

Проблема остеопорозу у хворих на анкілозивний спондилоартрит: підходи до профілактики та лікування

За матеріалами V Національного конгресу ревматологів України, 7-9 жовтня 2009 року, м. Київ

Метою проведення V Національного конгресу ревматологів України, який проходив 7-9 жовтня у м. Києві, було сприяння подальшому розвитку ревматології в країні та вдосконаленню надання спеціалізованої допомоги пацієнтам з ревматичними захворюваннями. Організаторами конгресу виступили Академія медичних наук України, Міністерство охорони здоров'я України, Асоціація ревматологів України, Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України, Інститут травматології та ортопедії АМН України, Інститут патології хребта та суглобів ім. М.І. Ситенка АМН України та Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика АМН України.

Учасники конгресу отримали можливість прослухати доповіді провідних вітчизняних і зарубіжних ревматологів, а також обговорити найактуальніші проблеми, які постали сьогодні перед ревматологічною службою і з якими лікарі щодня стикаються у повсякденній практиці.

Значний інтерес учасників конгресу викликала доповідь завідувача кафедри госпітальної терапії № 2 Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, доктора медичних наук, професора Світлани Іванівни Сміян, присвячена проблемі остеопорозу у хворих на анкілозивний спондилоартрит.

— Анкілозивний спондилоартрит (АС) — це хронічне системне запальне захворювання сполучної тканини. Відомо, що АС посідає перше місце серед аутоімунних захворювань у чоловіків.

Хворі на АС мають підвищений ризик переломів кісток різної локалізації. Починаючи з 1967 р. активно проводяться дослідження з вивчення причин виникнення і патогенетичних механізмів переломів у цієї категорії пацієнтів. Зокрема, у червні 1983 р. у журналі *Arthritis & Rheumatism* були опубліковані результати тривалого дослідження, в якому оцінювався ризик розвитку переломів хребта у хворих на АС. Кількість робіт, присвячених вивченню остеопорозу і мінеральної щільності кістки у хворих на АС, щороку збільшується. Так, у 1997 р. у журналі *Rheumatology* були опубліковані результати дослідження, в якому виявлено кореляційний зв'язок системної остеопенії та дефектів мінералізації у пацієнтів з АС.

Частка хворих на АС, які мають остеопороз, сягає 65%, що зумовлює надзвичайну актуальність проблеми остеопорозу в цієї категорії пацієнтів. Остеопоротичні зміни з'являються на ранніх стадіях АС і продовжують прогресувати на всіх стадіях хвороби. Основними проявами остеопорозу у хворих на АС є виникнення остеопоротичних переломів і кіфозів.

У 2005 р. професор ревматології Даніель Вендлінг (Daniel Wendling) представив статтю під назвою «Втрата кісткової маси: чи можемо ми скласти «пазли» у виникненні остеопорозу при АС?». «Пазлами», тобто складовими патогенезу остеопорозу

у хворих на АС, вчений вважав не тільки зміни мінеральної щільності кісткової тканини і розвиток переломів, а й вміст кальцію і вітаміну D.

Питання зв'язку остеопорозу при АС із дефіцитом вітаміну D остаточно не вивчене. Цій проблемі присвячено велику кількість наукових робіт, різних за своїм змістом і суттю. Згідно з висновками одних досліджень дефіцит вітаміну D не корелює з тяжкістю перебігу остеопорозу. Інші автори вказують на наявність чіткої асоціації між вмістом вітаміну D і зменшенням мінеральної щільності кісток у хворих на АС. Останні літературні дані свідчать про існування зв'язку між рівнем вітаміну D і ступенем прояву остеопорозу. Було показано, що дефіцит вітаміну D у пацієнтів з АС може призводити до розвитку остеопоротичних змін шляхом підвищення запальної активності в кістці. Відзначено, що моніторинг рівня вітаміну D поряд із визначенням мінеральної щільності кісткової тканини у пацієнтів з АС — неодмінна складова для визначення групи високого ризику розвитку остеопорозу.

