

Современные подходы к терапии системных заболеваний соединительной ткани: достижение целей быстро и безопасно

По материалам научно-практической конференции «Родственные группы системных заболеваний соединительной ткани: определение статуса и менеджмент на основе международных стандартов» (22-23 марта, г. Киев)

На заседаниях научно-практической конференции, в которой приняли участие не только ревматологи, но и врачи общей практики, были рассмотрены самые разнообразные вопросы диагностики и лечения ревматических заболеваний: от современных рекомендаций до практических аспектов.



Олег Борисович Яременко (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор

О возможностях коррекции болевого синдрома при аксиальном спондилоартрите (АСА) рассказал заведующий кафедрой внутренней медицины № 3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Олег Борисович Яременко.

Лектор отметил, что применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) остается важным аспектом лечения спондилоартритов, что отражено в современных международных рекомендациях. Согласно руководству Международного общества по изучению спондилоартритов и Европейской противоревматической лиги (ASAS/EULAR, 2016) НПВП являются средствами первой линии в терапии АСА. Данные доказательной медицины говорят о том, что сила рекомендаций в отношении эффективности НПВП при АСА сопоставима с таковой для ингибиторов фактора некроза опухоли- α (иФНО- α). В обновленных рекомендациях ASAS/EULAR по лечению АСА указывается, что у пациентов с болью и скованностью НПВП должны использоваться в максимальных дозах; при хорошем ответе и отсутствии противопоказаний целесообразен их длительный прием. При неэффективности минимум двух курсов и/или плохой переносимости НПВП показан переход ко второй фазе лечения: при периферических поражениях могут быть использованы инъекции глюкокортикоидов (ГК) и/или сульфасалазин, при исключительно аксиальных поражениях – биологические болезн-модифицирующие противоревматические препараты (БМПП), в частности, рекомендовано

начинать терапию с иФНО- α . У больных с высокой активностью заболевания и отсутствием ответа на терапию фазы II рассматривают вопрос о назначении другого иФНО- α или ингибитора интерлейкина-7.

Важная роль НПВП в лечении АСА подчеркивается и в американских рекомендациях (2015), в которых указано, что при активном АСА показано непрерывное применение НПВП, а при сохранении активности заболевания на протяжении более 3 мес – назначение иФНО- α . У пациентов со стабильной формой АСА НПВП могут применяться по требованию (M.M. Ward et al., 2015).

Профессор О.Б. Яременко обратил внимание слушателей на то, что в Украине БМПП назначаются и применяются нечасто, что связано с высокой стоимостью этих препаратов. В такой ситуации особую актуальность приобретают высокоэффективные НПВП, безопасные при длительном применении. С этой точки зрения вызывают интерес результаты метаанализа (R. Wang et al., 2016), посвященного сравнению эффективности и безопасности 20 НПВП при спондилоартрите. В метаанализ были включены 26 исследований с участием 3410 пациентов (средний возраст – 41 год, средняя продолжительность спондилоартрита – 11 лет), и было установлено, что в парных сравнениях единственным препаратом, который достоверно превосходил большинство других НПВП по обезболивающему эффекту, был эторикоксид (Аркоксия®). По результатам данного метаанализа исследователи разместили НПВП на условной оси координат «выраженность обезболивания» и «выраженность побочных эффектов». В соответствии с этими критериями эторикоксид (Аркоксия®) был помещен в квадрант с максимальным обезболивающим эффектом и минимальным риском побочных явлений (рис. 1).

Докладчик озвучил также результаты недавнего исследования, проведенного в Испании (J. Gratacos et al., 2016). Участниками исследования стали 57 пациентов с АСА (средний возраст – 43 года) и неэффективной предшествовавшей терапией НПВП (минимум два курса), в связи с чем рассматривался вопрос о переводе на терапию иФНО- α . Пациентам был назначен эторикоксид (Аркоксия®) в дозе 90 мг/сут на 4 нед; при наличии эффекта курс продлевали до 24 нед. Через 4 нед 46%, а через 24 нед – 33% пациентов достигли хорошего клинического ответа и уже не нуждались в переводе на терапию иФНО- α . Интересно, что через 24 нед наблюдения у 30% участников наблюдалась нормализация уровня С-реактивного белка, хотя, как известно, для традиционных НПВП подобный эффект не характерен.

