

Остеоартрит, анкілозуючий спондилоартрит та псоріаз: нове в лікуванні

За матеріалами конгресу EULAR 2019 — враження від почутого провідних ревматологів України.

Остеоартрит: сучасні можливості терапії

Продовжуємо висвітлення доповідей, які прозвучали на конференці з циклу «Ревматологія: зустріч професіоналів», що відбулася 11 липня 2019 р. у приміщенні конференц-залу «Конгрес» готелю «ALFAVITO», за матеріалами ювілейного 20-го конгресу Європейської антиревматичної ліги (European League Against Rheumatism) **EULAR 2019**.



Як підкреслила **Ірина Головач**, професор, керівник Центру ревматології клінічної лікарні «Феофанія», важливість лікування хворих на остеоартрит не викликає сумніву, оскільки це досить поширена патологія кістково-суглобово-м'язового апарату людини. За статистикою, у віці понад 70 років практично кожний громадянин імовірно страждає від цієї недуги. Варто розглянути, що нового в діагностиці та лікуванні остеоартриту і тактиці ведення пацієнтів такого профілю.

Визначення

На сьогодні остеоартрит визначають як аномальне ремоделювання суглобових тканин у відповідь на руйнівну дію прозапальних цитокінів. За визначенням, прийнятим Міжнародним товариством досліджень остеоартриту (Osteoarthritis Research Society International — OARSI) у 2015 р., остеоартрит — це захворювання суглобів із розвитком клітинного стресу та деградацією екстракелюлярного матриксу у відповідь на мікро- та макропошкодження, які у свою чергу активують аномальну адаптивну відповідь для відновлення зруйнованих структур із зачлененням прозапальної імунної системи. На першому етапі зазвичай порушення відбуваються на молекулярному рівні (розвиток аномального метаболізму в тканинах суглоба) із подальшим розладом у фізіологічному стані (деградація хрящової тканини, ремоделювання кісток, формування остеофітів, запального процесу та втрати притаманної для суглоба функції) і розвитком захворювання. Таким чином, у патологічний процес при остеоартриті запущаються практично усі суглобові тканини утворення із системним розвитком на рівні організму.

Виділяють такі фенотипи:

- **патогенетичний фенотип:**
 - генетичний;
 - метаболічний;
 - кристалічний;
 - післятравматичний;
 - діабетзалежний;
 - віковий;
 - естрогензалежний;
- **клінічний фенотип:**
 - генералізований, локальний;
 - болювий, неболювий;
 - швидкий чи повільний розвиток;
 - первинний чи вторинний;
 - наявність коморбідності;
 - надлишкова маса тіла.

На сьогодні OARSI підтримує доведені етіопатогенетичні фенотипи остеоартриту:

- травматичний;
- запальний;
- кістково-зумовлений;
- хрящ-зумовлений.

Відповідно до кожного із прийнятих фенотипів формується лікувальна стратегія та медикаментозне обґрунтування терапевтичних заходів.

Необхідно зауважити, що остеоартрит розглядається як поліорганне захворювання, яке може проявлятися у більше ніж 100 клінічних варіаціях. Однак таке клінічне розмаїття ґрунтуються на чотирьох фенотипах остеоартриту, які поділяються за поширеністю — генералізований чи локальний (кістяк, коліно, стегно), мають вторинну чи первинну природу походження, асоційовані з бальовим синдромом та розвитком біомеханічних порушень, які потребують ортопедичного втручання.

