

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет

ОСНОВИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СУГЛОБІВ

Навчальний посібник для лікарів

Видавничий дім Медкнига
Київ

Затверджено вченою радою Харківського національного медичного університету. Протокол № 11 від 19.12.2019.

Рецензенти:

О.А. Опарін — проф., завідувач кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Р.І. Яцишин — проф., завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету.

Авторський колектив:

Журавльова Лариса Володимирівна, професор, доктор медичних наук, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології, Харківський національний медичний університет.

Олійник Марія Олександрівна, кандидат медичних наук, асистент кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології, Харківський національний медичний університет.

Сікало Юлія Костянтинівна, кандидат медичних наук, асистент кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології, Харківський національний медичний університет.

Федоров Володимир Олександрович, кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології, Харківський національний медичний університет.

У навчальному посібнику «Основи діагностики та лікування захворювань суглобів» наводяться актуальні класифікації та стандарти надання медичної допомоги пацієнтам ревматологічного профілю. У книзі розглянуто такі нозології: ревматоїдний артрит, остеоартроз, подагра, анкілозивний спондиліт, реактивні артрити, псоріатичний артрит, остеопороз, ревматична поліміалгія, фіброміалгія, а також висвітлено питання можливих проявів патології суглобів у хворих з ендокринною патологією та особливості перебігу паранеопластичних синдромів у ревматологічній практиці.

Навчальний посібник розрахований на лікарів-ревматологів, сімейних лікарів, терапевтів, інтернів, студентів старших курсів медичних ЗВО.

О 23 Журавльова Л.В., Олійник М.О., Сікало Ю.К., Федоров В.О.

Основи діагностики та лікування захворювань суглобів: навч. посібник для лікарів. — К.: Видавничий дім Медкнига, 2020. — 272 с.

ISBN 978-966-1597-78-4

ЗМІСТ

Список скорочень та умовних позначень.....	5
Розділ 1. Ревматоїдний артрит	8
Розділ 2. Остеоартроз	42
Розділ 3. Подагра.....	62
Розділ 4. Анкілозивний спондиліт	87
Розділ 5. Псоріатичний артрит.....	110
Розділ 6. Реактивні артрити	120
Розділ 7. Остеопороз.....	137
Розділ 8. Ревматична поліміалгія	155
Розділ 9. Фіброміалгія.....	166
Розділ 10. Артропатії при ендокринних захворюваннях	178
Розділ 11. Паранеопластичні ревматологічні синдроми	193
Додаток 1. Тести та опитувальники.....	204
Додаток 2. Скорочений довідник основних лікарських засобів з ревматології.....	218
1. Лікарські засоби для лікування м'язово-скелетних захворювань суглобів	221
2. Імуносупресанти	221
3. Структурні аналоги фолієвої кислоти.....	222
4. Алкілюючі сполуки	223
5. Протималярійні лікарські засоби.....	223
6. Біологічні агенти.....	225

6.1. Інгібітори фактора некрозу пухлин α (ФНП- α)	225
6.2. Анти-CD-20-агенти.....	228
6.3. Інгібітори інтерлейкіну	228
7. Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат	230
7.1. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби	230
7.1.1. Похідні оцтової кислоти та споріднені сполуки	230
7.1.2. Похідні пропіонової кислоти.....	239
7.1.3. Оксиками.....	241
7.1.4. Фенамати (препарати мефенамінової кислоти).....	243
7.1.5. Коксиби.....	245
7.1.6. Інші нестероїдні протизапальні/ протиревматичні засоби.....	250
7.1.7. Специфічні протиревматичні засоби	252
7.1.8. Інші лікарські засоби для лікування м'язово-скелетної системи.....	254
7.2. Засоби, що застосовуються для лікування подагри	254
7.3. Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток.....	255
7.3.1. Бісфосфонати	255
7.3.2. Інші лікарські засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток.....	257
7.3.3. Препарати вітаміну Д	260
7.3.4. Препарати кальцію.....	260
7.4. Інші засоби, які застосовуються для лікування опорно-рухового апарату	260
7.5. Анальгетики.....	261
7.5.1. Опіоїди.....	261
7.5.2. Інші анальгетики та антипіретики	261
7.6. Глюкокортикоїди для системного та локального застосування	263
7.7. Міорелаксанти	264
7.7.1. Міорелаксанти з центральним механізмом дії	264
7.7.2. Інші міорелаксанти центральної дії.....	265

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ ТА УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- ACR** — Американський коледж ревматології
ANCA — антицитоплазматичні нейтрофільні антитіла
CDAI — клінічний індекс активності хвороби
CEs — кон'юговані естрогени
DAS28 — шкала активності хвороби
DXA — двофотонна рентгенівська абсорбціометрія
EULAR — Європейська протиревматична ліга
HAQ — опитувальник стану здоров'я
HLA — людські лейкоцитарні антигени
Ig — імуноглобулін
IL — інтерлейкін
OPG — остеопротегерин
PAS — шкала активності пацієнта
RANKL — рецепторний активатор системи ядерного фактора-кВ-ліганда
RAPID — багатомірний опитувальник оцінки здоров'я
SDAI — спрощений індекс активності захворювання
SYSADOA — симптоматичні препарати тривалої дії при ОА
АГ — артеріальна гіпертензія
АЗА — азатиоприн
АЛТ — аланінамінотрансфераза
АНА — антинуклеарний фактор
АС — анкілозивний спондиліт
АСТ — аспартатамінотрансфераза
АЦА — антицентромерні автоантитіла
АЦЦП — антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду
АМЦВ — антитіла до цитрулінованого віментину
ВАШ — візуальна аналогова шкала
ВМН — верхня межа норми
ГК — глюкокортикостероїди
ГХл — гідроксихлорохін

- ДМ** — дерматоміозит
ЕКГ — електрокардіографія
ЕхоКГ — ехокардіографія
ЗОАЛ — загальна оцінка активності захворювання лікарем
ЗОАП — загальна оцінка активності захворювання пацієнтом
ІМТ — індекс маси тіла
ІПП — інгібітори протонної помпи
іФНО- α — інгібітори фактора некрозу пухлини альфа
КБС — кількість болісних суглобів
КНС — кількість набряклих суглобів
КТ — комп'ютерна томографія
ЛЕФ — лефлуномід
ЛЗ — лікарські засоби
ЛФ — лікувальна фізкультура
МКХ-10 — Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду
МРТ — магнітно-резонансна томографія
МЦК — мінеральна щільність кістки
МТ — метотрексат
МУН — кристали моноурату натрію
НК — недостатність кровообігу
НПЗП — нестероїдні протизапальні препарати
ОА — остеоартроз
ОГК — органи грудної клітки
ОП — остеопороз
ПМ — поліміозит
ПсА — псоріатичний артрит
ПТГ — паратгормон
ПФС — порушення функції суглобів
РА — ревматоїдний артрит
РГ — рентгенографія
РеА — реактивний артрит
РПМ — ревматична поліміалгія

- РФ** — ревматоїдний фактор
- СІЗЗС** — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну
- СК** — сечова кислота
- СМЕР** — селективні модулятори естрогенових рецепторів
- СпА** — спондилоартрит
- СРБ** — С-реактивний білок
- ССЗ** — сульфасалазин
- ССС** — серцево-судинна система
- СЧВ** — системний червоний вовчак
- УЗД** — ультразвукове дослідження
- УЗТ** — уратознижувальна терапія
- ФНП-α** — фактор некрозу пухлин-альфа
- ХНН** — хронічна ниркова недостатність
- ХМАРП** — хворобомодифікуючі протиревматичні препарати
- ЦД** — цукровий діабет
- ЦНС** — центральна нервова система
- ЦОГ** — циклооксигеназа
- ЦС** — циклоспорин
- ШОЕ** — швидкість осідання еритроцитів
- ШКТ** — шлунково-кишковий тракт
- ШКФ** — швидкість клубочкової фільтрації

Розділ 1. РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

- M05 Серопозитивний ревматоїдний артрит
 - M05.0 Синдром Фелті (Ревматоїдний артрит зі спленомегалією і лейкопенією)
 - M05.1 Ревматоїдна хвороба легенів (J99.0*)
 - M05.2 Ревматоїдний васкуліт
 - M05.3 Ревматоїдний артрит із залученням інших органів і систем Ревматоїдний(а): кардит (I52.8*)
 - ендокардит (I39*)
 - міокардит (I41.8*)
 - міопатія (G73.7*)
 - перикардит (I32.8*)
 - полінейропатія (G63.6*)
 - M05.8 Інші серопозитивні ревматоїдні артрити
 - M05.9 Серопозитивний ревматоїдний артрит неуточнений
- M06 Інші ревматоїдні артрити
 - M06.0 Серонегативний ревматоїдний артрит
 - M06.1 Хвороба Стілла, що розвинулася в дорослих
 - M06.2 Ревматоїдний бурсит
 - M06.3 Ревматоїдний вузлик
 - M06.4 Запальна поліартропатія
 - M06.8 Інші уточнені ревматоїдні артрити
 - M06.9 Ревматоїдний артрит неуточнений

Вступ

Ревматоїдний артрит (РА) — це хронічне автоімунне захворювання невідомої етіології з переважним ураженням суглобів та позасуглобовими змінами системного характеру, що призводить до ранньої інвалідизації та передчасної смерті від коморбідної патології.

В усьому світі на РА страждає від 0,4 до 1,5% населення. Простежується закономірність поширеності РА залежно від географічних, екологічних, популяційних, соціально-економічних, статевих особливостей. Так, на РА достовірно частіше страждає населення північної півкулі, на відміну від жителів південних країн. Незадовільний екологічний фон корелює зі зростанням захворюваності на РА. Також виявлено більшу схильність до РА представників білої раси, осіб із низьким соціально-економічним статусом. Жінки страждають на РА в 3 рази частіше ніж чоловіки, однак із віком ця різниця нівелюється.

Поширеність РА в Україні становить близько 309 випадків на 100 тис. населення, щорічно реєструється 16 нових випадків на 100 тис. населення.

Етіопатогенез РА

Фактори ризику розвитку. РА — мультифакторне автоімунне захворювання, в основі якого лежить складна взаємодія генетичних, середовищних, гормональних та імунологічних тригерів, зокрема соціально-економічних, психологічних факторів та способу життя.

Розвитку РА передують імунна дисфункція в генетично схильному до цього захворювання організмі. Генетичні фактори відповідають за 50% ризик розвитку РА. Встановлено загальні для РА зміни в головному комплексі гістосумісності, пов'язані з поліморфізмом епітопу HLA-DRB1. Алелі HLA-DRB1*01, HLA-DRB1*04 та HLADRB1*1001 кодують так званий «загальний епітоп» (shared epitope, SE) — схожу за будовою амінокислотну послідовність у складі молекул HLA-DRB1 у позиції 70-74, який зв'язує антигени та презентує їх Т-хелперам. Також повідомляється про вплив не SE-вмісних HLA-DRB1 алелей — DRB1*13 (HLA-DR13) і DRB1*15 (HLA-DR15), які асоціюються з підвищеною продукцією антитіл до цитрулінованих білків. Виявлено низку не-HLA локусів, що мають значення в розвитку РА, поміж яких найсильніші асоціації встановлено з поліморфізмом гена RPTN22 в осіб європеїдної раси та гена PADI4 в азіатів.

В останніх роботах із вивчення етіопатогенезу РА наголошується про вплив геномного імпринтингу та епігенетики — змін в експресії ДНК внаслідок метилування хромосом, без порушення їх структури. У випадку

геномного імпринтингу має місце диференційована експресія материнських генів, а епігенетичний вплив пов'язують із факторами навколишнього середовища.

Отже, не менш важлива роль у розумінні етіології РА належить впливу екзогенних факторів (тригерів) у генетично сприйнятливому організмі. Інфекційна гіпотеза свідчить про причетність вірусних (Епштейн–Барр, парвовірус) та бактеріальних (мікоплазма, протей) інфекційних агентів як потенційних тригерів РА. У цьому аспекті наголошується про вплив пародонтопатогенної мікрофлори. Так, синовіальна рідина хворих на РА містить високі рівні антитіл до оральних анаеробних бактерій, включаючи *Porphyromonas gingivalis*. Оскільки цей інфекційний агент також виявляється при хворобах ротової порожнини та в осіб, що палять, у них простежується високий ризик виникнення РА.

Окрема гіпотеза обґрунтовує місце паління в розвитку РА. Паління може спровокувати заміну амінокислотних послідовностей у генних структурах білків, призводячи до специфічних імунних реакцій, пов'язаних із



Рис. 1. Схема ураження суглобів при РА

цитрулінуванням білків. Паління асоціюється з високим ризиком виникнення РА як у жінок, так і в чоловіків (незалежно від середньодобової кількості викурених цигарок), важкістю хвороби, її активністю та рентгенологічним прогресуванням.

Гормональний статус. Статеві гормони визначають переважну захворюваність на РА жінок перед чоловіками. Так, естрогени та пролактин володіють прозапальним ефектом щодо імунної відповіді, натомість, прогестерон та тестостерон — протизапальним ефектом. Ось чому в період вагітності в 3/4 пацієнток симптоматика зменшується, однак рецидивує в ранньому післяпологовому періоді, при гіперпролактинемії, крім того, захворюваність знижується в жінок, що використовують оральні контрацептиви. Одні пологи асоціюються з більшим ризиком захворюваності на РА на противагу 2 та більше успішних вагітностей.

Не менше уваги приділяється іншим тригерам, які можуть виступати як пускові агенти імунної дисрегуляції — білки теплового шоку, шлунково-кишкова мікрофлора, психологічний стресор тощо.

Патогенез РА. На сьогодні РА розглядається як імунозалежна патологія з автоімунним механізмом розвитку. Про це свідчить генетичний зв'язок з HLA, інфільтрація синовіальної оболонки імунокомпетентними клітинами, циркуляція в організмі певних автоантитіл, В-клітинний механізм позасуглобових ускладнень, ефективність імуносупресивної терапії.

Патогенез РА пов'язаний з гіперплазією, підвищеною васкуляризацією, інфільтрацією прозапальними імунними клітинами синовіальної оболонки з подальшим розвитком хронічного запалення в суглобах та позасуглобовими ураженнями (очей, шкіри, серця, легенів). Прогресуюче запалення та формування пануса призводять до руйнування суглоба та навколосуглобових структур.

Автоантигенспецифічні CD4 Т-лімфоцити є однією з основних причин початку автоімунної реакції при РА. Активовані автореактивні CD4 Т-лімфоцити стимулюють моноцити, макрофаги і синовіальні фібробласти для вироблення прозапальних цитокінів, які запускають і підтримують запальний процес у суглобах. CD4 Т-клітини також стимулюють В-лімфоцити, які генерують імуноглобуліни, пов'язані з РА (ревматоїдний фактор).

До цитокінів, що мають визначальне місце в патогенезі РА, належать: фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- α), інтерлейкіни (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8), трансформуючий фактор росту бета (ТФР- β), фактор росту фібробластів (ФРФ), тромбоцитарний фактор росту (ТрФР).

Особливості клінічного перебігу

У розвитку та перебігу РА виділяють 6 ключових періодів (за EULAR):

- A. Наявність генетичних факторів ризику для РА.
- B. Наявність факторів екологічного ризику для РА.
- C. Системна автоімунна реакція, пов'язана з РА.
- D. Симптоми без клінічного артриту.
- E. Некласифікований артрит.
- F. Ревматоїдний артрит.

Доклінічні періоди від А до С характеризують ранню, безсимптомну стадію розвитку РА, під час якої активуються судинно-клітинні патологічні механізми, з'являються доклінічні зміни (наприклад, автоантитіла). Періоди D та E представляють симптоматичні фази, що передують розвитку класифікованого РА, у перебігу яких відбувається маніфестація хвороби. Розгорнута стадія проявляється швидкою хронізацією запального автоімунного процесу з утворенням великої кількості активованих CD4 Т-лімфоцитів, автоантитіл, імунних комплексів, прозапальних цитокінів, металопротеаз, колагеназ, що інфільтрують синовіальну та інші тканини організму, зумовлюючи характерну клінічну картину. Вчасне виявлення пацієнтів із РА на дуже ранніх (<6 міс.) та ранніх стадіях розвитку (6 міс. - 1 рік) є основою успішного лікування цих хворих у так званій період «терапевтичного вікна», із найвищою ефективністю протизапальної терапії. Пізня стадія, при тривалості перебігу РА більше 2 років, проявляється різноманітними дефектами та мутаціями синовіальних клітин із формуванням фармакологічної резистентності внаслідок порушення фізіологічних регуляторних механізмів клітин-мішеней.

Маніфестує РА, як правило, непомітно, протягом кількох тижнів-місяців, часто із неспецифічних скарг (нездужання, лихоманка, лімфаденопатія, слабкість та артралгії), що передують клінічно вираженому ураженню суглобів. Стійкий симетричний біль та скутість у дрібних суглобах кистей та стоп наростає поступово.

Можливі такі варіанти дебюту з гострим початком:

- раптовий (протягом кількох днів) прогресуючий поліартрит суглобів кистей і стоп із вираженою ранішньою скутістю;
- за типом септичного/мікрокристалічного моноартриту великих суглобів;
- за типом хвороби Стілла в дорослих — оліго/моноартрит із системними проявами, у пацієнтів молодого віку;
- «паліндромний ревматизм» — множинні рецидивуючі, короткочасні та повністю оборотні атаки симетричного поліартриту дрібних суглобів кистей, рідше колінних та ліктьових;

- за типом ураження сухожилкового апарату променево-зап'ясткового суглоба (бурсит, тендосиновіт).

До варіантів дебюту РА в осіб похилого віку відносять ремітуючий серонегативний симетричний синовіт із подушкоподібним набряком (RS3PE-синдром, *remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema*), який характеризується множинним ураженням дрібних та великих суглобів, значним болем, набряком та обмеженням рухливості. Також у похилому віці РА може маніфестувати за типом ревматичної поліміалгії — скутість, міалгія, депресивні розлади.

Подальший розвиток РА характеризується появою таких симптомів та ознак:

- Стійкий симетричний поліартрит (синовіт) рук та ніг (характерна риса).
- Прогресивний характер ураження суглобів. Тяжкість РА може коливатися з часом, однак хронічний перебіг РА більш ніж у 70% хворих асоціюється із прогресивним руйнуванням та деформацією суглобів різного ступеня, а також значним зниженням функціонального статусу. Тим часом у 15-20% пацієнтів можливий м'який, із помірною активністю та повільним ураженням суглобів перебіг захворювання. Також можливі спонтанні ремісії протягом перших 3-6 міс. хвороби (<10 пацієнтів).
- Позасуглобові прояви — залучення до патологічного процесу шкіри, серця, легенів, очей.
- Труднощі у виконанні повсякденної діяльності — одяганні, стоянні, ходьби, особистій гігієні та ін.
- Конституційні симптоми — втома, нездужання, ранкова скутість, втрата ваги та субфебрилітет.

Суглобовий синдром

Обстеження пацієнта з підозрою на РА повинно включати огляд суглобів верхніх та нижніх кінцівок, шийного відділу хребта з оцінкою їх рухливості, чутливості, болючості при рухах, набрякості, деформації, обмежень при рухах, наявності ревматоїдних вузликів, інших м'язово-скелетних та поза-суглобових проявів. За частотою ураження простежується тенденція до залучення таких суглобів (за зменшенням частоти): п'ястково-фалангові, променево-зап'ясткові, проксимальні міжфалангові, колінні, плесно-фалангові, плечові, гомілковостопні, шийні, кульшові, ліктьові та скронево-нижньощелепні суглоби.

До суглобів-виключень відносять дистальні міжфалангові, перші зап'ястково-п'ясткові, перші плесно-фалангові суглоби.

При РА спостерігається набряклість, болючість, скутість, обмеження в рухах та підвищення локальної температури над ураженими суглобами. Ранкова скутість суглобів визначається як обмеження їх мобільності в ранковий час тривалістю більше години (на ранніх стадіях більше 30 хв). При залученні до патологічного процесу навколосуглобових структур інтенсивність скутості не змінюється протягом доби. Характерною ранньою ознакою РА є атрофія тильних міжкісткових м'язів кистей. Руйнування суглобів призводить до їх деформації та анкілозу з формуванням типових патологічних форм:

- характерні дефігурації суглобів кисті: ульнарна девіація пальців кисті («плавник моржа»), «лебедина шия» (перерозгинання проксимального міжфалангового суглоба), «бутоньєрка» (згинальна контрактура протрузованого проксимального міжфалангового суглоба з перерозгинанням дистального міжфалангового суглоба), «павукоподібна кисть» (неможливість розміщення долоні та пальців в одній площині на рівній поверхні);
- форми уражень суглобів нижніх кінцівок: вальгусна/варусна деформація колінних суглобів, зсув п'яткової кістки назовні внаслідок підвивиху підтаранного суглоба;
- ураження капсульно-зв'язкового апарату: симптом «висувного ящика» (внаслідок ураження хрестоподібних зв'язок), тендосиновіт (зап'ястковий тунельний синдром).

Позасуглобові прояви

Автоімунний характер хвороби зумовлює залучення до патологічного процесу майже всіх систем організму. Одним із характерних позасуглобових проявів при РА є ураження шкіри. Ревматоїдні вузлики — безболісні підшкірні утворення, які зустрічаються у 25% пацієнтів із РА, найчастіше виникають у ділянках розгиначів або в місцях механічного тиску — ліктьовий відросток, проксимальна частина ліктьової кістки, задня частина п'ятки, потилиця та сіднична горбистість. Вузлики також можуть утворюватися в підшкірних тканинах пальців рук, ніг, у сухожиллях і внутрішніх органах. Ревматоїдний фактор завжди асоціюється з ревматоїдними вузликами. Серед інших шкірних маніфестацій РА може бути васкуліт судин малого та середнього калібру у вигляді пурпури чи виразок дистальних частин пальців, який розвивається лише при серопозитивному РА та поєднується із вузликами.

Ураження серцево-судинної системи (ССС) при РА найчастіше призводить до смерті хворих. Зміни ССС проявляються у вигляді інфаркту і дисфункції міокарда, перикардиту, міокардиту, клапанних змін, порушень провідності, атеросклерозу та тромбоемболій.

Ураження органів дихання можливе у вигляді асимптомного (частіше сухого) плевриту, інтерстиціального фіброзу легенів, облітеруючого бронхіоліту з прогресуванням у пневмонію, кальцифікатів. При лікуванні інгібіторами ФНП- α високий ризик розвитку туберкульозу легенів та інших інфекцій.

Ураження органа зору характеризується розвитком увеїту, склериту, епісклериту, сухого кератокон'юнктивіту (як складова синдрому Шегрена), перфоративної склеромаляції.

Ураження нирок (медикаментозна нефропатія, пов'язана, головним чином, з побічними ефектами призначених ЛЗ) — інтерстиційний нефрит, пієлонефрит. Вторинний амілоїдоз (AA-амілоїдоз) розвивається при тривалій активності запального процесу.

Ураження шлунково-кишкового тракту поєднується як із запаленням, так і з токсичним впливом ЛЗ (зокрема, НПЗП, ГК, цитостатики), проявляється хронічним гастритом зі зниженою кислотністю та частим виразкуванням, гепатитом, амілоїдозом печінки та кишечника, медикаментозною хворобою печінки.

Порушення зі сторони ендокринної системи — дисфункція надниркових залоз, статевої функції, інсулінорезистентність, метаболічний синдром, цукровий діабет (часто асоційовані з неконтрольованим прийомом ГК; ожиріння потенціює запальний процес).

Діагностичні та класифікаційні критерії РА

Діагноз РА встановлюється лікарем-ревматологом на підставі оцінки стану пацієнта за міжнародними критеріями ACR/EULAR (2010), які враховують ознаки залучення суглобів до запального процесу, серологічні критерії, гострофазові показники та тривалість симптомів.

Лікарі загальної практики – сімейної медицини та дільничні терапевти відіграють ключову роль в організації активного виявлення РА, сприянні виконанню рекомендацій спеціалістів під час хворобомодифікуючого лікування, забезпеченні належної медичної реабілітації. Рання та своєчасна діагностика захворювання на поліклінічному етапі є важливим фактором, який сприяє поліпшенню прогнозу цієї категорії пацієнтів.

Відомо, що у хворих на РА імунопатологічний процес розвивається задовго до появи клінічних ознак, досить часто (але не завжди) ревматоїдний фактор та антитіла до цитрулінованих білків виявляють у доклінічну фазу хвороби. За даними біопсії синовіальної оболонки суглобів, ознаки хронічного синовіту проявляються вже на початку хвороби навіть у клінічно не уражених суглобах. У двох третин пацієнтів структурні зміни (ерозії) суглобів виявляють протягом перших двох років із моменту дебюту РА. До-

ведено, що рання активна базисна протизапальна терапія може ефективно запобігти прогресивному ураженню суглобів. Водночас однією з причин несприятливого прогнозу є затримка початку прийому хворобомодифікуючих препаратів внаслідок тривалого періоду між маніфестацією захворювання і зверненням пацієнта до ревматолога.

Тому важливим завданням лікарів первинної ланки медичної допомоги є уміння розпізнавати ознаки раннього РА, найбільш значущою серед яких є клінічне виявлення синовіту — симптомокомплексу, що характеризується локальною гіпертермією, набряком, болем, обмеженням рухливості, ранишньою скутістю суглобів у поєднанні з проявами системного запалення.

