with diabetes: a nationwide, retrospective, matched-cohort study in Taiwan // PLoS One. 2018. 13:e0191242.
- Mohammed M.M., Al-Shamma K.J., Jassim N.A. Evaluation of the clinical use of metformin or pioglitazone in combination with meloxicam in patients with knee osteoarthritis; using knee injury and osteoarthritis outcome score // Iraqi J. Pharm. Sci. 2014. 23:13-23.
- Ortiz M.I., Castañeda-Hernández G., Izquierdo-Vega J.A. et al. Role of ATP-sensitive K+ channels in the antinociception induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs in streptozotocin-diabetic and non-diabetic rats // Pharmacol. Biochem. Behav. 2012 Jul. 102(1):163-169. doi: 10.1016/j.pbb.2012.03.032. Epub. 2012 Apr 21.
- Satoko S. Kimura, Hitoshi Kontani Demonstration of antiallodynic effects of the cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam on established diabetic neuropathic pain in mice // Published in Journal of pharmacological sciences. 2009. DOI: 10.1254/jphs.09006sc.
- Janicki P. K. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics of Pain Treatment // Deer's Treatment of Pain. 2019. 243-253. doi: 10.1007/978-3-030-12281-2_30.
- Demir Y., Duran H.E., Durmaz L., Taslimi P., Beydemir S., Gulcin I. The Influence of Some Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on Metabolic Enzymes of Aldose Reductase, Sorbitol Dehydrogenase, and α-Glycosidase: a Perspective for Metabolic Disorders // Applied Biochemistry and Biotechnology. 2019. doi: 10.1007/s12010-019-03099-7.



СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕВРОЛОГА И КОЛОПРОКТОЛОГА

Длительно существующая и, как правило, трудно купируемая боль в тазовой области изменяет психику людей, нарушает их социальную адаптацию, ведет к формированию симптомокомплекса, именуемого «синдром хронической тазовой боли» или «хроническая тазовая боль». В последние годы эта сложная междисциплинарная проблема становится все более значимой и требует координированных усилий нескольких специалистов

В практической деятельности очень многих клиницистов (гинекологов, урологов, проктологов, неврологов, травматологов, онкологов, врачей общей практики и т. д.) встречаются пациенты, страдающие выраженными болями внизу живота, в промежности. Несмотря на большое медико-социальное значение этой проблемы, фенотипирование данной патологии по системе UPOINT, хроническая тазовая боль (ХТБ) продолжает вызывать трудности в диагностике, отсутствуют оптимальные схемы патогенетического лечения.

Сведения о распространенности синдрома хронической тазовой боли (СХТБ) варьируют в очень широком диапазоне. Так, по данным ВОЗ, от 10% до 60% женщин, ежегодно обращающихся за помощью к акушерам-гинекологам, предъявляют жалобы на тазовую боль. Анализируя причины возникновения ХТБ, можно отметить, что

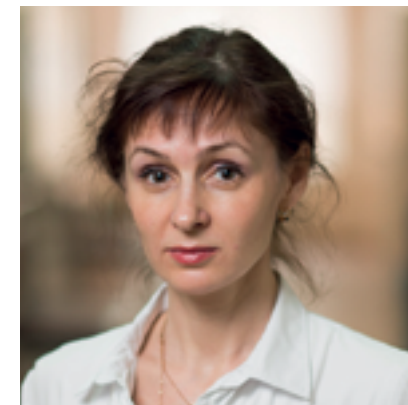
примерно в 70–75% наблюдений у женщин она является симптомом гинекологических заболеваний, в 20–25% — экстрагенитальных. ХТБ может возникать и у мужчин, в основном с хроническим простатитом, у которых боль оказывает большее влияние на качество жизни в сравнении с мочевыми симптомами.

У многих женщин и мужчин боли имеют колопроктологическое происхождение. Значительная часть колопроктологических заболеваний сопровождается тазовой болью того или иного характера: болевые ощущения над лоном, в проекции прямой кишки, крестца, копчика, промежности, в анальном канале. Они обычно возникают внезапно, бывают различной интенсивности и продолжительности. Для тазовой боли, связанной с проктологическими проблемами (прокталгия), характерны спазматические боли, способные распространяться на области тазобедренных суставов, копчика и промежности. Нередкий симптом в таких обстоятельствах,



**Сергиенко
Денис
Александрович**

ассистент кафедры нервных болезней
ФГБОУ ВО ЮУГМУ,
Челябинск



**Карпова
Мария
Ильинична**

д. м. н., заведующая
кафедрой нервных
болезней ФГБОУ ВО
ЮУГМУ, Челябинск

кроме мучительных болей, — функциональная задержка стула, которую многие проктологи объясняют нарушением иннервации мышц тазового дна. Синдром хронической тазовой боли в проктологии вызывают: хронический геморрой, трещины ануса, эпителиальный копчиковый ход (ЭКХ), некротический язвенный колит (НЯК), синдром раздраженной толстой кишки (СРТК), кондиломы промежности, болезнь Крона, рак прямой кишки, рак анального канала, свищи прямой кишки, ректоцеле, ректовагинальные свищи, эндометриоз толстой кишки, семейный аденоматоз кишки. Эти заболевания достаточно изучены с точки зрения и диагностики, и лечения, т. к. известны объект и причина для активной хирургической атаки или интенсивных консервативных ме-

В практической деятельности очень многих клиницистов (гинекологов, урологов, проктологов, неврологов, травматологов, онкологов, врачей общей практики и т. д.) встречаются пациенты, страдающие выраженными болями внизу живота, в промежности



**Крочек
Игорь
Викторович**

д. м. н., профессор
кафедры общей и
детской хирургии
ФГБОУ ВО ЮУГМУ,
Челябинск



**Баринов
Алексей
Николаевич**

к. м. н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Таблица 1

Онкопроктологические заболевания, сопровождающиеся СХТБ

Заболевания	Абс. количество, n=281	%
Геморрой	74	26,3%
СРТК	49	17,4%
ЭКХ	39	13,8%
Ректоцеле	31	11%
Трещины прямой кишки	29	10,3%
Свищ прямой кишки	22	7,5%
Рак прямой кишки	15	5,3%
НЯК	6	2,1%
Рак анального канала	5	1,8%
Болезнь Крона	5	1,8%
Ректовагинальный свищ	3	1,1%
Семейный аденоматоз	3	1,1%

Таблица 2

Жалобы и симптомы у пациентов с СХТБ с проктологическими заболеваниями

Жалобы и симптомы	Количество	%
Дискомфорт в органах малого таза в покое и при движении	224	79,7%
Запоры	202	71,9%
Чувство тяжести над лоном	191	67,9%
Чувство неполного опорожнения кишечника	191	67,9%
Зуд в перианальной области	139	49,5%
Анальная боль при дефекации	99	35,2%
Анальный спазм	105	37,4%
Эмоциональные нарушения	89	31,7%
Прокталгия	46	16,4%
Иррадиация боли в бедра	43	15,3%
Боль в прямой кишке при половом акте	39	13,9%

У группы пациентов с СХТБ эмоциональные нарушения занимают второе место после болевых ощущений

роприятий. Необходимо соблюдать диагностический алгоритм исследования СХТБ у проктологических пациентов: анамнез, осмотр, пальцевое исследование, аноскопия и ректоскопия, фиброколоноскопия, ирригоскопия, УЗИ, МРТ, КТ, клинические и биохимические анализы. Проанализированы истории болезни 409 пациентов с жалобами на боли в промежности, нижних отделах живота, костях таза, обратившихся на прием к проктологу или направленных в хирургический стационар МАУЗ ОТКЗ ГКБ №1 Челябинска другими специалистами (с 2014 по 2018 год). Проктологические пациенты с синдромом тазовых болей, которым после обследования был установлен проктологический или онкопроктологический диагноз, составляли 68,7% (281 человек). А пациенты, у которых проктологические заболевания не выявлены, но тазовые боли сохранялись, составили 31,3% (128 человек). После соблюдения диагностического алгоритма исследования СХТБ у проктологических пациентов (281 человек) были диагностированы заболевания онкопроктологического профиля, представленные в таблице 1. У этих же пациентов с жалобами на боли в тазу, в промежности, в нижних отделах живота были выявлены симптомы ХТБ, представленные в таблице 2. У 128 пациентов с жалобами на боли в тазу, в промежности, в нижних отделах живота при соблюдении диагностического алгоритма исследования СХТБ проктологические заболевания выявлены не были. В таблице 3 дана характеристика жалоб и симптомов этой группы пациентов. Обращает на себя внимание тот факт, что у этой группы пациентов эмоциональные нарушения занимают второе место после болевых ощущений. Тогда как у пациентов