Зниження щільності кісток у разі спондилоартропатії вивчалось у дослідженнях на трансгенних шурах із носійством гену HLA-B27, що відповідає за виникнення остеопорозу, а також патології кишечника і дефіциту вітаміну D. Висловлюється гіпотеза, що при АС має місце депресія або дисбаланс CD8⁺ T-клітинної відповіді, причина якого наразі невідома. Адаже в дослідженнях було відзначено, що найактивнішими при АС є CD4⁺ T-хелпери. Однак у разі HLA-B27 спондилоартропатії за умов асоціації з тригерною етіологією повинна переважати відповідь цитотоксичних CD8⁺ T-клітин, відповідальних за елімінацію мікроорганізмів.

Щодо визначення ступеня остеопорозу у пацієнтів з АС, логічно постає питання, про те, у якому місці слід вимірювати мінеральну щільність кістки.

Патоморфологічні зміни в хребті в разі остеопорозу включають процес скостеніння міжхребцевих зв'язок, які перебувають у постійній екстензії. Цей механізм зумовлений захисною реакцією проти остеопорозу тіл хребців. Оскільки в хребті відбувається процес осифікації, визначення показників його мінеральної щільності в клінічній практиці застосовувати не можна.

Ідеальним для діагностики остеопорозу і моніторингу стану кісткової тканини у хворих є визначення її мінеральної щільності в стегновій кістці. Доведено, що навіть у тому випадку, коли в хребті діагностується остеосклероз, у стегновій кістці може продовжуватися прогресування остеопорозу. Таким чином, під час формулювання висновку за даними денситометричного обстеження необхідно використовувати показник T-критерію з урахуванням абсолютних і відносних показників у стегновій кістці.

Відомо, що серцево-судинні прояви АС ускладнюють перебіг захворювання в 10-30% випадків. Хотілося б докладніше зупинитися на проблемі порушення ритму серця у хворих на АС. Незважаючи на те що такі ускладнення АС, як порушення провідності серця, аортальна недостатність і фіброз міокарда, детально вивчались упродовж багатьох років, проблема серцевої аритмії не знайшла широкого відображення в науковій літературі. Лише наприкінці 2007 р. у журналі *Angiology* була опублікована стаття J. Kazmierczak і співавт. «Аритмії серця і порушення провідності у пацієнтів з АС». Учені провели дослідження, метою якого було вивчення частоти аритмії і порушення провідності серця у хворих на АС. У дослідженні взяв участь 31 пацієнт з АС, середній вік становив 49 років. Результати показали, що у 55% хворих на АС були наявні шлуночкові екстрасистолі, тоді як для порівняння у групі контролю — лише у 28%. Водночас надшлуночкові екстрасистолі майже однаково часто виявляли у групі контролю і в пацієнтів з АС. Також значні відмінності між групами хворих на АС і контролю були відзначені у показниках варіабельності серцевого ритму. На основі результатів дослідження були зроблені висновки, що у хворих на АС порівняно зі здоровою популяцією частіше виникають аритмії серця.

Місце НПЗП у лікуванні анкілозивного спондилоартриту

Лікування хворих на АС має бути спрямоване на усунення болю і зменшення ступеня вираження запалення, а також на профілактику прогресування структурних змін або істотного зниження темпів їх розвитку. Обсяг і зміст терапії у кожному конкретному випадку визначається клінічною формою захворювання, ступенем активності запального процесу, наявністю та вираженням системних проявів, а також функціональною здатністю суглобів і хребта.

Симптомомодифікуюча терапія пацієнтів з ревматичними захворюваннями



С.І. Сміян

суглобів передбачає усунення гострого і хронічного запального та болювого синдрому шляхом призначення протизапальних препаратів (НПЗП). Крім того, в окремих випадках для лікування АС використовуються місцеві ін'єкції кортикостероїдів і міорелаксанти.

Згідно з міжнародними рекомендаціями хворі на АС з постійно активним перебігом захворювання можуть потребувати безперервного прийому НПЗП.