В 2018 году были получены данные, свидетельствующие об эффективности эторикоксида (Аркоксия®) в лечении пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болью при остеоартрите, у которых ответ на предшествующее применение НПВП или опиатов оказался недостаточным (W.N. Huang, T.K. Tso, 2018). В данное исследование включили пациентов от 79 до 96 лет. Этим больным эторикоксид назначали в дозе 60 мг/сут на 4 нед, что привело к снижению выраженности боли в 4,5 раза, а также двукратному улучшению функции суставов и уменьшению скованности по шкале WOMAC.

По мнению профессора О.Б. Яременко, высокая анальгетическая эффективность эторикоксида обусловлена двойным механизмом действия препарата и влиянием не только на периферический, но и на центральный механизм формирования боли. Считается, что примерно у 70% пациентов с хронической суставной болью, в том числе при спондилоартрите, в патогенез боли вовлечены оба механизма.

Центральная сенситизация связана с увеличением чувствительности сенсорных нейронов (прежде всего задних рогов спинного мозга под воздействием болевой импульсации от периферических болевых рецепторов суставов), что приводит к гиперпродукции простагландина E2 в спинном мозге под влиянием циклооксигеназы-2. Основными клиническими маркерами центральной сенситизации являются повышение болевой чувствительности на участках, отдаленных от пораженного сустава, и усиление временной суммации боли. Центральная сенситизация может являться причиной неэффективности традиционных обезболивающих средств – парацетамола, ибупрофена и даже опиатов. Очевидно, что эторикоксид, быстро проникающий в спинномозговую жидкость и воздействующий на центральный механизм формирования боли, имеет преимущество перед перечисленными препаратами.

В ходе доклада были подробно рассмотрены результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого

исследования влияния эторикоксида (Аркоксии) на механизмы боли у пациентов с болевой формой остеоартрита колена (L. Arendt-Nielsen et al., 2016). Эторикоксид назначали в дозе 60 мг/сут. В данном исследовании оценивали две группы показателей: количественные биомаркеры боли и клинические параметры. В качестве количественных биомаркеров боли использовали уровень болевого порога, временную суммацию боли, условную модуляцию боли. Клинические показатели оценивали с помощью опросников Brief Pain Inventory, WOMAC, painDETECT. Также оценивалась боль во время ходьбы по ровной поверхности и при подъеме по лестнице. В результате было показано, что эторикоксид (Аркоксия®) значительно уменьшает локальную и центральную сенситизацию, а также снижает эффект временной суммации боли. Лечение эторикоксибом сопровождалось улучшением клинических показателей, причем наилучшие результаты были получены у пациентов с более высокими исходными показателями центральной сенситизации. Таким образом, чем более была выражена центральная сенситизация, тем большим был обезболивающий эффект при использовании эторикоксида.



Олег Петрович Борткевич (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор

Важной темой обсуждения на конференции стала терапия сопутствующей патологии при лечении ревматических заболеваний. Этой проблеме посвятил доклад главный научный сотрудник

отдела некоронарных болезней сердца и ревматологии ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Олег Петрович Борткевич.

Докладчик подробно остановился на проблеме развития системного остеопороза (ОП) при ревматоидном артрите (РА), нарушениях кальциево-фосфорного обмена при данном заболевании и современных возможностях их коррекции.

