

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

25–26 октября 2012 г. в Киеве состоялась Всеукраинская научно-практическая конференция Ассоциации ревматологов Украины «Инновационные методы диагностики и лечения ревматических заболеваний», в работе которой приняли участие врачи-ревматологи из Украины и стран ближнего зарубежья. В ходе конференции рассмотрен широкий спектр актуальных вопросов, в том числе современные аспекты фармакотерапии основных ревматических заболеваний в соответствии с международными рекомендациями, представлен отечественный и зарубежный опыт применения биологических агентов в ревматологии, затронуты вопросы сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы и других коморбидных состояний у пациентов с ревматическими заболеваниями, а также методы их диагностики.



Традиционно конференцию открыл **Владимир Николаевич Коваленко**, доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии медицинских наук (НАМН) Украины, директор Государственного учреждения (ГУ) «Национальный научный центр (ННЦ) «Институт

кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», президент Ассоциации ревматологов Украины, который во вступительном слове отметил, что за последние годы в отечественной ревматологии наметился ряд положительных тенденций, в частности к последним из них можно отнести усовершенствование подходов по проведению ранней диагностики многих ревматологических заболеваний. Это стало возможным благодаря активной информационной работе Ассоциации ревматологов Украины.



Тему лечения при боли с позиций доказательной медицины раскрыл **Олег Петрович Борткевич**, профессор кафедры терапии и ревматологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, ведущий научный сотрудник отдела некоронарогенных

болезней сердца и клинической ревматологии ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Ревматология». Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (International Association of the Study of Pain — IASP), боль — это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения. Принято различать острую и хроническую боль. При этом хроническая боль не имеет, в отличие от острой боли, физиологического характера, обычно не характеризуется наличием четких границ, может относиться к различным

частям тела, является более интенсивной и имеет выраженную эмоциональную составляющую, значительно ухудшая функциональный статус пациента, и приводит к его дополнительным страданиям. В докладе освещены основные механизмы формирования хронической боли, а именно периферическая сенсibilизация, вызывающая первичную гипералгезию, и центральная сенсibilизация, приводящая ко вторичной гипералгезии. Кроме того, нейропатические изменения в нервной системе инициируют развитие динамической и других видов аллодинии. При этом дефицит эндогенных опиоидов, серотонина, норадреналина, дофамина приводит к распространению боли, аффективным изменениям. В зависимости от механизмов развития выделяют несколько типов болевых синдромов: соматогенные (ноцицептивные), неврогенные (невропатические), психогенные. Ноцицептивная боль обусловлена повышением активности нервных проводящих путей в ответ на потенциально опасные стимулы, сообщающие о повреждении тканей. К ноцицептивной боли относятся послеоперационная, висцеральная, посттравматическая боль, а также болевые синдромы при артрите и миозите. Невропатическая боль провоцируется первичным повреждением или дисфункцией нервной системы.

Невропатические болевые синдромы могут развиваться вследствие травмы периферических нервов и сплетений, сдавления периферических нервов, сплетений и корешков, развития инфекционных или демиелинизирующих заболеваний, интоксикации, нарушения метаболизма, инсульта.

Докладчик подробно остановился на информации, представленной в практических рекомендациях по купированию боли у пациентов с воспалительным артритом (Whittle S.L. et al., 2012), разработанных группой экспертов и базирующейся на принципе 3-E (EVIDENCE — доказательная база; EXPERTISE — экспертиза; EXCHANGE — обмен). Следует учитывать, что при этом главной целью терапии является обеспечение надлежащего качества жизни пациента в течение максимально длительного периода, что осуществляется посредством контроля выраженности симптоматики заболевания и профилактики развития структур-

ных повреждений. При этом устранение воспаления является одним из основных путей достижения этой цели.

Рекомендации предполагают, что болевой синдром у пациентов с воспалительным артритом регулярно оценивают с использованием одной из следующих валидизированных шкал: визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), цифровой или вербальной уровневых шкал. В качестве препарата первой линии терапии при персистирующей боли рекомендуется применять парацетамол, при этом в случае отсутствия признаков воспалительного процесса не следует рассматривать системное применение глюкокортикостероидов как рутинный подход в лечении при болевом синдроме у пациентов с воспалительным артритом. Трициклические антидепрессанты и нейромодуляторы, в том числе антиконвульсанты, можно рассматривать как вспомогательную терапию при купировании боли у пациентов с воспалительным артритом. При этом применение миорелаксантов и бензодиазепинов с этой целью не рекомендуется. Слабые опиоидные анальгетики можно применять коротким курсом у лиц с воспалительным артритом в случае неэффективности или противопоказаний к другим способам лечения. Следует отметить, что более длительный курс терапии возможен, но должен регулярно пересматриваться. Сильные опиоидные анальгетики можно применять только в исключительных случаях.