З урахуванням наведеного етіопатогенетичного обґрунтування фенотипу остеоартриту розроблено відповідні рекомендації, які передбачають певний діагностичний та лікувальний алгоритм. На сьогодні є діючими 4 із таких рекомендацій: «Застосування фармакологічних та нефармакологічних засобів при остеоартріті кисті, стегна та коліна» Американського коледжу ревматологів (American College of Rheumatology — ACR), 2012 р.; «Хірургічний менеджмент остеоартриту колінного суглоба» OARSI, 2014 р.; «Лікування остеоартрозу колінного суглоба: науково обґрунтована настанова, 2-е видання» Американської академії ортопедичної хірургії (American Academy of Orthopaedic Surgeons — AAOS), 2013 р.; «Менеджмент остеоартриту кисті» EULAR, 2018 р.; «Доцільність та ефективність препаратів при лікуванні остеоартриту» Європейського товариства з вивчення клінічних та економічних проблем остеопорозу, остеоартриту та захворювань опорно-рухового апарату (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases — ESCEO), 2019 р.

Ці рекомендації, попри велику кількість розбіжностей у тактиці призначення тих чи інших препаратів, усе ж мають багато спільного, що важливіше для практикуючого лікаря. При цьому загальні засади лікувальних підходів передбачають такі кроки:

- немедикаментозне лікування;
- ліки для місцевого застосування;
- ліки системної дії;



- внутрішньосуглобове введення лікарських препаратів;
- хірургічне втручання.

Незмінним залишається поділ препаратів, які застосовують при лікуванні остеоартриту, на два класи:

A. Симптом-модифікуючі лікарські засоби — зменшують вплив на симптоматичні прояви захворювання і не сприяють сутевому покращенню структурних змін.

B. Структурно-модифікуючі лікарські засоби — можуть достатньою мірою впливати на розвиток структурних змін, затримувати прогресування дегенеративно-некротичного процесу та опосередковано зменшувати вираженість клінічних проявів.

Одним із важливих пунктів лікування пацієнтів з остеоартритом залишається немедикаментозні заходи, які за своєю значимістю та ефективністю мають різну вагу, і ліки для місцевого застосування. Це також знайшло своє відображення в існуючих рекомендаціях.

Загальновизнані заходи та рекомендовані (ACR, EULAR, OARSI, ESCEO):

- зменшення маси тіла;
- зменшення фізичного навантаження на суглоби;
- щоденні обмежені фізичні навантаження на суглоби (ходьба, плавання);
- використання палиць та інших медичних пристрій у період загострення;
- самоосвіта.

Методи, які мають сумнівне значення або є неефективними:

- фізіотерапевтичні процедури (крім черезшкірної електричної стимуляції нервів, яка визнана як така, що, можливо, придатна до використання): **Національний Інститут здоров'я і досконалості допомоги (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) (+), ESCEO (+), OARSI (–);**
- акупунктура (колінний суглоб): **ESCEO (+), NICE (–) OARSI (–).**
- Перспективні:**
- тайчи-гімнастика — як оздоровча методика можлива до широкого запровадження.

Перцеві пластири на липкій основі та мазі або гелі із вмістом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) є загальновизнаними лікувальними засобами для місцевого застосування та рекомендуються як дієві (підтримують усі існуючі рекомендації).

Серед лікарських засобів, які однозначно виключені й не рекомендовані жодною настанововою, — **ПАРАЦЕТАМОЛ** — небезпечний і неефективний препарат. Однак НПЗП визнані як такі, що демонструють ефективність при застосуванні, однак, призначаючи, необхідно зважити ризик і користь, особливо за наявності супутніх захворювань шлунково-кишкового тракту, у пацієнтів групи високого ризику (шлунково-кишкова кровотеча, інфаркт міокарда, хронічна хвороба нирок), — підтримують усі існуючі рекомендації.

Неоднозначне ставлення до призначення деяких препаратів:

1. Опіоїдні анальгетики: ACR, ESCEO — радять; OARSI — забороняє.

2. Дулоксетин: ACR — забороняє; ESCEO, OARSI — радять.

Приводом до стриманого ставлення до призначення препарату є значна кількість побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, розвиток запаморочення, безсоння або сонливості. Крім того, препарат викликає сухість у роті та гіпергідроз. Тому призначати препарат необхідно досить обережно, пам'ятаючи при цьому, що за відсутності ефекту при дозі 60 мг підвищувати дозу до 120 мг не варто. Можливо призначати при остеоартріті колінного суглоба без супутньої патології та в разі зачленення у процес декількох суглобів.