ОП является характерным заболеванием при РА в связи с аутоиммунным воспалительным процессом, ограничением двигательной функции, приемом некоторых препаратов, прежде всего ГК. В связи с этим пациенты с РА должны не реже чем один раз в два года (некоторые категории пациентов – чаще) проходить рентгеноденситометрию костей (DEXA) для раннего выявления и мониторинга ОП. Профилактика прогрессирования ОП включает адекватный уровень приема кальция и витамина D, механическую защиту суставов и позвоночника (индивидуально подобранные ортезы, корсеты), физические упражнения (силовые без весовой нагрузки – отягощений), достаточное воздействие солнечного света, а также отказ от курения и злоупотребления алкоголем.

Согласно рекомендациям Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской коллегии эндокринологов (AAACE/ACE Postmenopausal Osteoporosis CPG, 2016)



Рис. 1. Относительная эффективность и безопасность НПВП

адекватное потребление кальция является основой диетических рекомендаций любой программы по предупреждению или лечению ОП и важной составляющей здорового образа жизни для сохранения здоровья костей в любом возрасте. Для всех взрослых в возрасте старше 50 лет рекомендованная суточная доза кальция составляет 1200 мг (подразумевается потребление кальция с пищей и при необходимости в форме добавок). Доказано, что прием добавок, содержащих необходимые дозы кальция, приводит к повышению минеральной плотности костной ткани, на 15% снижает общий риск переломов, на 30% – риск переломов бедра.

Между тем во всем мире констатируется недостаточное потребление кальция. Так, в США взрослые потребляют в среднем лишь 600 мг кальция в сутки. В Украине 81% женщин в менопаузе получают менее 700 мг кальция в сутки, 47% – менее 400 мг/сут.

Сегодня ученые сходятся во мнении, что у мужчин и женщин со средним и высоким риском развития ОП прежде всего необходима модификация образа жизни. Согласно современным рекомендациям одним из мероприятий по модификации образа жизни является коррекция потребления кальция (1000-1200 мг/сут) и витамина D (600-800 МЕ/сут) с помощью диеты или приема кальциевых комплексов. Особенно это касается категорий пациентов (как мужчин, так и женщин), у которых по разным причинам снижена протекторная функция половых гормонов. В категорию риска попадают в первую очередь женщины с ранней (часто после хирургического вмешательства по поводу фибромиомы) менопаузой. Оптимизация потребления кальция особенно важна для пациентов, длительно принимающих ГК, так как последние стимулируют выведение кальция с мочой. ГК-индуцированный ОП – распространенная проблема, и, согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (L. Buckley et al., 2017), к группе риска развития ОП относятся все взрослые пациенты, принимающие ГК в дозе более 2,5 мг/сут (в пересчете на преднизолон) на протяжении 3 мес и более.

Докладчик подчеркнул важность соблюдения «коридора нормы» в потреблении кальция: суточная доза более 1500 мг на 40% повышает общую смертность, а менее 700 мг – повышает сердечно-сосудистый риск. Напротив, соблюдение «коридора нормы» и поступление кальция в дозе 500-1000 мг/сут, по данным 10-летнего исследования с участием 9 тыс. женщин в менопаузе, повышало выживаемость этих пациентов в сравнении с женщинами, не получившими добавки кальция. При этом показатели смертности не зависели от приема витамина D.

При рассмотрении средств, рекомендованных для регуляции кальциево-фосфорного обмена при ОП, профессор О.П. Борткевич отметил, что сегодня на смену средствам первого (простой кальций) и второго (кальций в комбинации с витамином D₃) поколений пришли представители третьего поколения, в состав которых входит МСН-CaITM – микрокристаллический гидроксипатит кальция в комбинации с факторами роста. МСН-CaITM способствует стимуляции остеобластов и торможению резорбции костной ткани. Применение МСН-CaITM рекомендуют для регуляции кальциево-фосфорного обмена при дефиците кальция в организме, ОП, а также для улучшения сращения костей при переломах.

В Украине присутствует комплекс Остеопро[®], в состав которого входит МСН-CaITM (табл.).