Критерії скринінгового обстеження лікарями первинної ланки медичної допомоги при підозрі на РА з метою встановлення необхідності направлення пацієнтів до ревматолога:

- стійкий (>6 тиж.) синовіт невизначеної етіології дрібних суглобів кистей і стоп (1 і більше);
- позитивний тест бічного стискання долоні/стопи (п'ястково-фалангових/плесно-фалангових суглобів);
- неможливість скласти долоню в кулак або зігнути пальці;
- ранкова скутість ≥ 30 хв;
- інтервал >3 міс. між виникненням симптомів і зверненням по медичну допомогу;
- наявність підшкірних вузликів;
- наявність підвищеної температури тіла довше двох тижнів;
- додатковий ризик за наявності сімейного анамнезу щодо РА чи інших системних захворювань;

Необхідно пам'ятати, що при ранньому РА усі показники аналізів крові можуть бути в нормі.

Система класифікації ACR/EULAR-2010 — це алгоритм виявлення раннього РА, призначений для пацієнтів із незрозумілим запальним артритом (синовітом) принаймні в 1 периферійному суглобі, що не пояснюється іншим захворюванням (наприклад, вовчаком, псоріатичним артритом або подагрою), із короткою тривалістю симптомів (від 6 тиж.), які отримали б користь від раннього терапевтичного втручання. На противагу їм, попередні критерії ACR1987 р. не мають достатньої чутливості і специфічності, отже не застосовуються у виявленні раннього РА. Водночас, у пацієнтів, які мають ерозивні зміни, характерні для РА, чи відповідний анамнез (тривалий перебіг хвороби, зокрема в неактивній фазі, з лікуванням чи без), який ретроспективно задовольняв би критеріям ACR/EULAR2010, застосування цього алгоритму діагностики є зайвим.

Таблиця 1. Класифікаційні критерії РА ACR/EULAR, 2010

Рахується сума балів з кожної категорії [A–D]. Встановлення діагнозу явного РА потребує 6-10 балів			
A	Залучення суглобів	Набряк і болючість під час обстеження; синовіт зазначених суглобів, окрім суглобів виключення	
	1 великий чи середній суглоб	Плечовий, ліктьовий, кульшовий, колінний, гомілковостопний	0 балів
	2-10 великих чи середніх суглобів		1 балів
	1-3 дрібних суглобів (незалежно від стану великих суглобів)	П'ястково-фалангові, проксимальні міжфалангові, II-V плесно-фалангові, міжфаланговий великого пальця руки, суглоби зап'ястка	2 балів
	4-10 дрібних суглобів (незалежно від стану великих суглобів)		3 балів
10 суглобів (включаючи 1 чи більше дрібних суглобів)	У т.ч. враховувати скронево-нижньощелепний, ключично-акроміальний, груднино-ключичний	5 балів	
B	Серологічні критерії	Результати принаймні 1 тесту (виражені в МО)	
	РФ та/або АЦЦП негативні	Величини, що не перевищують верхню межу норми (ВМН)	0 балів
	РФ та/або АЦЦП наявні в низькому титрі	Величини, які перевищують ВМН у ≤ 3 рази	2 бали
	РФ або АЦЦП наявні у високому титрі	Величини, які перевищують ВМН у >3 рази	3 бали
C	Показники гострої фази	Результати принаймні 1 тесту	
	СРБ та/або ШОЕ в нормі		0 балів
	СРБ та/або ШОЕ підвищені		1 бал
D	Тривалість симптомів синовіту	Біль, набряк, підвищена чутливість суглобів, клінічно уражених на момент оцінки пацієнта (незалежно від статусу лікування)	
	<6 тиж		0 балів
	≥ 6 тиж		1 бал
Пацієнтів із результатом <6 балів не відносять до категорії хворих на РА, але вони потребують наступної повторної оцінки як мінімум через 3 міс.			

Подальші заходи щодо оцінки перебігу захворювання включають визначення активності, стадії рентгенологічних змін, ступеня функціональних порушень. обов'язковою є перевірка можливості розвитку ускладнень та супутніх захворювань, особливо з боку серцево-судинної системи,

оскільки хронічне запалення сприяє високому серцево-судинному ризику та асоціюється з більшою частотою фатальних подій.

У 2012 р. ACR опублікував переглянуті рекомендації щодо **вимірювання активності захворювання**, які включають використання таких індексів/шкал:

- шляхом самооцінки активності пацієнтом — PAS (шкала активності пацієнта): шкала, 0-10; PAS-II: шкала, 0-10; RAPID-3 (рутинна оцінка даних індексу пацієнта за допомогою 3 заходів): шкала, 0-10;
- шляхом сумісної оцінки активності пацієнтом та лікарем — CDAI (індекс клінічної активності захворювання): шкала, 0-76;
- комбінований інструмент із залученням лабораторних показників — DAS28 (оцінка активності захворювання у 28 суглобах, використовуючи або ШОЕ, або рівень СРБ): шкала, 0-9,4; SDAI (спрощений показник активності захворювання): шкала, 0-86.

Дані шкали дозволяють визначити спільні діапазони для низької, середньої та високої активності захворювання або клінічної ремісії.

Таблиця 2. Діагностичні шкали для визначення активності РА

Шкала активності РА	Складові	Низька активність	Середня активність	Висока активність	Ремісія
PAS, PAS-II (Patiens Activity Scale, Індекс функціональної активності пацієнта)	$PAS = (A \times 3,33 + B + C) / 3, \text{ де}$ А — Індекс функціональних порушень згідно з оцінкою стану здоров'я за опитувальником HAQ; В — ВАШ болю в см, від 0 до 10, де 10 — найінтенсивніший біль; С — загальна самооцінка активності захворювання пацієнтом (ВАШ у см, від 0 до 10, де 10 — найгірше)	0,26-3,70	3,71 < 8,0	8,0 - 10,0	0 - 0,25
RAPID-3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3, Багатомірний опитувальник оцінки здоров'я)	Індекс, що об'єднує три основні суб'єктивні категорії, про які повідомляють пацієнти: функцію, біль і загальну оцінку стану. Кожна категорія оцінюється від 0 до 10, всього 30 балів	>1,0-2,0	>2,0-4,0	>4,0-10,0	0-1,0

Шкала активності РА	Складові	Низька активність	Середня активність	Висока активність	Ремісія
DAS28 (Disease Activity Score, Індекс активності захворювання з урахуванням 28 суглобів: 2 суглоби зап'ястка, 10 п'ястково-фалангових, 10 проксимальних міжфалангових, 2 ліктьові, 2 плечові та 2 колінні)	Результат розраховують за допомогою спеціального калькулятора за формулою Prevoo M.L. (1995): $DAS28 = 0,56 \times \sqrt{(КБС28)} + 0,28 \times \sqrt{(КНС28)} + 0,70 \times \ln(ШОЕ) + 0,014 \text{ ЗОАП}$, який враховує: КНС — кількість набряклих суглобів КБС — кількість болючих суглобів ШОЕ або СРБ ЗОАП — загальна оцінка активності захворювання пацієнтом (за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) у мм, де 0 — найкращий можливий стан здоров'я та 100 — найгірший стан)	2,6 <3,2	3,2-5,1	>5,1	<2,6
SDAI (Simplified Disease Activity Index, Спрощений індекс активності захворювання)	Враховує ті ж суглоби, що DAS28; величина SDAI = КБС + КНС + ЗОАП (за ВАШ в см, від 0 до 10 см) + ЗОАП (загальна оцінка активності захворювання лікарем, за ВАШ в см, від 0 до 10 см) + рівень СРБ (0,1-10 мг/дл)	>3,3-11,0	>11,0-26	>26	≤3,3
CDAI (Clinical Disease Activity Index, Клінічний індекс активності захворювання)	Ідентичний індексу SDAI, але без додавання СРБ	2,8-10,0	11,0-22,0	≥23,0	≤2,8
Критерії ремісії при оцінці ефективності лікування за рекомендаціями ACR/ EULAR, 2011: - КНС ≤1 - КБС ≤1 - рівень СРБ ≤1 мг/дл - ЗОАП ≤1 (за ВАШ у см, 0-10) - SDAI ≤3,3					

При оцінці **ступеня прогресування хвороби**, беруться до уваги як клінічні, так і рентгенологічні зміни. За Steinbrocker виділяють 4 стадії:

I (ранній РА) — при рентгенографічному дослідженні жодних змін, зокрема навколосуглобового остеопорозу, не виявляється.

II (помірне прогресування) — рентгенографічне підтвердження навколосуглобового остеопорозу з можливим руйнуванням субхондральної кістки, незначним руйнуванням хряща; рухливість суглобів може бути обмежена, без деформацій; відзначається локальна атрофія м'язів; ураження м'яких тканин (наприклад, вузлики та теносиновіт).

III (тяжке прогресування) — рентгенографічне підтвердження руйнування хрящів та кісток одночасно з навколосуглобовим остеопорозом; деформації суглобів без фіброзного чи кісткового анкілозу; поширена атрофія м'язів; ураження м'яких тканин (наприклад, вузлики та теносиновіт).

IV (термінальна) — фіброзний чи кістковий анкілоз, прогресування ознак попередньої стадії.

Таблиця 3. Оцінка порушень мобільності та функціонального стану при РА

Клас	Рівень мобільності
I	Здатність без труднощів виконувати будь-яку повсякденну діяльність
II	Здатність виконувати звичні дії з догляду за собою, незважаючи на труднощі, спричинені обмеженням мобільності одного або кількох суглобів
III	Здатність виконувати лише незначну частину повсякденної діяльності чи обмежена можливість самообслуговування або повне їх порушення
IV	Значного ступеня або повна знерухомленість у ліжку або на візку; здатність до самообслуговування частково порушена або відсутня

Також рекомендується оцінювати функціональну здатність та стан здоров'я пацієнтів за анкетною оцінкою стану здоров'я Health Assessment Questionnaire (HAQ), яка включає 8 категорій та 20 запитань, кожне оцінюється від 0 до 3 балів (0 — легко, 1 — незначні труднощі, 2 — важко, 3 — не можу виконати). Значення HAQ — це середнє значення з найгірших по кожній категорії. Показники HAQ від 0 до 1,0 представляють «мінімальні» порушення, від 1,1 до 2,0 — «помірні», від 2,1 до 3,0 — «виражені» порушення життєдіяльності (див. Додаток 1). Якість життя хворих на РА визначається за допомогою стенфордського опитувальника здоров'я (SF-36) чи інших валідованих інструментів.

Ускладнення

РА — це системне захворювання, в основі якого лежить хронічне аутоімунне запалення, що сприяє залученню до патологічного процесу усіх

частин організму. Висока активність та неконтрольований перебіг РА частіше призводять до ускладнень захворювання і виступають головними факторами, що скорочують виживання даної категорії хворих.

- Розвиток РА характеризується прогресивним перебігом, при якому відбувається неминуча руйнація та деформація суглобів, що обмежує нормальну життєдіяльність пацієнта у вигляді неможливості самообслуговування та професійної діяльності, створює психологічний дискомфорт та значно погіршує якість життя.
- Інвалідність при РА часто асоціюється з розвитком тривожно-депресивних станів різного ступеня тяжкості, що потребує додаткового залучення психотерапевтичних заходів.
- Гематологічні ускладнення найперше проявляються розвитком анемії. Анемія хронічного захворювання корелює з активністю РА та позитивно реагує на протизапальну терапію. Водночас, анемія може бути пов'язана з побічними ефектами НПЗП (постгеморагічна, залізодефіцитна) та з терапією імуносупресантами (фолієводефіцитна).
- Серцево-судинні ускладнення — наявність факторів високого серцево-судинного ризику (дисліпідемія, інсулінорезистентність, гіперглікемія, ожиріння) збільшують ризик артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця, які виступають головною причиною смерті цієї категорії хворих.
- Інфекційні ускладнення головним чином асоційовані з прийомом імунодепресивних препаратів. Тому обов'язковою умовою перед початком базисної терапії є скринінг на туберкульоз та вірусні гепатити, вчасна профілактика контрольованих інфекцій, зокрема шляхом вакцинації.
- Ускладнення з боку ШКТ — шлунково-кишкові розлади, зокрема як побічні прояви протизапальної терапії.
- Остеопороз — висока частота виявлення частіше серед жінок у постменопаузі та чоловіків старше 60 років.
- Ускладнення з боку легенів — повідомляється про високий ризик пневмонії та фіброзу легенів.
- Синдром Шегрена та його частий прояв у вигляді сухого кератокон'юнктивіту; рідше збільшення слинних залоз.
- Повідомляється про підвищення ризику розвитку лімфом та інших онкологічних захворювань.

Лабораторна діагностика.

Виділяють наступні потенційно корисні лабораторні дослідження при підозрі на РА:

- маркери запалення — рівні ШОЕ та СРБ корелюють з активністю захворювання;
- гематологічні параметри — анемія різного походження (хронічного запалення, постгеморагічна, дефіцитна); тромбоцитоз пов'язаний з активністю, зрідка лейкопенія, поява тромбоцитопенії та лейкопенії може свідчити про токсичний вплив терапії або розвиток синдрому Фелті;
- імунологічні параметри — ревматоїдний фактор (РФ), антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (АЦЦП), антитіла до цитрулінованого віментину (АМЦВ).

РФ визначається приблизно в 60-80% пацієнтів із РА, але менше ніж у 40% пацієнтів із раннім РА, не є специфічним, також присутній при інших системних та аутоімунних захворюваннях, інфекціях, а також у 1-5% здорових людей. Високі титри РФ зазвичай асоційовані з важким перебігом, швидким рентгенографічним прогресуванням кісткових ерозій та розвитком позасуглобових проявів. Значення РФ не відображають ефективність терапії, можуть залишатися високими навіть у пацієнтів із індукованою ремісією.

Визначення антитіл до ЦЦП є важливим діагностичним критерієм РА. Залежно від імунологічного статусу пацієнта РА класифікують як серопозитивний (РФ-позитивний чи АЦЦП-позитивний) або серонегативний (РФ-негативний чи АЦЦП-негативний), що є важливим критерієм прогнозування ризиків, які пов'язані з перебігом захворювання.

Так, виявлення АЦЦП має більшу чутливість та специфічність щодо діагностики РА на ранніх стадіях, на відміну від РФ. Наявність антитіл до ЦЦП вказує на гірший прогноз, пов'язаний зі швидким прогресуванням ерозивних уражень.

Чутливість АМЦВ є порівняно вищою за АЦЦП при діагностиці раннього РА. Майже в половини РФ-негативних пацієнтів виявляють АМЦВ. Комбінація АМЦВ із РФ збільшує чутливість майже до 100%.

Рівень АМЦВ та АЦЦП корелює з активністю захворювання.

Інструментальна візуалізаційна діагностика

- Рентгенографія (РГ) є основою візуалізації РА, оскільки вона відносно дешева та доступна, що дозволяє широко використовувати її для оцінки прогресування захворювання при послідовному порівнянні знімків. Основним недоліком цього методу є відсутність специфічних рентгенологічних ознак (ерозій) на ранніх етапах захворювання. Ерозії — це порушення цілісності кортикального шару кістки, виявлені при РГ рук і стоп у ≥ 3 окремих суглобів (проксимальних міжфалангових, середньофалангових, променево-зап'ясткових (рахується як 1 суглоб) та плесно-фалангових суглобів).

- Магнітно-резонансна томографія (МРТ) забезпечує більш точну оцінку та попереднє виявлення уражень порівняно з рентгенографією. За допомогою МРТ видається можливим раннє прогнозування РА через візуалізацію синовіту, суглобових ерозій, а також безпосередньо набряку кісткового мозку, як предиктора прогресування РА. МРТ показана для оцінки порушень у шийному відділі хребта.
- Комп'ютерна томографія (КТ) дозволяє виявити деструктивні зміни в суглобах, особливо на ранніх етапах розвитку уражень, коли при збереженні кіркового шару або з незначним його перериванням візуалізуються субхондральні кісти (МРТ не інформативна в цьому плані); використовується для оцінки змін у шийному відділі хребта.
- Діагностична цінність УЗД полягає у виявленні синовіту та рідини як у дрібних, так і великих суглобах; сонограми високої роздільної здатності дозволяють раніше, ніж РГ, візуалізувати сухожильні оболонки та втрату їх волокнистої архітектури, зміни та ступінь васкуляризації синовіальної оболонки, виявити ерозії. УЗД при РА використовується з метою поліпшення існуючого стандарту традиційної рентгенографії, служить інструментом ранньої діагностики і може допомогти в оцінці причини синовіту. Повідомляється, що використання НПЗП може маскувати ультразвукову шкалу сірого і енергетичний доплерівський сигнал при оцінці синовіту при РА, що призводить до зниження якості методу.

Дослідження синовіальної рідини

Пункція суглобів показана при постановці остаточного діагнозу РА або при виключенні співіснуючої інфекції чи кристалічного артриту в гостро набряклому суглобі. Моноартикулярний артрит, що виникає на новому етапі, або незвична картина запалення суглоба в пацієнта з РА повинні сприяти уважному розгляду спільної аспірації та аналізу синовіальної рідини. У пацієнтів із РА синовіальна рідина запального характеру (кількість лейкоцитів >2000/мкл, з переважанням нейтрофілів (60–80%); макрофаги, моноцити або синовіоцити, які фагоцитували імунні комплекси.

Диференційний діагноз

Ревматична лихоманка характеризується міграційним характером артриту в поєднанні з кардитом і еритемою на фоні підвищених титрів антистрептолізину О. Відзначається гарна терапевтична ефективність нестероїдних протизапальних засобів.

При системному червоному вовчаку суглобовий синдром може мати різноманітний характер проявів, тому необхідно звертати увагу на наявність таких характерних для СЧВ проявів: висип на обличчі у формі метелика, дискоїдна

еритема, фоточутливість, алопеція, високі титри антиядерних антитіл, ураження нирок та ЦНС.

При остеоартриті уражаються переважно суглоби, які є виключенням для РА — дистальні міжфалангові, перші зап'ястково-п'ясткові, перші плесно-фалангові; водночас променево-зап'ясткові, зап'ястково-п'ясткові, плесно-фалангові та проксимальні міжфалангові практично не залучаються в патологічний процес. На відміну від РА ознаки синовіту помірної інтенсивності, біль та скутість у суглобах полегшуються в спокої.

Для подагричного артриту відмінною ознакою є типовий перебіг з періодичними гострими нападами артриту, частіше одного суглоба, та формуванням тофусів (накопичення кристалів уратів).

Розвиток септичного артриту проявляється, як правило, у вигляді моноартриту, характеризується симптомами загальної інтоксикації, із виявленням збудника в синовіальній рідині. Водночас, при РА підвищується ризик розвитку інфекційного артриту, що може бути пов'язано з пункцією, ортопедичною операцією, імуносупресивною терапією (подвоєння ризику при застосуванні інгібіторів ФНП- α) тощо.

Хронічна хвороба Лайма (кліщовий бореліоз) найчастіше помірної важкості моно-, іноді олігоартрит великих суглобів (колінний, гомілково-стопний, ліктьовий), з періодичним загостреннями. В анамнезі може бути мігруюча еритема; підтверджується позитивними серологічними тестами (IgM та Вестерн-блот).

Ревматична поліміалгія періодично викликає поліартрит у пацієнтів старше 50 років, однак домінує проксимальний біль та скутість м'язів при негативному імунологічному тестуванні на РА.

Паранеопластичні синдроми при карциномах легенів, шлунково-кишкового тракту та яєчників також можуть клінічно проявлятися поліартритом.

Фіброміалгія може співіснувати з РА, впливаючи на його перебіг. Характеризується хронічним генералізованим м'язово-суглобовим болем та болючістю в типових точках.

Серед клінічних проявів мієлодиспластичних синдромів можуть бути поліарталгії летючого характеру.

Перебіг псоріатичного артриту може нагадувати РА — біль, набряк, гіпертермія, виражена ранкова скутість периферійних суглобів за типом оліго-або поліартриту, навіть деформації пальців за типом «бутоньєрки» та «шиї лебедя». Однак для ПсА характерним є розвиток дактиліту, коли запальний процес суглобів кисті розвивається переважно за осьовим типом, охоплюючи усі суглоби і сухожилля пальця. Також часто виявляється ентезит ахілового сухожилля. Характерно, що у >2/3 хворих поява типового псоріатичного висипу випереджає появу суглобових змін.

Діагностична тактика

Провести фізикальне обстеження з оцінкою суглобового статусу.

Провести анкетування з визначенням критеріїв активності та порушеної функціональної активності і якості життя (ВАШ болю, загальної оцінки здоров'я та активності пацієнтом та лікарем, індексу HAQ, DAS28, SDAI, CDAI тощо).

Провести наступні лабораторні та інструментальні обстеження:

- обов'язкові — ШОЕ і СРБ, РФ, АЦЦП, рентгенографія кистей, стоп та інших уражених суглобів, загальний аналіз крові з лейкограмою, протеїнограма плазми, ліпідний профіль, активність АЛТ і АСТ у сироватці, концентрація сечової кислоти, креатиніну, загальний аналіз сечі, маркери вірусних гепатитів та рентгенографія ОГК (перед призначенням базисної терапії), денситометрія кісток, ЕКГ, ЕхоКГ;
- бажані УЗД, МРТ, аналіз синовіальної рідини (якщо в суглобі зберігається екссудат, з метою виключення іншого захворювання суглобів).

Повний діагноз включає:

- 1) діагноз за МКХ;
- 2) клінічну стадію (дуже рання, рання, розгорнута, пізня);
- 3) ступінь активності захворювання (ремісія, низька, помірна, висока);
- 4) наявність/відсутність ерозій (ерозивний чи неерозивний);
- 5) наявність позасуглобових проявів;
- 6) рентгенологічну стадію захворювання — I-IV класи за Steinbrocker;
- 7) імунологічну характеристику (серопозитивний/серонегативний за РФ чи АЦЦП);
- 8) ступінь мобільності (функціональний клас I-IV);
- 9) ускладнення;
- 10) наявність супутньої патології.

Приклад формулювання клінічного діагнозу

Ревматоїдний артрит (поліартрит), активна фаза, II ст. активності, серонегативний варіант, повільно прогресуючий перебіг, рентгенологічно — II ст., ПФС — 1 ст.

Ревматоїдний артрит, поліартрит, активна фаза, II ступінь активності, серопозитивний варіант (за РФ та АЦЦП), швидкопрогресуючий перебіг із системними ураженнями серця (міокардит НК IIa), нирок (нефрит ХНН 0), рентгенологічно — III ст., ПФС — 3 ст.

Лікування РА

Незважаючи на широке впровадження в клінічну практику високо-ефективних біологічних препаратів, РА залишається досить стійким до лікування. Після встановлення діагнозу основними цілями лікування є контроль активності захворювання та уповільнення швидкості ураження суглобів, поряд із мінімізацією болю, скутості, запалення та ускладнень. Сучасні протиревматичні лікарські засоби невиліковують хворобу, однак контрольоване лікування РА сприяє покращанню наслідків РА та збереженню якості життя пацієнтів.

Оптимальна стратегія лікування пацієнтів із РА полягає в розробці і реалізації комплексної терапевтичної програми, що включає як медикаментозні, так і немедикаментозні заходи. Важливою є спільна участь пацієнта, його сім'ї та сімейного лікаря в дотриманні використовуваних методів лікування, підвищенні морального духу, покращанні психічного стану, що позитивно відзначається на ефективності терапії.

Серед немедикаментозних заходів варто застосовувати допоміжні засоби та персональні пристрої, фізіотерапевтичні заходи, комплекс фізичних вправ, лікувальний масаж, психотерапію, трудотерапію, дотримуватись дієти та за необхідності консультуватися з суміжними спеціалістами.

Важливо впроваджувати допоміжні засоби (ортези статичні або динамічні) та персональні пристрої для полегшення ходіння (тростина, милиці, ходунки-рамки, інвалідна коляска), перевдягання (крючки для застібання ґудзиків, для застібки-«блискавка», подовжений ріжок для взуття тощо), годування (подовжені ручки та особливої форми столові прибори), прийняття гігієнічних процедур (підвищене сидіння для унітазу, сидіння для прийняття ванни, поручні щоб залазити/вилазити з ванної тощо), приготуванні їжі (захват для зняття кришок відкритих банок) та ін. Ці засоби сприяють покращенню функціонального статусу, збереженню можливості до самообслуговування, зменшенню напруги в суглобах, збереженню енергії та полегшенню болю. Цікавою та перспективною здається індивідуалізована домашня програма вправ для тренування рівноваги та стабільності ходи, особливо при супутньому остеопорозі, для попередження падіння та зменшенні ризику переломів.

Сучасна медикаментозна терапія РА включає застосування таких груп препаратів:

- хворобомодифікуючі протиревматичні препарати (ХМАРП) — небіологічні (синтетичні) та біологічні препарати;
- нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП);
- глюкокортикоїди (ГК);
- інші анальгетики.

Відповідно до рекомендацій Американського коледжу ревматологів (2015) та Європейської протиревматичної ліги (2016) сучасна стратегія лікування полягає в призначенні хворобомодифікуючої терапії одразу при встановленні діагнозу, у перші 3 міс. від дебюту клінічної симптоматики, з метою досягнення швидкої ремісії чи низької активності хвороби. Моніторинг динаміки показників активності РА необхідно проводити кожні 3 міс., а за відсутності поліпшення протягом 6 міс. рекомендується скоректувати терапію.