с проктологическими заболеваниями эмоциональные нарушения находятся на восьмом месте после болевых ощущений, зуда, спазма и т. д. (табл. 2). Отсутствие при обследовании признаков органического поражения прямой кишки, копчика и других анатомических структур таза побуждает колопроктологов, гинекологов и урологов направить больного к неврологу (табл. 4). Однако, на наш взгляд, наличие болевого синдрома у пациентов с подтвержденной урологической, колопроктологической или гинекологической патологией — веская причина для включения невролога в междисциплинарную бригаду по лечению таких больных. Это позволяет своевременно диагностировать и оптимизировать терапию неврогенных причин тазовой боли, а именно: невралгию полового, бедренно-полового, подвздошно-пахового, подвздошно-подчревного, запирательного и других нервов. Компрессия полового нерва у мужчин и женщин встречается в соотношении 1:3. Основным симптом невропатии полового нерва (ПН) — боль в одной или более областях, которые иннервируются ПН или его ветвями. Это области прямой кишки, заднего прохода, уретры, промежности и гениталий. Один из типичных симптомов — усиление боли в положении сидя (как правило, в положении лежа боль уменьшается) и прогрессирование в течение дня. Также для невропатии ПН типична боль при акте дефекации и половом акте (диспареуния). Помимо вышеуказанного, могут наблюдаться не болевые феномены — парестезии, дизестезии, ощущение инородного тела в прямой кишке, неполного опорожнения мочевого пузыря. Могут проявляться легкие сфинктерные расстройства в виде частичного стресс-недержания мочи и кала при кашле и чихании. В составе полового нерва имеются

Наличие болевого синдрома — веская причина для включения невролога в междисциплинарную бригаду по лечению таких больных

Таблица 3

Жалобы и симптомы у пациентов с СХТБ без проктологической патологии

Жалобы и симптомы	Количество	%
Прокталгия в покое	108	84,4%
Эмоциональные изменения	79	61,7%
Прокталгия при движении	77	60,2%
Иррадиация в конечности, промежность, копчик	72	56,3%
Задержка стула	71	55,5%
Дискомфорт при дефекации	58	45,3%
Эректильная дисфункция	49	38,3%
Периодическая задержка мочеиспускания	46	35,9%
Болезненность при пальпации костей таза и копчика	46	35,9%

Таблица 4

Диагнозы, установленные колопроктологом при обращении пациентов с тазовыми болями, но без проктологической патологии

Заболевания	Абс. количество, n=128
Кокцигодиния невропатическая (пудендоневропатия)	31
Анокопчиковый болевой синдром	30
Синдром мышцы, поднимающей задний проход, леваторный синдром	28
Аноректальный болевой синдром	11
Кокцигодиния посттравматическая	11
Ректалгия /прокталгия	7
Синдром крестцово-остистой связки	6
Синдром грушевидной мышцы	4

как афферентные (чувствительные, сенсорные), так и эфферентные (двигательные, моторные) волокна, что обуславливает сенсорные и двигательные нарушения соответствующих органов. Являясь каудальным отделом крестцового сплетения (S2(3)–S4), ПН выходит через foramen infrapiriforme (подгрушевидное отверстие), из полости малого таза, вместе с а. pudenda interna (внутренней половой артерией). Затем он огибает сзади spina ischiadica (седалищную ось) или крестцово-остистую связку и через foramen ischiadicum minus (малое седалищное отверстие) входит в fossa ischiorectalis (седалищно-прямокишечную ямку), где ложится на поверхность fascia obturatoria (запирательной фасции), и затем проходит через канал Алкока (который формируется расщепленной фасцией внутренней запирательной мышцы). У foramen ischiadicum major (большого седалищного отверстия) от n. pudendus отходит ветвь — n. perforans ligamentum tuberososacrum, которая прободает крестцово-бугорную связку и направляется вниз в область седалищного бугра, ложась под m. gluteus maximus (большую ягодичную мышцу). Достигнув нижнего края m. gluteus maximus, прободаящая ветвь огибает мышцу и направляется через фасцию к коже ягодичной области (рис. 1).

В подвздошно-прямокишечной ямке (fossa ischiorectalis), у седалищного бугра, от полового нерва отходят следующие ветви (рис. 2):

- / Нижние прямокишечные нервы, nn. Haemorrhoidales inferiores (часто отходят от срамного нерва до вступления его в foramen ischiadicum minus), короткие стволы, рассыпаются на многочисленные ветви, направляющиеся вперед и медиально к m. sphincter ani externus (наружная мышца анального сфинктера) и к коже в окружности anus (ануса).

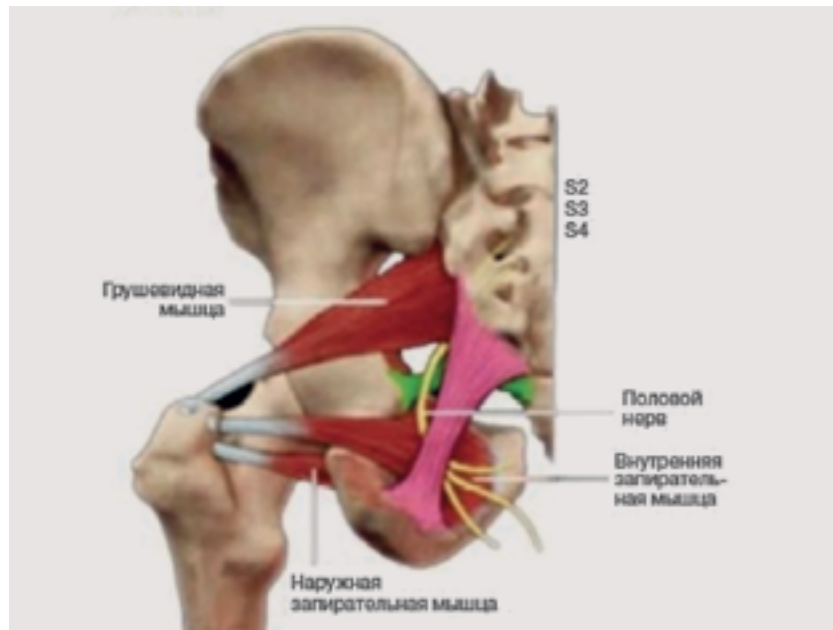


Рис. 1
Анатомическое расположение ПН относительно мышц и связок промежности

/ Нерв промежности, n. perinei, от места своего начала направляется вперед и медиально и делится на nn. scrotales (labiales) posteriores (нервы мошонки или половых губ) — к коже промежности и мошонки (больших губ у женщин), и rami musculares (мышечные ветви) — к m. transversus perinei superficialis, mm. bulbo- et ischiocavernosi. N. perinei анастомозирует с n. haemorrhoidalis inferior и промежностной ветвью n. cutaneus femoris posterior.

/ Тыльный нерв мужского полового члена (клитора), n. dorsalis penis (clitoridis), направляется от седалищного бугра вперед и медиально вместе с соответствующей артерией, вдоль внутренней поверхности нижних ветвей седалищной и лобковой костей, над diaphragma urogenitale. Отдавая ветви к m. transversus perinei profundus и m. sphincter urethrae membranaceae, n. dorsalis penis проходит через мочеполовую ди-

афрагму и, располагаясь по бокам от lig. suspensorium penis, направляется на тыльную поверхность penis (clitoridis). Проходя вместе с а. dorsalis penis (clitoridis) на тыле полового члена, он отдает несколько ветвей к коже полового члена и в кавернозное тело и заканчивается несколькими ветвями в области glans penis. У женщин конечные разветвления n. dorsalis clitoridis распространяются в толщу больших и малых половых губ.

Таким образом, ПН обеспечивает иннервацию мышцы, поднимающей задний проход и копчиковую мышцу, сфинктер ануса, поперечную мышцу промежности, луковично-пещеристую мышцу, иннервирует кожу передней части заднего прохода, заднюю сторону мошонки или больших половых губ, кожу полового члена или клитора, мочеиспускательный канал и сфинктер мочеиспускательного канала. Компрессия полового нерва может развиваться как из-за воздействия напряженной грушевидной мышцы, так и вследствие сдавления его между крестцово-остистой и крестцово-бугорной связками.