В ходе доклада были озвучены результаты исследования, проведенного в Оклендском университете (Новая

Таблица. Состав комплекса Остеопро [®]	
Вещество	Доза
Кальций	250 мг
Фосфор	125 мг
Инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF1)	230 нг
Инсулиноподобный фактор роста-2 (IGF2)	170 нг
Трансформирующий фактор роста-β (TGFβ)	28 нг

Зеландия), которое продемонстрировало влияние МСН-CaITM на рост и дифференциацию остеобластов. Согласно полученным данным МСН-CaITM дозозависимо

увеличивает площадь минерализованной костной ткани в культуре первичных остеобластов. Результаты полимеразно-цепной реакции показали, что МСН-CaITM вызывает усиление экспрессии генов-маркеров дифференциации остеобластов. С помощью метода флуоресцентной микроскопии было установлено увеличение минерализации в трехмерных культурах остеобластов под воздействием МСН-CaITM.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что белковые компоненты МСН-CaITM действуют как анаболитические факторы формирования костной ткани, и МСН-CaITM стимулирует дифференцировку остеобластов и формирование нового костного матрикса. Таким образом, применение комплекса, содержащего МСН-CaITM (Остеопро[®]), можно рассматривать как один из эффективных подходов в костнорепаративной медицине.



Дмитрий Леонидович Федько провел мастер-класс «Локальная инъекционная терапия с использованием ГК».

Докладчик отметил, что внутрисуставные инъекции ГК применяются в Украине значительно реже, чем в западных странах, и преимущественно их выполняют травматологи, реже – ревматологи, а врачи

в рамках секции, посвященной сложным клиническим случаям в ревматологии, доцент кафедры внутренней медицины № 3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, кандидат медицинских наук

Продолжение на стр. 64.

ЕФЕКТИВНИЙ КОНТРОЛЬ БОЛЮ¹

більш ніж у 112 країнах світу²

Аркоксія[®]

(еторикокиб, МСД)

ПОТУЖНИЙ ІНГІБІТОР ЦОГ-2 З ПЕРИФЕРИЧНОЮ ТА ЦЕНТРАЛЬНОЮ ДІЄЮ^{3,4}

Дипроспан[®]

ЕТАЛОННИЙ
ПРОЛОНГОВАНИЙ
БЕТАМЕТАЗОН⁵

Вибіркова інформація з безпеки препарату Аркоксія[®]. **Склад:** 1 таблетка містить 60 мг, 80 мг, 120 мг еторикокибу. **Характеристика.** Аркоксія[®] – це нестероїдний протизапальний препарат – селективний інгібітор циклооксигенази-2 в рамках клінічного діагностичного дозування. **Показання.** Симптоматична терапія при остеоартриті, ревматоїдному артриті, анкілозуючому спонділіті, а також при болю і ознаках запалення, пов'язаних із гострим подгрічним артритом. Неративне лікування помірного підпороганічного болю, пов'язаного зі стоматологічними операціями. **Протипоказання.** Препарату Аркоксія[®] протипоказаний: при підвищеній чутливості до діючої або будь-якої допоміжної речовини препарату; при активній печінковій виразці або активній шлунково-кишкової кровотечі; пацієнтам, у яких виникає бронхоспазм, гострий риніт, назальні поліпи, ангіоневротичний набряк, кропив'янка або інші алергічні реакції після застосування ацетилсалicyлової кислоти або НПЗП, включаючи інгібітори ЦОГ-2 (діклоксиксаназ-2); у період вагітності та годування груддю; при тяжких порушеннях функції печінки; якщо розрахований нирковий кліренс креатиніну < 30 мл/хв; дітям віком до 16 років; при запальних захворюваннях кишечника; при застійній серцевій недостатності; пацієнтам з артеріальною гіпертензією, у яких показники артеріального тиску постійно вищі за 140/90 мм рт. ст. та недостатньо контролюються; при діагностованій ішемічній хворобі серця, захворюваннях периферичних артерій та/або цереброваскулярних захворюваннях. **Спосіб застосування та дози.** Препарату Аркоксія[®] застосовують перорально. Конкретні дози вказані в Інструкції для медичного застосування препарату. **Побічні реакції** (дуже часто: ≥1/10, часто: ≥1/100, $<1/100$): алергічні реакції, гастрит, гастроентерит, інфекції верхніх дихальних шляхів та очей/виїмки з носа, набряк/затримка рідини, запаморочення, головний біль, серцебиття, артіїя, гіпертензія, бронхоспазм, біль у животі, запор, метеоризм, гастрит, печія/дискомфорт в ділянці епігастрія, нудота, блювання, скарлатина, виразка в ротовій порожнині, підвищення АЛТ, підвищення АСТ, емізія, астенія/втома, триплічний синдром. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Пацієнти, у яких під час застосування еторикокибу виникає запаморочення, вертлягість або сонливість, не повинні керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами. **Заборони заходи/особливості застосування.** Клінічні дослідження вказують на те, що використання селективних інгібіторів ЦОГ-2 може бути пов'язане з ризиком виникнення тромботичних ускладнень (особливо інфаркту міокарда та інсульту) в порівнянні з плацебо та деякими НПЗП. Також, як і при використанні інших препаратів, які пригнічують синтез простагландинів, затримка рідини, набряки і артеріальна гіпертензія спостерігалися у пацієнтів, що приймали еторикокиб. Еторикокиб, особливо у великих дозах, може призводити до більш часті і сильні артеріальні гіпертензії в порівнянні з деякими іншими НПЗП та селективними інгібіторами ЦОГ-2. Про серйозні реакції гіперчутливості (в тому числі, анафілаксії і ангіоневротичний набряк) повідомлялось у пацієнтів, які використовували еторикокиб. Препарату Аркоксія[®] в таблетках містять лактозу. Пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні застосовувати цей препарат. **Категорія відпуску.** За рецептом.