3. Препарати уповільненої дії з хондропротективним ефектом (SYSADOA). Хондропротектори, серед яких довгий час застосовуваними є лише кристалічний сульфат глукозаміну та хондроїтин-сульфат із доведеною клінічною ефективністю визнаного виробника, вважаються ефективним лікарським засобом і можуть призначатися як препарати першої лінії при остеоартріті колінного суглоба (ESCEO). Однак в рекомендаціях ACR, OARSI, NICE ця пропозиція підтримки не знайшла, і препарати не рекомендовані. Проте, незважаючи на представлений в рекомендаціях суперечливі погляди на роль препаратів уповільненої дії в лікуванні остеоартриту, їхня полярність змінюється час від часу. Діацерін має обмежене застосування ухворюючих віком понад 65 років та забезпечує мінімальний зневоловальний ефект. Подібні властивості характерні також і для препарату на основі жирів сої та авокадо. Обидва препарати можуть призначатися для хондропротекції тазостегнового суглоба (Коффейнівський огляд).

Особлива проблема виникає при лікуванні хворих на остеоартрит кистей рук, оскільки більшість відомих препаратів не дозволили свою ефективність, на що звертають увагу певні настанови. Серед них: гідроксилорхін (EULAR), глукокортикоїди в низких дозах (ACR), адаптумаб (ACR), блокатор інтерлейкіну-1 α і -1 β (EULAR) та блокатор фактора некрозу пухлини (tumor necrosis factor — TNF-блокатор) адаптумаб (ACR). Основою лікування залишається НПЗП. Однак необхідно пам'ятати, що їх призначення потребує обережності у жінок із серцево-судинною патологією, оскільки це асоційовано із підвищеним ризику смерті. Можливим є призначення внутрішньосуглобового введення глукокортикоїдів (метилпреднізолон 40 мг; тріамцинолон 20–40 мг) не більше 2 раз на рік (ACR, EULAR, OARSI, ESCEO).

На завершення I. Головач підкреслила, що лікування остеоартриту залишається досить складною клінічною проблемою. Однак завдяки виваженому та вдумливому підходу до цього питання, попри складність та неузгодженість рекомендацій та інколи відсутність дієвих ліків, його можна вирішити при відповідній наполегливості лікаря та терпінні й вірі в досягнення поставленої мети хворого.



Про імунобіологічні препарати та їх значущість при лікуванні системних захворювань у практичній ревматології з погляду практикуючого лікаря, а саме про нові можливості застосування TNF-блокаторів, йшлося в узагальнюючій доповіді **Олени Гарміш**, кандидата медичних наук, старшого наукового співробітника Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України».

Зокрема, вона підкреслила, що на сьогодні TNF-блокатори зареєстровано для лікування патології кишечнику та суглобів. На фармацевтичному ринку наявні 4 представники цього виду лікарських засобів. На жаль, їхня роль в лікуванні системних васкулітів, системного червоного вовчака і багатьох інших системних ревматичних захворювань, у тому числі ревматоїдного артриту, не вправдала очікувань практичної ревматології. Саме це було озвучено на конгресі **EULAR 2019**. Однак така тактика, мабуть, вправдана стосовно ревматоїдного артриту й аж ніяк не щодо низки системних захворювань і станів, при яких альтернативи призначенню TNF-блокаторів нині не існує. До переліку таких станів відносяться: анкілозуючий спонділоарtrит, посріатичний артрит і наявність протипоказань до призначення базисної терапії при лікуванні окремих видів системних захворювань. Саме такий підхід затверджено у низці рекомендацій та схвалено на конгресі EULAR.

Отже, де і як призначати **TNF-блокатори**.