Ефективність НПЗП при АС є доведеним фактом, усі вони мають потужні анальгетичні, протизапальні та жарознижувальні властивості. Ця група препаратів — терапія першої лінії і необхідний компонент комбінованого лікування АС, що дає можливість зменшити болювий синдром і покращити повсякденну активність при АС. Крім того, НПЗП ефективні в лікуванні ентезитів у пацієнтів з АС. Незважаючи на те що ці засоби чинять виражений вплив як у разі центральної, так і периферійної форми захворювання, а також за наявності уражень зв'язкового апарату при АС, найбільш позитивні результати від лікування цієї групою препаратів відзначаються за центральної форми ураження.

Оскільки хворі безперервно приймають НПЗП, така терапія може призвести до збільшення ризику побічних ефектів, у тому числі гастроінтестинальних і кардіоваскулярних.

Золотим стандартом у лікуванні пацієнтів з АС був і залишається диклофенак. Багаторічний досвід використання та проведені клінічні дослідження довели його високу протизапальну активність і гарну переносимість. Так, в одній із робіт порівнювали протизапальну активність різних НПЗП (D.L. Ebel et al., 1999) шляхом визначення їх інгібуючого впливу на синтез одного з основних медіаторів запалення — простагландину (ПГ) E₂, доведено, що диклофенак порівняно з іншими НПЗП (ібупрофен, мелоксикам, напроксен, рофекоксиб) володіє максимальною інгібуючою активністю стосовно ПГ E₂ (рис.).

Що стосується гастроінтестинальної безпеки, то, на жаль, поява селективних і високоселективних інгібіторів ЦОГ-2 не допомогла повною мірою вирішити цю проблему. Цікавими є результати одного з проспективних досліджень, проведених порівняно недавно (A. Lanos et al., 2006), у якому оцінювали гастроінтестинальну безпеку НПЗП в умовах реального використання (наявність низки супутніх захворювань, застосування інших препаратів (нітрати, антикоагулянти, ацетилсаліцилова кислота та ін.). Усі ризики були стандартизовані за віком, статтю, наявністю виразок шлунка та дванадцятипалої кишки в анамнезі, супутнім використанням

Таблиця. Відносний ризик (95% довірчий інтервал) кровотеч з верхнього відділу травної системи (КВВТС) під час використання НПЗП

НПЗП	Пацієнти основної групи (n=2777)	Пацієнти контрольної групи (n=5532)	Відносний ризик, скоригований за віком	Відносний ризик, скоригований з урахуванням групи факторів
Не використовували	2017	4693	еталон	еталон
Ібупрофен	174	162	2,5 (2,0-3,1)	4,1 (3,1-5,3)
Диклофенак	126	140	2,1 (1,6-2,7)	3,1 (2,3-4,2)
Ацеклофенак	31	52	1,4 (0,9-2,2)	2,6 (1,5-4,6)
Напроксен	80	46	4,0 (2,8-5,8)	7,3 (4,7-11,4)
Піроксикам	98	32	7,2 (4,8-10,7)	12,6 (7,8-20,3)
Індометацин	20	14	3,3 (1,7-6,66)	9,0 (3,9-20,7)
Мелоксикам	20	13	3,6 (1,8-7,2)	9,8 (4,0-23,8)
Кеторолак	24	7	8,0 (3,4-18,5)	14,4 (5,2-39,9)
Лорноксикам	9	6	3,5 (1,2-9,8)	7,7 (2,4-24,4)
Кетопрофен	14	5	6,5 (2,3-18,2)	8,6 (2,5-29,2)
Інші**	17	6	6,7 (2,6-16,9)	13,8 (4,2-44,8)

*Відносний ризик стандартизовано за віком, статтю, наявністю виразок в анамнезі, використанням нітратів, антикоагулянтів, антитромбоцитарних засобів, інгібіторів кислотопродукції, НПЗП, коксибів й ацетилсаліцилової кислоти.