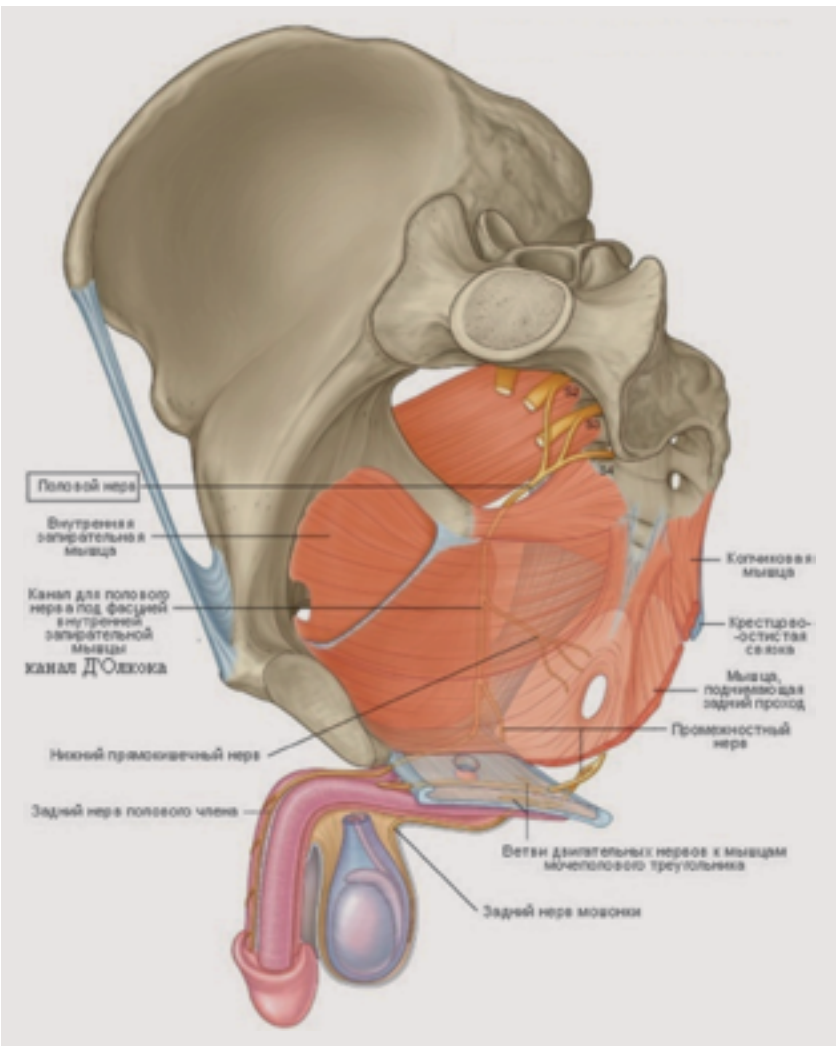


Рис. 2
Правый половой нерв (мужской)

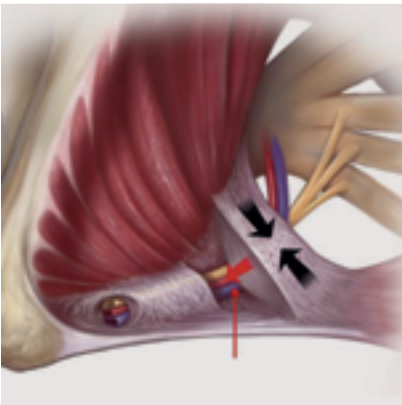


Рис. 3
Компрессия ПН в канале Д'Олкока

Также нерв может быть компримирован в половом канале — канале Д'Олкока, который формируется расщепленной фасцией внутренней запирательной мышцы (рис. 3). Помимо компрессии, причинами невропатии полового нерва могут быть его повреждение в процессе родов, травмы малого таза и злокачественные новообразования. Существуют так называемые Нантские критерии невропатии ПН, которые разработаны и ратифицированы мультидисциплинарной

рабочей группой в Нанте (Франция) 23–24 сентября 2006 года и одобрены SIFUP PP.

Базовые критерии:

- / боль на территории, иннервируемой половым нервом;
- / преимущественная боль в положении «сидя»;
- / боль не вызывает нарушения сна (т. е. не заставляет пациента просыпаться ночью);
- / боль не вызывает серьезных нарушений чувствительности;
- / блокада полового нерва купирует болевой синдром.

Дополняющие критерии:

- / жжение, прострелы, колющие боли, онемение;
- / ощущение постороннего предмета в прямой кишке;
- / ухудшение состояния в течение дня;
- / преимущественно односторонняя боль;
- / испражнение является «спусковым крючком» (триггером) боли;
- / присутствие крайней болезненности при пальпации седалищной оси.

Исключающие критерии:

- / исключительно копчиковая, ягодичная или гипогастральная боль;
- / зуд;
- / исключительно пароксизмальная (приступообразная) боль;
- / нейровизуализационные аномалии, способные объяснить боль.

Сопутствующие признаки, не исключающие диагноза:

- / ягодичная боль в положении сидя;
- / отраженная седалищная боль;
- / боль, отражающаяся в средину бедра;
- / надлобковая боль;
- / учащенное мочеиспускание и/или боль при полном мочево-мочевом пузыре;
- / боль после эякуляции;
- / эректильная дисфункция;
- / нормальные нейрофизиологические показатели.

Обычно пациенты описывают боль, как невропатическую: стреляющую, колющую, грызущую, жгучую, шиплющую и т. п. Ноющая боль чаще ассоциирована с миофасциальными болевыми синдромами, сочетание миофасциальной боли с невропатической при невралгии ПН составляет миокомпрессионный болевой синдром. Отсутствие боли утром при пробуждении, легкая боль утром, ухудшение состояния в течение дня, достигающее пика в вечерние часы, пока пациент не отойдет ко сну — очень характерный временной профиль невралгии ПН. Чаще всего боль локализуется с одной стороны, сопровождается онемением, парестезиями и характерным ощущением инородного тела в прямой кишке и/или неполного опорожнения мочевого пузыря. Невралгия ПН часто сочетается с синдромом раздраженного кишечника и гиперактивного мочевого пузыря преимущественно сенсорного генеза. Это может объясняться периферической сенситизацией, повышением количества С-волокон в мочевом пузыре и кишечнике, возникновением нейрогенного воспаления, а также перекрестной сенситизацией в органах малого таза, получающих иннервацию от ПН, по причине конвергенции сенсорных путей на сегментарном и супрасегментарных уровнях. Ультразвуковое исследование полового нерва и двухэтапное диагностическое введение в область повреждения нерва местных анестетиков с различной продолжительностью действия помогают верифицировать диагноз: в случае снижения болевого синдрома >50% на время действия анестетика можно утверждать, что данный нерв принимает участие в генезе болевого синдрома. Эффективность диагностического введения — это базовый, но не специфический критерий, так как просто указывает

на то, что боль расположена на территории срамного нерва: боль, относящаяся к любому заболеванию промежности, тоже должна уменьшаться после подобной блокады, если ее источник располагается дистально по отношению к точке введения анестетика. Негативный результат локального введения анестетика формально не исключает диагноза, поскольку блокада может быть выполнена неточно (например, без навигации) или слишком дистально по отношению к точке повреждения нерва. Лечение невропатической боли при поражении нервов промежности включает назначение антиконвульсантов (прежде всего габапентиноидов), трициклических антидепрессантов и СИОЗСиН. В случае недостаточной эффективности неинвазивной терапии и при наличии признаков поражения нерва при УЗИ-диагностике применяется введение глюкокортикостероидов перинеурально в область повреждения нерва. Нейротропная терапия витаминами группы В, тиоктовой кислотой и ипидакрином применяется в качестве ко-анальгетической и для ускорения регенеративных процессов в поврежденных нервах параллельно с лечением габапентиноидами, антидепрессантами и локальной инъекционной терапией. При резистентности к проводимой фармакотерапии в качестве третьего этапа нами успешно применяется внутрикожное введение ботулотоксина-А в зону иннервации пораженного нерва в дозе 2 ЕД с интервалом 2 см (суммарно внутрикочно вводится от 50 до 200 ЕД). Эффект ботулинотерапии начинается спустя неделю после процедуры, часто первыми регрессируют неболевы́е симптомы (ощущение инородного тела в прямой кишке), снижается частота мочеиспусканий, а болевой синдром «трансформируется» и становится менее интенсивным. Хирургиче-