¹ Аркоксія[®] – зареєстрована торгова марка MERCK & CO., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.

Вибіркова інформація з безпеки препарату ДИПРОСПАН[®]. **Склад.** 1 мл препарату містить: бетаметазону дипропіонат 6,43 мг (в еквіваленті 5 мг бетаметазону) і бетаметазону натрію фосфат 2,63 мг (в еквіваленті 2 мг бетаметазону). **Форма випуску.** Суспензія для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Кортикостероїди для системного застосування. Код АТХ H02A B01. **Показання.** Ревматоїдний артрит, остеоартроз, бурсити, тендосиновіти, тендіти, перитендіти, анкілозуючий спонділіт, епіконділіт та ін. **Протипоказання** – підвищена чутливість до бетаметазону, інших компонентів препарату або інших ГК, системні мікози та ін. **Передозування.** Симптоми. Введення протягом декількох днів високих доз ГК не призводить до небажаних наслідків (за винятком випадків застосування дуже високих доз або при застосуванні при цукровому діабеті, глаукомі, застосуванні ерозивно-виразкових уражень ШКТ або при одночасному застосуванні препаратів дигіталісу, непрямих антикоагулянтів або диуретиків, що виводять калій). **Особливості застосування.** НЕ вводить внутрішньосуглобово. Суворе дотримання правил асептики обов'язкове при застосуванні Дипроспану. Будь-яке застосування Дипроспану може призвести до системної дії при одночасному вираженому місцевому ефекті. Внутрішньосуглобові ін'єкції повинні проводитись тільки медичним персоналом. Не вводити препарат при наявності внутрішньосуглобової інфекції. Не слід вводити глюкокортикостероїди в нестабільній суглоб, інфекційні області і мікробіотичні процеси. Повторні ін'єкції в суглоб при остеоартрозі можуть підвищувати ризик руйнування суглоба. Після успішної внутрішньосуглобової терапії пацієнту слід уникати перевантажень суглоба. Повідомлялось про серйозні неврологічні порушення, деякі з яких були детальними, після проведення епідуруальної ін'єкції кортикостероїдів. У тому числі були повідомлення про інфаркт слинної залози, параліч, квадриліч, коркову сліпоту та інсульт. Так як безпека і ефективність епідуруального введення не вивчені, кортикостероїди не рекомендують для епідуруального застосування. **Діти.** Недостатньо клінічних даних щодо застосування препарату дітям, тому небажано застосовувати його пацієнтам цієї вікової категорії (можливе відставання в рості та розвиток вторинної недостатності кори надниркових залоз). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** При комбінованому застосуванні ГК з нестероїдними протизапальними препаратами або з етанолом та етанолсодержачими препаратами можливе підвищення частоти появи або інтенсивності ерозивно-виразкових уражень ШКТ. При сильному застосуванні ГК можуть знизити концентрацію салicyлатів у плазмі крові. **Побічні реакції.** Небажані явища, які і при застосуванні інших глюкокортикостероїдів, обумовлені дозою та тривалістю застосування препарату. Можливий розвиток остеопору, астенічного некрозу головок стегнової і плечової кісток, патологічних переломів довгих кісток, розриви сухожилля, нестабільність суглобів (при багаторазових введеннях), загальні порушення та порушення у місці введення: поодинокі випадки сліпоты, що супроводжують місцеве застосування на рівні обличчя та голови, плевра- або пігментарні, підшкірна та шкірна атрофія, асептичні абсцеси, загострення після ін'єкції (внутрішньосуглобово введення) та артропатія Шарко. Вторинне пригнічення гліколізу та кори надниркових залоз у випадку стресу (травми, хірургічне втручання або хвороба). Після повторного внутрішньосуглобового введення можливе ураження суглобів. Існує ризик зараження. **Умови відпуску.** За рецептом.