**Інші НПЗП: флурбіпрофен, мелоксикам, морніфлумат, ніфлумова кислота, німесулід і теноксикам.

препаратів. У таблиці наведені результати цього дослідження.

Як показало дослідження, мінімальними ризиками розвитку ускладнень роботи шлунково-кишкового тракту володіли ацеклофенак, диклофенак та ібупрофен.

Крім того, результати дослідження показали, що у разі одночасного застосування ацетилсаліцилової кислоти в кардіопротективних дозах коксиби втрачають свої переваги стосовно гастроінтестинальної безпеки. У таких пацієнтів доцільно використовувати диклофенак, який у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою не збільшує ризик гастроінтестинальних ускладнень. Варто звернути увагу на те, що значно зменшити ризик розвитку ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту у разі використання НПЗП можна за рахунок супутнього застосування інгібіторів протонної помпи, які дозволяють зменшити ризик виникнення цих ускладнень до 0,9.

Сьогодні використання коксибів можна вважати обґрунтованим тоді, коли у пацієнта наявні високі ризики розвитку гастроінтестинальних ускладнень (які неможливо скорегувати, у тому числі медикаментозно (інгібіторами протонної помпи) за відсутності кардіоваскулярних ризиків. Показаннями до використання селективного інгібітора ЦОГ-2 у хворих на АС є погана переносимість як мінімум двох класичних НПЗП, високий ризик виникнення виразок шлунково-кишкового тракту, а також розвиток НПЗП-гастропатій за умов використання традиційних НПЗП. Хворі з наявними запальними захворюваннями кишечника, які отримують лікування НПЗП, мають перебувати під постійним спостереженням гастроентеролога.

Слід зазначити, що терапія диклофенаком асоціюється з одним із найнижчих показників ризику виникнення ускладнень

з боку шлунково-кишкового тракту порівняно з іншими неселективними НПЗП.

Проблеми і перспективи ревматології початку XXI сторіччя

Питання лікування АС висвітлювалися в рамках щорічного Європейського конгресу ревматологів, організованого Європейською антиревматичною лігою – EULAR (10–13 червня 2009 р., м. Копенгаген, Данія). Зокрема, було підкреслено, що НПЗП залишаються важливою ланкою медикаментозної терапії (H. Zeidler, 2009). Численні дослідження показали, що НПЗП мають потужну знеболювальну дію, зменшують скутість і покращують рухомість хребта. Разом з тим вплив НПЗП на процеси анкілозування остаточно не встановлений. Наразі відомо лише одне ретроспективне дослідження, у якому було показано затримку осифікації поперекового відділу хребта на фоні терапії НПЗП. І все ж основними проблемами в лікуванні АС залишаються обмежена ефективність і невисока переносимість НПЗП.

Сьогодні недостатньо даних щодо використання бісфосфонатів у лікуванні активного АС, проте ці засоби можуть бути ефективними в терапії остеопорозу у хворих на АС. Загалом препарати цієї групи можна вважати найбільшим досягненням у лікуванні остеопорозу за останнє десятиріччя. Бісфосфонати – це активні й стабільні аналоги пірофосфату, які інгібують остеокластичну резорбцію та знижують інтенсивність обміну кісткової тканини. Етидронат та більш нові бісфосфонати (алендронат, памідронат, резидронат, тілудронат) останнім часом широко досліджуються як засоби для лікування пацієнтів з остеопорозом.

F. Arnett і співавт. провели 6-місячне спостереження за динамікою клінічної симптоматики АС під впливом бісфосфонатів. Результати дослідження