ское лечение, по нашему мнению, должно проводиться только при доказанной компрессии полового нерва новообразованием. Использование хирургических техник декомпрессии трансглютеальным и трансшиооректальным доступами у пациентов с невропатией ПН, резистентной к медикаментозной терапии, не позволяет добиться стойкой ремиссии ХТБ вследствие вторичного вовлечения ПН в послеоперационный рубцово-спаечный процесс. В этом случае методом выбора может считаться хроническая электростимуляция ПН, сакрального сплетения или крестцовых корешков. Исключение такого основного этиологического фактора как поражение органов малого таза и/или безуспешность такого лечения должны натолкнуть врача на мысль о возможном поражении мышечно-связочного аппарата таза и необходимости нейро-ортопедического обследования. Не связанной с висцеральной патологией малого таза и травматическими изменениями причиной ХТБ, требующей пристального внимания вертеброневролога, очень часто может быть миофасциальный болевой синдром (МФБС). В специализированных клиниках по лечению болевых синдромов у 30% пациентов с ХТБ был диагностирован МФБС. Миофасциальный тазовый болевой синдром в большинстве случаев регистрируется в женской когорте пациентов. Для длительно существующего МФБС типично появление характерных триггерных точек и соответствующих отраженных болевых паттернов. Как правило, болезненный спазм и активные триггеры обнаруживаются в мышце, поднимающей анус, и в грушевидной мышце. Часто прослеживаются двухсторонние связи МФБС с тревогой и депрессией: возможно как провоцирование МФБС тревогой, так и усугубление

уже существующего МФБС эмоциональными нарушениями. Собственно, через механизмы МФБС, а точнее — посредством формирования стойких миокомпрессионных болевых синдромов (грушевидной, запираательных, подвздошно-поясничной мышц) реализуется психосоматический компонент СХТБ. Сочетание боли в тазовой области и сексуальных расстройств может быть следствием диссоциированных психотравм (чаще всего детских или подростковых), ревитифицировать и дезактуализировать которые возможно посредством регрессивного гипноанализа. В этом и заключается метод кратковременных психологических интервенций, который можно рассматривать в качестве этиотропной терапии психосоматических заболеваний. Следует понимать, что выявление психологической травмы в анамнезе больных СХТБ не должно быть поводом для прекращения соматического и неврологического обследования. Пациентов с СХТБ, у которых не обнаруживается органическая причина заболевания, не следует рассматривать как больных, страдающих психосоматическим заболеванием. Тщательное обследование позволяет чаще обнаруживать органическую, неврогенную или скелетно-мышечную природу хронического болевого синдрома, а не психосоматическую. Проведенные нами психологические исследования обнаруживают у больных с СХТБ по сравнению с контрольной группой повышение среднего балла по депрессии, истерии и ипохондрии, однако трудно оценить, являются ли эти психологические находки ранее имевшимися или реактивными. Больные с СХТБ несомненно депрессивны, но эндогенных психиатрических заболеваний у них, как правило, не обнаруживается. Результаты проведенных нами исследований позволяют выделить

присущие неврологической патологии таза болевые паттерны. Всем пациентам было проведено невроортопедическое обследование, рентгенологическое исследование костей и сочленений таза; при необходимости использовались другие методы исследований. Резюмируя полученные данные, видно, что у 128 (31,3%) пациентов, направленных к неврологу с ХТБ, ведущей причиной боли является миофасциальная и невроортопедическая патология: 39 пациентам был выставлен диагноз миофасциальной дисфункции мышц таза и тазового дна; 41 пациент страдал пудендальной невропатией; 27 человек — патологией (дисфункцией) тазовых сочленений. У 21 пациента в результате дообследования была выявлена другая урогенитальная патология. В лечении боли при миофасциальной, невроортопедической патологии широко используются как лекарственные, так и нелекарственные методы. Из медикаментозных средств наиболее часто применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При выборе препаратов этой группы приходится учитывать их эффективность, переносимость, риск осложнений и возможность длительного назначения. Открытие двух изоформ циклооксигеназы — тканевой (или конституциональной) ЦОГ-1, постоянно присутствующей в большинстве тканей (осуществляющей синтез простагландинов, участвующих в реализации физиологических функций), и индуцибельной — ЦОГ-2, существенно увеличивающей свой уровень на фоне воспаления, позволило лучше понимать механизмы, лежащие в основе действия НПВП. Простагландины повышают (сенситизируют) чувствительность к боли первичных афферентных нейронов. При этом имеются как прямые, так и непря-

мые механизмы гипералгезического действия простагландинов. Прямые эффекты связаны с влиянием простагландинов на рецепторы EP/IP, при этом снижается порог активации отдельного подкласса потенциалзависимых натриевых каналов, ТТХ-R Na⁺ (тетродотоксин-резистентных натриевых каналов), которые экспрессируются в болевых рецепторах и принимают участие в проведении ноцицептивной информации. Считается, что эти каналы способствуют повышению частоты импульсации и продолжительности потенциала действия в сенсорных нейронах небольшого диаметра. Известно, что простагландины E2 и I2 могут повысить чувствительность первичных афферентных нейронов путем подавления потенциалзависимого потока калия, и этот механизм также может способствовать сенситизации нейронов. Непрямое действие простагландинов обусловлено усилением чувствительности сенсорных нейронов к повреждающим стимулам, таким как брадикинин, путем активации V2-рецепторов, и к высоким температурам путем активации ваниллоидных TRPV1-рецепторов. После поражения периферического нерва происходит высвобождение простагландина E2 в спинном мозге (специфические сайты связывания ПГЕ2 так же, как и белки, и мРНК всех четырех подтипов ПГЕ2-рецепторов EP1-EP4, были обнаружены в задних рогах), вызывая центральную сенситизацию. Предполагается, что эффект простагландинов обусловлен их действием как на пресинаптические, так и на постсинаптические мембраны первичного афферентного синапса желатинозной субстанции спинного мозга. В пресинаптической мембране вероятно усиление болевого восприятия путем стимуляции высвобождения в спинном мозге возбуждающего нейромедиатора глутамата и нейропептидов

(субстанции Р или кальцитонин-ген-связанного пептида) из первичных афферентных терминалей. Эти эффекты опосредуются за счет усиления входящего потока кальция. На постсинаптическом уровне простагландин Е2 (ПГЕ2) может непосредственно активировать глубокие нейроны в задних рогах через EP2-подобные рецепторы, усиливая, таким образом, трансмиссию болевого ответа, а также путем блокирования ингибиторной глицинергической нейротрансмиссии в нейроны задних рогов, которое осуществляется за счет активации EP2-подобных рецепторов, G-протеинов и цАМФ-зависимой протеинкиназы в ингибиторных нейронах. Простагландины синтезируются с помощью трех различных энзимов, микросомальной синтетазы 1 ПГЕ2 (мПГЕС-1), цитозольной синтетазы ПГЕ2 (цПГЕС) и микросомальной синтетазы 2 ПГЕ2 (мПГЕС-2). Микросомальная ПГЕС-1 — основной энзим, ответственный за биосинтез ПГЕ2 во время воспалительной реакции. В течение воспаления ЦОГ-2 и мПГЕС-1 индуцируются в течение часов с помощью провоспалительного цитокиназа в макрофагах и фибробластах. Для снижения выработки ПГЕ2 большое значение имеет микросомальная ПГЕ2-синтетаза-1, блокирование которой может быть не менее значимым, чем ЦОГ, так как это усиливает противовоспалительное действие молекулы НПВП, не повышая при этом ее гастро- и кардиотоксичность. В этой связи особый интерес представляют НПВП оксикамового ряда, обладающие дополнительным противовоспалительным действием через мПГЕС1. Мелоксикам (Мовалис®), структурно связанный с классом энолиевой кислоты 4-гидрокси-1,2-бензотиазина карбоксамидов, отличается от всех других НПВП, проявляя новую связывающую позицию в актив-

Результат применения Мовалиса® показывает достаточно высокую эффективность и безопасность при лечении хронической миофасциальной боли

ном месте ЦОГ. Каталитическая зона Мовалиса® содержит два отдельных, но функционально связанных активных места: ЦОГ-активное и пероксидазно активное. Мелоксикам привязывается к активному каналу зоны посредством многочисленных гидрофобных взаимодействий и единичной непосредственной водородной связью между 4-гидроксильной группой и Ser-530 энзимом. Определены отличные от ЦОГ и ингибирования мПГЕС-1 новые интересные свойства Мовалиса®. Имея в структуре несколько гетероатомов, мелоксикам является превосходным лигандом для образования комплексонов с металлами. Это обстоятельство может объяснить антипролиферативное действие и хемосупрессивный эффект Мовалиса®. Наличие дополнительных ЦОГ-независимых механизмов действия Мовалиса® обеспечивает наилучший профиль эффективности среди НПВП, а его избирательность по отношению к индуцибельной ЦОГ-2 обеспечивает преимущество в безопасности по сравнению с неселективными НПВП, в первую очередь по отношению к рискам желудочно-кишечных кровотечений, сердечно-сосудистых осложнений и токсического воздействия на печень [13, 15].