Пациентам с недостаточным ответом на парацетамол или монотерапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) рекомендовано проведение комбинированной терапии НПВП с лекарственным средством другого механизма действия. Однако следует подчеркнуть, что необходимо избегать сочетанного применения двух и более НПВП. При этом НПВП необходимо применять в минимальных эффективных дозах. Следует руководствоваться действующими рекомендациями относительно применения средств по фармако-терапии при боли в период беременности и кормления грудью.

Метотрексат можно применять в комбинации со стандартными дозами парацетамола и/или НПВП (за исключением ацетилсалициловой кислоты в дозах, применяющихся при терапии воспалительных процессов).

У пациентов с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта препарат первой линии — парацетамол; неселективные НПВП в сочетании с ингибиторами протонной помпы, или селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 в сочетании с ингибиторами протонной помпы, необходимо применять с осторожностью. В случае заболеваний печени следует придерживаться стандартных мер предосторожности, используемых при применении НПВП и других анальгетиков.

Основой стратегии терапии неврогенных болевых симптомов является глубокое понимание механизмов развития данного патологическо-

го состояния и определение неврологической симптоматики, на базе которых определяются оптимальные подходы к лечению. Клинические проявления невропатической боли включают широкий спектр болевых ощущений в сочетании с такими сенсорными феноменами, как аллодиния, парестезия, дизестезия и гиперестезия.

Лечебные подходы, использующиеся для купирования невропатической боли, включают применение местных анестетиков, НПВП, антиконвульсантов, трициклических антидепрессантов, опиоидов.

Антиконвульсанты участвуют в модуляции болевого импульса на уровне задних рогов спинного мозга, снижают возбудимость агрегатов гиперактивных нейронов в различных отделах центральной нервной системы и активизируют работу компонентов антиноцицептивной системы организма. Антиконвульсанты различаются в зависимости от механизма их действия. В частности, они могут влиять на одну или несколько из следующих мишеней: Na- или Ca-каналы, рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) или ее метаболизм, глутаматные рецепторы и ее метаболизм.

О.П. Борткевич отметил, что в этом свете особого внимания заслуживает габапентин (например препарат Тебантин® компании «Gedeon Richter»), который, в отличие от многих других антиконвульсантов, воздействует сразу на несколько из вышеприведенных мишеней, а именно на Ca-каналы, метаболизм ГАМК и глутамата. Согласно результатам исследований, применение габапентина позволяет достигнуть терапевтического эффекта благодаря снижению активности потенциалзависимых Ca-каналов, что приводит к снижению секреции глутамата, субстанции P, норадреналина в синаптическую щель. Таким образом, достигается снижение возбудимости ноцицептивных нейронов и проявляется анальгезирующий, противосудорожный и анксиолитический эффект габапентина (Rose M.A., Kam O.C.A., 2002; Данилов А.Б., 2004).

Применение габапентина для лечения у пациентов с невропатическим болевым синдромом на фоне различных основных заболеваний изучено в ряде клинических исследований. В частности существуют данные об опыте использования габапентина для купирования болевого синдрома при диабетической полиневропатии (Gilon I. et al., 2005), постгерпетической ганглионевропатии (Irving G. et al. 2009; Jensen T.S. et al., 2009), центральных болевых синдромах (Gordh T.E. et al., 2008), тригеминальной невралгии (Sist T.C. 1997; Valzania F., 1998), невропатической боли у онкологических больных (Caraceni A. et al., 2005), фантомно-болевым синдроме (Caraceni A. et al., 2005), болевом синдроме при травматическом повреждении спинного мозга (Levendoglu F. et al., 2004), мигрени и головной боли напряжения (Mathew N. et al., 2001; Spira P., Beran R.,

2003), а также полиэтиологической полиневропатии (Frank R. et al., 2009).

Внимание привлекает опыт применения габапентина при синдроме фибромиалгии (Arnold L.M. et al., 2007). Так, в ходе 12-недельного рандомизированного двойного слепого исследования изучены эффективность и профиль безопасности габапентина (1200–2400 мг/сут), что позволяет применять его для купирования боли и сопутствующих симптомов, ассоциированных с фибромиалгией.