Анкілозуючий спонділоарtrит: ACR, 2015 р.; EULAR, 2019 р.

Рекомендовано:

- **НПЗП** — препарат першої лінії, що має доведену ефективність і безпеку призначення. Оскільки анкілозуючий спонділоарtrит — це хвороба переважно молодих чоловіків, його призначення є найбільш обґрутоване;
- **у разі низької ефективності або відсутнього клінічного ефекту від призначення НПЗП застосування TNF-блокаторів є обов'язковим;**
- глукокортикоїди (при ураженні не більше 2 суглобів);
- глукокортикоїди локально при іриті;
- фізіотерапевтичні процедури;
- фізичні вправи для хребта;
- протезування тазостегнового суглоба в разі необхідності — обов'язкова рекомендація.

Не рекомендовано:

- глукокортикоїди для системного застосування. **NB!!! У вагітних при поліартрітичній формі розвитку захворювання, патології кишечнику глукокортикоїди призначають коротким курсом;**
- **NB!!! Хворобо-модифікуючі препарати можуть застосовуватися в разі, якщо неможливе призначення TNF-блокаторів (сер-**

цева недостатність, тяжке інфекційне захворювання, деміелінізуючі захворювання та відмова від прийому TNF-блокаторів);

- метотрексат;
- памідронова кислота;
- апреміласт;
- спінальна хірургія.

Псоріатичний артрит: ACR/Національний фонд боротьби із псoriasisom (National Psoriasis Foundation), 2018 р.

З огляду на практичну доцільність (а саме так необхідно ставити питання при призначенні препаратів у разі їхньої прогнозованої низької ефективності при лікуванні пацієнтів із системними ревматичними захворюваннями) бажано дотримуватися певних правил.

Найвні пацієнти:

- **TNF-блокатор** — препарат першої лінії. На противагу всім хворобо-модифікуючим препаратам;
- устекінумаб — препарат другої лінії;
- метотрексат — препарат третьої лінії. Тут необхідно зауважити, що він має перевагу перед призначенням будь-якого НПЗП у разі, якщо хворий не може приймати з якихось причин біологічну терапію. Препарат також необхідно призначати у ситуації, коли з міркувань доцільності лікар вирішує віддати перевагу НПЗП.

Доцільність призначення **TNF-блокаторів** необхідно також розглядати в наступних ситуаціях:

- неефективний довгий прийом хворобо-модифікуючих препаратів та апреміласту;
- у разі відсутнього ефекту від TNF-блокаторів — **призначення устекінумабу;**
- за відсутності ефекту від призначеного **TNF-блокатора доцільно його замінити на біологічний** препарат іншого виробника;
- за неможливості застосування біологічної терапії або її неефективності — призначають устекінумаб;
- у разі бажання застосувати комбінації хворобо-модифікуючих препаратів (устекінумаб + метотрексат) доцільним є вибір TNF-блокаторів.

Далі О. Гарміш зупинилася на деяких сутто практичних рекомендаціях, які можуть бути корисними при неординарних ситуаціях:

- монотерапія біологічними та хворобо-модифікуючими препаратами має перевагу перед комбінованою терапією;
- препарати, які не зумовлюють клінічний ефект, потребують їх відміни негайно;



- лікування необхідно проводити наполегливо до отримання клінічного результату;
- біологічні препарати можуть мати обмеження для призначення лише в разі розвитку грізних ускладнень або супутньої серцевої недостатності, тяжкої інфекції та деміелінізуючого захворювання нервової системи;
- розвиток аксіальних ускладнень у хворих з анкілозуючим спондилоартрітом потребує призначення біологічних препаратів — **TNF-блокаторів**;
- TNF-блокатори необхідно призначати при ентезітах у разі відсутності ефекту від НПЗП, а також при захворюваннях кишечнику;
- TNF-блокатори необхідно призначати при цукровому діабеті в стадії компенсації та тяжких проявах псoriasisу;
- жировий гепатоз печінки на фоні цукрового діабету потребує призначення хворобо-модифікуючих препаратів, крім **метотрексату**.