Безопасность мелоксикама отмечена во множестве крупных исследований. В большом сравнительном исследовании, объединившем данные более 9 000 пациентов, отмечена достоверно более низкая частота нежелательных явлений со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, боль в животе и др.) у получавших мелоксикам (Мовалис®) в сравнении с пациентами, получавшими диклофенак [14]. Метаанализ 28 клинических исследований (суммарно более 24 000 пациентов) продемонстрировал при использовании мелоксикама более низкое число тромбозмболических осложнений по сравнению с диклофенаком и меньший риск развития желудочно-кишечных осложнений по сравнению с диклофенаком, напроксеном и пироксикамом [5, 16]. В более позднем обзоре, посвященном анализу безопасности и эффективности применения мелоксикама (Мовалис®) у больных с остеоартрозом и ревматоидным артритом, при оценке объединенных данных также оказалось, что его эффективность была сопоставима с таковой неселективных НПВП, при этом частота желудочно-кишечных осложнений была на 70% ниже [11, 12]. Учитывая вышесказанное, все наши пациенты с миофасциальной дис-

функцией мышц таза и тазового дна (39 человек) и с патологией (дисфункцией) тазовых сочленений (27 человек) получали оригинальный препарат Мовалис® перорально в дозе 15 мг/сутки. Длительность лечения составила 10–35 дней (в среднем — 17,1+/-5,7). 70% пациентов почувствовали уменьшение боли на 50% к 15–17-му дню приёма препарата. У большинства наших пациентов не наблюдалось осложнений со стороны ЖКТ и других побочных эффектов, был достигнут положительный результат в виде уменьшения боли и улучшения двигательной активности. Результат применения Мовалиса® показывает достаточно высокую эффективность и безопасность при лечении хронической миофасциальной боли. Оригинальный препарат мелоксикама — Мовалис® уже 25 лет используется в нашей стране и стал надежным инструментом лечения не только скелетно-мышечной тазовой боли, но и болевых синдромов других локализаций, в генезе которых ведущую роль играет воспаление.

Литература

1. Daniel A. Shoskes, J. Curtis Nickel. Classification and treatment of men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome using the UPOINT system // World J Urol. 2013 Aug. 31(4):755–60. doi: 10.1007/s00345-013-1075-6. Epub 2013 Apr 16
2. Стефаниди А.В. Миофасциальные хронические тазовые боли у женщин // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2006. № 5 (51).
3. Баринов А.Н., Сергиенко Д.А. Феномен тазовой боли глазами невролога // Атмосфера. Нервные болезни. 2015. № 2. С. 20–27. http://atm-press.ru
4. Клинические рекомендации. Синдром хронической тазовой боли // EAU Guidelines. CPP 2018 Russian.
5. Извозчиков С.Б. Тазовая боль в практике врача-невролога // Журнал неврологии и психиатрии. 2018. № 4. С. 94–99. https://doi.org/10.17116/jnevro20181184194-99
6. Фармакологическая терапия хронической тазовой боли. Рекомендации Европейской ассоциации урологов // Эффективная фармакотерапия. 2017. №4. С. 6–16.
7. Яковлева Э.Б., Бабенко О.М., Бугаев А.Б. Современный взгляд на проблему лечения хронической тазовой боли // Медицина неотложных состояний. 2014. № 2 (57). С. 134–139.
8. Labat J.J., Riant T, Robert R., Amarenco G., Lefaucheur J.P, Rigaud J. Diagnostic criteria for pudendal neural giabypudendal nerve entrapment (Nantescriteria) // Neurourol Urodyn. 2008. 27(4):306–10. doi: 10.1002/nau.20505. PMID: 17828787
9. Franco J.V., Turk T., Jung J.H., Xiao Y.T., Iakhno S., Garrote V., Vietto V. Non-pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome // Cochrane Database Syst Rev. 2018 May. 12. 5(5):CD012551. doi: 10.1002/14651858.CD012551.pub3. PMID: 29757454
10. Urits I., Callan J., Moore W.C., Fuller M.C., Renschler J.S., Fisher P., Jung J.W., Hasoon J., Eskander J., Kaye A.D., Viswanath O. Cognitive behavioral therapy for the treatment of chronic pelvic pain // Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2020 Sep. 34(3):409–426. doi: 10.1016/j.bpa.2020.08.001. Epub 2020 Aug 8
11. Xu Y., Zhang L., Shen Y., Yao H., Yong S., You Y. Effectiveness of psychological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A protocol for systematic review and meta-analysis // Medicine (Baltimore). 2020 Sep. 25. 99(39):e22151. doi: 10.1097/MD.00000000000022151. PMID: 32991409
12. Сас Е.И., Гриневич В.Б. Безопасность использования мелоксикама в клинической практике // Медицинский совет. 2019. № 1. С. 28–32.
13. Xu S., Rouzer C.A., Marnett L.J. Oxicams,

a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond // IUBMB Life. 2014. 66(12):803–811. doi:10.1002/iub.1334

14. Hawkey C. et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared diclofenac in osteoarthritis patiens. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment // Br J Rheumat. 1998. 37:1142–47.
15. Бадокин В.В. Сложности выбора оптимального нестероидного противовоспалительного препарата: в фокусе мелоксикама // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 26. С. 1772–1776.
16. Новикова Д.С., Удачкина Е.В., Попкова Т.В., Лиля А.М. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов у больных ревматоидным артритом с точки зрения сердечно-сосудистой безопасности // РМЖ. Медицинское обозрение. 2019. № 1. С. 1–9.



АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ: ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ СКВОЗЬ ПРИЗМУ НАУЧНЫХ ДОСТИЖЕНИЙ

Достижения фундаментальной медицины и взаимодействие клиницистов различных специальностей обеспечили значительный прорыв в понимании генетических, патофизиологических механизмов, а также в диагностике и лечении спондилоартритов — группы заболеваний, к которым относятся анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, реактивный артрит и др. В статье приводятся данные по некоторым новым направлениям в изучении патогенетических основ анкилозирующего спондилита, предлагаются принципы современного подхода к терапии заболевания

В своей статье известный российский клиницист-ревматолог Н. В. Бунчук [1] пишет: «В англоязычной ревматологической историографии давно и не без оснований считается, что первыми в клиническом описании анкилозирующего спондилита (АС) были ни А. Штрюмпель (1884), ни В. М. Бехтерев (1892) и ни П. Мари (1898), а девять английских врачей: В. Travers (1824), Р. М. Lions (1831), В. Brodie (1850), J. Paget (1877), С. Fagge (1879), Е. Bradford (1833), Н. Н. Glutton (1883) и N. Davis-Colley (1885)». В современных классификациях спондилоартритов (СПА) эпонимический термин «болезнь Штрюмпеля-Бехтерева-Мари» уже не используется, однако в отечественной литературе приоритет В. М. Бехтерева в описании АС подчеркивается до настоящего времени. В 1892 году профессор В. М. Бехтерев подробно описывает трех наблюдаемых больных с выражен-

ным искривлением позвоночника «кзади», болью в спине (поясница, грудной отдел), которая была настолько сильной, «что больной почти не мог ездить на извозниках вследствие тряски», «голова кажется выдвинутой вперед и слегка опущенной», обращала «внимание поразительная неподвижность позвоночника...», пациент «производил впечатление человека, с упорством смотрящего на свои ноги...» [2]. И уже в те годы В. М. Бехтерев, наряду с классической картиной поздней стадии спондилита, выделил 2 важных феномена при развитии АС: наследственность и травматическое повреждение спины как триггер заболевания. Последующие этапы изучения болезни Бехтерева включали: / В 40-е годы XX века обсуждается вопрос: особый ли это вариант ревматоидного артрита или отдельная нозологическая форма? Серонегативность по ревматоидному фактору позволила окончательно выделить отдельное заболевание — анкилозирующий