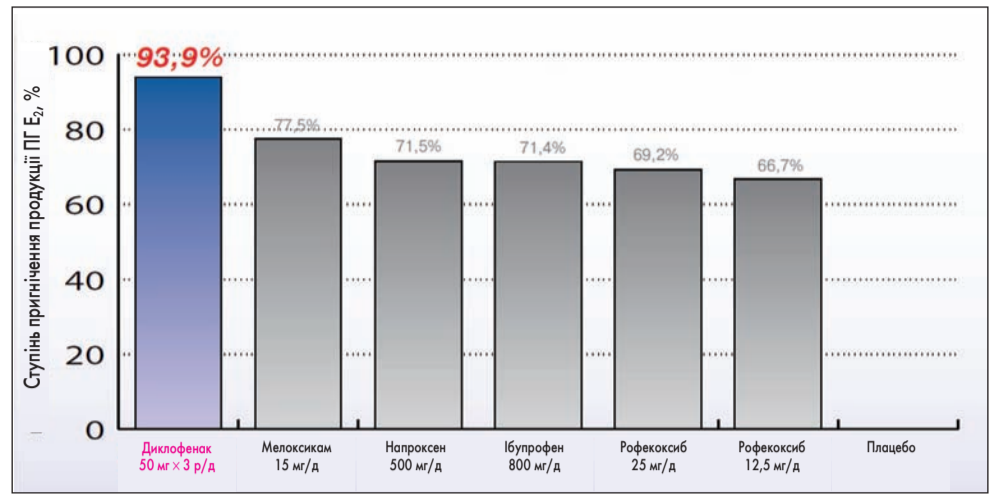


Рис. Оцінка ступеня впливу НПЗП на ПГЕ₂

продемонстрували достовірне покращення клінічних індексів у пацієнтів, рефрактерних до НПЗП.

І на завершення кілька слів про терапію АС за допомогою нового класу препаратів – інгібіторів TNF α . Найбільш узагальнений досвід клінічного застосування стосується інфліксимабу, який являє собою химерні моноклональні антитіла до TNF α – одного з основних медіаторів запалення. Ефективність цього препарату доведена в лікуванні багатьох захворювань, таких як ревматоїдний артрит, хвороба Крона, псоріатичний артрит, синдром Стілла, васкуліти тощо.

Лікувальний ефект інфліксимабу при АС оцінювався у багатоцентровому плацебо-контрольованому дослідженні, яке проводилося в 33 центрах Європи й Америки. Результати продемонстрували, що на фоні терапії інфліксимабом клінічне покращення спостерігалось у 3 рази частіше порівняно з групою контролю, а значне клінічне покращення – у 22 рази частіше. Ознаки активного запалення в тканинах хребта у хворих, що приймали

інфліксимаб, зменшилися в середньому на 73%, тоді як у групі плацебо динаміки не було відмічено.

У цілому доведено, що на фоні лікування інфліксимабом спостерігається збільшення мінеральної щільності кісткової тканини у поперековому відділі хребта і стегні. Використання цього препарату сприяє зниженню концентрації розчинного ліганду рецептора активатора фактора транскрипції κ B (RANKL), який є прорезорбтивним цитокіном, і тенденції до нормалізації концентрації остеопротегерину, який вважається протирезорбтивним медіатором.

Таким чином, нові досягнення в ревматології дають можливість значно покращити прогноз пацієнтів із різноманітними ревматичними захворюваннями, у тому числі АС. Сподіваємося, що результати подальших досліджень зможуть розширити отримані знання для надання висококваліфікованої допомоги хворим ревматологічного профілю.

Підготувала **Ольга Татаренко**

3

Диклоберл®

diclofenac natrium

супозиторії 50мг та 100мг N10

ретардні капсули 100мг N20

таблетки 50мг N50

ампули 75мг N5

Золотий стандарт протизапальної терапії!



✓ швидке купірування запалення та його симптомів

✓ зручність застосування

✓ високий комплайєнс

Що не владне над шедевром...

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

*Ebel D.L., Buntinx A., Gertz B.J., De Schepper P.J.: Comparative inhibitory activity of rofecoxib (MK-0966, VIOXX®), meloxicam, diclofenac, ibuprofen and naproxen on COX-2 vs COX-1 in healthy female volunteers. Annals of the Rheumatic Diseases, XIV EULAR Congress, 6–11 June 1999, Glasgow, Scotland, Abstract 857, 206 (1999)