² Дипроспан[®] – зареєстрована торгова марка MERCK & CO., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.

³ Матеріал на увазі доведеної протиполовної ефективності при остеоартриті, ревматоїдному артриті, гострому подгрічному артриті та анкілозуючому спонділіті, згідно інструкції для медичного застосування (розділ Ефективність)⁴ 2.PSUR upd 2017, Arochia Worldwide Marketing Authorization Status 3.A.E. Каратеєв, Еторикокиб – новий селективний інгібітор циклооксигенази-2. Современная ревматология №2, 2009 4.Адаптовано із Lars Arendt-Nielsen et al., Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis, PAIN 157 (2016) 1634–1644 5.P.И.В. и др. Эффективность применения внутрисуставных инъекций гормональных препаратов при лечении болевого синдрома на фоне дисфункции крестцово-подвздошного сустава. Висник ортопедії, травматології та протезування, №3 (90) – 2016, стр. 31 УДК 616.728.16-003.7-099.5:615.357. 6.Інструкція для медичного застосування препарату Аркоксія[®]. ЦА/10704/01/01-04, наказ МОЗУ № 614 від 04.04.2016, 7. Інструкція до медичного застосування лікарського засобу Дипроспан[®]. Реєстраційне посвідчення №UA/9168/01/01; Наказ МОЗ №614 від 04.04.2016р.

Даний матеріал призначений лише для фахівців охорони здоров'я та для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів і друку в спеціалізованих медичних журналах (виданнях). MSD не рекомендує застосовувати продукти з метою, які відносяться від тих, які описані в інструкції по застосуванню даного препарату. Перед призначенням будь-якого препарату, згаданого у цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції виробника для медичного застосування препарату. Якщо у вас з'явилися питання щодо продуктів MSD, звертайтеся до нас за адресою: МСД Україна, БЛ "Горизонт Парк", вул. Миколи Амосова, 12, 3-й поверх, Київ, Україна, 03038, або звертайтеся на www.msd.ua, www.medical-msd.com. Зателефонуйте: тел. +38 (044) 393 74 80, факс: +38 (044) 393 74 81. Написати: medicalinfo@merck.com. © 2018 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. MUSC-1251481-0000. Матеріал затверджений для друку: квітень 2018 р. Матеріал дієвий до: листопад 2018 р.