**Шостак
Надежда
Александровна**

заслуженный врач РФ, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

спондилоартрит. / Необходимость создания диагностических критериев АС — первое рабочее совещание по этому вопросу было инициировано Национальным институтом здоровья США. За ним последовал второй симпозиум (Рим, 1960), организованный Советом международных медицинских научных организаций и Всемирной организацией здравоохранения, на котором были приняты первые критерии диагностики АС (Римские критерии АС, 1961) [4], позднее претерпевшие модификации [5, 6]. / Обнаружение ассоциации заболевания с антигеном гистосовместимости — HLA-B27 [7, 8]. / Описание концепции серонегативных спондилоартритов, создание международной группы



**Клименко
Алеся
Александровна**

к. м. н., врач-терапевт, ревматолог, доцент кафедры факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

экспертов по АС, что вызвало настоящий прорыв в лечении заболевания (наступила эра генно-инженерной терапии в лечении АС) [9-12]. Достижения фундаментальной медицины и взаимодействие клиницистов различных специальностей в начале XXI века обусловили значительный прогресс в понимании генетических, патофизиологических механизмов, а также в диагностике и лечении спондилоартритов — группы заболеваний, к которым относятся анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, реактивный артрит (ReA) и др. Большое внимание уделено аксиальному спондилоартриту (аксСпА) как ранней дорентгенологической стадии анкилозирующего спондилита — заболеванию, которое появляется как патологический



**Правдюк
Наталья
Григорьевна**

к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

ответ тканей на иммунные и механические триггеры [13]. Несмотря на то что известны особенности АС как хронического, постепенно прогрессирующего воспалительного заболевания позвоночника, поражающего, главным образом, крестцово-подвздошные суставы, энтезы, суставы позвоночника, фиброзные кольца и связки позвоночника, постепенно приводящего к их анкилозированию и в ряде случаев сопровождающегося внескелетными проявлениями: поражение глаз (увеит), корня аорты (аортит) и почек (IgA-нефропатия), — подчеркивается поздняя его диагностика. До постановки диагноза АС пациенты нередко проходят длительное лечение по поводу «остеохондроза» (62%), реже — «реактивного артрита» (22% больных), «грыжи межпоз-



**Кондрашов
Артем
Александрович**

ассистент кафедры факультетской терапии им. академика А. И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

вонковых дисков» (16%), «недифференцированного артрита» (5%) [14]. Как правило, проходит от 4 до 9 лет, когда устанавливается диагноз СпА и начинается таргетное лечение, но в этот период чаще всего уже имеются продвинутые рентгенологические изменения скелета.

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ В РАЗВИТИИ СПА

В ряде исследований показано, что семейный анамнез АС или переднего увеита играет важную роль в выявлении случаев акСпА, поскольку это связано с носительством генетического маркера HLA-B27. Так, пациентов с хронической болью в спине (ХБС), подозреваемых на наличие акСпА из когорты SPACE (n=438) и когорты DESIR (n=647), опрашивали о наличии СпА у родственников 1-й или 2-й линии родства. Была оценена связь между семейным анамнезом, наличием HLA-B27, сакроилеитом по данным МРТ или рентгенографии, диагностикой акСпА и критериями Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) у пациентов с ХБС. Показано, что семейный анамнез РеА, воспалительных заболеваний кишечника или псориаза не способствует выявлению акСпА у пациентов с ХБС. Эти данные свидетельствуют о том, что широко используемое в ASAS определение «семейный анамнез» СпА требует пересмотра [15]. Известно, что АС связан с носительством антигена главного комплекса гистосовместимости HLA-B27, расположенного на коротком плече хромосомы 6p. HLA-B27 обнаруживается не менее чем у 90% больных АС, но его клиническая роль неоднозначна. Вклад HLA-B27 в наследуемость АС составляет всего ~20% [16]. В связи с прогрессом в исследованиях ассоциаций всего генома (GWAS) и других технологий

в последние годы были идентифицированы гены не-HLA-B27 и даже не-HLA. В настоящее время изучается влияние на предрасположенность к АС некоторых генов, находящихся вне главного комплекса гистосовместимости, например генов IL23R и ARTS1 (endoplasmic reticulum aminopeptidase-1) [17]. Сегодня исследование генов и полиморфизмов, не относящихся к HLA-B27, выявило разницу в механизмах патогенеза заболеваний между различными этническими группами и сформировало новое направление в изучении патогенеза и лечения АС. Исследования М. А. Brown с соавт. по поиску геномных ассоциаций показали, что риск развития АС связан с определенными аллелями генов системы антиген-презентации (HLA, ERAP1/2), а также аллелями генов ряда рецепторов цитокинов, задействованных в воспалительных реакциях [18]. Известная выраженная ассоциация риска развития АС с определенными аллелями гена HLA-B и наличие протективных вариантов HLA-B в 1990 году стали основой гипотезы возникновения АС в результате распознавания Т-клетками собственного антигена организма в комплексе с молекулой HLA-B27 [19]. Однако недавние исследования клонального репертуара Т-клеток больных АС позволили определить группу клонов цитотоксических Т-лимфоцитов с высокомолекулярной структурой антигенраспознающей части Т-клеточного рецептора (ТКР), специфически обнаруживающихся в периферической крови и синовиальной жидкости пораженных суставов больных АС [20, 21]. В российском исследовании Е. А. Комеч и соавт. впервые изучен клональный состав фракции Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркеры активации HLA-DR и CD38, периферической крови пациента с анкилозирующим спондилитом

[22], в котором показано обогащение фракции малочисленными в общем репертуаре Т-клеток клонотипами и отсутствие выраженной олигоклональности субпопуляции на фоне активной стадии заболевания. В составе репертуара фракции обнаружен ряд клонотипов субпопуляций цитотоксических и хелперных Т-клеток, которые, вероятно, связаны с воспалительной реакцией при АС [22]. Дальнейшие изучения антигенной специфичности выявленных клонотипов являются перспективными в понимании развития заболевания и, возможно, в разработке специфических методов его лечения.

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D, СОСТОЯНИЕ МИКРОБИОТЫ И АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ

В публикациях последних лет большое внимание уделяется дефициту витамина D при различных ревматических заболеваниях. Однако на сегодняшний день данные противоречивы. Протекторная роль витамина D продемонстрирована в исследовании G. Cai с соавт., в котором получены данные о положительной корреляции между сывороточным уровнем концентрации 25(ОН)D и тяжестью заболевания [23]. Однако в некоторых исследованиях показана и отрицательная корреляция между уровнем витамина D и активностью заболевания (BASDAI), скоростью оседания эритроцитов и уровнем С-реактивного белка. В обзоре рассматриваются 8 исследований типа «случай — контроль», средний уровень 25-гидроксивитамина D3 составлял $22,8 \pm 14,1$ нг/мл у 555 пациентов с АС в сравнении с $26,6 \pm 12,5$ нг/мл у 557 здоровых людей [24]. Новое направление в изучении развития и поддержания воспаления при АС — дисбаланс в микробиоте. R. E. Hammer с соавт. провели исследование на трансгенных линиях

мышей, позитивных по HLA-B27 [25]. Оказалось, что у особей, находившихся в среде, свободной от бактериальных инфекций, не развивалось воспаление кишечника и суставов, в то время как у других, находящихся в контакте с окружающей средой, формировалась классическая картина СпА с поражением кишечника, периферическим артритом, сакроилеитом, увеитом и псориазом. Микробиота кишечника, включая Lachnospiraceae, Veillonellaceae, Prevotellaceae, Porphyromonadaceae и Bacteroidaceae, отличается у пациентов с АС и здоровых людей [26]. Разница в составе микробиоты была также обнаружена между HLA-B27(+) и HLA-B27(–) братьев и сестер, что может свидетельствовать о влиянии генетического фона на состав кишечной микробиоты [27].