Важливим зауваженням щодо початку фармакологічного лікування біологічними або небіологічними ХМАРП є необхідність вакцинації проти пневмококової інфекції (синфлорикс, превенар), гепатиту (енджерикс, еувакс), грипу (ваксигрип), а також проти вірусу папіломи людини (церварикс) і вірусу простого герпесу (зоставакс, шингрикс) (ACR, 2012). Перед початком застосування цих препаратів рекомендується ретельний пошук латентного туберкульозу та гепатитів та направлення до спеціалістів при їх виявленні. Лікування РА слід починати з синтетичних хворобомодифікуючих базисних протизапальних засобів, які є основними компонентами медикamentозного лікування РА, впливають на перебіг та наслідки захворювання.

До синтетичних (небіологічних) ХМАРП відносять:

- Гідроксихлорохін (ГХл).
- Азатиоприн (АЗА).
- Сульфасалазин (ССЗ).
- Метотрексат (МТ).
- Лефлуномід (ЛЕФ).
- Циклоспорин (ЦС).
- Солі золота.
- D-пеніциламін.

Раннє (тривалістю менше 1-2 років) невідкладне базисне лікування порівняно з відкладеним достовірно зменшує кількість набряклих та болючих суглобів, больовий індекс, функціональні порушення та індекс непрацездатності, а також лабораторні запальні відхилення та ступінь рентгенологічного пошкодження.

Метотрексат є високоефективним синтетичним хворобомодифікуючим засобом першої лінії. Його ефективність продемонстрована як в монотерапії, так і в здатності посилювати ефективність біологічних хворобомодифікуючих засобів при комбінованому лікуванні. Проте за ефективністю він не поступається іншим хворобомодифікуючим засобам, зокрема монотерапії інгібітором ФНП- α . Визначено оптимальну доказову стратегію дозування МТ у початковій пероральній дозі 15 мг/тиж., зі збільшенням на 5 мг/тиж. для досягнення цільових доз 25-30 мг/тиж. або максимально переносимих доз. Для пацієнтів, які мають неадекватну реакцію на пероральну тера-

пю, або важкий перебіг РА, пропонується перехід від перорального до ін'єкційного (підшкірного) прийому МТ.

Експерти рекомендують вводити метотрексат до першої частини стратегічної схеми лікування у хворих на активний РА. У разі протипоказань до призначення метотрексату (або його непереносимості) такі ХМАРП, як лефлуномід, сульфасалазин і солі золота для парентерального застосування, повинні обговорюватися як перша лінія лікування.

Мета-аналіз літературних даних, покладений в основу сучасних рекомендацій ACR (2015), демонструє, що з точки зору доказової медицини з числа синтетичних ХМАРП лише метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин і солі золота для парентерального застосування мають при РА достатню ефективність відносно клініко-лабораторних проявів активності хвороби та структурних пошкоджень суглобів.

Визнання ФНП- α та інтерлейкіну (ІЛ)-1 як центральних прозапальних цитокінів, призвело до вироблення біологічних препаратів, що блокують ці цитокіни або їх дії. До них відносять різні моноклональні антитіла до клітинних рецепторів (наприклад, CD4), цитокінів (наприклад, ФНП- α), мембранних антигенів лімфоцитів; використання протизапальних цитокінів (ФНП- β , ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13), рекомбінантних антагоністів цитокінових рецепторів, розчинних цитокінових рецепторів та автоантигенних пептидів.

На сьогодні в лікуванні РА використовують такі **групи біологічних препаратів**:

- моноклональні антитіла до ФНП- α — інфліксимаб, адалімумаб, етанерцепт, голіумаб, сертолізумаб;
 - рекомбінантний розчинний антагоніст ІЛ-1 — анакінра;
 - моноклональні антитіла до ІЛ-6 — тоцилізумаб, сарилумаб;
 - анти-В-клітинний агент, впливає на CD20 — ритуксимаб;
 - модулятор Т-клітинної костимуляції, блокатор CD80, CD86 — абатацепт;
 - інгібітор Янус-кінази — тофацитиніб, барицитиніб, упадацитиніб.
- Застосування біологічних інгібіторів ФНП- α та ІЛ-1 дозволяє знизити активність імунопатологічного процесу та досягти клінічного ефекту, покращити якість життя та уповільнити рентгенологічне прогресування суглобів навіть у тих пацієнтів, що були резистентними до попередньої терапії базисними препаратами.

Однак експерти зауважують, що біопрепарати не повинні застосовуватись як перша лінія терапії, а лише при неефективності попередньої терапії синтетичними ХМАРП, та в їх комбінації. В останніх рекомендаціях EULAR (2016) наголошується, що всі біологічні препарати однаково ефективні в пацієнтів із недостатньою клінічною відповіддю на метотрексат.

Комбінована терапія ХМАРП

Водночас зазначається, що серед пацієнтів, які застосовують ХМАРП або як монотерапію, або в комбінованій терапії, часткового зниження активності захворювання чи індукції ремісії досягають 30-70%. Наразі неможливо передбачити, які пацієнти не матимуть відповіді на лікування. Тому в клінічній практиці для тих пацієнтів, ефективність терапії яких є недостатньою, рекомендується збільшення дози ліків або перехід на інший ХМАРП, або розпочати комбіновану терапію.

Більшість успішних комбінацій без несподіваних додаткових ризиків включають МТ (наприклад, МТ + СС3 + ГХл; МТ + лефлуномід або МТ + біологічний ХМАРП).

МТ у поєднанні з інфліксимабом або ритуксимабом дає кращу відповідь, ніж монотерапія. МТ у поєднанні з етанерцептом забезпечує більш високу швидкість значущої клінічної відповіді. Поєднання МТ із циклоспорином також є клінічно ефективнішим. Потрійна терапія МТ, СС та ХХл є ефективнішою за МТ або СС плюс ХХл. Повідомляється, що токсичність цих комбінацій рідко є більшою за таку, що виникає при монотерапії, однак у комбінації МТ + лефлуномід спостерігається підвищений ризик токсичного ураження печінки та кісткового мозку.

При застосуванні з відповідним клінічним та лабораторним контролем комбінована терапія вищезазначеними препаратами зазвичай добре переноситься. Побічні явища зазвичай рідше виникають після перших 2-3 міс. терапії. Більшість побічних явищ є оборотними після припинення прийому препаратів або зменшення дози.

Найважливіші та найпоширеніші побічні явища стосуються токсичності печінки та кісткового мозку (МТ, СС, лефлуномід, азатіоприн, сполуки золота та D-пеніциламіну), ниркової токсичності (циклоспорин, парентеральні солі золота та D-пеніциламіну), пневмоніту (МТ), алергічних шкірних реакцій (сполуки золота та СС), автоімунні реакції (D-пеніциламін, СС) та інфекцій (азатіоприн та циклоспорин). Антималарійні засоби можуть викликати токсичність очей (хлорохінова та гідроксихлорохінова ретинопатія).

Побічні ефекти, пов'язані з біологічними агентами, включають вироблення антитіл проти цих сполук, появу антинуклеарних антитіл, інфекції (включаючи туберкульоз). Рідко трапляються демієлінізуючі розлади та пригнічення кісткового мозку. Показано, що імуногенність, наприклад вироблення антитіл, виявляється при прийомі адалімумабу та інфліксимабу, що потенційно призводить до зниження ефективності цих лікарських засобів. Одночасне використання МТ може зменшити частоту появи антитіл до інгібіторів ФНП- α .

Протипоказаннями до застосування інгібіторів ФНП-а є гострі та хронічні інфекції, демієлінізуючі розлади, серцева недостатність III або IV класу та нещодавно перенесені злоякісні захворювання.

ХМАРП є обов'язковою умовою успішного лікування РА. Ці препарати ефективно затримують прогресування захворювання і, отже, руйнування суглобів із подальшою втратою функції. Успішна терапія ХМАРП може усунути потребу в інших протизапальних або знеболюючих препаратах; однак, до набуття повного лікувального ефекту ХМАРП як симптоматична терапія для зменшення болю та набряку можуть знадобитися протизапальні або знеболюючі препарати.

Помірна активність хвороби при недостатній ефективності інших методів лікування потребує призначення **глюкокортикоїдів** в малих підтримуючих дозах (<10 мг/д) у комбінації з іншими медикаментами. При високому ступені активності запального процесу використовують ГК у вигляді курсового лікування, причому у випадках системних проявів РА — у вигляді пульс-терапії. Оскільки при тривалому прийомі ГК зростає ризик побічних ефектів, зокрема розвиток серцевої недостатності, його використання повинно відповідати клінічній ситуації, призначатись на короткий термін. Існують докази, що застосування преднізолону із модифікованим вивільненням перед сном достовірно зменшує клінічні прояви синовіту та добре переноситься.

НПЗП є лікувальними засобами першої лінії симптоматичної терапії, дія яких направлена насамперед на купірування гострих проявів хвороби, а також на забезпечення стійкої клініко-лабораторної ремісії.

Виражена протизапальна дія НПЗП обумовлена впливом на метаболізм арахідонової кислоти шляхом пригнічення активності таргетного ферменту циклооксигенази (ЦОГ). Оскільки протизапальна активність НПЗП обумовлена пригніченням ізоформи ЦОГ-2, залежно від характеру його блокування НПЗП поділяють на селективні та неселективні інгібітори ЦОГ-2, які головним чином відрізняються за спектром побічних ефектів.

Неселективні НПЗП пригнічують насамперед активність ЦОГ-1, чим сприяють виникненню ускладнень з боку ШКТ (гастропатія, гепатотоксичність), сечовидільної (нефропатія) та нервової системи (енцефалопатія).

Водночас селективні та високоселективні інгібітори ЦОГ-2 підвищують ризик розвитку фатальних серцево-судинних подій та інших ускладнень залежно від дози. Тому, у разі призначення їх хворим необхідно індивідуально вирішувати питання кардіоваскулярної безпеки. НПЗП, які найчастіше використовують у клінічній практиці, включають ібупрофен, напроксен, кетопрофен, піроксикам та диклофенак.

Позбавлення від суглобового болю залишається першочерговою задачею для лікаря та пацієнта з РА. Враховуючи тісну взаємодію клініко-лабораторних та соматичних проявів хвороби з вираженістю депресивних розладів та інсомнії, науковцями розглядається питання можливої психофармакології в цих хворих. Нормалізація психологічного стану та сну є одним з основних завдань лікування РА і має надзвичайно важливе значення для забезпечення ефективності лікувальних заходів у цілому.

У цьому аспекті науковцями обговорюється використання антидепресантів як допоміжних засобів для зменшення болю та нормалізації психоемоційної сфери. Протибольовий ефект антидепресантів пов'язаний із посиленням активності норадренергічних і, меншою мірою, серотонінергічних систем, які гальмують проведення больових імпульсів по ноцицептивних шляхах у ЦНС. Інгібітори зворотного захоплення моноамінів підвищують концентрацію медіаторів у синапсах та активують антиноцицептивну систему, виявляють пряму стимулюючу дію на серотонінові рецептори підтипу 5-HT_{2C} та інгібують мускаринові холінорецептори. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗС) порівняно з іншими антидепресантами мають більш безпечний і сприятливий профіль переносимості.

Додатковим засобом для корекції системної запальної відповіді при РА є використання природніх біоактивних молекул. Біофлавоноїди, серед інших, мають широку доказову доклінічну та клінічну базу застосування в низці патологічних станів, у ревматології зокрема.

Повідомляється, що кверцетин зменшує біль та запалення, асоційоване з артритом, шляхом пригнічення оксидантного стресу, продукції цитокінів, ЦОГ-2, та деградації протеогліканів, а також сприяє активації сигнального шляху (Nrf2/НО-1), що включає механізми захисту від оксидантного стресу. Крім того, додавання кверцетину до терапії РА метотрексатом, посилювало загальну ефективність лікування та сприяло зниженню токсичності останнього. Важливо звернути увагу на використання фіксованих комбінацій кверцетину та НПЗП, з метою зменшення хондротоксичного впливу на хрящ.

Клінічні дослідження кверцетину серед хворих на РА підтвердили його протизапальні, протиатеросклеротичні, антиоксидантні, цито- та генпротективні властивості, що дозволяє використовувати його в якості ад'ювантної терапії.

Рекомендації щодо лікування РА з використанням небіологічних та біологічних ХМАРП

Ключові рекомендації EULAR2016:

- Пацієнтів з активним захворюванням слід контролювати кожні 3 міс., а лікування слід коригувати, якщо покращання не спостерігається через 6 міс.

- Метотрексат рекомендується як терапія першої лінії; сульфасалазин або лефлуномід можуть бути замінені, якщо є протипоказання до МТ.
- Інгібітори ФНП- α вже не є єдиними біологічними препаратами, рекомендованими пацієнтам із недостатньою реакцією на МТ; усі біологічні препарати вважаються аналогічно ефективними.
- Біологічні препарати слід поєднувати з хворобомодифікуючими антиревматичними препаратами (ХМАРП).

Рекомендації ACR2015. Головною метою лікування усіх пацієнтів із раннім або встановленим захворюванням, які отримують ХМАРП або біологічний засіб, є досягнення низької активності або ремісії захворювання.

- Ранній РА (<6 міс.):
 - застосовується монотерапія ХМАРП у пацієнтів із низькою та високою активністю захворювання;
 - якщо активність захворювання залишається помірною/високою, незважаючи на монотерапію ХМАРП, використовуються комбіновані ХМАРП або інгібітор ФНП- α , або інший біологічний препарат із групи не-інгібіторів ФНП- α .
- Тривалість РА ≥ 6 міс.:
 - якщо активність захворювання залишається помірною або високою, незважаючи на монотерапію ХМАРП, рекомендується одне з наступних:
 - комбінована терапія ХМАРП;
 - додати біологічний засіб (інгібітор ФНП- α);
 - додати біологічний засіб (із групи не-інгібіторів ФНП- α);
 - тофацитиніб;
 - якщо активність захворювання залишається помірною або високою, незважаючи на використання одного біологічного препарату інгібітора ФНП- α :
 - перейти на інший біологічний препарат (не-інгібітор ФНП- α), у комбінації з МТ або без нього;
 - за неефективності перейти на тофацитиніб;
 - якщо активність захворювання залишається помірною або високою, незважаючи на використання одного біологічного препарату інгібітора ФНП- α та одного не-інгібітора ФНП- α :
 - перейти на інший біологічний препарат (не-інгібітор ФНП- α), у комбінації з МТ або без нього;
 - за неефективності перейти на тофацитиніб.

Хірургічне лікування в пацієнтів із РА дозволяє досягти полегшення болю, корекції сформованої деформації та покращання функціональної

активності. Для досягнення цих цілей доступна низка хірургічних процедур, таких, як синовіектомія, реконструкційні або корекційні операції, артродез, алопластика.

Моніторинг. Подальший супровід пацієнта в досягненні ремісії РА надається лікарю загальної практики – сімейної медицини чи дільничному терапевту, який забезпечує регулярні візити до клініки для моніторингу виконання пацієнтом лікарських рекомендацій, визначає ефективність лікування, призначає симптоматичне лікування. Оцінка активності захворювання виконується за міжнародними критеріями, які включають комбіновані індекси, а для встановлення ремісії — критерії ACR/EULAR.

Моніторинг побічних ефектів призначених лікарських засобів відбувається щомісячно в період індукції ремісії та раз на три місяці при досягненні мінімальної активності хвороби чи ремісії РА. Водночас необхідно вчасно виявляти симптоми можливих ускладнень та розвитку супутніх захворювань. Оцінка індивідуального серцево-судинного ризику повинна проводитись щоп'ять років або частіше залежно від супутньої патології та проведеного лікування: контроль ліпідограми, глікемії, артеріального тиску в домашніх умовах та під час контрольних оглядів у лікаря, припинення паління. При оцінці за шкалою SCORE отриманий результат помножити на 1,5.

Література

1. Попов О.С., Шебеко С.К., Шевченко О.І., Шаламай А.С. Експериментальне дослідження протизапальних властивостей препарату «Диклокор». Клінічна фармація. 2015;4:35-39.
2. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, Saag KG, O'Dell JR, Kazi S. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 May; 64(5):640-7. doi: 10.1002/acr.21649. Review. PubMed[citation] PMID: 22473918, PMCID: PMC4028066.
3. Anti-citrullinated protein antibodies and high levels of rheumatoid factor are associated with systemic bone loss in patients with early untreated rheumatoid arthritis. Bugatti S, Bogliolo L, Vitolo B, Manzo A, Montecucco C, Caporali R. *Arthritis Research & Therapy*. 2016 Oct 6; 18: 226PMCID [article] PMCID: PMC5052789, PMID: 27716332, DOI: 10.1186/s13075-016-1116-9.
4. Association between rheumatoid arthritis disease activity, progression of functional limitation and long-term risk of orthopaedic surgery: combined analysis of two prospective cohorts supports EULAR treat to target DAS thresholds. Nikiphorou E, Norton S, Young A, Carpenter L, Dixey J, Walsh DA, Kiely P. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016 Mar 15; 75(12): 2080-2086PMCID [article] PMCID: PMC5136699, PMID: 26979104, DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208669.
5. Association of HLA-DRB1 Haplotypes With Rheumatoid Arthritis Severity, Mortality, and Treatment Response. Viatte S, Plant D, Han B, Fu B, Yarwood A, Thomson W, Symmons DP, Worthington J, Young A, Hyrich KL, Morgan AW, Wilson AG, Isaacs JD, Raychaudhuri S, Barton A. *JAMA*. 2015 Apr 28; 313(16): 1645-1656PMCID [article] PMCID: PMC4928097, PMID: 25919528, DOI: 10.1001/jama.2015.3435.
6. Associations of smoking and age with inflammatory joint signs among first-degree relatives without rheumatoid arthritis: Results from the Studies of the Etiology of RA. Sparks JA,

- Chang SC, Deane KD, Gan RW, Demoruelle MK, Feser ML, Moss L, Buckner JH, Keating RM, Costenbader KH, Gregersen PK, Weisman MH, Mikuls TR, O'Dell JR, Holers VM, Norris JM, Karlson EW. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.). 2016 Aug; 68(8): 1828-1838PMC [article] PMID: PMC5103164, PMID: 26866831, DOI: 10.1002/art.39630.
7. Autoantibodies to Posttranslational Modifications in Rheumatoid Arthritis. Burska AN, Hunt L, Boissinot M, Strollo R, Ryan BJ, Vital E, Nissim A, Winyard PG, Emery P, Ponchel F. *Mediators of Inflammation*. 2014 Mar 23; 2014: 492873 PMC [article] PMID: PMC3981057, PMID: 24782594, DOI: 10.1155/2014/492873.
 8. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis. Singh JA, Hossain A, Mudano AS, Tanjong Ghogomu E, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Maxwell LJ, Tugwell P, Wells GA. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 May 8; 2017(5): CD012657PMC [article] PMID: PMC6481641, PMID: 28481462, DOI: 10.1002/14651858.CD012657.
 9. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Maxwell LJ, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME, Tugwell P, Wells GA. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 Mar 10; 2017(3): CD012591PMC [article] PMID: PMC6472522, PMID: 28282491, DOI: 10.1002/14651858.CD012591.
 10. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. Jagpal A, Navarro-Millán I. *BMC rheumatology*. 2018 Apr 11; 2: 10PMC [article] PMID: PMC6390616, PMID: 30886961, DOI: 10.1186/s41927-018-0014-y.
 11. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and nextsteps. Zegkos T, Kitis G, Dimitroulas T. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2016 Apr 30; 8(3): 86-101PMC [article] PMID: PMC4872174, PMID: 27247635, DOI: 10.1177/1759720X16643340.
 12. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino MA, Forslund K, Grassi W, Haavardsholm EA, Haugeberg G, Jurik AG, Landewé RB, Naredo E, O'Connor PJ, Ostendorf B, Potocki K, Schmidt WA, Smolen JS, Sokolovic S, Watt I, Conaghan PG. *EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis*. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun; 72(6):804-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203158. Epub 2013 Mar 21. *PubMed [citation]* PMID: 23520036.
 13. Cunha BM, Mota LM, Pileggi GS, Safe IP, Lacerda MV. *HIV/AIDS and rheumatoid arthritis*. *Autoimmun Rev*. 2015 May; 14(5):396-400. doi:10.1016/j.autrev.2015.01.001. Epub 2015 Jan 8. *Review. PubMed [citation]* PMID: 25578483.
 14. de Jong PH, Dolhain RJ. *Fertility, Pregnancy, and Lactation in Rheumatoid Arthritis*. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017 May; 43(2):227-237. doi:10.1016/j.rdc.2016.12.004. Epub 2017 Mar 14. *Review. PubMed [citation]* PMID: 28390565.
 15. *Development of the American College of Rheumatology's Rheumatoid Arthritis Electronic Clinical Quality Measures*. Yazdany J, Robbins M, Schmajuk G, Desai S, Lacaille D, Neogi T, Singh JA, Genovese M, Myslinski R, Fisk N, Francisco M, Newman E. *Arthritis care & research*. 2016 Nov; 68(11): 1579-1590PMC [article] PMID: PMC5550019, PMID: 27564778, DOI: 10.1002/acr.22984.
 16. *Diagnosis, prognosis and classification of early arthritis: results of a systematic review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis*. Hua C, Daien CI, Combe B, Landewe R. *RMD Open*. 2017 Jan 5; 3(1): e000406PMC [article] PMID: PMC5237764, PMID: 28155923, DOI: 10.1136/rmdopen-2016-000406.

17. Emerging therapies in rheumatoid arthritis: focus on monoclonal antibodies. Senolt L. F1000Research. 2019 Aug 30; 8: F1000 Faculty Rev-1549PMC [article] PMID: 0, DOI: 10.12688/f1000research.18688.1.
18. Environmental and gene-environment interactions and risk of rheumatoid arthritis. Karlson EW, Deane K. Rheumatic Diseases Clinics of North America. 2012 May 30; 38(2): 405-426PMC [article] PMID: PMC3402910, PMID: 22819092, DOI: 10.1016/j.rdc.2012.04.002.
19. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LG, Brouwer E, Buckley CD, Burmester GR, Gabay C, Catrina AI, Cope AP, Cornelis F, Dahlqvist SR, Emery P, Eyre S, Finckh A, Gay S, Hazes JM, van der Helm-van Mil A, Huizinga TW, Klareskog L, Kvien TK, Lewis C, Machold KP, Rönneid J, van Schaardenburg D, Schett G, Smolen JS, Thomas S, Worthington J, Tak PP. Annals of the Rheumatic Diseases. 2012 Mar 2; 71(5): 638-641PMC [article] PMID: PMC3329228, PMID: 22387728, DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200990.
20. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JW, Boers M, Buttgerit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JM, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, van Riel PL, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, van der Heijde D. Annals of the Rheumatic Diseases. 2013 Oct 25; 73(3): 492-509PMC [article] PMID: PMC3933074, PMID: 24161836, DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
21. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, Aletaha D, Buch M, Gossec L, Huizinga T, Bijlsma JW, Burmester G, Combe B, Cutolo M, Gabay C, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Kvien TK, Martin-Mola E, McInnes I, Pavelka K, van Riel P, Scholte M, Scott DL, Sokka T, Valesini G, van Vollenhoven R, Winthrop KL, Wong J, Zink A, van der Heijde D. Annals of the Rheumatic Diseases. 2010 Jun 1; 69(6): 964-975PMC [article] PMID: PMC2935329, PMID: 20444750, DOI: 10.1136/ard.2009.126532.
22. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. Schoels M, Knevel R, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas DT, Burmester G, Combe B, Cutolo M, Dougados M, Emery P, van der Heijde D, Huizinga TW, Kalden J, Keystone EC, Kvien TK, Martin-Mola E, Montecucco C, de Wit M, Smolen JS. Annals of the Rheumatic Diseases. 2010 Apr 1; 69(4): 638-643PMC [article] PMID: PMC3015093, PMID: 20237123, DOI: 10.1136/ard.2009.123976.
23. Factors associated with time to diagnosis from symptom onset in patients with early rheumatoid arthritis. Cho SK, Kim D, Won S, Lee J, Choi CB, Choe JY, Hong SJ, Jun JB, Kim TH, Koh E, Lee HS, Lee J, Yoo DH, Yoon BY, Bae SC, Sung YK, Korean Observational Study Network for Arthritis (KORONA) Investigators. The Korean Journal of Internal Medicine. 2017 Dec 15; 34(4): 910-916PMC [article] PMID: PMC6610196, PMID: 29232938, DOI: 10.3904/kjim.2017.113.
24. Gaujoux-Viala C, Gossec L. When and for how long should glucocorticoids be used in rheumatoid arthritis? International guidelines and recommendations. Ann N Y Acad Sci. 2014 May; 1318:32-40. doi: 10.1111/nyas.12452. Epub 2014 May 14. Review. PubMed [citation] PMID: 24827544.
25. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Best practice & research. Clinical

- rheumatology. 2017 Sep 18; 31(1): 3-18PMC [article] PMID: PMC5726551, PMID: 29221595, DOI: 10.1016/j.berh.2017.08.003.
26. Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LG, Brouwer E, Buckley CD, Burmester GR, Gabay C, Catrina AI, Cope AP, Cornelis F, Dahlqvist SR, Emery P, Eyre S, Finckh A, Gay S, Hazes JM, van der Helm-van Mil A, Huizinga TW, Klareskog L, Kvien TK, Lewis C, Machold KP, et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012 May;71(5):638-41. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200990. Epub 2012 Mar 2. PubMed [citation] PMID:22387728, PMID: PMC3329228.
 27. Half of UK patients with rheumatoid arthritis are prescribed oral glucocorticoid therapy in primary care: a retrospective drug utilisation study. Black RJ, Joseph RM, Brown B, Movahedi M, Lunt M, Dixon WG. *Arthritis Research & Therapy.* 2015 Dec 24; 17: 375PMC [article] PMID: PMC4718024, PMID: 26702817, DOI: 10.1186/s13075-015-0895-8.
 28. Harigai M. Lymphoproliferative disorders in patients with rheumatoid arthritis in the era of widespread use of methotrexate: A review of the literature and current perspective. *Mod Rheumatol.* 2018 Jan; 28(1):1-8. doi:10.1080/14397595.2017.1352477. Epub 2017 Jul 31. Review. PubMed [citation] PMID: 28758827.
 29. Hernández-Hernández MV, Díaz-González F. Role of physical activity in the management and assessment of rheumatoid arthritis patients. *Reumatol Clin.* 2017 Jul — Aug;13(4):214-220. doi: 10.1016/j.reuma.2016.04.003. Epub 2016 Jun 2. Review. English, Spanish. PubMed [citation] PMID: 27263964.
 30. Herych P, Popadynets I, Yatsyshyn R, Mygovych V, Kaminskyi V. Pathogenetic Effects Of Combination Therapy In The Treatment Of Comorbid Pathology. *Lik. sprava [Internet].* 2019 Jun.16;(4):29-5. in Ukrainian. Available from: <https://liksprava.com/index.php/journal/article/view/370>.
 31. How to Get the Most from Methotrexate (MTX) Treatment for Your Rheumatoid Arthritis Patient?—MTX in the Treat-to-Target Strategy. Taylor PC, Balsa Criado A, Mongey AB, Avouac J, Marotte H, Mueller RB. *Journal of Clinical Medicine.* 2019 Apr 15; 8(4): 515PMC [article] PMID: PMC6518419, PMID: 30991730, DOI: 10.3390/jcm8040515.
 32. Huizinga T, Knevel R. Rheumatoid arthritis: 2014 treat-to-target RA recommendations-strategy is key. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 Sep;11(9):509-11. doi: 10.1038/nrrheum.2015.98. Epub 2015 Jul 21. PubMed [citation] PMID: 26195337.
 33. Identification of a transitional fibroblast function in very early rheumatoid arthritis. Filer A, Ward LS, Kemble S, Davies CS, Munir H, Rogers R, Raza K, Buckley CD, Nash GB, McGettrick HM. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2017 Aug 28; 76(12): 2105-2112PMC [article] PMID: PMC5705853, PMID: 28847766, DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211286.
 34. Imaging in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis, and osteoarthritis: An international viewpoint on the current knowledge and future research priorities. Baraliakos X, Conaghan PG, D'Agostino MA, Maksymowych W, Naredo E, Ostergaard M, Schett G, Emery P. *European Journal of Rheumatology.* 2018 Nov 16; 6(1): 38-47 PMC [article] PMID: PMC6459329, PMID: 30451654, DOI: 10.5152/eurjrheum.2018.18121.
 35. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. Firestein G, McInnes IB. *Immunity.* 2017 Feb 21; 46(2): 183-196PMC [article] PMID: PMC5385708, PMID: 28228278, DOI: 10.1016/j.immuni.2017.02.006.
 36. Inflammation beyond the Joints: Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Disease. Urman A, Taklalsingh N, Sorrento C, McFarlane IM. *SciFed journal of cardiology.* 2018 Oct 31; 2(3): 1000019PMC [article] PMID: PMC6312687, PMID: 30607397.

37. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications. *Dis Markers*. 2013;35(6):727-34. doi: 10.1155/2013/726598. Epub 2013Nov 13. Review. PubMed [citation] PMID: 24324289, PMCID: PMC3845430.
38. Intensive therapy and remissions in rheumatoid arthritis: a systematic review. Hughes CD, Scott DL, Ibrahim F, on behalf of TITRATE Programme Investigators Lempp H, Sturt J, Prothero L, Neatroul I, Baggott R, Ibrahim F, Tom B, Wailoo A, Galloway J, Kingsley G. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2018 Oct 30; 19: 389PMC [article] PMCID: PMC6208111, PMID: 30376836, DOI: 10.1186/s12891-018-2302-5.
39. Interleukins and interleukin receptors in rheumatoid arthritis: Research, diagnostics and clinical implications. Magyari L, Varszegi D, Kovesdi E, Sarlos P, Farago B, Javorhazy A, Sumegi K, Banfai Z, Melegh B. *World Journal of Orthopedics*. 2014 Sep 18; 5(4): 516-536PMC [article] PMCID: PMC4133458, PMID: 25232528, DOI: 10.5312/wjo.v5.i4.516.
40. Javadi F, Ahmadzadeh A, Egtesadi S, Aryaeian N, Zabihyeganeh M, Rahimi Foroushani A, Jazayeri S. The Effect of Quercetin on Inflammatory Factors and Clinical Symptoms in Women with Rheumatoid Arthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *J Am Coll Nutr*. 2017 Jan;36(1):9-15. doi: 10.1080/07315724.2016.1140093. Epub 2016 Oct 6. PMID: 27710596.
41. Ji JJ, Lin Y, Huang SS, Zhang HL, Diao YP, Li K. Quercetin: a potential natural drug for adjuvant treatment of rheumatoid arthritis. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2013 Apr 12;10(3):418-21. PMID: 24146468; PMCID: PMC3777580.
42. Katchamart W, Narongroeknawin P, Chevairsakul P, Dechanuwong P, Mahakkanukrauh A, Kasitanon N, Pakchotanon R, Sumethkul K, Ueareewongsa P, Ukritchon S, Bhurihirun T, Duangkum K, Intapiboon P, Intongkam S, Jangsombatsiri W, Jatuworapruk K, Kositpesat N, Leungroongroj P, Lomarat W, Petcharat C, Sittivutworapant S, Suebmee P, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and management of rheumatoid arthritis for non-rheumatologists: Integrating systematic literature research and expert opinion of the Thai Rheumatism Association. *Int J Rheum Dis*. 2017 Sep;20(9):1142-1165. doi: 10.1111/1756-185X.12905. Epub 2016 Jul 25. Review. PubMed [citation] PMID: 27452207.
43. Kim HR, Kim BM, Won JY, Lee KA, Ko HM, Kang YS, Lee SH, Kim KW. Quercetin, a Plant Polyphenol, Has Potential for the Prevention of Bone Destruction in Rheumatoid Arthritis. *J Med Food*. 2019 Feb;22(2):152-161. doi: 10.1089/jmf.2018.4259. Epub 2018 Dec 31. PMID: 30596535.
44. Ko CH, Chen JF, Cheng TT, Lai HM, Chen YC. Biological tapering and sonographic flare in rheumatoid arthritis. *J Investig Med*. 2018 Feb;66(2):325-328. doi:10.1136/jim-2017-000558. Epub 2017 Sep 20. PubMed [citation] PMID: 28935637, PMCID: PMC5800355.
45. Lau CS, Chia F, Dans L, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, Jung SM, Kishimoto M, KumarA, Leong KP, Li Z, Lichaauco JJ, Louthrenoo W, Luo SF, Mu R, Nash P, Ng CT, Suryana B, Wijaya LK, Yeap SS. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2019 Mar;22(3):357-375. doi: 10.1111/1756-185X.13513. Epub 2019 Feb 27. PubMed [citation] PMID: 30809944.
46. Lau CS, Chia F, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, Jung SM, Kishimoto M, Kumar A, Leong KP, Li Z, Lichaauco JJ, Louthrenoo W, Luo SF, Nash P, Ng CT, Park SH, Suryana BP, Suwannalai P, Wijaya LK, Yamamoto K, Yang Y, Yeap SS; et al. APLAR rheumatoid arthritis treatment recommendations. *Int J Rheum Dis*. 2015Sep;18(7):685-713. doi: 10.1111/1756-185X.12754. Review. Erratum in: *Int J Rheum Dis*. 2015 Nov;18(8):917. PubMed [citation] PMID: 26334449.
47. Louthrenoo W, Kasitanon N, Katchamart W, Aiewruengsurat D, Chevairsakul P, Chiowchanwisawakit P, Dechanuwong P, Hanvivadhanakul P, Mahakkanukrauh A, Manavathongchai S, Muangchan C, Narongroeknawin P, Phumethum V, Siripaitoon B,

- Suesuwan A, Suwannaroj S, Uea-Areewongsa P, Ukritchon S, Asavatanabodee P, Koolvisoot A, Nanagara R, Totemchokchayakarn K, et al. 2016 updated Thai Rheumatism Association Recommendations for the use of biologic and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2017 Sep;20(9):1166-1184. doi:10.1111/1756-185X.13130. Epub 2017 Jul 21. Review. PubMed [citation] PMID:28730640.
48. Managing cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis: clinical updates and three strategic approaches. Chodara AM, Wattiaux A, Bartels CM. *Current rheumatology reports.* 2017 Apr; 19(4): 16PMC [article] PMID: PMC5789778, PMID: 28361332, DOI: 10.1007/s11926-017-0643-y.
49. Marcucci E, Bartoloni E, Alunno A, Leone MC, Cafaro G, Luccioli F, Valentini V, Valentini E, La Paglia GMC, Bonifacio AF, Gerli R. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo.* 2018 Dec 20;70(4):212-224. doi:10.4081/reumatismo.2018.1106. Review. PubMed [citation] PMID: 30570239.
50. Martín-Martínez MA, González-Juanatey C, Castañeda S, Llorca J, Ferraz-Amaro I, Fernández-Gutiérrez B, Díaz-González F, González-Gay MA. Recommendations for the management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: scientific evidence and expert opinion. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Aug;44(1):1-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.01.002. Epub 2014 Jan 24. Review. PubMed [citation] PMID: 24560170.
51. Matrix Metalloproteinase Gene Activation Resulting from Disordered Epigenetic Mechanisms in Rheumatoid Arthritis. Araki Y, Mimura T. *International Journal of Molecular Sciences.* 2017 Apr 25; 18(5): 905PMC [article] PMID: PMC5454818, PMID: 28441353, DOI: 10.3390/ijms18050905.
52. Md. Meraj Ansari, Neha, Haider A. Khan. Quercetin alleviate oxidative stress and inflammation through upregulation of antioxidant machinery and down-regulation of COX2 and NF-κB expression in collagen induced rheumatoid arthritis. *International Journal of Drug Development and Research.* 2014; 6(1):215-230.
53. Meier FM, Frerix M, Hermann W, Müller-Ladner U. Current immunotherapy in rheumatoid arthritis. *Immunotherapy.* 2013 Sep;5(9):955-74. doi:10.2217/imt.13.94. Review. PubMed [citation] PMID: 23998731. CC, Cha HS, Hidayat R, Nguyen LT, Perez EC, Ramachandran R, Tsay GJ, Yoo DH; Asia Pacific Morning Stiffness in Rheumatoid Arthritis Expert Panel. The importance of assessment and management of morning stiffness in Asian patients with rheumatoid arthritis: Recommendations from an expert panel. *Int J Rheum Dis.* 2016 Jan;19(1): 30-7. doi: 10.1111/1756-185X.12755. Epub 2015 Sep 25. PubMed [citation] PMID: 26403254.
54. Möller I, Loza E, Uson J, Acebes C, Andreu JL, Batlle E, Bueno Á, Collado P, Fernández-Gallardo JM, González C, Jiménez Palop M, Lisbona MP, Macarrón P, Maymó J, Narváez JA, Navarro-Compán V, Sanz J, Rosario MP, Vicente E, Naredo E. Recommendations for the use of ultrasound and magnetic resonance in patients with rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2018 Jan — Feb;14(1):9-19. doi:10.1016/j.reuma.2016.08.010. Epub 2016 Oct 29. English, Spanish. PubMed [citation] PMID: 28029551.
55. Natarajan V, Krithica N, Madhan B, Sehgal PK. Formulation and evaluation of quercetin polycaprolactone microspheres for the treatment of rheumatoid arthritis. *J Pharm Sci.* 2011 Jan;100(1):195-205. doi: 10.1002/jps.22266. Epub 2010 Jul 6. PMID: 20607810.
56. Origins of discordant responses among three rheumatoid arthritis improvement criteria. Ward MM, Guthrie LC, Alba MI, Dasgupta A. *The Journal of rheumatology.* 2018 Apr 1; 45(6): 745-752PMC [article] PMID: PMC5984663, PMID: 29606667, DOI: 10.3899/jrheum.170788.
57. Ou Q, Zheng Z, Zhao Y, Lin W. Impact of quercetin on systemic levels of inflammation: a meta-analysis of randomised controlled human trials. *Int J Food Sci Nutr.* 2020 Mar;71(2):152-163. doi: 10.1080/09637486.2019.1627515. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31213101.

58. Pathogenic Role of Immune Cells in Rheumatoid Arthritis: Implications in Clinical Treatment and Biomarker Development. Yap HY, Tee SZ, Wong MM, Chow SK, Peh SC, Teow SY. *Cells*. 2018 Oct 9; 7(10): 161PMC [article] PMID: PMC6211121, PMID: 30304822, DOI: 10.3390/cells7100161.
59. Patient global assessment in measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a review of the literature. Nikiphorou E, Radner H, Chatzidionysiou K, Desthieux C, Zabalán C, van Eijk-Hustings Y, Dixon WG, Hyrich KL, Askling J, Gossec L. *Arthritis Research & Therapy*. 2016 Oct 28; 18: 251PMC [article] PMID: PMC5086038, PMID: 27793211, DOI: 10.1186/s13075-016-1151-6.
60. Practical Management of Cardiovascular Comorbidities in Rheumatoid Arthritis. Gualtierotti R, Ughi N, Marfia G, Ingegnoli F. *Rheumatology and Therapy*. 2017 Jul 27; 4(2): 293-308PMC [article] PMID: PMC5696280, PMID: 28752316, DOI: 10.1007/s40744-017-0068-0.
61. Practical Management of Respiratory Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis. Bluett J, Jani M, Symmons DP. *Rheumatology and Therapy*. 2017 Aug 14; 4(2): 309-332PMC [article] PMID: PMC5696283, PMID: 28808949, DOI: 10.1007/s40744-017-0071-5.
62. Pre-symptomatic autoimmunity in rheumatoid arthritis: when does the disease start? Tracy A, Buckley CD, Raza K. *Seminars in Immunopathology*. 2017 Mar 23; 39(4): 423-435PMC [article] PMID: PMC5486797, PMID: 28337522, DOI: 10.1007/s00281-017-0620-6.
63. Recommendations for optimizing methotrexate treatment for patients with rheumatoid arthritis. Bello AE, Perkins EL, Jay R, Efthimiou P. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*. 2017 Mar 31; 9: 67-79PMC [article] PMID: PMC5386601, PMID: 28435338, DOI: 10.2147/OARRR.S131668.
64. Remission-induction therapies for early rheumatoid arthritis: evidence to date and clinical implications. Espinoza F, Fabre S, Pers YM. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2016 Jun 13; 8(4): 107-118PMC [article] PMID: PMC4959628, PMID: 27493689, DOI: 10.1177/1759720X16654476.
65. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. *Bone Research*. 2018 Apr 27; 6: 15PMC [article] PMID: PMC5920070, PMID: 29736302, DOI: 10.1038/s41413-018-0016-9.
66. Rheumatoid factor as predictor of response to treatment with anti- TNF alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis: Results of a cohort study. Santos-Moreno P, Sánchez G, Castro C. *Medicine*. 2019 Feb 1; 98(5): e14181PMC [article] PMID: PMC6380754, PMID: 30702571, DOI: 10.1097/MD.00000000000014181.
67. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, Siu S, Kraft J, Lynde C, Pope J, Gulliver W, Keeling S, Dutz J, Bessette L, Bissonnette R, Haraoui B. Evidence-based Recommendations for the Management of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, and Psoriatic Arthritis: Expert Opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative. *J Rheumatol*. 2015 Oct; 42(10):1767-80. doi: 10.3899/jrheum.141112. Epub 2015 Jul 15. Review. *PubMed [citation]* PMID: 26178281.
68. Saccol RDSP, da Silveira KL, Manzoni AG, Abdalla FH, de Oliveira JS, Dornelles GL, Barbisan F, Passos DF, Casali EA, de Andrade CM, da Cruz IBM, Leal DBR. Antioxidant, hepatoprotective, genoprotective, and cytoprotective effects of quercetin in a murine model of arthritis. *J Cell Biochem*. 2020 Apr; 121(4):2792-2801. doi: 10.1002/jcb.29502. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31691375.
69. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH, Curtis JR, Furst DE, Parks D, Kavanaugh A, O'Dell J, King C, Leong A, Matteson EL, Schousboe JT, Drevlow B, Ginsberg S, Grober J, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care*

- Res (Hoboken). 2016Jan;68(1):1-25. doi: 10.1002/acr.22783. Epub 2015 Nov 6. Review. PubMed[citation] PMID: 26545825.
70. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, Kvien TK, Navarro-Compán MV, Oliver S, Schoels M, Scholte-Voshaar M, Stamm T, Stoffer M, Takeuchi T, Aletaha D, Andreu JL, Aringer M, Bergman M, Betteridge N, Bijlsma H, Burkhardt H, Cardiel M, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016Jan;75(1):3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524. Epub 2015 May 12. Review. PubMed [citation] PMID: 25969430, PMCID: PMC4717393.
 71. Sudden cardiac death in patients with rheumatoid arthritis. Masoud S, Lim PB, Kitas GD, Panoulas V. *World Journal of Cardiology*. 2017 Jul 26; 9(7): 562-573PMC [article] PMCID: PMC5545140, PMID: 28824786, DOI: 10.4330/wjc.v9.i7.562.
 72. Tenten-Diepenmaat M, van der Leeden M, Vliet Vlieland TPM, Dekker J; RA Foot Expert Group. Multidisciplinary recommendations for diagnosis and treatment of foot problems in people with rheumatoid arthritis. *J Foot Ankle Res*. 2018 Jul4;11:37. doi: 10.1186/s13047-018-0276-z. eCollection 2018. PubMed [citation] PMID: 29988776, PMCID: PMC6030746.
 73. Th17 and CD24hiCD27+ regulatory B lymphocytes are biomarkers of response to biologics in rheumatoid arthritis. Salomon S, Guignant C, Morel P, Flahaut G, Brault C, Gourguechon C, Fardellone P, Marolleau JP, Gubler B, Goëb V. *Arthritis Research & Therapy*. 2017 Feb 10; 19: 33PMC [article] PMCID: PMC5301325, PMID: 28183330, DOI: 10.1186/s13075-017-1244-x.
 74. The challenging interplay between rheumatoid arthritis, ageing and comorbidities. van Onna M, Boonen A. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2016 Apr 26; 17: 184PMC [article] PMCID: PMC4845363, PMID: 27118031, DOI: 10.1186/s12891-016-1038-3.
 75. The Clinical Value of Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. Bugatti S, Manzo A, Montecucco C, Caporali R. *Frontiers in Medicine*. 2018 Dec 3; 5: 339PMC [article] PMCID: PMC6287017, PMID: 30560132, DOI: 10.3389/fmed.2018.00339.
 76. The role of anti-citrullinated protein antibody reactivities in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis receiving treat-to-target therapy. Jonsson MK, Hensvold AH, Hansson M, Aga AB, Sexton J, Mathsson-Alm L, Cornillet M, Serre G, Lillegraven S, Fevang BT, Catrina AI, Haavardsholm EA. *Arthritis Research & Therapy*. 2018 Jul 13; 20: 146PMC [article] PMCID: PMC6044041, PMID: 30001740, DOI: 10.1186/s13075-018-1635-7.
 77. The Role of Power Doppler Ultrasonography as Disease Activity Marker in Rheumatoid Arthritis. Bhasin S, Cheung PP. *Disease Markers*. 2015 May 3; 2015: 325909PMC [article] PMCID: PMC4433665, PMID: 26063952, DOI: 10.1155/2015/325909.
 78. The Roles of Cigarette Smoking and the Lung in the Transitions between Phases of Preclinical Rheumatoid Arthritis. Sparks JA, Karlson EW. *Current rheumatology reports*. 2016 Mar; 18(3): 15PMC [article] PMCID: PMC4941234, PMID: 26951253, DOI: 10.1007/s11926-016-0563-2.
 79. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. Scott LJ. *Drugs*. 2017 Nov 1; 77(17): 1865-1879PMC [article] PMCID: PMC5736769, PMID: 29094311, DOI: 10.1007/s40265-017-0829-7.
 80. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, Kvien TK, Navarro-Compán MV, Oliver S, Schoels M, Scholte-Voshaar M, Stamm T, Stoffer M, Takeuchi T, Aletaha D, Andreu JL, Aringer M, Bergman M, Betteridge N, Bijlsma H, Burkhardt H, Cardiel M, Combe B, Durez P, Fonseca JE, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Graninger W, Hannonen P, Haraoui B, Kouloumas M, Landewe R, Martin-Mola E, Nash P, Ostergaard M, Östör A, Sokka-Isler T, Thorne C, Tzioufas AG, van Vollenhoven R, de Wit M, van der Heijde D. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015 May 12; 75(1): 3-15PMC [article] PMCID: PMC4717393, PMID: 25969430, DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.

81. Treatment of rheumatoid arthritis by molecular-targeted agents: efficacy and limitations. Koike T. *Journal of Orthopaedic Science*. 2015 Sep 25; 20(6): 951-957PMC [article] PMID: PMC4653232, PMID: 26404390, DOI: 10.1007/s00776-015-0766-9.
82. Treatment with Biologicals in Rheumatoid Arthritis: An Overview. Rein P, Mueller RB. *Rheumatology and Therapy*. 2017 Aug 22; 4(2): 247-261PMC [article] PMID: PMC5696285, PMID: 28831712, DOI: 10.1007/s40744-017-0073-3.
83. Twenty-Year Outcome and Association Between Early Treatment and Mortality and Disability in an Inception Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis: Results From the Norfolk Arthritis Register. Gwinnutt JM, Symmons DP, MacGregor AJ, Chipping JR, Marshall T, Lunt M, Verstappen SM. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*. 2017 Jul 10; 69(8): 1566-1575PMC [article] PMID: PMC5600136, PMID: 28425173, DOI: 10.1002/art.40090.
84. van Onna M, Boonen A. The challenging interplay between rheumatoid arthritis, ageing and comorbidities. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Apr 26;17:184. doi:10.1186/s12891-016-1038-3. Review. PubMed [citation] PMID: 27118031, PMID: PMC4845363.
85. Verhoeven F, Tordi N, Prati C, Demougeot C, Mouglin F, Wendling D. Physical activity in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2016 May;83(3):265-70. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.10.002. Epub 2015 Nov 28. Review. PubMed [citation] PMID: 26639220.
86. Wabe N, Wiese MD. Treating rheumatoid arthritis to target: physician and patient adherence issues in contemporary rheumatoid arthritis therapy. *J Eval Clin Pract*. 2017 Jun;23(3):486-493. doi: 10.1111/jep.12620. Epub 2016 Sep 21. Review. PubMed [citation] PMID: 27650675.
87. Ward L, Stebbings S, Athens J, Cherkin D, David Baxter G. Yoga for the management of pain and sleep in rheumatoid arthritis: a pilot randomized controlled trial. *Musculoskeletal Care*. 2018 Mar;16(1):39-47. doi: 10.1002/msc.1201. Epub 2017 Jun 16. PubMed [citation] PMID: 28621011.

Розділ 2. ОСТЕОАРТРОЗ

M15-M19. Артрози

M15. Первинний генералізований остеоартроз

M15.1. Вузлики Гебердена (з артропатією)

M15.2. Вузлики Бушара (з артропатією)

M16. Коксартроз [артроз кульшового суглоба]

M17. Гонартроз [артроз колінного суглоба]

M18. Артроз першого зап'ястково-п'ясного суглоба

M19. Інші артрози.

Вступ

Остеоартроз (ОА) — гетерогенна група захворювань різної етіології з подібними біологічними, морфологічними, клінічними проявами і наслідками, в основі яких лежить ураження всіх компонентів суглоба, насамперед, хряща, а також субхондральної кістки, синовіальної оболонки, зв'язок, капсули, навколосуглобових м'язів.

ОА є найпоширенішим захворюванням суглобів, на яке страждають більше 10% населення земної кулі. Найбільш часто маніфестує у віці понад 40 років і поширеність збільшується з віком. На його частку припадає 60-70% усіх ревматичних захворювань. За останні 20 років кількість хворих на ОА збільшилася більше ніж у 2 рази, що обумовлено, насамперед, збільшенням тривалості життя населення і кількістю осіб із надлишковою вагою. При ОА частіше уражаються колінні, тазостегнові, дрібні суглоби кистей і хребет. Жінки страждають у 2 рази частіше за чоловіків.