На завершення заходу його організатор Семен Тер-Вартанян подякував усім присутнім за змістовну і плідну роботу та висловив надію, що подібні конференції за участю провідних фахівців української ревматологічної школи стануть доброю традицією.

Олександр Осадчий,
фото Сергія Бека

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Чи впливає споживання кави на ризик розвитку порушень ритму серця?

Дякі великі дослідження оцінювали зв'язок між споживанням кави та ризиком розвитку фібріляції передсердь (ФП). Так, результати Комплексного дослідження охорони здоров'я Північної Каліфорнії (Northern California Comprehensive Health Care Study) повідомили про нижчий рівень госпіталізацій, пов'язаних із ФП, серед людей, які випивають >4 чашок кави на день. Датське дослідження раціону харчування, онкологічних захворювань та охорони здоров'я (Danish Diet Cancer and Health Study) також виявило нижчий ризик розвитку ФП у людей, які споживають 6–7 чашок кави на день. Всупереч цим результатам у дослідженні тривалістю 25 років за участю 7495 осіб встановлено підвищення ризику ФП на 24% у осіб, що випивають 1–4 чашки кави на день порівняно з тими, які не вживали кави. Дослідження здоров'я жінок (The Women's Health Study) також показало на 36% вищий ризик ФП у жінок при споживанні 2–3 чашок на день кави. З огляду на широке споживання кави в усьому світі й суперечливий зв'язок щодо розвитку ФП, американські вчені прагнули дослідити, чи підвищує споживання кави ризик розвитку ФП у чоловіків.

Вчені розділили Дослідження здоров'я лікарів (Physicians' Health Study) на дві фази — PHS I і PHS II. PHS I — рандомізоване подвійне сліле плацебо-контрольоване випробування, в якому досліджували вплив ацетилсаліцилової кислоти і β-каротину за участю 22 071 медичного працівника (1982–1995). У фазі PHS II оцінювали вплив вітамінних добавок на профілактику серцево-судинних, онкологічних патологій та вікових захворювань очей серед 14 641 участника

(1997–2007). 21 082 участники, які відповіли на анкетування про частоту вживання харчових продуктів з 1997 по 2001 р., мали право на участь у дослідженні. Дані 18 960 участників проаналізовані в поточному дослідженні.

Споживання кави оцінювали за допомогою опитувальника, в який учасники вносили дані стосовно частоти вживання кави. Кожному поставлено запитання про середню кількість споживання кави протягом минулого року. Захворюваність на ФП оцінювали за допомогою щорічного анкетування і підтверджували аналізом медичних записів. Учасники надавали інформацію про вік, масу тіла, зріст, статус щодо куріння, виконання фізичних вправ і споживання алкоголю, наявність клапаної хвороби серця та інфаркту міокарда в сімейному амнізі. Отримано інформацію про супутні захворювання, включаючи цукровий діабет, артеріальну гіпертензію, гіперліпідемію, серцеву недостатність на початку дослідження і під час подальшого спостереження.

У спостереженні протягом 9 років взяли участь 18 960 учасників (середній вік 66,1 року). Всього зареєстровано 2098 нових випадків ФП. У первинному аналізі виявлено нижчий рівень розвитку ФП тільки серед учасників, які повідомили про споживання 1–3 чашок кави на день. У вторинному аналізі не виявили значущого зв'язку між споживанням кофеїну з продуктами харчування і ризиком розвитку ФП.

У результаті виявлено нижчий рівень розвитку ФП серед чоловіків, які випивають 1–3 чашки кави на день.

Bodar V., Chen J., Gaziano J.M. et al. (2019) Coffee Consumption and Risk of Atrial Fibrillation in the Physicians' Health Study. J. Am. Heart Assoc., 8(15): e011346.

Маріамі Шургая