В конце доклада профессор О.П. Борткевич также подчеркнул, что габапентин можно применять при широком спектре различных состояний, сопровождающихся развитием болевого синдрома.



Тему лечения при болевом синдроме продолжил **Александр Анатольевич Бурьянов**, доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии и ортопедии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, при этом более

подробно остановившись на боли в нижней части спины, а именно той, которая локализуется между двенадцатой парой ребер и ягодичными складками в сочетании или без ишиалгии. Говоря об актуальности проблемы, докладчик отметил, что эта боль в спине отмечается примерно у 80% популяции, при этом у 85% из них боль имеет первичную локализацию в пояснице. Боль в нижней части спины сегодня вышла за пределы исключительно медицинской проблемы и несет значительную экономическую социальную нагрузку.

Следует отметить, что лишь 1–2% случаев требуют оперативного вмешательства, и около 7–10% — имеют хронический характер заболевания. Боль в нижней части спины и хирургические вмешательства на поясничном отделе позвоночника находятся на 2-м и 3-м месте по количеству обращений к врачу соответственно, занимают 5-е место по количеству госпитализаций и 3-е — по частоте хирургических вмешательств.

Полиэтиологичность синдрома боли в нижней части спины обуславливает отсутствие общепринятых подходов к ее классификации, а следовательно, и к лечению. По этой причине, отметил А.А. Бурьянов, разработаны диагностико-терапевтические подходы, включающие алгоритмизированный процесс диагностики, который облегчает селекцию и лечение пациентов при обращении к врачу общей практики. Данный алгоритм базируется на разделении по времени возникновения, по распространению патологии и наличию «Red Flags». Первичная диагностика должна быть направлена на определение серьезной патологии. В процессе дальнейшей диагностики необходимо классифицировать поясничную боль в зависимости от ее источника. Синдром боли в ниж-

ней части спины включает синдром дискалгии, синдром нестабильности, синдром спондилоартралгии, миофасциальную боль и пр. Характер дискогенной боли зависит от особенностей структурно-функциональных изменений в межпозвоночных дисках. Типичная дискалгия — это постоянная интенсивная, как правило, иррадирующая боль, выраженность которой уменьшается в антальгичных позах. Дискалгический синдром сопровождается выраженными миотоническими реакциями. Наличие дискалгии характерно для начальных стадий развития остеохондроза.

Синдром нестабильности характеризуется наличием постепенно и медленно прогрессирующей локальной боли, которая появляется и усиливается при статических нагрузках и исчезает при разгрузке, в горизонтальном положении и сопровождается ограниченностью всех движений.

При спондилоартрозе отмечается уменьшение выраженности боли после разминки и ее усиление при переходе от состояния покоя к движению. Также для этого состояния характерно ограничение ротации в поясничном отделе позвоночника, наличие кифоза в поясничном отделе позвоночника, хруст. Причиной развития спондилоартроза обычно является физическое перенапряжение.

Следует отметить, что миотонические болевые синдромы непригодны для структурно-функциональной диагностики.

Консервативная терапия боли в нижней части спины предполагает различные виды медикаментозного и немедикаментозного лечения. Немедикаментозная терапия включает модификацию двигательных стереотипов, массаж, лечебно-профилактическую физкультуру, мануальную терапию, поведенческую терапию, иглорефлексотерапию, криотерапию и др. Медикаментозная терапия проводится с применением таких групп лекарственных средств, как НПВП, миорелаксанты, нейротропные (нейрометаболические) средства, анальгетики, опиаты, глюкокортикостероиды, хондромодифицирующие препараты и др.

Следует отметить, что НПВП широко применяют в медицинской практике для устранения болевого синдрома. Одним из представителей этой группы препаратов является Аэртал (ацеклофенак) компании «Gedeon Richter». Однако при применении НПВП повышается риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Потому при назначении того или иного НПВП целесообразно всесторонне оценить риск развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

В контексте риска развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта следует отметить, что, согласно результатам исследования, проведенного А. Lanas (2006), частота развития желудочно-кишечного кровотечения при применении ацеклофенака составляет 2,6%. Для сравнения этот показатель для диклофенака, ибупрофена, индометацина и пироксикама составляет 3,1; 4,1; 9 и 12,6% соответственно.