Етіологія

Фактори ризику ОА: вік, жіноча стать, ожиріння, генетична схильність, деякі професійні фактори (значні фізичні навантаження, підйом вантажів). Причини ОА: травма, м'язова слабкість, ендокринна патологія (наприклад: гіпотиреоз, цукровий діабет, акромегалія), запальний артрит, що передує

(наприклад: подагра, ревматоїдний артрит), успадковані метаболічні причини (наприклад: алкаптонурія, гемохроматоз, хвороба Вільсона), гемоглобінопатії (наприклад, серпоподібноклітинна анемія і таласемія), невропатичні розлади, що призводять до суглоба Шарко (наприклад, сирингомієлія, *tabes dorsalis* та діабет), захворювання кісток (наприклад, хвороба Педжета та аваскулярний некроз), основні морфологічні фактори ризику (наприклад, вроджений вивих стегна і зміщення стегнового епіфіза, вальгусна або варусна деформації, синдром гіпермобільності суглобів, кістково-суглобові дисплазії, плоскостопість), попередні хірургічні процедури (наприклад, менісдектомія).

Патогенез

Щоденні навантаження на суглоби, особливо на гомілковостопний, колінний і кульшовий, сприяють розвитку ОА. Згідно з останніми дослідженнями дегенеративні зміни при ОА в основному починаються в суглобовому хрящі в результаті надмірного навантаження на здоровий суглоб або нормального навантаження на раніше ушкоджений суглоб. Зовнішні сили прискорюють катаболічні ефекти хондроцитів і руйнують матрикс хряща.

ОА характеризується клітинним стресом і деградацією екстрацелюлярного матриксу всіх тканин суглоба, що виникають на тлі макро- і мікропошкоджень, водночас активуються ненормальні адаптивні відновлювальні відповіді, включаючи прозапальні шляхи імунної системи. Спочатку зміни відбуваються на молекулярному рівні з наступними анатомічними і фізіологічними порушеннями. Із прогресуванням ОА рівень протеогліканів падає дуже низько, у результаті чого хрящ розм'якшується і втрачає еластичність, у такий спосіб ще більше погіршує цілісність поверхні суглоба. Відбувається дегенерація, фібриляція (утворення вертикальних тріщин), що призводить згодом до руйнування хряща і втрати суглобового простору, тобто до розвитку захворювання. На ділянках уздовж суглобового краю васкуляризація субхондрального мозку, кісткова метаплазія синовіальної сполучної тканини та скостеніння хрящових виступів призводять до кісткового ремоделювання, утворення остеофітів. Фрагментація цих остеофітів, або самого суглобового хряща, призводить до формування внутрішньосуглобових пухких тіл (суглобових мишей). Водночас із ураженням суглобів, при ОА відбуваються патофізіологічні зміни у зв'язках та нервово-м'язовому апараті. Таким чином, ОА необхідно розглядати не лише в аспекті ізольованого пошкодження хряща, а й як ураження суглобового апарату в цілому.

Клінічна картина

ОА, як правило, починається поступово, зазвичай уражаючи тільки один або невелику кількість суглобів. Біль — найбільш ранній симптом ОА, іноді описується як глибокий, що посилюється при навантаженні й зменшується під час відпочинку, але в кінцевому підсумку може стати постійним. Відзначається також скутість після періоду спокою, що триває до 30 хв і зникає після початку рухів. При прогресуванні захворювання обсяг рухів у суглобах поступово зменшується, розвиваються згинальні контрактури, виникає болючість, а іноді крепітація або відчуття тертя в суглобі. Проліферація хряща, кістки, сухожилля, зв'язок, капсули, синовіальної оболонки, а також накопичення випоту в порожнині суглоба призводять до характерного для ОА збільшення ураженого суглоба. Можуть сформуватися згинальні контрактури. Гострі і виражені синовіти нехарактерні.

Болючість при пальпації і біль при пасивних рухах є відносно пізніми ознаками. М'язовий спазм і контрактури підсилюють біль. Рухи в суглобі можуть механічно блокуватися вільними внутрішньосуглобовими тілами або аномально розташованими менісками. Можуть також розвинутися деформації та підвивихи суглобів.

Механізм виникнення болю при ОА остаточно не встановлено, але вважається, що біль виникає в результаті поєднання наступних механізмів: наявності остеофітів, судинного застою в субхондральній кістці, що призводить до підвищення внутрішньокісткового тиску, синовіту з активацією ноцицепторів синовіальної мембрани, втоми в м'язах, які оточують суглоб, загальної контрактури суглоба, наявності випоту в порожнину суглоба і розтягнення суглобової капсули, пошкодження менісків, запалення навколосуглобової сумки, спазму навколосуглобових м'язів, психологічного фактора, центральної сенсibiliзації болю.

Особливості клінічної картини залежно від локалізації ОА:

- ОА кульшового суглоба (коксартроз/коксартрит) призводить до поступового зменшення амплітуди рухів і найчастіше проявляється симптомами при навантаженні. Біль може відчуватися в паховій ділянці, ділянці великого вертлюга, іррадіювати в колінний суглоб.
- ОА колінного суглоба (гонартроз/гонартрит) викликає руйнування хряща (у 70% випадків руйнується хрящ медіального відділу суглоба). Зв'язки стають слабкими і порушується стабільність суглоба, з'являється локальний біль у ділянці зв'язок та сухожиль. Характерний больовий синдром у суглобі та верхній частині гомілки. При згинанні і розгинанні може відчуватися хрускіт. Можлива наявність екссудату в суглобі та кісти в підколінній ямці (кіста Бейкера). Контури

колінного суглоба товщають і деформуються. Хворі відзначають, що більш болісно спускатися по сходах, а ніж підійматись. Бічні рухи надколінника, що давить на стегнову кістку, зазвичай викликають біль. Може виникнути вторинний парез і атрофія чотириголового м'яза стегна, ентезопатії бічних зв'язок суглоба, запалення сухожилля згиначів коліна і бурсит, що призводить до сильного болю в нижній кінцівці. У запущених випадках виникає згинальна контрактура колінного суглоба.

- ОА суглобів кистей найчастіше проявляється ураженням обох кистей, з наявністю потовщень у ділянці дистальних і проксимальних міжфалангових суглобів, так званих вузликів Гебердена і Бушара відповідно. Виражені артралгії наявні рідко, частіше пацієнти скаржаться на короткочасну ранкову скутість (до 30 хв), іноді після періоду нерухомості.
- ОА (спондилоартроз) шийного та поперекового відділів хребта може призводити до мієлопатії або радикулопатії. Клінічні ознаки мієлопатії зазвичай бувають виражені слабо. Поперековий стеноз може викликати біль у нижній частині спини і хребті, що посилюється під час ходьби (нейрогенна кульгавість, іноді так звана псевдоклаудикація) та при розгинанні хребта. Радикулопатія може бути вираженою, але зустрічається рідше, оскільки нервові корінці і ганглії добре захищені. Іноді виникають: недостатність хребетних артерій, інфаркт спинного мозку і дисфагія внаслідок здавлення стравоходу шийними остеофітами. Симптоматика ОА в цілому може проявлятися в субхондральній кістці, зв'язках, синовіальній оболонці, навколосуглобових сумках, капсулах, м'язах, сухожиллях, міжхребцевих дисках і окісті, тому що всі вони містять нервові закінчення. Венозний тиск у кістковому мозку субхондральної кістки може підвищуватися і провокувати больові відчуття (іноді це явище називається кістковою стенокардією).
- ОА інших суглобів: може проявлятися ураженням будь-яких суглобів, зокрема скронево-нижньощелепного, акроміально-ключичного, плечового, крижово-клубового, гомілкового стопного, суглобів стоп (так звана вальгусна деформація великого пальця стопи [hallux valgus] або ригідний великий палець стопи [hallux rigidus], молоткоподібні пальці стоп [із розвитком екзостозів]).
- Ерозивний остеоартроз призводить до розвитку синовіту та кіст у кістках кисті. Уражаються дистальні та проксимальні міжфалангові суглоби. У 20% хворих на остеоартроз кистей уражаються зап'ястково-п'ясткові суглоби великого пальця, але п'ястково-фалангові суглоби

та суглоби зап'ястка зазвичай до процесу не залучаються. Досі залишається не зрозумілим, чи є ерозивний остеоартроз одним із варіантів остеоартрозу кисті або самостійною нозологією.

Кажучи про **функціональну недостатність суглоба (ФНС)**, можна виділити наступні стадії:

0 ст. — функція суглоба збережена;

I ст. — наявне легке обмеження рухів, що не позбавляє пацієнта професійної працездатності;

II ст. — обмеження рухів виражено значно, що призводить до професійної непрацездатності;

III ст. — різке обмеження або повна втрата рухливості суглобів, пацієнт потребує стороннього догляду.

Ступінь вираженості симптомів захворювання і динаміка стану пацієнта оцінюється за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) і опитувальників (WOMAC та Lequesne (див. Додаток 1), які пацієнти можуть заповнити самостійно.



Рис. 2. Візуально-аналогова шкала (ВАШ) болю

Класифікація ОА

Виділяють дві основні форми: первинний (ідіопатичний) і вторинний ОА, що виникає на тлі різних захворювань. Первинний ОА може бути локальним, коли уражається одна група суглобів, або генералізованим, коли уражається три або більше груп суглобів.

Клінічна класифікація ОА.

1. Первинний.

А. Локалізований (менше 3-х суглобів):

- колінні суглоби;
- кульшові суглоби;
- суглоби кистей;

- суглоби стоп;
- хребет;
- інші суглоби.

V. Генералізований (≥3-х груп суглобів):

- з ураженням дистальних і проксимальних міжфалангових суглобів;
- з ураженням великих суглобів;
- ерозивний;

2. Вторинний.

- посттравматичний;
- вроджені, набуті, ендемічні захворювання (синдром гіпермобільності суглобів, дисплазії опорно-рухового апарату та ін.);
- метаболічні (охроноз, гемохроматоз, хвороба Вільсона–Коновалова, хвороба Гоше, кристал-асоційовані захворювання) і ендокринні захворювання (акромегалія, гіперпаратиреоз, цукровий діабет, гіпотиреоз);
- хвороба відкладення кальцію (фосфат кальцію, гідроксіапатит);
- нейропатії (хвороба Шарко);
- інші захворювання (авакулярний некроз, РА, хвороба Педжета та ін.).

Наявність синовіту:

- із синовітом;
- без синовіту.

Діагностика

Фізикальні методи дослідження

ОА слід припускати в пацієнтів із поступовим початком симптоматики, особливо в літніх людей. При фізикальному обстеженні пацієнтів із ОА скарги в основному обмежуються ураженими суглобами, часто наявні зменшення діапазону рухів і крепітація. У разі збільшення кістки в об'ємі необхідно запідозрити розвиток новоутворення. У більшості випадків при ОА немає еритеми або підвищення температури в ділянці ураженого суглоба (суглобів); однак, м'який випіт може бути присутнім. Можуть спостерігатись обмеження рухів або атрофія м'язів навколо більш ураженого суглобового з'єднання.

При ОА кисті найчастіше залучаються дистальні міжфалангові суглоби, а також проксимальні міжфалангові суглоби і I п'ястково-фалангові суглоби кисті. Наявність вузлів Гебердена та Бушара, що представляють собою остеофіти в ділянці міжфалангових суглобів, більш характерні для жінок, ніж для чоловіків. Запальні зміни зазвичай відсутні або, принаймні, не виражені.

Лабораторні методи дослідження

Результати лабораторних тестів при остеоартрозі нормальні, може відзначатися підвищення ШОЕ при запальному ерозивному артриті. Лабораторні тести (наприклад, ревматоїдний фактор, рівень сечової кислоти в сироватці крові) необхідні для виключення інших захворювань, таких, як РА, подагра, або для виявлення основного захворювання (наприклад, ендокринного, метаболічного, онкологічного або порушення біомеханіки), що викликає вторинний ОА. Так само перед призначенням терапії (клінічний аналіз крові і сечі, рівень трансаміназ, креатинін сироватки крові) для виявлення можливих протипоказань до призначення лікарських засобів.

Якщо ОА супроводжується накопиченням випоту в суглобі, то дослідження синовіальної рідини допомагає диференціювати його від запального артриту, інфекційної або кристалічної артропатії: при ОА синовіальна рідина зазвичай прозора, в'язка, а кількість білих клітин у ній становить ≤ 2000 лейкоцитів/мкл.

Інструментальні методи дослідження

При підозрі на ОА має бути виконано рентгенологічне дослідження залучених суглобів. Рентгенологічні ознаки включають: неоднорідне або асиметричне звуження суглобової щілини, ущільнення субхондральної кістки, утворення остеофітів по краях суглоба, псевдокіст у субхондральній кістці, ремоделювання кістки і накопичення випоту в суглобі. Рентгенографія колінного суглоба в положенні стоячи з ваговим навантаженням на ногу (тангенціальна проекція зі згинанням коліна на 30°) є більш чутливим методом виявлення звуження суглобової щілини.

Класифікація рентгенологічних змін при остеоартрозі за Kellgren & Lawrence:

0 ст. — зміни відсутні;

I ст. — сумнівні рентгенологічні ознаки;

II ст. — мінімальні зміни (невелике звуження суглобової щілини, поодинокі остеофіти);

III ст. — помірні прояви (помірне звуження суглобової щілини, множинні остеофіти);

IV ст. — виражені зміни (суглобова щілина майже не простежується, виявляються грубі остеофіти).

Візуалізаційна діагностика (МРТ, КТ і УЗД)

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) може відобразити багато з тих же характеристик остеоартриту, що і звичайна рентгенографія, однак цінна тим, що дозволяє безпосередньо візуалізувати ураження суглобового хряща, меніску, сухожилків, м'язів або виявити випіт.

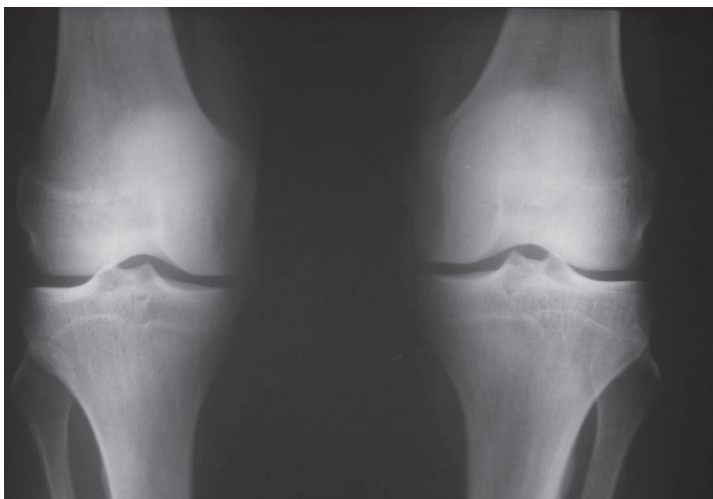


Рис. 3. На рентгенограмі визначається крайове загострення замикальних пластин, міжвиросткових підвищень великогомілкових кісток, що відповідає I-II стадії рентгенологічних змін за Kellgren

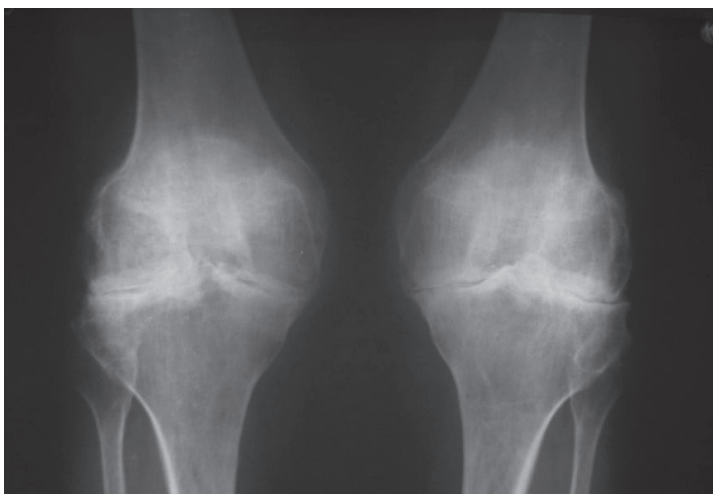


Рис. 4. На рентгенограмі виявлено склероз, масивні крайові кісткові розростання замикальних пластин великогомілкових кісток, суглобові щілини різко звужені, що відповідає III стадії рентгенологічних змін за Kellgren

Патологія, яка може бути помічена на МРТ, включає звуження суглобової щілини, субхондральні кісткові зміни і остеопіти. МРТ не призначається для діагностики простого ОА більшості суглобів. Проведення МРТ може бути рекомендовано для виключення іншої етіології болю в кульшовому або колінному суглобах, такої як асептичний некроз, або менш поширених станів, таких як пігментний віллозодулярний синовіт або пухлини кісток. Ураження медіального та латерального відділів кісткового мозку (набряк) пов'язано з підвищеним ризиком прогресування ОА медіального та латерального відділів стегново-великогомілкового з'єднання відповідно. МРТ слід призначити в разі ОА хребта з неврологічним дефіцитом, для виявлення та оцінки протяжності та тяжкості стенозу спинномозкового каналу або защемлення корінців нервів.

Комп'ютерна томографія (КТ) рідко використовується в діагностиці первинного ОА, однак має певну цінність у діагностиці пателофеморального синдрому, або оцінці стану гомілковостопного суглоба.

На сьогодні *ультразвукове дослідження* не відіграє ролі в плановому клінічному обстеженні хворого на ОА. Однак, може використовуватися для контролю за станом м'яких тканин або для контролю за внутрішньо-суглобовим введенням лікарських засобів.

Консультації спеціалістів

Фізіотерапевт — для призначення немедикаментозних методів терапії.

Дієтолог — для вирішення питання про зниження маси тіла.

Хірург-ортопед — для вирішення питання про ендопротезування суглобів.

Диференційна діагностика. Необхідно проводити з наступними захворюваннями та станами:

- кристалічні артропатії (такі, як подагра і псевдоподагра);
- запальний артрит (наприклад, ревматоїдний артрит);
- серонегативні спондилоартропатії (наприклад, псоріатичний артрит і реактивний артрит);
- септичний артрит або постінфекційна артропатія;
- асептичний некроз голівки стегнової кістки;
- пателофеморальний синдром;
- препателлярний бурсит.

Класифікаційні критерії Американської колегії ревматологів:**1. ОА колінного суглоба.**

Клінічні та лабораторні діагностичні критерії: біль у ділянці колінного суглоба плюс мінімум п'ять із дев'яти наступних критеріїв: вік старше 50 років; ригідність <30 хв; крепітація; болючість кісток; збільшення кісток; відсутність пальпаторного відчуття підвищення температури; ШОЕ <40 мм/год; РФ <1,40; ознаки, характерні для ОА в аналізі синовіальної рідини.

Клінічні та рентгенологічні діагностичні критерії: біль у ділянці коліна плюс мінімум один із трьох наступних критеріїв: вік старше 50 років; ригідність <30 хв; крепітація.

2. ОА кульшового суглоба.

Клінічні настанови визначають пацієнтів як таких, що мають ОА кульшового суглоба в разі наявності болю плюс або 1) внутрішня ротація в кульшовому суглобі $\geq 15^\circ$; біль наявний під час внутрішньої ротації в кульшовому суглобі; ригідність у кульшовому суглобі зранку ≤ 60 хв; вік старше 50 років, або 2) внутрішня ротація в кульшовому суглобі $< 15^\circ$; ШОЕ ≤ 45 мм/год. Якщо визначення ШОЕ не проводилося, то цей критерій можна замінити згинанням у кульшовому суглобі $\leq 115^\circ$ (чутливість 86%, специфічність 75%).

Також вважається, що пацієнти мають ОА кульшового суглоба, якщо в них спостерігається біль плюс два з трьох наступних рентгенологічних критеріїв: остеофіти (стегнові або в ділянці вертлюжної западини); звуження суглобової щілини (верхнє, аксіальне та/або медіальне); ШОЕ <20 мм/год (чутливість 89%, специфічність 91%).

3. ОА суглобів кисті.

Згідно з клінічними настановами вважається, що пацієнти мають клінічний ОА, якщо під час огляду виявлено збільшення кісткової тканини, що уражає мінімум два з 10 обраних суглобів, набряк <3 п'ястково-фалангових суглобів та збільшення кісткової тканини як мінімум у двох дистальних міжфалангових суглобах.

Якщо пацієнт має <2 збільшених дистальних міжфалангових суглобів, то деформація щонайменше одного з 10 обраних суглобів є необхідною для того, щоб вважати симптоми пов'язаними з ОА.

Приклад формулювання клінічного діагнозу. *Остеоартроз із залученням колінних та кульшових суглобів, II ст., ПФС — 2 ст.*

Лікування

Лікування ОА має бути спрямоване на зменшення болю, підтримку гнучкості суглобів, оптимізацію рухливості і загальної функції суглобів. Включає

методи немедикаментозної терапії (наприклад, навчання, реабілітаційні та допоміжні заходи) та медикаментозну терапію.

Немедикаментозні методи включають лікувальну фізкультуру з вправами для розвитку сили, рухливості і зміцнення суглоба, застосування ортезів, навчання хворого і модифікацію повсякденної активності. Помірна втрата ваги в пацієнтів із надмірною масою тіла часто зменшує біль і може навіть уповільнювати прогресування ОА в колінному суглобі. Реабілітацію слід починати до розвитку істотних функціональних порушень. Виконання різних вправ, які підтримують обсяг рухів у суглобах, ізометричних, ізотонічних, ізокінетичних, постуральних або силових. Вправи сприяють збереженню рухливості і підвищують здатність сухожиль і м'язів абсорбувати навантаження при рухах у суглобі. Вправи здатні зупинити і навіть забезпечити оборотний розвиток ОА кульшового і колінного суглобів. Рекомендуються водні вправи, оскільки вони не передбачають сильних навантажень на суглоби. Щодня слід виконувати вправи на розтягування. Іммобілізація протягом тривалого періоду може сприяти формуванню контрактур і погіршити клінічний перебіг. Відпочинок протягом кількох хвилин (кожні 4-6 год протягом дня) діє сприятливо, якщо чергується з вправами. Сприятливий результат може давати зміна повсякденної активності.

Наприклад, хворий з ОА поперекового відділу хребта, кульшового або колінного суглобів повинен уникати м'яких глибоких крісел, які створюють несприятливу позу і йому важко підводитись. Не слід підкладати подушки під коліна, оскільки це сприяє формуванню контрактур. Проте подушки, поміщені між колінами, сприяють полегшенню болю в спині при корінцевому синдромі. Пацієнти повинні сидіти без нахилу вперед на стільцях із прямими спинками, спати на твердому ліжку (можна підкласти дошки), перемістити автомобільне сидіння вперед і відрегулювати його для комфортного сидіння, виконувати вправи для підтримки постави, носити ортопедичне або спортивне взуття, продовжувати звичну діяльність і зберігати фізичну активність.

При ОА хребта, колінного суглоба або першого зап'ястково-п'ясткового суглоба використовують різні ортези, які зменшують біль і покращують функцію, але для збереження їх рухливості носіння ортезів слід поєднувати зі спеціальною програмою вправ. Також рекомендовано використання бандажів для колінного суглоба, носіння відповідного взуття, використання пателлярного бандажу або шини у випадку стегново-надколінного ґенезу болю. Зменшенню больового синдрому та покращанню функції суглобів також сприяє належне використання палиці протилежною до ураженого кульшового або колінного суглоба рукою. При ерозивному ОА вправи, що сприяють збереженню рухливості, слід виконувати в теплій воді, що до-

зволяє запобігати формуванню контрактур. У деяких пацієнтів акупунктура і черезшкірна електрична стимуляція нервів (ЧЕСН) може мати певний позитивний ефект.

Медикаментозна терапія

Лікарська терапія є допоміжним методом. Рекомендовано застосування парацетамолу по 0,5-1,0 г 3-4 рази на день, він полегшує біль і, як правило, в зазначених дозах безпечний. Можуть знадобитися більш потужні анальгетики, такі як трамадол (він призначається в дозі 50-200 мг/добу), однак він може викликати значну кількість побічних ефектів, особливо в літніх пацієнтів. Тому досить широко рекомендується застосування топічних НПЗП, у вигляді мазі, кремів і гелів. Дулоксетин, інгібітор зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну, зменшує біль, викликаний ОА. Капсаїцин при місцевому застосуванні на суглобах виявив добрий знеболювальний ефект, порушуючи передачу больових імпульсів по нервових волокнах.

НПЗП, включаючи інгібітори ЦОГ-2 (коксиби), використовують при наявності рефрактерних болів і ознак запалення (наприклад, гіперемії і підвищенні температури тканин над суглобами). Рекомендується використовувати такі препарати:

- ацеклофенак 100 мг 2 рази на день;
- целекоксиб капс. 200 мг 1 раз на день або 100 мг 2 рази на день;
- дексібупрофен табл. 200-400 мг 3 рази на день;
- декскетопрофен табл. 25 мг 3 рази на день;
- ібупрофен 200-400 мг 4-6 разів на день;
- мелоксикам табл. 7,5-15 мг 1 раз на день.

Місьцеве застосування НПЗП може бути доцільним для лікування поверхневих суглобів, наприклад, кистей та колін, і може бути особливо доцільним при лікуванні людей похилого віку унаслідок уповільненого всмоктування НПЗП, що зводить до мінімуму ризик побічних ефектів. Для місцевого застосування можна використовувати такі препарати, як ібупрофен, кетопрофен, піроксикам, диклофенак (*див. Додаток 2*).

Можливе також застосування міорелаксуючих засобів (зазвичай у невеликих дозах), які усувають біль, що виникає при спазмі м'язів. В осіб літнього віку, однак, ризик розвитку побічних ефектів може перевершувати потенційну користь такої терапії.