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ

Классический терапевтический подход к ведению больных АС основан на комбинации немедикаментозных и медикаментозных методов лечения. Среди немедикаментозных методов первостепенное значение имеет обучение пациента и регулярная лечебная физкультура, желательна в форме групповых занятий. Основные цели лекарственной терапии — уменьшение (купирование) воспаления, улучшение самочувствия, повышение функциональных возможностей и замедление структурных повреждений [28]. К лекарственным средствам, используемым в лечении АС, относятся: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды и генно-инженерные биологические препараты. Болезнь-модифицирующие противовоспалительные препараты (метотрексат, сульфасалазин и др.) не продемонстрировали зна-

чимого результата в уменьшении скорости прогрессирования заболевания, поэтому их назначение не рекомендуется, кроме случаев наличия периферического артрита. АС — единственное ревматическое заболевание, при котором длительный прием НПВП патогенетически обоснован. НПВП являются препаратами первой линии при наличии боли и скованности у пациентов и должны быть назначены сразу после постановки диагноза. Выбор конкретного препарата основывается на знании уровня желудочно-кишечных и кардиоваскулярных побочных эффектов, а также на наличии доказательной базы по эффективности при АС. W. Asghar и F. Jamali изучили 2422 публикации, из них отобрали 19 обсервационных или рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных в период до апреля 2014 года и содержащих сведения о кардиальной или общей летальности (длительность приема препарата более 90 дней) и/или сосудистых/почечных осложнениях (любая длительность приема) на фоне применения мелоксикама [29]. Согласно данным 5 исследований, прием мелоксикама и напроксена в течение более чем 90 дней не ассоциировался с повышением риска кардиальных осложнений (диагностированная ишемическая болезнь сердца, остановка сердца, нарушения сердечного ритма, сердечная недостаточность), в то время как прием рофекоксиба и диклофенака сопровождался повышением кардиального риска. При анализе всех 19 исследований установлено, что прием мелоксикама ассоциируется с незначительным повышением совокупного риска (отношение шансов (ОШ): 1,14; доверительный интервал (ДИ): 1,04-1,25) в основном за счет сосудистого компонента (ОШ: 1,35; ДИ: 1,18-1,55) при отсутствии повышения кардиального (ОШ: 1,13; ДИ: 0,98-1,32)

или почечного риска (ОШ: 0,99; ДИ: 0,72-1,35). По сравнению с мелоксикамом, прием других НПВП приводит к дозозависимому повышению совокупного риска. Расположение препаратов по степени риска: рофекоксиб > индометацин > диклофенак > целекоксиб > напроксен > ибупрофен. На величину ОШ также оказывали влияние тип заболевания, используемый препарат сравнения, а также сочетанный прием ацетилсалициловой кислоты. Достаточно высокая клиническая эффективность продемонстрирована в долгосрочном 12-месячном исследовании Мовалиса® при АС. По своей терапевтической активности 15 мг Мовалиса® оказывало такое же действие, как и 20 мг пироксикама. Повышение дозы до 22,5 мг/сут. не сопровождалось нарастанием противовоспалительного и анальгетического эффекта этого препарата [30]. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) должна быть назначена/начата больному при персистирующей высокой активности АС, которая сохраняется несмотря на стандартную терапию НПВП. Также ГИБП могут быть назначены пациентам и с низкой активностью заболевания, но при наличии у них факторов неблагоприятного прогноза (рецидивирующий/хронический передний увеит, быстро прогрессирующий коксит). В настоящее время для лечения АС зарегистрировано пять ГИБП, блокирующих фактор некроза опухоли альфа (иФНО-α). Четыре из них представляют собой моноклональные антитела (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пегол) и один — растворимый рецептор ФНО-α (этанерцепт). Эффективность всех разрешенных иФНО-α практически одинакова в отношении основных клинических проявлений АС, таких как боль, скованность, периферические артриты и

энтезиты. При потере эффективности одного из ИФНО-α (вторичная неэффективность) рекомендовано назначать другой ИФНО-α или ингибиторы интерлейкина-17 (ИЛ-17), например секукинумаб.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ научных достижений, проведенный за последние годы в отношении понимания патофизиологических механизмов СПА, демонстрирует многокомпонентное взаимодействие генетических и эпигенетических факторов, реализующихся через широкий спектр клинических проявлений различных фенотипов СПА. До сих пор остаются актуальными в лечении АС физическая реабилитация пациентов, поддержание мышечного каркаса позвоночника с целью избежать саркопенического синдрома. Понимание аксСПА как заболевания с патологическим ответом тканей на иммунные и механические триггеры создает основу для поиска новых направлений в лечении и контроле активности воспаления.

Литература

1. Бунчук Н.В. В. М. Бехтерев и история описания анкилозирующего спондилита. Научно-практическая ревматология. 2001. № 4. С. 94–103.
2. Бехтерев В.М. Одеревенелость позвоночника с искривлением его, как особая форма заболевания. Врач. 1892. № 36. С. 899–903.
3. Khan M. Update on Spondyloarthropathie // Ann Intern Med. 2002. No. 136 (12). P. 896–907. doi:10.7326/0003-4819-136-12-200206180-00011.
4. Kellgren J.H., Jeffrey M.R., Ball J. The Epidemiology of Chronic Rheumatism. Vol. I. Oxford, Blackwell Scientific Publications. 1963. P. 326–327.
5. Bennett P.H., Wood P.H.N., editors. Population studies of the rheumatic diseases. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation. 1968. P. 314, 456.
6. Van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Modified New York criteria 1984 (Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria). Arthritis Rheum. 1984. No. 27 (4). P. 361–8.
7. Brewerton D.A., Caffrey M., Hart D.C.O., et al. Ankylosing spondylitis and HL-A 27 // The Lancet. 1972. No. 301 (7809). P. 904–7.

DOI:10.1016/S0140-6736(73)91360-3.

8. Schlosstein L., Terasaki P.I., Bluestone R., Pearson C.M. High association of an HL-A antigen W27 with ankylosing spondylitis // N Engl J Med. 1973. No. 288 (14). P. 704–6. DOI:10.1056/NEJM197304052881403.
9. Moll J.M., Haslock I., Macrae I.F., Wright V. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter’s disease, the intestinal arthropathies, and Behcet syndrome // Medicine (Baltimore). 1974. No. 53 (5). P. 343–64. DOI: http://dx.doi.org/10.1097/00005792-197409000-00002.
10. Braun J., Pham T., Sieper J., et al. ASAS Working Group. International ASAS consensus statement for the use of antitumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis // Ann Rheum Dis. 2003. No. 62 (9). P. 817–24. DOI: 10.1136/ard.62.9.817.
11. Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X., et al. The assessment of spondyloarthritis international society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis // Ann Rheum Dis. 2009. No. 68. Suppl. 2: ii1–44. DOI: 10.1136/ard.2008.104018.
12. Braun J., van den Berg R., Baraliakos X., et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis // Ann Rheum Dis. 2011. No. 70 (6). P. 896–904. DOI:10.1136/ard.2011.151027.
13. Cambré I., Gaublumme D., Burssens A., et al. Mechanical strain determines the site-specific localization of inflammation and tissue damage in arthritis // Nat Commun. 2018. No. 9 (1). P. 4613. DOI: 10.1038/s41467-018-06933-4.
14. Волнухин Е.В., Галушко Е.А., Бочкова А.Г. и др. Клиническое многообразие анкилозирующего спондилита в реальной практике врача-ревматолога в России (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2012. № 51 (2). С. 44–9.
15. Ez-Zaitouni Z., Hilkens A., Gossec L., et al. Is the current ASAS expert definition of a positive family history useful in identifying axial spondyloarthritis? Results from the SPACE and DESIR cohorts // Arthritis Res Ther. 2017. No. 19 (1). P. 118. DOI: 10.1186/s13075-017-1335-8.
16. Breban M., Said-Nahal R., Hugot J.P., Miceli-Richard C. Familial and genetic aspects of spondyloarthropathy // Rheum Dis Clin North Am. 2003. No. 29 (3). P. 575–94. DOI: 10.1016/s0889-857x(03)00029-2.
17. Burton P.R., Clayton D.G., Cardon L.R. et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. Wellcome Trust Case Control Consortium; Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC) // Nat Genet . 2007. No. 39 (11). P. 1329–37. DOI: 10.1038/ng.2007.17.
18. Brown M.A., Kenna T., Wordsworth B.P. Genetics of ankylosing spondylitis — insights into pathogenesis // Nat Rev Rheumatol. 2016 Feb. No. 12 (2). P. 81–91. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.133.