Кроме того, согласно данным другого исследования, направленного на определение степени эффективности и показателей профиля безопасности у пациентов с ревматоидным артритом, остеоартрозом и анкилозирующим спондилоартритом, показано, что применение ацеклофенака характеризуется более низкой частотой развития побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с пациентами, получавшими лечение диклофенаком (Haskinsson E.C., Irani M., Murray F., 2000). Так, частота выявления тяжести в эпигастрии при терапии диклофенаком составила 6,4%, а ацеклофенаком — 5,2%. Кроме того, при применении ацеклофенака гастралгия и тошнота отмечались почти в 2 раза реже по сравнению с диклофенаком.

Следует отметить, что ацеклофенак, в отличие от мелоксикама и рофекоксиба, характеризуется отсутствием риска развития желудочно-кишечных кровотечений и артериальной гипертензии (Raber A. et al., 2007).

В целом для применения ацеклофенака у пациентов с болью в спине характерно меньшее общее число осложнений по сравнению с диклофенаком. Так, для ацеклофенака этот показатель был на уровне 22%, что на 9% меньше, чем для диклофенака (Schattenkirchner M. et al., 2003). В том же исследовании была изучена эффективность применения ацеклофенака и диклофенака. Так, применение ацеклофенака способствовало уменьшению выраженности болевого синдрома на 61,6%, а этот же показатель для диклофенака оценивался на уровне 57,3%.

Кардиоваскулярный риск при применении ацеклофенака и других НПВП оценивался в ходе масштабного популяционного исследования, в котором проанализировано причины 33 309 эпизодов инфаркта миокарда (138 949 лиц составили соответствующий контроль) (Helin-Salmivaara A. et al., 2006). Относительный риск развития этого опасного осложнения для ацеклофенака составил 1,23, что ниже чем у мелоксикама, пироксикама, диклофенака, индометацина и нимесулида.

Промежуточное звено между консервативным лечением и оперативной терапией принадлежит разнообразным блокадам, различным видам адгезиолиза. Однако, как отметил А.А. Бурьянов, к сожалению, синдромологический подход не решает проблем диагностики и лечения.



Большой интерес участников конференции вызвала актуальная сегодня тема терапии при остеохондрозе, современные подходы к которой в своей лекции осветила **Наталья Владимировна Торопцова**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории остеопороза отдела метаболических заболеваний костей и суставов Научно-исследовательского института ревматологии РАМН с Центром профилактики остеопороза Ми-

нистерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Остеопороз — заболевание скелета, для которого характерно снижение прочности кости и повышение риска переломов. Лечение остеопороза показано лицам в возрасте старше 50 лет, перенесшим перелом при минимальной травме или спонтанный (в том числе перелом позвонка, выявленный случайно при исследовании по другому поводу) при исключении других причин перелома, а также в случае, если показатель минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в позвончике и/или бедре Т-критерий $\leq -2,5$ SD. Кроме того, показанием для назначения лечения остеопороза у женщин в пременопаузальный период и мужчин младше 50 лет, которым проводится или планируется длительная (≥ 3 мес) терапия пероральными глюкокортикоидами, является наличие низкоэнергетических переломов в анамнезе или на фоне приема глюкокортикоидов. При отсутствии низкоэнергетических переломов, но наличии низкой МПКТ (Z-критерий ≤ -2 SD), решение о назначении лечения остеопороза принимается только при учете всех факторов риска и на основе тщательного рассмотрения всей клинической ситуации.

При терапии у пациентов с остеопорозом необходимо учитывать, что эта патология нередко развивается на фоне множества других заболеваний и соответственно применения различных лекарственных средств. Еще одной особенностью лечения остеопороза является невозможность сразу оценить эффективность выбранного метода терапии, что осложняется еще и тем, что препараты необходимо принимать в течение продолжительного срока ($\geq 3-5$ лет). С этим связана необходимость мотивации пациента принимать профилактическое или антиостеопоротическое лечение.

В терапии у пациентов с остеопорозом используют как медикаментозные, так и немедикаментозные методы. Среди лекарственных средств, применяющихся при остеопорозе, можно отметить обезболивающие, патогенетические препараты, а также средства, содержащие витамин D и кальций. При этом препаратами первого выбора, по мнению Н.В. Торопцовой, должны быть бисфосфаты (алендронат, риздронат, ибандронат, золедроновая кислота), деносумаб, стронция ранелат. К препаратам второго выбора относятся кальцитонин и активные метаболиты витамина D.

В качестве критериев оценки эффективности применения лекарственных средств при терапии остеопороза могут выступать предотвращение возникновения переломов костей, прекращение потери костной массы, нормализация процессов ремоделирования костной ткани и улучшение качества кости, а также улучшение качества жизни пациента.