Не слід призначати пероральний прийом глюкокортикоїдів (ГК). Внутрішньосуглобове введення кортикостероїдів пролонгованої дії може зменшити біль і збільшити рухливість суглоба в деяких пацієнтів. Використання ГК доцільне лише для суглобів з ексудатом через наявність високого ризику розвитку некрозу та інфікування (особливо щодо кульшового суглоба). Усі

внутрішньосуглобові ін'єкції здійснюються під контролем УЗ-дослідження. Протизапальний та знеболюючий ефект зберігається від 10 днів до кількох місяців.

Повільно діючі симптоматичні лікарські засоби при ОА:

- хондроїтину сульфат у дозі 1 200 мг 1 раз/день протягом 3 міс.

Хондроїтин має високу гідрофільність та є гелеутворюючим полісахаридом. Його гідролоїдні властивості відповідають за захист хряща під час навантаження останнього.

- глюкозаміну сульфат (1 500 мг 1 раз/день) протягом 3 міс.;

Глюкозамін є будівельним матеріалом для глюкозаміногліканів, які формують структуру хряща. Доведено, що комбінація хондроїтину з глюкозаміном має аналгетичну, протизапальну й трофічну дію на суглобовий хрящ, зменшують необхідність застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), у такий спосіб знижуючи ризик виникнення в цієї категорії хворих НПЗП-асоційованих ускладнень.

- діацереїн протягом перших 2-4 тиж. лікування по 1 капсулі (50 мг) після їжі на ніч, з 2-4-го тижня лікування до 100 мг на добу в 2 прийоми (по 1 капсулі вранці та ввечері після їжі) не менше 6 міс.;
- неомілювані сполуки олії авокадо та сої — по 300 мг 1 раз на добу від 3 до 12 міс.

Гіалуронова кислота нормалізує в'язко-еластичні, амортизуючі та змащувальні властивості синовіальної рідини, впливає на ноцирецептори проміжного шару синовіальної оболонки та знижує індукцію медіаторів болю, що зумовлює знеболюючий ефект, складає основу для агрекану, який є важливим для забезпечення структурної та функціональної цілісності суглобового хряща, утримує молекули води, для надання необхідних фізичних властивостей синовіальній рідині, має протективний ефект по відношенню до клітин хрящової тканини — хондроцитів, полегшує проникнення живильних речовин та речовин, що необхідні для побудови матриксу хряща. Доведено, що вона взаємодіє зі специфічними рецепторами клітин (CD-44, RHAMM, I-CAM) та знижує концентрацію медіаторів запалення в синовіальній рідині, обумовлюючи протизапальний ефект, пригнічує активність ферментів, що руйнують суглобовий хрящ. Екзогенна гіалуронова кислота стимулює синтез ендогенної гіалуронової кислоти та синтез компонентів позаклітинного матриксу хряща, гальмує процес втрати протеогліканів хрящем, знижує рівень апоптозу хондроцитів. Показано, що зниження в'язкоеластичних властивостей синовіальної рідини при остеоартрозі збільшує чутливість хряща до ушкодження. Клінічні дослідження, проведені за останні 20 років, вказують на високу ефективність ГК при лікуванні остеоартрозу.

Сполуки гіалуронової кислоти можна вводити в колінний суглоб, забезпечуючи деяке полегшення болю в окремих пацієнтів на тривалий період часу. Їх не слід застосовувати частіше, ніж один курс на 6 міс. Курс лікування включає 1-5 щотижневих ін'єкцій. У пацієнтів із рентгенологічною картиною важкого захворювання ефект відсутній або обмежений, а в деяких пацієнтів може розвиватись асимптоматичне депонування кристалів пірофосфату кальцію в суглобі — у такому випадку ін'єкції високомолекулярної гіалуронової кислоти можуть спричинити гострий артрит.

Метилсульфонілметан (MSM) — біоактивна форма сірки, що присутня в тканинах усіх живих організмів, має протизапальний ефект та стимулює регенеративні процеси сполучної тканини. Є докази широкого спектру біологічної дії метилсульфонілметану: антиоксидантної, детоксикаційної, протизапальної, знеболюючої, протиалергічної.

Анаболічна дія глюкозаміну сульфату, хондроїтину сульфату, метилсульфонілметану — зводиться до посилення утворення колагену і протеогліканів (за рахунок посилення синтезу глікозаміногліканів: гіалуронової кислоти, хондроїтину сульфату, кератану сульфату). Антикатаболічна дія цих хондропротекторів пов'язана зі здатністю інгібувати вісь «IL-1 β → активація NF- κ B → активація інших медіаторів запалення: IL-1 β , IL-6, TNF- α , MMPs, COX-2, iNOS та ін.» і проявляти антиоксидантні властивості.

L-цистеїн — це сірковмісна амінокислота, яка сприяє формуванню колагену — основи сполучної тканини організму. Синтез колагену зменшується з віком, що призводить до втрати пружності, еластичності та міцності сполучних тканин, зокрема зв'язок та хрящів.

Інші додаткові та експериментальні методи лікування. На цей час вивчаються інші види лікування, які дозволяють зберегти хрящ або здійснити пересадку хондроцитів. Досі залишається незрозумілим, чи забезпечує полегшенню болю пластр із місцеводіючим 5% лідокаїном для зовнішнього застосування. Водночас є інформація про застосування ін'єкцій збагаченої тромбоцитами плазми. При недостатній ефективності консервативної терапії слід розглянути можливість проведення ламінектомії, остеотомії і протезування суглобів.

Кверцетин (3,3',4',5,7-пентагідроксифлавоон), член родини біофлавоноїдів. Дослідження кверцетину показали, що він володіє протизапальним ефектом, за рахунок зменшення рівня ФНП- α , який може бути представлений на різних типах клітин (*in vitro*) та на тваринних і людських моделях (*in vivo*). Кверцетин має модифікуючий вплив на антифлогістичний потенціал диклофенаку натрію, що має позитивний вплив на лікування проліферативних та деструктивних захворювань. Пероральний прийом кверцетину в дозі 150 мг/день значно зменшує рівень окислених ліпопротеїдів плазми крові та ФНП- α .

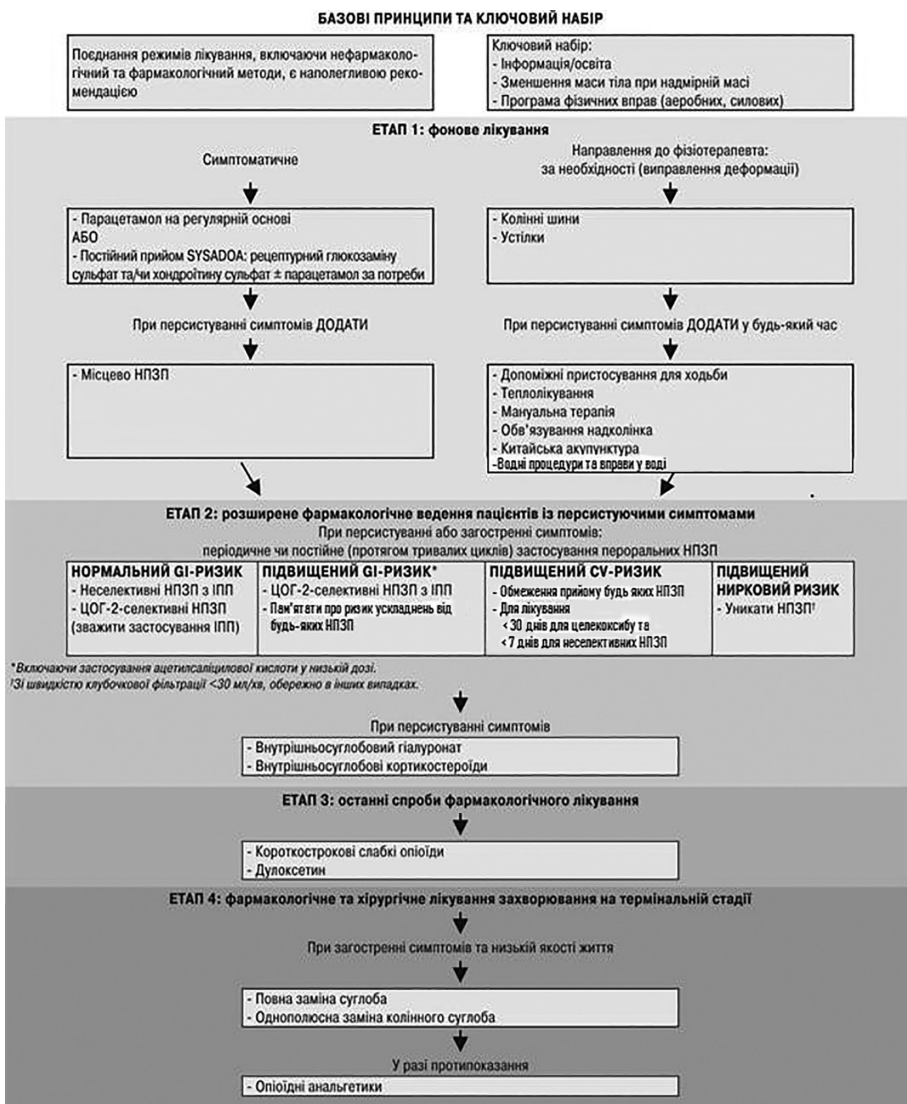


Рис. 5. Рекомендації щодо алгоритму ведення пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба ESCEO, 2019 р.

CV — серцево-судинний; GI — шлунково-кишковий. Тут і далі: ІПП — інгібітори протонної помпи; НПЗП — нестероїдні протизапальні препарати; ЦОГ — цикло-оксигеназа; SYSADOA — симптоматичні препарати тривалої дії при ОА.

Рекомендації щодо алгоритму ведення пацієнтів із остеоартрозом кистей, EULAR, 2018.

Принципи

1. Первинна мета — це контроль симптомів, таких як біль і скутість, з оптимізацією функціональної активності та якості життя.
2. Усі пацієнти повинні бути поінформовані про природу, причини хвороби, а також проведені бесіди про самокерування над симптомами хвороби.
3. Ведення пацієнтів повинно бути індивідуалізованим залежно від форми ОА, тяжкості перебігу захворювання та наявності супутньої патології.
4. Ведення пацієнтів повинно ґрунтуватися на рішеннях, прийнятих спільно пацієнтом і лікарем.
5. Оптимальне ведення ОА кистей потребує мультидисциплінарного підходу, з дотриманням балансу нефармакологічних, фармакологічних та хірургічних методів лікування.

Рекомендації

1. Освіта та навчання, кожному пацієнтові повинна бути донесена важливість фізичної активності та можливості використання допоміжних пристроїв.
2. Кожному пацієнту повинні бути рекомендовані вправи. Вони покращують функцію і м'язову силу, зменшують біль.
3. Рекомендовано носіння ортезів для зменшення болю при ОА великого пальця, можливе довгострокове використання ортезів.
4. Застосування НПЗП місцево (у вигляді мазей, гелів) рекомендовано з міркувань безпеки. НПЗП-мазі є першою лінією фармакологічної місцевої терапії.
5. Призначення пероральних НПЗП рекомендовано протягом обмеженого періоду часу і тільки для зменшення інтенсивності больового синдрому.
6. Рекомендовано застосування хондроїтину сульфату для зменшення болю і поліпшення функції.
7. Не рекомендується широке застосування внутрішньосуглобових введень глюкокортикоїдів у пацієнтів з остеоартрозом кистей, але розглядається лише при вираженому больовому синдромі в ділянках міжфалангових суглобів.
8. Не рекомендується прийом ані синтетичних (гідроксихлорохін, МТ), ані біологічних хворобомодифікуючих препаратів.
9. Хірургічне лікування показано у хворих із структурними порушеннями, коли інше лікування неефективне (трапезіектомія, артродез або артропластика).
10. Необхідність тривалого спостереження за пацієнтом залежить від його індивідуальних потреб.

Література

1. Болезни суставов: рук-во для врачей / под ред. В.И. Мазурова. — Санкт-Петербург: СпецЛит, 2008. — 397 с.
2. Волошина Л.О., Сміян С.І., Доголіч О.І. Особливості терапевтичної дії кверцетину при тривалому застосуванні в комплексному лікуванні хворих на остеоартроз з високим рівнем коморбідності, кардіоваскулярного і гастроінтестинального ризиків. Український терапевтичний журнал, 2017, 4: 20-26.
3. Насонов Е.Л. Ревматология. Российские клинические рекомендации / Е.Л. Насонов, З.С. Алекберова, Е.А. Галушко. — Москва: ГЭО-ТАР-Медиа, 2019. — 464 с.
4. Національний підручник з ревматології / за ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. — Київ: МОПІОН, 2013. — 672 с.
5. Недоборенко В.М. Хронічне запалення низької інтенсивності та кверцетин: від молекулярного механізму до клінічного. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2017;17(1):313-316.
6. Попов О.С., Шебеко С.К., Шевченко О.І., Шаламай А.С. Експериментальне дослідження протизапальних властивостей препарату «Диклокор». Клінічна фармація. 2015;4:35-39.
7. Практическая ревматология: современные акценты. Справочник врача / под ред. О.Б. Яременко. — Киев: ООО Библиотека «Здоровье Украины», 2015. — 536 с.
8. Свінціцький А.С. Діагностика та лікування ревматичних захворювань: навч. посібник / А.С. Свінціцький. — Київ: Видавничий дім Медкнига, 2017. — 372 с.
9. Agency for Healthcare Research & Quality. Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review. AHRQ. Available at <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/osteoarthritis-pain/research>. October 24, 2011; Accessed: March 15, 2019.
10. Agency for Healthcare Research & Quality. Treatment of Osteoarthritis of the Knee: An Update Review. AHRQ. Available at <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/osteoarthritis-knee-update/research-2017>. May 4, 2017; Accessed: March 15, 2019.
11. Aigner T, Rose J, Martin J, Buckwalter J. Aging theories of primary osteoarthritis: from epidemiology to molecular biology. Rejuvenation Res. 2004 Summer. 7(2):134-45. [Medline].
12. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. Arthritis Rheum. 1991;34:505-514.
13. Altman RD, Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. Hyalgan Study Group. J Rheumatol. 1998 Nov. 25(11):2203-12. [Medline].
14. Anandacoomarasamy A, Leibman S, Smith G, et al. Weight loss in obese people has structure-modifying effects on medial but not on lateral knee articular cartilage. Ann Rheum Dis. 2012 Jan. 71(1):26-32. [Medline].
15. Baraf HSB, et al. Effectiveness of FX006 Intra-Articular Injection in Patients with Knee Osteoarthritis Who Present with and without Clinical Inflammation at Baseline: A Pooled Analysis of Data from 3 Double-Blind, Randomized, Parallel-Group Clinical Trials. ACR/ARHP Annual meeting. September 18, 2017. Available at <http://acrabstracts.org/abstract/effectiveness-of-fx006-intra-articular-injection-in-patients-with-knee-osteoarthritis-who-present-with-and-without-clinical-inflammation-at-baseline-a-pooled-analysis-of-data-from-3-double-blind-ran/>.
16. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19. CD005321. [Medline].
17. Bennell KL, Kyriakides M, Hodges PW, Hinman RS. Effects of two physiotherapy booster sessions on outcomes with home exercise in people with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014 Nov. 66(11): 1680-7. [Medline].
18. Bennett AN, Crossley KM, Brukner PD, Hinman RS. Predictors of symptomatic response to glucosamine in knee osteoarthritis: an exploratory study // Br. J. Sports Med. — 2007. — Jul. — 41 (7). — P. 415-9.
19. Brandt KD, Mazucca SA, Conrozier T, Dacre JE, Peterfy CG, Provedini D. et al. Which is the best radiographic protocol for a clinical trial of a structure-modifying drug in patients with knee osteoarthritis? // J. Rheumatol. — 2002. — 29 (6). — P. 1308-1320.

20. Brandt KD, Radin EL, Dieppe PA, van de Putte L. Yet more evidence that osteoarthritis is not a cartilage disease // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006. — 65 (10). — P. 1261-1264.
21. Brown MT, Murphy FT, Radin DM, Davignon I, Smith MD, West CR. Tanezumab reduces osteoarthritic knee pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Pain* 2012 Aug. 13(8):790-8. [Medline].
22. Bruyère Olivier, Cooper Cyrus, Pelletier Jean-Pierre, et al. Рекомендації щодо алгоритму ведення пацієнтів із остеоартрозом колінного суглоба в Європі та по всьому світу: звіт спеціальної комісії європейського товариства з вивчення клінічних та економічних аспектів остеопорозу та остеоартрозу (ESCEO) // *Український ревматологічний журнал.* — 2016. — № 65 (3). — С. 15-29.
23. Bruyere O, Honore A, Ethgen O, Rovati LC, Giacobelli G, Henrotin YE, Seidel L, Reginster JY. Correlation between radiographic severity of knee osteoarthritis and future disease progression. Results from a 3-year prospective, placebo-controlled study evaluating the effect of glucosamine sulfate // *Osteoarthritis. Cartilage.* — 2003. — Jan. — 11 (1). — P. 1-5.
24. Bruyere O, Reginster JY. Glucosamine and chondroitin sulfate as therapeutic agents for knee and hip osteoarthritis // *Drugs Aging.* — 2007. — 24 (7). — P. 573-80.
25. Chahla J, Piuze NS, Mitchell JJ, Dean CS, Pascual-Garrido C, LaPrade RF, et al. Intra-Articular Cellular Therapy for Osteoarthritis and Focal Cartilage Defects of the Knee: A Systematic Review of the Literature and Study Quality Analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2016 Sep 21. 98 (18):1511-21. [Medline].
26. Chu CR, Rodeo S, Bhutani N, Goodrich LR, Huard J, Irrgang J, et al. Optimizing Clinical Use of Biologics in Orthopaedic Surgery: Consensus Recommendations From the 2018 AAOS/NIH U-13 Conference. *J Am Acad Orthop Surg.* 2019 Jan 15. 27 (2): e50-e63. [Medline]. [Full Text].
27. Citrome L, Weiss-Citrome A. A systematic review of duloxetine for osteoarthritic pain: what is the number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed? *Postgrad Med.* 2012 Jan. 124(1):83-93. [Medline].
28. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med.* 2006 Feb 23. 354(8):795-808. [Medline].
29. Cohen R. Nighttime Finger Splints Can Ease Arthritis Pain. *Medscape* [serial online]. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/821310>. Accessed: March 11, 2014.
30. Consensi (amlodipine/celecoxib) [package insert]. Tel Aviv, Israel: Kitov Pharma Ltd. 2018 Jun. Available at [Full Text].
31. Cui GH, Wang YY, Li CJ, Shi CH, Wang WS. Efficacy of mesenchymal stem cells in treating patients with osteoarthritis of the knee: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2016 Nov. 12 (5):3390-3400. [Medline]. [Full Text].
32. Dai WL, Zhou AG, Zhang H, Zhang J. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy.* 2017 Mar. 33 (3):659-670.e1. [Medline].
33. David J. Hunter Osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, Volume 25, Issue 6, 2011, pp. 801-814.
34. Debbi E.M., Agar G., Fichman G., Ziv Y.B., Kardosh R., Halperin N., Elbaz A., Beer Y., Debi R. Efficacy of methylsulfonylmethane supplementation on osteoarthritis of the knee: a randomized controlled study // *BMC Complement Altern. Med.* — 2011. — 11. — 50 p.
35. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Walker AM, Meenan RF. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1988 Jul 1. 109(1):18-24. [Medline].
36. Felson DT, McLaughlin S, Goggins J, et al. Bone marrow edema and its relation to progression to knee osteoarthritis. *Ann Intern Med.* 2003;139:330-336.
37. Felson DT. Risk factors for osteoarthritis: understanding joint vulnerability. *Clin Orthop Relat Res.* 2004 Oct. S16-21. [Medline].
38. Frakes EP, Risser RC, Ball TD, Hochberg MC, Wohlreich MM. Duloxetine added to oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treatment of knee pain due to osteoarthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2011 Dec. 27(12):2361-72. [Medline].
39. Fransen M, McConnell S, Harmer AR, et al. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(1): CD004376.

40. Gato-Calvo L, Magalhaes J, Ruiz-Romero C, Blanco FJ, Burguera EF. Platelet-rich plasma in osteoarthritis treatment: review of current evidence. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019. 10:2040622319825567. [Medline]. [Full Text].
41. Gege C, Bao B, Bluhm H, Boer J, Gallagher BM, Komiski B, et al. Discovery and evaluation of a non-Zn chelating, selective matrix metalloproteinase 13 (MMP-13) inhibitor for potential intra-articular treatment of osteoarthritis. *J Med Chem*. 2012 Jan 26. 55(2):709-16. [Medline].
42. Godwin M, Dawes M. Intra-articular steroid injections for painful knees. Systematic review with meta-analysis. *Can Fam Physician* 2004 Feb. 50:241-8. [Medline]. [Full Text].
43. Goldberg VM, Buckwalter JA. Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 Mar. 13(3):216-24. [Medline].
44. Goulston LM, Kiran A, Javaid MK, et al. Does obesity predict knee pain over fourteen years in women, independently of radiographic changes? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Oct. 63(10):1398-406. [Medline].
45. Haelle T. Steroid Injections Increased Cartilage Loss in Knee Arthritis. *Medscape Medical News*. Available at <https://www.medscape.com/viewarticle/880072>. May 16, 2017; Accessed: October 31, 2017.
46. Hathcock JN, Shao A. Risk assessment for glucosamine and chondroitin sulfate. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2007 Feb. 47(1):78-83. [Medline].
47. Hunter DJ, Felson DT. Osteoarthritis. *BMJ*. 2006;332:639-642.
48. Hurley MV. The role of muscle weakness in the pathogenesis of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1999 May. 25(2):283-98, vi. [Medline].
49. Jan MH, Lin CH, Lin YF, Lin JJ, Lin DH. Effects of weight-bearing versus nonweight-bearing exercise on function, walking speed, and position sense in participants with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009 Jun. 90(6):897-904. [Medline].
50. Jeon OH, Kim C, Labege RM, Demaria M, Rathod S, Vasserot AP, et al. Local clearance of senescent cells attenuates the development of posttraumatic osteoarthritis and creates a pro-regenerative environment. *Nat Med*. 2017 Jun. 23 (6):775-781. [Medline]. [Full Text].
51. Juhl C, Christensen R, Roos EM, Zhang W, Lund H. Impact of exercise type and dose on pain and disability in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Mar. 66(3):622-36. [Medline].
52. Kelly JC. Tramadol Linked to Higher Mortality in Osteoarthritis. *Medscape Medical News* March 12, 2019. Available at <https://www.medscape.com/viewarticle/910232>.
53. Kingsbury SR, Tharmanathan P, Keding A, Ronaldson SJ, Grainger A, Wakefield RJ, et al. Hydroxychloroquine Effectiveness in Reducing Symptoms of Hand Osteoarthritis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2018 Feb 20. [Medline].
54. Kloppenburg, Margreet & Kroon, F eline & Blanco, Francisco & Doherty, Michael & S Dzedzic, Krysia & Greibrokk, Elsie & Haugen, Ida & Herrero-Beaumont, Gabriel & Jonsson, Helgi & Kjeker, Ingvald & Maheu, Emmanuel & Ramonda, Roberta & JPF Ritt, Marco & Smeets, Wilma & S Smolen, Josef & A Stamm, Tanja & Szekanecz, Zoltan & Wittoek, Ruth & Carmona, Loreto (2018). 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 78. *annrheumdis-2018*. 10.1136/annrheumdis-2018-213826.
55. Krasnokutsky S, Oshinsky C, Attur M, Ma S, Zhou H, Zheng F, et al. Serum Urate Levels Predict Joint Space Narrowing in Non-Gout Patients With Medial Knee Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jun. 69 (6):1213-1220.
56. Kristj ansson B, Honsawek S. Current perspectives in mesenchymal stem cell therapies for osteoarthritis. *Stem Cells Int*. 2014. 2014:194318. [Medline].
57. Lambert RG, Hutchings EJ, Grace MG, Jhangri GS, Conner-Spady B, Maksymowych WP. Steroid injection for osteoarthritis of the hip: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007 Jul. 56(7):2278-87. [Medline].
58. Lineker SC, Bell MJ, Boyle J, Badley EM, Flakstad L, Fleming J, et al. Implementing arthritis clinical practice guidelines in primary care. *Med Teach*. 2009 Mar. 31(3):230-7. [Medline].
59. Mandl, L.A. Osteoarthritis year in review 2018: clinical. *Osteoarthritis and Cartilage*, Volume 27, Issue 3, 359-364.

60. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, Price LL, Driban JB, Zhang M, et al. Effect of Intra-articular Triamcinolone vs Saline on Knee Cartilage Volume and Pain in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 May 16. 317 (19):1967-1975. [Medline].
61. McCarthy GM, McCarty DJ. Effect of topical capsaicin in the therapy of painful osteoarthritis of the hands. *J Rheumatol*. 1992 Apr. 19(4):604-7. [Medline].
62. Messier SP. Obesity and osteoarthritis: disease genesis and nonpharmacologic weight management. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008 Aug. 34(3):713-29. [Medline]. [Full Text].
63. N-acetyl-L-cysteine controls osteoclastogenesis through regulating Th17 differentiation and RANKL production in rheumatoid arthritis; Hae-Rim Kim, Kyoung-Woon Kim, Bo-Mi Kim, Kyung-Ann Lee, Sang-Heon Lee; *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2019;34(2):458-458.
64. Neustadt DH. Intra-articular therapy. Moskowitz RW, Howell DS, Altman RD, et al, eds. *Osteoarthritis*. 3rd ed. 2001. 393-409.
65. Pas HI, Winters M, Haisma HJ, Koenis MJ, Tol JL, Moen MH. Stem cell injections in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *Br J Sports Med*. 2017 Aug. 51 (15):1125-1133. [Medline].
66. Perrot S, Poiraudou S, Kabir M, Bertin P, Sichere P, Serrie A, et al. Active or passive pain coping strategies in hip and knee osteoarthritis? Results of a national survey of 4,719 patients in a primary care setting. *Arthritis Rheum* 2008 Nov 15. 59(11):1555-62. [Medline].
67. Pierson R. Lilly Says New Type of Pain Drug Could Lessen Need for Opioids. *Medscape Medical News*. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/863797>. May 25, 2016; Accessed: July 8, 2016.
68. Reyes C, Leyland KM, Peat G, Cooper C, Arden NK, Prieto-Alhambra D. Association Between Overweight and Obesity and Risk of Clinically Diagnosed Knee, Hip, and Hand Osteoarthritis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Aug. 68 (8):1869-75. [Medline].
69. Roddy E, Doherty M. Changing life-styles and osteoarthritis: what is the evidence? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Feb. 20(1):81-97. [Medline].
70. Rutjes AW, Nuesch E, Reichenbach S, Jüni P. S-Adenosylmethio nine for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7. CD007321. [Medline].
71. Salehi B, Machin L, Monzote L, Sharifi-Rad J, Ezzat SM, Salem MA, Merghany RM, El Mahdy NM, Kılıç CS, Sytar O, Sharifi-Rad M, Sharopov F, Martins N, Martorell M, Cho WC. Therapeutic Potential of Quercetin: New Insights and Perspectives for Human Health. *ACS Omega*. 2020 May 14;5(20):11849-11872. doi: 10.1021/acsomega.0c01818. PMID: 32478277; PMCID: PMC7254783.
72. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Bingham CO 3rd, Harris CL, et al. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis Rheum* 2008 Oct. 58(10):3183-91. [Medline]. [Full Text].
73. Stitik TP, Blacksin MF, Stiskal DM, Kim JH, Foye PM, Schoenherr L, et al. Efficacy and safety of hyaluronan treatment in combination therapy with home exercise for knee osteoarthritis pain. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007 Feb. 88(2):135-41. [Medline].
74. Stitik TP, Levy JA. Viscosupplementation (biosupplementation) for osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2006 Nov. 85(11 Suppl): S32-50. [Medline].
75. Waddell DD, Kolomytkin OV, Dunn S, Marino AA. Hyaluronan suppresses IL-1beta-induced metalloproteinase activity from synovial tissue. *Clin Orthop Relat Res*. 2007 Dec. 465:241-8. [Medline].
76. Watt FE, et al. Night-time immobilization of the distal interphalangeal joint reduces pain and extension deformity in hand osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Feb 8. [Medline].
77. Williams MF, London DA, Husni EM, Navaneethan S, Kashyap SR. Type 2 diabetes and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2016 Jul. 30(5):944-50. [Medline].
78. Zeng C, Dubreuil M, LaRoche MR, Lu N, Wei J, Choi HK, et al. Association of Tramadol With All-Cause Mortality Among Patients With Osteoarthritis. *JAMA*. 2019 Mar 12. 321 (10):969-982. [Medline].
79. Zgoda M, Paczek L, Bartłomiejczyk I, Sieminska J, Chmielewski D, Górecki A. Age-related decrease in the activity of collagenase in the femoral head in patients with hip osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2007 Feb. 26(2):240-1. [Medline].

Розділ 3. ПОДАГРА

- M10.0 Ідіопатична подагра
 - Подагричний бурсит
 - Первинна подагра
 - Подагричні вузли [уратні тофуси] в серці
- M10.1 Свинцева подагра
- M10.2 Медикаментозна подагра
- M10.3 Подагра, обумовлена порушенням ниркової функції
- M10.4 Інша вторинна подагра
- M10.9 Подагра неуточнена

Вступ

Подагра — системне тофусне захворювання, що характеризується відкладенням у різних тканинах кристалів моноурату натрію (МУН) і запаленням, що розвивається в осіб із гіперурикемією, обумовленою зовнішньосередовищними та/або генетичними факторами.

Гіперурикемія — підвищений сироватковий рівень сечової кислоти в крові.

Тофус — осередкове скупчення кристалів сечової кислоти в тканинах у вигляді вузлів.

Захворюваність на подагру становить у різних популяціях від 5 до 70 на 1 000 населення на рік серед чоловіків і 1-10 серед жінок. Поширеність подагри серед дорослого населення коливається в розвинених країнах від 0,9 до 3,9%. Пік захворюваності в чоловіків — у віці 40-50 років, у жінок — після 60 років (у постменопаузальному періоді). Подагра рідко спостерігається в молодих людей, але якщо починається до 30 років, то протікає важче. Серед чоловіків зустрічається в 6-7 разів частіше, у старечому віці — у 3 рази частіше. Подагра частіше зустрічається в чоловіків, ніж у жінок. Часто спостерігається в сім'ях. Пацієнти з метаболічним синдромом знаходяться в групі ризику розвитку подагри.

Етіологія

Існує причинно-наслідковий зв'язок між гіперурикемією (високий рівень уратів) і подагрою. Урати є метаболітом пуринів та іонізованою формою сечової кислоти (слабка кислота при фізіологічному рівні рН); отже, сечова кислота існує в основному у вигляді уратів. Гіперурикемія не завжди призводить до розвитку подагри, але захворюваність на подагру зростає зі збільшенням рівня уратів. Щорічна захворюваність на подагру в чоловіків становить 0,4% при рівні уратів від 7 до 7,9 мг/дл, 0,8% — при рівні уратів від 8 до 8,9 мг/дл, 4,3% — при рівні уратів від 9 до 9,9 мг/дл, 7% — при рівні уратів понад 10 мг/дл, хоча часто зустрічаються обидва механізми одночасно.

Чим більше тривалість і тяжкість гіперурикемії, тим вище ймовірність розвитку подагри. Концентрація сечової кислоти може бути підвищена в результаті:

- зниженої екскреції (найбільш часта причина);
- збільшення продукції;
- підвищеного споживання пуринів.

Гіперурикемія пов'язана з недостатнім виведенням уратів нирками в 90% випадків та в 10% пов'язана або з надлишковим споживанням пуринів, або є наслідком ендогенного перевиробництва сечової кислоти. У деяких випадках можливе порушення кишкової елімінації сечової кислоти.

Надлишкове вироблення сечової кислоти може також відбуватися при порушеннях, пов'язаних із надмірним руйнуванням клітин та вивільненням пуринів, які присутні у високій концентрації в клітинних ядрах. До цих станів відносяться мієлопроліферативні і лімфопроліферативні розлади, псоріаз і гемолітичні анемії. Лізис клітин при хімотерапії злоякісних новоутворень, особливо кровотворної або лімфатичної систем, може підвищувати рівень сечової кислоти. Надмірні фізичні навантаження і ожиріння також можуть сприяти гіперурикемії.

Причинами вторинної подагри (внаслідок недостатнього виведення сечової кислоти) є ниркова недостатність, свинцева нефропатія, голодування або зневоднення, деякі лікарські препарати (наприклад, аспірин і діуретики) і хронічне зловживання етанолом (особливо пивом та міцними напоями). Пиво містить багато гуанозину — пуринового нуклеозиду. Підвищене вживання продуктів, багатих на пурини (наприклад, нирок, печінки, анчоусів, аспарагуса, міцних м'ясних бульйонів, підлив, оселедця, грибів, мідій, сардин) призводить до збільшення кількості сечової кислоти в крові. Вживання багатих на фруктозу продуктів і напоїв так само пов'язано з підвищеним ризиком подагри в чоловіків і жінок.

Деякі стани асоційовані з більш високим ризиком розвитку подагри в пацієнтів:

- артеріальна гіпертензія;
- цукровий діабет;
- ниркова недостатність;
- гіпертригліцеридемія;
- гіперхолестеринемія;
- ожиріння;
- анемія.

Чому не у всіх осіб із підвищеним вмістом сечової кислоти в сироватці розвивається клінічно подагра наразі невідомо.

Патогенез

Зниження ниркової екскреції є найбільш частою причиною гіперурикемії. Вона може бути спадковою, а також виникати у хворих, які тривалий час приймають сечогінні засоби, і при захворюваннях нирок, що призводять до зниження швидкості клубочкової фільтрації. Етанол прискорює катаболізм пуринів у печінці і сприяє утворенню молочної кислоти, яка блокує секрецію уратів у ниркових канальцях, крім того, етанол може індукувати синтез уратів у печінці. Отруєння свинцем і циклоспорин, який у високих дозах призначається хворим, що перенесли трансплантацію органів, пошкоджують ниркові канальці, що призводить до затримки уратів в організмі.

Підвищення вироблення уратів може бути обумовлено посиленням метаболізму нуклеопротейнів при гематологічних захворюваннях (наприклад, лімфомах, лейкозах, гемолітичній анемії), а також інших захворюваннях, пов'язаних із посиленням проліферації і загибелі клітин (наприклад, псоріазі, цитотоксичної терапії злоякісних пухлин, променевої терапії). Підвищення вироблення уратів може виникати у вигляді первинної вродженої аномалії, а також при ожирінні, оскільки вироблення уратів корелює з площею поверхні тіла. Найчастіше причина надмірного вироблення уратів невідома, але в деяких випадках її пов'язують із ферментними порушеннями. Ймовірними причинами можуть бути дефіцит ферменту гіпоксантин-гуанініфос-форибозил трансферази (відсутність цього ферменту викликає розвиток синдрому Леша–Ніхана) і підвищена активність ферменту фосфорибозил пірофосфатсинтетази.

Відкладення голчастих кристалів МУН відбувається, головним чином, у безсудинних (наприклад, у хрящі) і відносно слабо васкуляризованих структурах (сухожилля, сухожильні піхви, зв'язки, стінки синовіальних сумок) та в шкірі навколо відносно холодних дистальних периферичних су-

глобів і тканин (наприклад, у вушних раковинах). Під час тривалої важкої гіперурикемії кристали МУН можуть відкладатися і в центральні розташованих великих суглобах, а також у паренхімі таких внутрішніх органів, як нирки. При кислих значеннях рН сечі сечова кислота легко випадає в осад, утворюючи дрібні пластинчасті кристали, здатні об'єднуватися в дрібні конкременти. Це може призводити до обструкції сечовивідних шляхів. Тофуси, як правило, оточені фіброзною тканиною, яка запобігає розвитку гострого запалення.

Гострий подагричний артрит може бути спровокований травмою, іншим захворюванням (пневмонією або іншою інфекцією), хірургічним втручанням, застосуванням тіазидних діуретиків або препаратів, що знижують концентрацію сечової кислоти в крові (наприклад, алопуринолу, фебуксостату, пробенециду, нітрогліцерину), надмірним вживанням алкоголю або їжі, багатой на пурини. Напад розвивається на тлі підвищення концентрації сечової кислоти в крові або її зниження. Чому атаки виникають у зв'язку з цими факторами, невідомо. Тофуси всередині і поза суглобів можуть обмежувати обсяг рухів і викликати деформації, призводячи до розвитку хронічного тофусного подагричного артриту. Хронічна подагра підвищує ризик розвитку вторинного остеоартриту.

Клінічна картина

Основні клінічні прояви подагри: атаки гострого артриту, що рецидивують, вогнищеве накопичення кристалів уратів з утворенням тофусів у тканинах (у ділянці суглобів, м'яких тканин, різних органах), нефролітіаз, подагрична нефропатія.

Гострий подагричний артрит зазвичай починається з раптового гострого болю (часто вночі). Характерним є ураження плесно-фалангового суглоба великого пальця стопи (що і носить назву «подагра»), але нерідко уражаються також суглоби плесна, гомілковостопний, колінний, променево-зап'ястковий і ліктьовий суглоби. Плечові, кульшові, крижово-клубові, груднино-ключичні суглоби залучаються до патологічного процесу рідко. Біль посилюється зазвичай протягом кількох годин, часто стаючи нестерпним.

Ознаки, характерні для гострого артриту — припухлість, локальна гіпертермія, виражена болючість — дозволяють припустити інфекційний процес. Шкіра над ураженим суглобом натягнута, гаряча на дотик, блискуча, червона або пурпурна. Іноді відзначається підвищення температури тіла, озноб, тахікардія, загальна слабкість і лейкоцитоз.

Перебіг. Перші атаки зазвичай протікають із залученням лише одного суглоба, і тривають кілька днів. Пізніше можуть одночасно або послідовно

залучатися до процесу кілька суглобів, а напади, за відсутності лікування, можуть затягуватися до 3 тиж. Безсимптомні проміжки різної тривалості, але в міру прогресування захворювання, мають тенденцію скорочуватися. Щорічно може виникати кілька атак.

Тофуси. Найбільш часто тофуси розвиваються при хронічній подагрі, але в рідкісних випадках можуть виявлятися і в осіб, які ніколи не мали гострого подагричного артриту. Вони являють собою папули або вузлики білого чи жовтого кольору, поодинокі або множинні. Локалізація може бути будь-якою, але частіше на пальцях, кистях, стопах, навколо ліктьового відростка ліктьової кістки або ахілового сухожилля. Тофуси також можуть розвинути в нирках або інших органах і під шкірою на вухах. У пацієнтів, що мають вузлики Гебердена, часто розвиваються тофуси всередині них, що нерідко відзначається в літніх жінок, які приймають діуретики. Зазвичай, безболісні тофуси можуть запалюватися і завдавати біль, особливо в синовіальній сумці ліктьового відростка ліктьової кістки, часто це відбувається після невеликої або навіть непомітної травми. Тофуси можуть спонтанно розкриватися з вивільненням крейдоподібних кристалічних мас уратів.



Рис. 6. Пацієнт із тофусною формою подагри

Хронічна подагра. Хронічний подагричний артрит може викликати біль, деформацію і обмеження рухливості суглоба. Запалення може бути активним в одних суглобах і одночасно стихати в інших. Приблизно у 20% хворих на подагру розвивається уролітіаз з утворенням уратних або оксалатних кальцієвих конкрементів.

Ускладненнями хронічної подагри можуть бути обструкція сечовивідних шляхів та інфекції з розвитком вторинної тубулоінтерстиціальної недостат-

ності. За відсутності лікування, порушення функції нирок часто призводить до розвитку гіпертензії або, рідше, інших видів нефропатій, що зменшує виведення уратів та посилює їх відкладення в тканинах.

Діагностика

Для визначеного діагнозу подагри досить виявлення кристалів МУН у синовіальній рідині або тофусах; при неможливості зазначених досліджень діагноз повинен бути обґрунтований наявністю сукупності клінічних, лабораторних та інструментальних ознак.

Фізикальні методи дослідження

Подагру слід підозрювати в пацієнтів із гострим моноартикулярним артритом або олігоартикулярним артритом, особливо в осіб похилого віку, або тих, що мають інші фактори ризику. Доведені чинники ризику: літній вік; чоловіча стать; застосування препаратів, зокрема ацетилсаліцилової кислоти, циклоспорину, такролімусу або піразинаміду; споживання м'яса, морепродуктів або алкоголю; генетична схильність; стани з високим рівнем зміни клітин.

Характерною ознакою для подагри є рецидивуюче запалення суглобів передплесна. Захворюванню часто передують напади артриту, що раптово виникають і спонтанно припиняються. Пацієнти з гострим нападом часто можуть визначити початок симптомів за годину до нападу.

Вони можуть описувати біль, як найсильніший, який вони коли-небудь відчували. Яскраво вираженою є ранкова скутість, що є відображенням основного запального механізму. Функція може бути обмежена через біль і скутість. Найчастіше до процесу залучаються суглоби ніг, особливо перший плесно-фаланговий, передплесно-плесновий і гомілковостопний суглоби. Зазвичай спостерігається моноартрит або олігоартрит (<4 суглобів). Може бути поліартрит, який уражає декілька суглобів рук і ніг, особливо в літніх людей. Наявність набряку та суглобового випоту відображає запальну природу захворювання. Відзначається виражена болючість при пальпації залученого суглоба.

При огляді може відзначатися наявність тофусів на розгинальній поверхні суглобів, особливо на ліктях, колінах і ахіловому сухожиллі, на тильній стороні рук і ніг та в завитку вуха.

Лабораторні методи дослідження

Специфічним методом дослідження хворих на подагру є пункція суглоба з аналізом синовіальної рідини. Слід завжди розглядати, але не завжди необхідно проводити пацієнтам, у яких клінічний діагноз може бути встановлений цілком певно. Цей метод допомагає підтвердити діагноз та ви-

ключити наявність септичного артрити, а також допомагає диференціювати подагру від псевдоподагри (хвороби відкладення пірофосфату кальцію).

За результатом цього дослідження можуть відзначатися такі зміни: кількість лейкоцитів $>2,0 \times 10^9/\text{л}$ ($2\,000/\text{мм}^3$ або $2\,000/\text{мкл}$); у середньому — $20\,000/\text{мм}^3$ або $20\,000/\text{мкл}$); голчасті кристали, які характеризуються різко негативним подвійним променезаломленням у поляризованому світлі.

У тому випадку, якщо аналіз не виявив такі кристали або не вказав на іншу етіологію гострого запального артрити, необхідно розглянути можливість проведення пункції суглоба під час виникнення майбутніх гострих нападів.

Необхідно відзначити, що в пацієнтів під час подагричного нападу може збільшуватися кількість лейкоцитів, відзначається підвищення ШОЕ і СРБ. Дослідження крові можуть виявити порушення, пов'язані з подагрою або загальними супутніми захворюваннями. Водночас виявлення змін у ниркових і печінкових пробах буде впливати на вибір терапії. Обов'язковим є визначення швидкості клубочкової фільтрації, а також оцінка рівня креатиніну сироватки крові.

Гіпертригліцеридемія і низький рівень ліпопротеїдів високої щільності можуть асоціюватися з подагрою. Так само рекомендується визначення рівня глюкози, тому що в цих пацієнтів відзначається підвищений ризик розвитку цукрового діабету.

Приблизно 30% хворих мають нормальний рівень сечової кислоти в сироватці крові під час гострої атаки. Підвищення концентрації сечової кислоти в сироватці крові підтверджує діагноз подагри, але не є специфічною і чутливою ознакою. Проте початковий рівень сечової кислоти в сироватці крові між нападами відображає загальний пул уратів у позаклітинній рідині. Щоб визначити початковий рівень уратів у пацієнтів із нововиявленою подагрою, необхідно виконати вимірювання 2-3 рази; якщо рівень підвищений (>7 мг/дл [$>0,41$ ммоль/л]), то іноді виконують вимірювання добової екскреції уратів із сечею. При звичайній дієті нормальна добова екскреція становить 600-900 мг.

Кількісний аналіз сечової кислоти в сечі може вказати на те, чи є гіперурикемія наслідком порушення ниркової екскреції (із низьким рівнем сечової кислоти в сечі), підвищенням її виробленням (із високою сечовою екскрецією) або зниженням шлунково-кишкової екскреції (теж із високою сечовою екскрецією), а також допомагає визначити, чи слід використовувати урикозуричні препарати для уратознижувальної терапії. Хворі з підвищеною екскрецією уратів мають підвищений ризик уролітіазу, у зв'язку з чим урикозуричні препарати часто не призначаються. Однак ступінь екскреції

уратів не прогнозує реакцію пацієнта на алопуринол або фебуксостат, які зменшують продукцію сечової кислоти.

Ниркову екскрецію сечової кислоти потрібно визначати у хворих із сімейним анамнезом подагри, з раннім її початком (до 25 років) і наявністю сечокам'яної хвороби.

Інструментальні методи дослідження

Рентгенологічне дослідження уражених суглобів може призначатися з метою виявлення кісткових ерозій або тофусів, проте часто не є необхідним, якщо діагноз гострої подагри було підтверджено аналізом синовіальної рідини. При артриті з відкладенням кристалів пірофосфату кальцію можуть виявлятися рентгенконтрастні відкладення у волокнистому і/або гіаліновому хрящі (особливо в колінному суглобі).

Для діагностики подагри *ультразвукове дослідження* є більш чутливим і специфічним методом, ніж звичайна рентгенографія. Характерними УЗ ознаками є відкладення уратів над суглобовим хрящем (симптом подвійного контуру) і безсимптомні тофуси. Ці відхилення можуть бути очевидними ще до першого нападу подагри. Відкладення сечової кислоти також можна виявити за допомогою двоенергетичного сканування.

Клінічна класифікація

- За етіопатогенетичною ознакою:
 - первинна подагра;
 - вторинна подагра, що викликана іншим захворюванням або лікарським засобом.
- За клінічним перебігом (стадії):
 - гострий подагричний артрит;
 - міжнападна подагра і рецидивуючий подагричний артрит;
 - хронічна тофусна подагра.
- За перебігом
 - легкий;
 - середньоважкий;
 - важкий.
- За рентгенологічною стадією ураження суглобів:
 1. Великі кісти (тофуси) в субхондральній кістці і в більш глибоких шарах, іноді ущільнення м'яких тканин.
 2. Великі кісти поблизу суглоба і дрібні ерозії суглобових поверхонь, постійне ущільнення навколосуглобових м'яких тканин, іноді з кальцифікатами.
 3. Великі ерозії не менше ніж 1/3 суглобової поверхні, остеоліз епіфіза, значне ущільнення м'яких тканин із кальцієвими депозитами.

За ступенем функціональної недостатності (ФН):

0 — збережена;

I — збережена професійна діяльність;

II — втрачена професійна діяльність;

III — втрачена здатність до самообслуговування.

У розвитку подагри виділяють чотири стадії:

- безсимптомна гіперурикемія з відсутністю депозитів МУН;
- безсимптомна гіперурикемія з наявністю депозитів МУН, але без симптомів або анамнезу подагри (відсутність нападів артриту і тофусів);
- депозити МУН із поточним (гострий подагричний артрит) або попереднім епізодом подагричного артриту (період між нападами за відсутності артриту на поточний момент);
- хронічна тофусна подагра (пацієнти з тофусами, хронічним артритом, ерозіями за даними радіологічних методів, функціональними порушеннями).

У 2015 р. Американською колегією ревматологів (ACR) і Європейською протиревматичною лігою (EULAR) прийняті нові класифікаційні критерії подагри, які рекомендується використовувати при включенні пацієнта в клінічні дослідження.

Таблиця 4. Класифікаційні критерії подагри (ACR, EULAR, 2015 р.)

Критерії класифікації подагри	Категорії	Бали
Крок 1: вхідні критерії (застосовуються нижченаведені критерії за наявності вхідних критеріїв)	Щонайменше 1 епізод набряку, болючості та підвищеної чутливості в периферичних суглобах або синовіальній оболонці	
Крок 2: достовірні критерії (при їх виявленні можна класифікувати як подагру, без нижченаведених критеріїв)	Наявність кристалів моноурату натрію в суглобі, що турбує, або в синовіальній оболонці (синовіальній рідині), або тофусах	
Крок 3: критерії слід використовувати, якщо достовірні критерії не виявлені		

Критерії класифікації подагри	Категорії	Бали
Клінічно		
Типова картина ураження суглоба/синовіальної оболонки під час нападу ¹	Гомілковостопний суглоб або суглоби склепіння стопи (як частина епізоду моно- чи олігоартриту без залучення першого плесно-фалангового суглоба). Залучення першого плесно-фалангового суглоба (як частина епізоду моно- чи олігоартриту)	1 2
Характеристики нападу: - еритема шкіри навколо ураженого суглоба (зі слів хворого чи під час огляду лікарем); - болючість під час пальпації ураженого суглоба; - значні труднощі під час ходьби або неможливість рухів в ураженому суглобі	Одна характеристика. Дві характеристики. Три характеристики	1 2 3
Тривалість нападу: Наявність >2, незалежно від протизапального лікування: - максимальна вираженість болю <24 год; - зникнення симптомів за ≤14 діб; - повністю зникають симптоми між нападами	Один типовий епізод Повторний типовий епізод	1 2
Наявність тофусів. Проривання чи крейдоподібні підшкірні вузлики, що просвічуються під шкірою, що локалізуються в типових місцях (навколо суглобів, на вушних раковинах, подушечках пальців та в ділянці сухожилків)	Наявність	4
Лабораторно		
Рівень сечової кислоти: визначається уриказним методом. В ідеалі визначати необхідно в пацієнтів, які ще не отримували уратознижувальну терапію, та через 4 тиж. від початку нападу	<4 мг/дл (<240 мкмоль/л) ² 6-8 мг/дл (360–<480 мкмоль/л) 8-<10 мг/дл (480–<600 мкмоль/л) ≥10 мг/дл (≥600 мкмоль/л)	-4 2 3 4
Аналіз синовіальної рідини на виявлення кристалів моноурату натрію ураженого суглоба чи синовіальної рідини (бажано, щоб дослідження проводив лаборант із досвідом) ³	Відсутність кристалів моноурату натрію	-2

Критерії класифікації подагри	Категорії	Бали
Інструментально		
Наявність депозитів кристалів моноурату натрію при ультразвуковому дослідженні суглоба чи синовії (ультразвуковий критерій «подвійний контур») ³ , чи виявлення кристалів моноурату натрію при дослідженні за допомогою сканера двоенергетичної комп'ютерної томографії ⁴	Наявність	4
Рентгенологічні ознаки ураження суглобів при рентгенографії суглобів кистей та/чи стоп (на яких є хоча б одна ерозія) ⁵	Наявність	4

Примітка.