19. Benjamin R., Parham P. Guilt by association: HLA-B27 and ankylosing spondylitis // Immunol Today. 1990 Apr. No. 11 (4). P. 137–42.
20. Faham M., Carlton V., Moorhead M., Zheng J., Klinger M., Pepin F., et al. Discovery of T-Cell Receptor Beta Motifs Specific to HLA-B27(+) Ankylosing Spondylitis by Deep Repertoire Sequence Analysis // Arthritis Rheumatol. 2017 Apr. No. 69 (4). P. 774–84. DOI: 10.1002/art.40028.
21. Komech E.A., Pogorelyy M.V., Egorov E.S., Britanova O.V., Rebrikov D.V., Bochkova A.G., et al. CD8+ T cells with characteristic TCR beta motif are detected in blood and expanded in synovial fluid of ankylosing spondylitis patients // Rheumatology (Oxford). 2018. No. 57 (6). P. 1097–1104. doi: 10.1093/rheumatology/kex517.
22. Комеч Е.А., Лебедев Ю.Б., Кошенкова А.В., Сырко Д.С., Мусаткина Е.А., Лукьянов С.А., Чудаков Д.М., Звягин И.В. Исследование клонального репертуара фракции активированных Т-лимфоцитов у пациента с анкилозирующим спондилитом. Вестник РГМУ. 2018. № 1. С. 65–73.
23. Cai G., Wang L., Fan D., et al. Vitamin D in ankylosing spondylitis: review and meta-analysis // Clin Chim Acta. 2015. No. 438. P. 316–22. DOI: 10.1016/j.cca.2014.08.040.
24. Pokhai G.G., Bandagi S., Abrudescu A. Vitamin D levels in ankylosing spondylitis: does deficiency correspond to disease activity? // Rev Bras Reumatol. 2014. No. 54 (4). P. 330–4. DOI: 10.1016/j.rbr.2014.03.027.
25. Hammer R.E., Maika S.D., Richardson J.A., et al. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders // Cell. 1990. No. 63 (5). P. 1099–112. DOI: 10.1016/0092-8674(90)90512-D.
26. Costello M.E., Ciccia F., Willner D., et al. Brief Report: Intestinal Dysbiosis in Ankylosing Spondylitis // Arthritis Rheumatol. 2015. No. 67 (3). P. 686–91. DOI: 10.1002/art.38967.
27. Breban M., Tap J., Leboime A., et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis // Ann Rheum Dis. 2017. No. 76 (9). P. 1614–22. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-211064.
28. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М. 2018.
29. Asghar W., Jamali F. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review // Inflammopharmacology. 2015. No. 23 (1). P. 1–16. DOI: 10.1007/s10787-014-0225-9.
30. Dougados M., Guerguen A., Nakasche J.P., et al. Ankylosing spondylitis: what is the optimum duration of the clinical study? A one year versus a 6 weeks non-steroidal anti-inflammatory drug trial // Rheumatology (Oxford). 1999. No. 38. P. 235–44.



Литература

1. Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX-inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis // Brit J Rheumatol. 1998. 37(9):946–51.
2. 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 // Brit J Rheumatol. 1998. 37(9):937–45.
3. Chen Y.F., Jobanputra P., Barton P. et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal antiinflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation // Health Technology Assessment. 2008. 12:11.
4. Каратеев А.Е., Ли́ла А.М., По́гожева Е.Ю., Фи́латова Е.С., Ами́рджа́нова В.Н. Факторы, влияющие на эффективность применения нестероидных противовоспалительных препаратов при острой боли в нижней части спины. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования КАРАМБОЛЬ (Клинический Анализ Результатов Анальгезии Мелоксикамом и его Безопасности при Острой Люмбалгии) // Современная ревматология. 2019. 13(2):31–37 31.
5. Каратеев А.Е., Ли́ла А.М., Загородний Н.В., По́гожева Е.Ю. Поражение околосуставных мягких тканей в реальной клинической практике: частота, характер, эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов. Исследование Энтропия. М., 2019. DOI: 10.26442/00403660.2019.12.000377

6. Каратеев А.Е., Ли́ла А.М., Загородний Н.В., Ами́рджа́нова В.Н., По́гожева Е.Ю., Фи́латова Е.С., Нестеренко В.А. Острая боль в раннем периоде после травм в амбулаторной практике: возможность медикаментозного контроля. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования РАПТОР (Рациональная Анальгезия После Травм: Оценка Результатов). М., 2020. DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000678
7. Tavakoli M. Modelling Therapeutic Strategies in the Treatment of Osteoarthritis: An Economic Evaluation of Meloxicam Versus Diclofenac and Piroxicam // Pharmacoeconomics. 2003. 21(6):443–54.
8. Насонова В.А., Воробьев П.А., Цветкова Е.С. и др. Фармакоэкономический анализ применения двух нестероидных противовоспалительных препаратов в ревматологии // Науч.-практич. ревматол. 2002. 1:63–8.
9. Jansen R.B., Capri S., Nuijten M.J.C. Economic evaluation of meloxicam (7,5 mg) versus sustained release diclofenac (100 mg) treatment for osteoarthritis: a cross-national assessment for France, Italy and the UK // Brit J Med Econom. 1997. 11:9–22.
10. Цветкова Е.С., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Фармакоэкономический анализ применения препарата Мовалис у больных с остеоартрозом и ревматоидным артритом // Качественная клиническая практика. 2015. 1:66–76.



МОВАЛИС®

МЕЛОКСИКАМ

Двойной удар по воспалению и боли

Благодаря фокусному воздействию на ключевые этапы воспалительного каскада:^{1,2}



Продemonстрировано
преимущественное
подавление
Циклооксигеназы-2



Продemonстрировано
окончательное
подавление синтеза
основного медиатора
воспаления
Простагландина E₂



25 лет
МОВАЛИС®
УСПЕХА В РОССИИ



**Boehringer
Ingelheim**

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

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Терапевтический архив.
2016;12:159-168.

2. Xu S, Rouzer CA, Marnett LJ. IJMBM Life. 2014
Dec;66(12):803-811.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Мовалис® (MOVALIS®).

МНН: мелоксикам. **Лекарственная форма:** таблетки 7,5 мг или 15,0 мг (П N012978/01); раствор для внутримышечного введения 15 мг (П N014482/01). **Фармакотерапевтическая группа:** нестероидный противовоспалительный препарат — НПВП. **Код АТХ:** M01FC06. **Показания.** *Таблетки:* симптоматическое лечение: остеоартрит (артроз; дегенеративные заболевания суставов), в том числе с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; ювенильный ревматоидный артрит (у пациентов с массой тела ≥ 60 кг); другие воспалительные и дегенеративные заболевания костно-мышечной системы, такие как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периаартрит) и другие, сопровождающиеся болью. *Раствор:* стартовая терапия и краткосрочное симптоматическое лечение при: остеоартрите (артроз; дегенеративные заболевания суставов); ревматоидном артрите; анкилозирующем спондилите; других воспалительных и дегенеративных заболеваниях костно-мышечной системы, таких как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периаартрит), сопровождающихся болью. **Способ применения и дозы:** максимальная рекомендуемая суточная доза — 15 мг, при ювенильном ревматоидном артрите — 7,5 мг в сутки. **Противопоказания (перечень всех противопоказаний представлен в инструкции по медицинскому применению):** гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам препарата; полное или неполное сочетание бронхальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, ангионевротического отека или крапивницы, вызванных непереносимостью ацетилсалициловой кислоты или других НПВП из-за существующей вероятности перекрестной чувствительности (в том числе в анамнезе); эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или недавно перенесенные; воспалительные заболевания кишечника — болезнь Крона или язвенный колит в стадии обострения; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (если не проводится гемодиализ, клиренс креатинина менее 30 мл/мин, а также при подтвержденной гиперкалиемии); активное желудочно-кишечное кровотечение, недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения или установленный диагноз заболеваний свертывающей системы крови; выраженная неконтролируемая сердечная недостаточность; беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (для раствора для в/м введения). **Побочные эффекты:** анемия; другие реакции гиперчувствительности немедленного типа; головная боль; головокружение; сонливость; изменение настроения; вертиго; боль в животе; диспепсия; диарея; тошнота; рвота; скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение; гастрит; стоматит; запор; вздутие живота; отрыжка; транзиторные изменения показателей функции печени (например, повышение активности трансаминаз или концентрации билирубина); ангионевротический отек; зуд; кожная сыпь; повышение артериального давления, чувство «прилива» крови к лицу; изменение показателей функции почек (повышение уровня креатинина и/или мочевины в сыворотке крови). **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Условия хранения:** в защищенном от света месте, при температуре не выше 30 °C (раствор для в/м введения), при температуре не выше 25 °C (таблетки). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

PC-RU-101407 от 01.12.2020