В этом контексте Н.В. Торопцова отметила, что одним из немногих препаратов, применение которого позволяет значительно снизить вероятность

межпозвоночних переломов, переломов позвонков и бедра, является алендронат. Так, алендронат почти в 2 раза снижает частоту переломов позвонков после 1–3 лет применения (Bone H.G. et al., 2004). Также, согласно результатам исследований, при лечении алендронатом в течение 10 лет отмечается уменьшение количества периферических переломов.

Частота переломов также зависит от статуса по витамину D, дефицит которого негативно влияет на показатель МПКТ. В этом свете необходимо отметить, что согласно исследованиям, для жителей Украины пожилого возраста характерна нехватка витамина D в организме. Так, согласно результатам исследования, его дефицит отмечается у 81% населения, недостаточность — у 13%, а показатели в пределах нормы были только у 6% (Поворознюк В.В., Балацкая Н.И., 2012).

Таким образом, в состав медикаментозной терапии при остеопорозе должны быть включены препараты витамина D и кальция. При этом если одно противостолеопоротическое средство будет содержать кальций и витамин D наряду с действующим веществом, позволяющим эффективно предупреждать развитие переломов, это позволит повысить комплаентность пациентов и обеспечить результативность терапии. Одним из таких препаратов является Осталон® Кальций-Д компании «Gedeon Richter», который представляет собой комби-упаковку из таблеток, содержащих алендронат, и таблеток, содержащих комбинацию кальция и витамина D. Препарат показан для лечения остеопороза, когда требуется применение алендроновой кислоты, а также необходимо обеспечение дополнительного источника кальция и витамина D₃. Следует обратить внимание на то, что алендроновую кислоту применяют по 1 таблетке в неделю, а таблетки кальция и витамина D₃ — 1 раз в сутки.

В пользу этого подхода свидетельствуют исследования, проведенные Н.В. Торопцовой и соавторами. Так, показано, что применение препарата Осталон® (алендронат) компании «Gedeon Richter» в сочетании с препаратами кальция и витамина D способствует снижению уровней карбокситерминального телопептида коллагена I типа, связанного поперечными сшивками, и костной щелочной фосфатазы (КЩФ) уже через 3 мес после начала лечения. Кроме того, установлено статистически достоверное снижение уровня КЩФ через 3 и 12 мес лечения в группе пациентов, принимавших Осталон®. Также в ходе исследования изучали изменение показателя МПКТ, в частности через 12 мес наблюдения в группе участников, принимавших Осталон®, было отме-

чено повышение МПКТ для поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедренной кости и общего показателя бедренной кости. При этом пациенты группы сравнения принимали только препараты кальция и витамина D, у них зарегистрировано снижение аналогичных показателей. Частота значимого прироста МПКТ у пациентов, принимавших препарат Осталон®, составила 27; 47 и 77% — для поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедренной кости и общего показателя бедренной кости соответственно. Таким образом, терапия Осталоном в сочетании с витамином D и кальцием приводит к снижению уровня маркеров костной резорбции, повышает МПКТ, что свидетельствует о повышении эффективности лечения. Также следует отметить, что применение Осталона ассоциировано со снижением выраженности болевого синдрома в грудном отделе позвоночника уже через 3 мес, при этом данная динамика сохраняется на протяжении 12 мес.

Таким образом, применение препарата Осталон® Кальций-Д позволит повысить приверженность пациентов лечению, что является основой оптимизации исхода терапии. Отметим, что недостаточная приверженность лечению при остеопорозе ведет к меньшему приросту МПКТ, а также к более низким конечным результатам лечения (меньшая степень подавления скорости костного метаболизма, меньшее повышение МПКТ; достоверно выше риск переломов) (Eastell R. et al., 2003; Siris E. et al., 2005; Yood R.A. et al., 2003).

Н.В. Торопцова также отметила важность профилактики остеопороза, а также привела ряд советов, следование которым способно снизить риск развития данного заболевания.

В ходе конференции докладчики выразили общее мнение о том, что лечение хронического болевого синдрома — это сложный многоэтапный процесс, требующий комплексного подхода и участия врачей различных специализаций. Только таким образом можно подобрать оптимальную схему медикаментозной терапии для пациента, которая базируется на балансе таких показателей, как эффективность и благоприятный профиль безопасности.

Кроме того, в рамках конференции был рассмотрен ряд важных проблем современной ревматологии, врачи-ревматологи получили возможность задать волнующие их вопросы, обсудить актуальные темы и обменяться опытом с коллегами.

Евгения Лукьянчук