Веб-калькулятор може бути доступний на <http://goutclassificationcalculator.auckland.ac.nz> та на веб-сайтах ACR та EULAR.

¹ Напад, що включає симптоми набряку, болючості та/чи підвищеної чутливості в периферичних суглобах та сумках.

² Якщо рівень сечової кислоти <4 мг/дл (<240 мкмоль/л), потрібно відняти 4 бали; якщо рівень сечової кислоти ≥4-6 мг/дл (≥240–<360 мкмоль/л), потрібно оцінити в 0 балів.

Якщо кристалів моноурату натрію не виявлено в синовіальній рідині, потрібно відняти 2 бали; якщо дослідження синовіальної рідини не проводили, потрібно оцінити в 0 балів.

Якщо інструментальних досліджень не проводили, потрібно оцінити в 0 балів.

³ Гіперехогенні гетерогенні пошкодження гіалінового хряща, що не залежать від кута ультразвукового променя (псевдопозитивний «подвійний контур» (артефакт) має зникнути при зміні кута ультразвукового променя).

⁴ Зображення мають бути виявлені за допомогою сканера ДЕКТ при 80 та 140 кВт та бути проаналізованими спеціальною програмою для подагри з виявленням «колірних кодів» уратів. Сканування вважається позитивним, якщо виявлено «колірні коди» уратів у суглобах та навколосуглобових тканинах.

⁵ Ерозії характеризуються кортикальним розривом зі склеротичним обідком та нависаючими краями, за винятком дистальних міжфалангових суглобів.

Діагноз вважається достовірним, якщо за наведеними критеріями набрано ≥8 балів (максимум — 23).

Диференційна діагностика. Диференційний діагноз подагри слід проводити з:

- септичним артритом;
- пірофосфатною артропатією;
- реактивним артритом;
- ревматоїдним артритом,
- загостренням остеоартрозу (часто поєднуються);
- псоріатичним артритом.

Приклад формулювання клінічного діагнозу

Гострий подагричний артрит 1-го плесно-фалангового суглоба зліва, 0 рентгенологічна стадія, ФН II ст.

Хронічний подагричний поліартрит, стадія загострення з переважним ураженням суглобів стопи, колінних суглобів, із наявністю периферичних тофусів у ділянці вушних раковин, II рентгенологічна стадія, ФН III ст., хронічний інтерстиціальний нефрит із порушенням функції нирок (ХХН III ст.).

Лікування

Лікування подагри триває протягом усього життя пацієнта. В основі його лежить медикаментозна уратознижувальна терапія. Метою лікування є досягнення нормативних (цільових) значень сироваткового рівня сечової кислоти для запобігання нападів артриту, розсмоктування наявних відкладень кристалів МУН і усунення артриту (у разі виникнення).

Оптимальне лікування подагри вимагає комбінації нефармакологічних і фармакологічних підходів та має враховувати:

- а) специфічні фактори (сироватковий рівень сечової кислоти, кількість попередніх атак, рентгенографію);
- б) стадію хвороби (асимптоматична гіперурикемія з відсутністю/наявністю депозитів МУН, гострий артрит/період між нападами, хронічна тофусна подагра);
- в) загальні фактори ризику (вік, стать, ожиріння, прийом гіперурикемічних препаратів, наявність супутніх захворювань, поліпрагмазія, генетичні фактори).

Навчання хворого правильному способу життя — ключовий аспект лікування. Обмеження в харчовому раціоні багатих на пурини продуктів тваринного походження і зниження маси тіла сприяє зниженню сироваткового рівня, а алкоголь, особливо пиво, є незалежним чинником ризику для подагри. У тих, хто п'є, набагато більше шансів мати повторні напади подагри, навіть на тлі терапії алопуринолом. Помірне споживання вина не пов'язане з підвищеним розвитком подагри, але надмірності будь-якого виду алкоголю у хворих на подагру пов'язані з гострими спалахами захворювання. Продукти з високим вмістом пуринів включають таке: м'ясні субпродукти, корюшка, сардини, мідії; продукти з помірно високим вмістом пуринів — анчоуси, форель, пікша, гребінці, баранина, телятина, печінка, бекон, лосось, нирки, індичка. Необхідно відзначити, що пурини містяться у всіх білкових продуктах, але всі джерела пуринів не можуть і не повинні бути усунені. Пацієнтам слід уникати газованих напоїв та інших продуктів,

підсолоджених сиропом із високим вмістом фруктози. Вони також повинні обмежити вживання натуральних солодких фруктових соків, столового цукру, підсолоджених напоїв і десертів, а також кухонної солі. Пацієнти, які приймають колхіцин, повинні уникати грейпфрут і грейпфрутовий сік. Дієта, збагачена молочними продуктами з низьким вмістом жиру, призводить до зниження сироваткового рівня сечової кислоти і частоти нападів артриту. Підтримка високого рівня гідратації водою (не менше 8 склянок рідини на день) може бути корисною для запобігання нападам подагри.

Зниження ваги в пацієнтів із ожирінням може поліпшити гіперурикемію. Однак слід уникати дієт, що викликають кетоз (наприклад, голодування). Гіперліпідемія, артеріальна гіпертензія, гіперглікемія, ожиріння і куріння повинні виявлятися в кожного пацієнта, тому що є важливими компонентами, що впливають на перебіг захворювання. Необхідно, якщо можливо, припинити прийом гіперурикемічних препаратів. Це належить переважно до антигіпертензивних препаратів. Тіазидні та петльові діуретики збільшують урикемію в середньому на 0,65 і 0,96 мг/дл відповідно при лікуванні понад три місяці середньотерапевтичними дозами. Бета-блокатори та інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) також асоціюються з підвищеним ризиком виникнення подагри і збільшенням урикемії. Блокатори кальцієвих каналів і лозартан, навпаки, знижують рівень сечової кислоти; спіронолактон, який призначають при серцевій недостатності, не впливає на цей показник.

Ключові пункти Європейських рекомендацій з лікування подагри (EULAR, 2016):

1. Лікування під час гострих нападів подагри має бути призначено якомога раніше. Необхідно навчати пацієнтів розпізнавати загострення захворювання і самостійно приймати препарати. Вибір терапії повинен бути заснований на попередньому позитивному досвіді, наявності протипоказань, кількості і типі уражених суглобів, часу від початку гострого нападу захворювання.
2. Терапією першої лінії служить призначення колхіцину (протягом перших 12 год) у навантажувальній дозі 1 мг, із наступним прийомом через годину 0,5 мг у перший день і/або НПЗП (у комбінації з інгібітором протонної помпи, якщо необхідно), оральних кортикостероїдів (30-35 мг/добу еквівалентних преднізолону, протягом 3-5 днів) або внутрішньосуглобова аспірація з ін'єкцією ГК. Колхіцин і НПЗП не повинні призначатися хворим із тяжкою нирковою недостатністю. Колхіцин також протипоказаний хворим, які отримують інгібітори Р-глікопротеїну і СYP3A4 (наприклад, циклоспорин, кларитроміцин).

3. У пацієнтів із частими загостреннями подагри і протипоказаннями до колхіцину, препаратами вибору повинні бути НПЗП, стероїди (перорально і у вигляді ін'єкцій), блокатори ІЛ-1.
4. Профілактична терапія показана в перші 6 міс. уратознижувальної терапії. З цією метою застосовують колхіцин у дозі 0,5-1 мг/день (зменшення дози необхідно хворим зі зниженням функції нирок). Альтернативою колхіцину є НПЗП у низькій дозі.
5. Використання уратознижувальної терапії повинно обговорюватися з кожним пацієнтом. Така терапія показана усім особам із загостреннями захворювання ≥ 2 на рік, тим, що мають тофуси, уратну артропатію і/або камені в нирках. Починати лікування рекомендовано відразу після встановлення діагнозу подагри хворим молодше 40 років або тим, що мають концентрацію сечової кислоти > 8 мг/дл (480 ммоль/л) і/або мають супутні захворювання (ниркова недостатність, гіпертонія, ІХС, ХСН).
6. Початковим таргетним рівнем сечової кислоти необхідно вважати < 6 мг/дл (360 ммоль/л), у пацієнтів із тофусами, частими загостреннями, хронічною артропатією, необхідно прагнути до сироваткової концентрації < 5 мг/дл (300 ммоль/л).
7. Уратознижувальну терапію слід починати з низьких доз, із подальшим титруванням.
8. У хворих із нормальною функцією нирок алопуринол рекомендований як препарат першої лінії. Стартова доза 100 мг на день, із подальшим підвищенням на 100 мг кожні 2-4 тиж. Якщо не вдається досягти таргетного рівня сечової кислоти, необхідно перейти з алопуринолу на фебуксостат або урикозурики (пробенецид або бензбромарон). З цих препаратів можна починати терапію, якщо відзначається непереносимість алопуринолу.
9. У хворих, які страждають на ниркову недостатність, титрування дози алопуринолу потрібно проводити під контролем кліренсу креатиніну.
10. У пацієнтів із тяжким мікрокристалічним артритом, що супроводжується розвитком тофусів, і низькою якістю життя, за неможливості досягнення необхідного рівня сечової кислоти показано призначення пеглотикази.
11. У разі розвитку подагри в осіб, які перебувають на терапії петльовими або тіазидними діуретиками, якщо можна, потрібно провести зміну сечогінного. У хворих на подагру, що страждають на гіпертонію, слід призначати лозартан або блокатори кальцієвих каналів, у хворих із гіперліпідемією — статини або фенофібрат.

Колхіцин. Призначається протягом 12 год після початку нападу 1,5 мг (1,0 мг, потім 0,5 мг/год та надалі по 0,5 мг тричі на день до зняття приступу). У клінічній практиці цей препарат є набагато менш дієвим, якщо пацієнт починає його прийом пізніше ніж через 12-24 год після початку гострого подагричного артриту.

EULAR та ACR обмежили застосування колхіцину у хворих, у яких вже минуло 12-24 год після початку нападу. Практикуючим лікарям слід пам'ятати, що колхіцин має вузьке вікно терапевтичної токсичності і може бути дуже токсичним у разі неправильного використання. Гастроінтестинальна непереносимість (діарея, нудота або блювання) зустрічаються доволі часто. Подальша токсичність включає нейтропенію і мультиорганну недостатність, які можуть бути фатальними. Нещодавно максимальну добову дозу було зменшено до 2 мг (у розділених дозах). Ниркова недостатність знижує екскрецію колхіцину. Дози повинні бути обмежені 0,5-0,6 мг/добу в пацієнтів із помірною нирковою недостатністю — ШКФ від 30 до 60 мл/хв і до 0,5-0,6 мг кожні два або три дні в осіб зі ШКФ від 15 до 30 мл/хв. Колхіцин протипоказаний у пацієнтів із V стадією хронічної хвороби нирок (ХХН): ШКФ <15 мл/хв або діаліз. Дози також повинні бути знижені у хворих на печінкову недостатність, оскільки препарат переважно виводиться через печінково-біліарну систему. Інгібітори цитохрому Р 4503А4 або глікопротеїну Р підвищують концентрацію в плазмі й токсичність колхіцину. Дози колхіцину слід зменшувати до 0,3 мг кожні три дні в разі призначення циклоспорину, кетоконазолу, кларитроміцину, ретронавіру і 1,2 мг кожні три дні при використанні дилтіазему або верапамілу.

Нестероїдні протизапальні препарати. НПЗП, насамперед селективні ЦОГ-2, використовуються в максимальній дозволений дозі разом з інгібіторами протонної помпи (ІПП). Своєчасне призначення дозволяє зменшити дози та тривалість використання НПЗП.

Глюкокортикоїди. Рекомендовано оральний прийом преднізолону в добовій дозі 30-35 мг/добу протягом 5-7 днів. В останніх рекомендаціях АCR пропонується більш висока доза ГК: 0,5 мг/кг маси тіла впродовж 5-7 днів до зменшення проявів артриту з наступним поступовим зниженням дози до повної відміни. У разі необхідності призначаються внутрішньосуглобові ін'єкції стероїдів, вони рекомендовані як АCR, так і EULAR в управлінні моно- або поліартикулярними подагричними нападами.

Блокатори ІЛ-1. Серед блокаторів ІЛ-1 для лікування гострого подагричного артриту рекомендовані такі препарати: анакінра (антагоніст рецепторів ІЛ-1, що інгібує активність як ІЛ-1 α , так і ІЛ-1 β), канакинумаб (анти-ІЛ-1 β моноклональне антитіло). На сьогодні в Україні зареєстровано

препарат канакінумаб. Його призначають у випадках неефективності або протипоказань до НПЗП або колхіцину. Застосування канакінумабу може мати пріоритетне значення для хворих на подагру в разі наявності в них ниркової недостатності, враховуючи, що корегувати дозу препарату в пацієнтів із порушеннями функції нирок не потрібно. Також перспективним видається використання канакінумабу у хворих на подагру з ризиком розвитку кардіоваскулярних подій, які є основною причиною смерті. Канакінумаб є ефективним як при гострому, так і при хронічному подагричному артриті, знижуючи ризик рецидиву в міжнападний період. Канакінумаб застосовують у дозі >50 мг/добу протягом 16 тиж. для запобігання атакам подагричного артриту.

Препарати уратознижувальної терапії (УЗТ). Призначення УЗТ повинно розглядатися та обговорюватися з кожним хворим зі встановленим діагнозом подагри після перших проявів захворювання. УЗТ показана всім пацієнтам із рецидивними нападами артриту (два і більше на рік), тофусами, уратною артропатією та/або каменями в нирках та коморбідними станами. Починати УЗТ слід відразу ж після встановлення діагнозу, особливо в пацієнтів молодого віку (до 40 років), при дуже високому сироватковому рівні СК (>8,0 мг/дл, або 480 мкмоль/л) та/або за наявності супутніх захворювань (ниркова недостатність, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність). Однак треба роз'яснити пацієнту, що ініціація УЗТ може викликати загострення подагри через мобілізацію кристалів. Коли вони починають розчинятися, депозити стають більш крихкими, і кристали можуть дифундувати в суглобовий простір і викликати запалення. Для запобігання загостренню необхідно титрувати дозу УЗТ та одночасно призначити низькі дози (0,5-1 мг/добу) колхіцину або НПЗП якщо у хворого немає протипоказань до цих препаратів.

Профілактичний прийом рекомендовано протягом перших 6 міс. від початку УЗТ або навіть довше за наявності тофусів.

Рівень урикемії протягом життя повинен зберігатися нижче 360 мкмоль/л (6 мг/дл), щоб уникнути рецидиву депозиції кристалів і загострень. Необхідно перевіряти рівень СК кожні 6 міс. для своєчасного контролю за станом пацієнта та можливих змін, пов'язаних із прийомом нових ліків, дієтичними порушеннями або збільшенням маси тіла.

Алопуринол рекомендовано пацієнтам із нормальною нирковою функцією, як першу лінію терапії, починаючи з низьких доз (100 мг/добу) і збільшуючи за необхідності на 100 мг кожні 2-4 тиж. до отримання цільового сироваткового рівня СК. Призначається 1 раз на добу. Максимальна затверджена доза алопуринолу становить 800 або 900 мг/добу в пацієнтів із

нормальною функцією нирок. Алопуринол та інші інгібітори ксантиноксидази не можна призначати сумісно з азатиоприном і 6-меркаптопурином, оскільки ксантиноксидаза бере участь у метаболізмі цих препаратів. Обговорюється вплив функції нирок на дозу алопуринолу. ACR рекомендує збільшувати дозу до досягнення мети, без обмеження у хворих на ХХН. EULAR рекомендує обмежувати дозу алопуринолу відповідно до кліренсу креатиніну та використовувати альтернативні препарати, якщо не вдається досягти цільових рівнів урикемії на монотерапії алопуринолом.

Фебуксостат — непуриновий інгібітор ксантиноксидази, застосовується один раз на день, доступний у вигляді таблеток 80 і 120 мг. Доза 120 мг/добу — максимальна, схвалена в США і Європі відповідно. Фебуксостат 80 мг є більш потужним агентом УЗТ, аніж алопуринол 300 мг/добу. Фебуксостат метаболізується в печінці та майже не екскретується нирками, що дозволяє використовувати його в разі неефективності терапії алопуринолом чи його непереносимості, зокрема через алергічні реакції, у пацієнтів із легкою чи помірною нирковою недостатністю. ACR розглядає фебуксостат як першу лінію УЗТ. Згідно з рекомендаціями EULAR цей препарат призначають пацієнтам із непереносимістю або рефрактерністю до алопуринолу.

Урикозуретики. На жаль, на сьогодні в Україні не зареєстровано жодного урикозуричного препарату. Механізм їх дії полягає в зменшенні рівнів СК у крові внаслідок збільшення екскреції СК із сечею, що підвищує ризик розвитку уратних каменів у цих хворих. Однак у разі зниження урикемії урикозурія також знижується, і ризик каменеутворення зменшується. До урикозуретиків відносяться такі препарати:

Пробенецид. Призначається в початковій дозі 250 мг двічі на добу із щотижневим підвищенням дози до 1 г два рази на день. Важливим є розділення доз, споживання достатньої кількості рідини та контроль рН сечі, який варто тримати вище 6,0 для зниження концентрації СК та профілактики літіазу.

Сульфінпіразон. Застосовують у загальній добовій дозі 200-400 г двічі на добу.

Бензбромарон. Призначають у дозі 100-200 мг/добу. Досить ефективний урикозуричний препарат, але після повідомлень про значну гепатотоксичність препарат заборонений в Європі, але використовується в Азії.

Лезинурад є селективним інгібітором реабсорбції сечової кислоти, який блокує транспортер сечової кислоти URAT1, що відповідає за більшу частину реабсорбції сечової кислоти в нирках. Блокуючи дію транспортера URAT1, препарат збільшує виведення сечової кислоти і, таким чином,

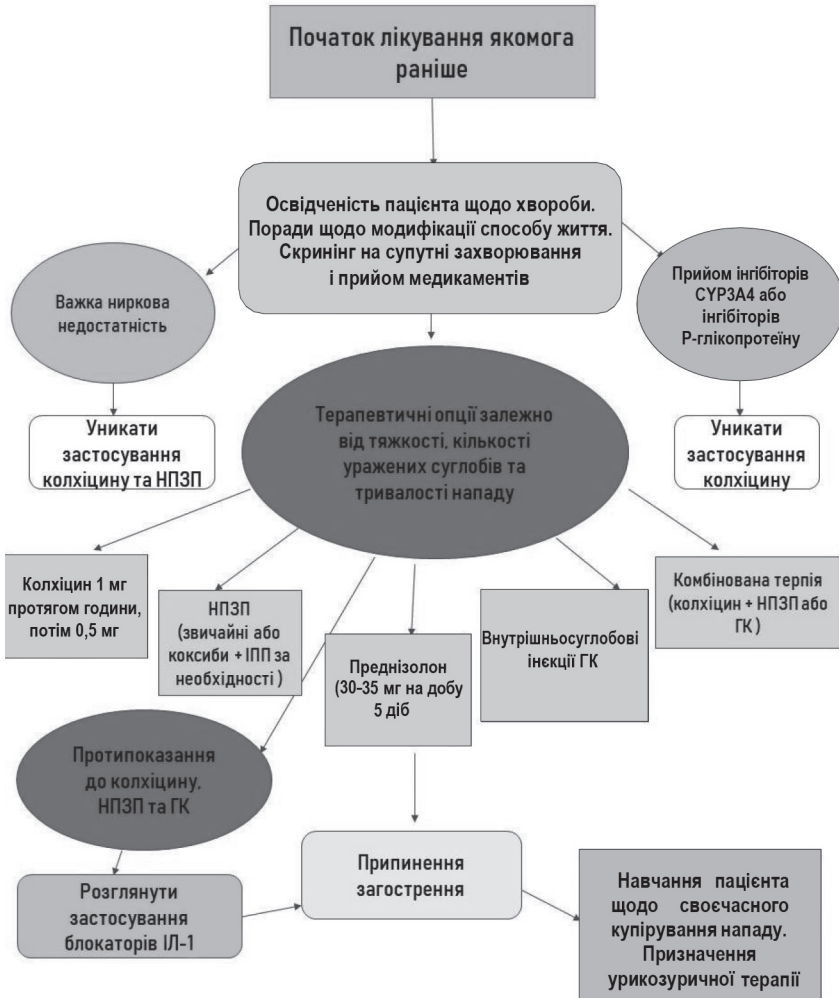
знижує її рівень у сироватці крові. У комбінації з інгібітором ксантиноксидази (алопуринолом або фебуксостатом) надає подвійний механізм дії: одночасно збільшуючи екскрецію і зменшуючи вироблення сечової кислоти. Лезинурад приймається по 200 мг один раз на день, вранці з їжею та достатньою кількістю води. Лезинурад не рекомендується для пацієнтів, які приймають менше 300 мг/день алопуринолу (або менше 200 мг у пацієнтів із кліренсом креатиніну менше 60 мл/хв.). Лезинурад потрібно приймати одночасно з ранковою дозою інгібітору ксантиноксидази. Пацієнтам слід випивати 2 л рідини на день.

Пеглотиказа — рекомбінантна уриказа (метаболізує сечову кислоту до нетоксичного алантоїну, що легко виводиться з організму). Рекомендується тільки хворим із важкою формою хронічної тофусної подагри, які не досягли цільових рівнів сечової кислоти за допомогою інших лікарських засобів, а також за наявності протипоказань до їх застосування. Препарат вводять внутрішньовенно по 8 мг кожні два тижні. Рекомендовано використання тільки в особливих умовах — у стаціонарі з досвідченим персоналом, у зв'язку з підвищеним ризиком серйозних інфузійних алергічних реакцій, обумовлених розвитком антитіл. Рекомендується вимірювати урикемію протягом 24 год перед кожною запланованою реінфузією і припинити прийом препарату, якщо вона не зменшується. Призначення пеглотикази дозволяє досягти цільового рівня СК у 42% пацієнтів, але широке застосування обмежене через високу вартість.

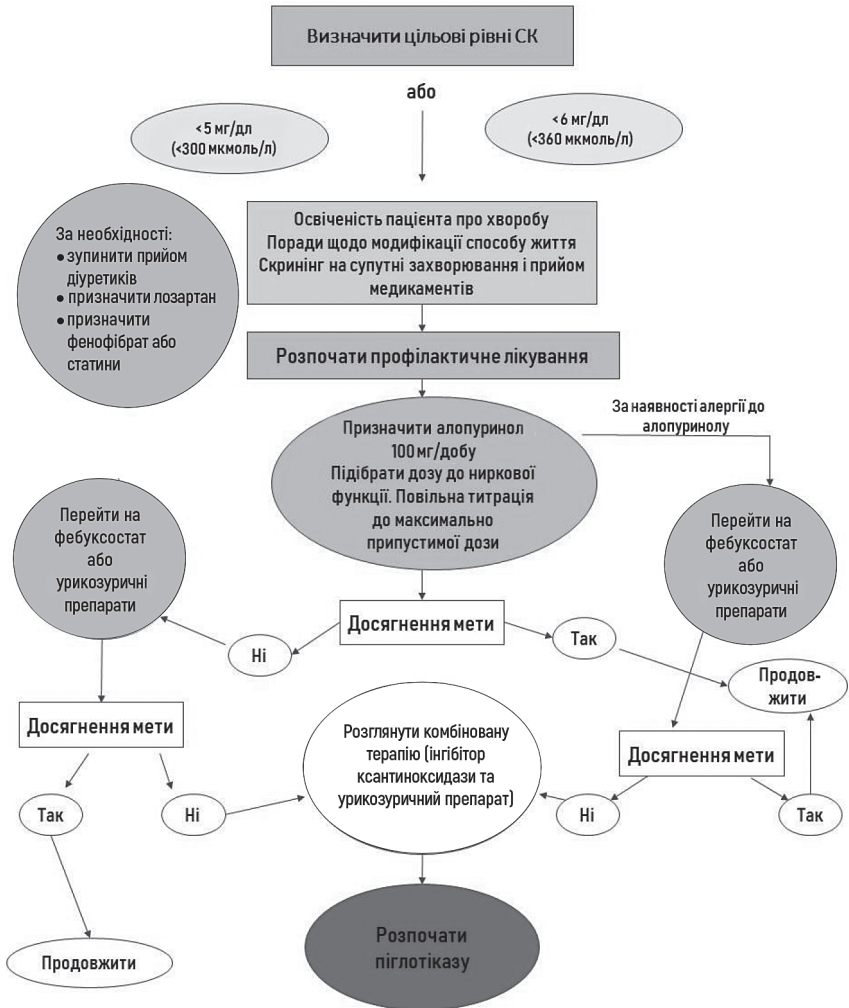
При наявності супутньої патології, а саме артеріальної гіпертензії або гіперхолестеринемії, препаратами вибору для хворих із подагрою є фенофібрат, аторвастатин і лозартан завдяки їх позитивному урикозуричному ефекту. Призначаються в комбінації з інгібіторами ксантиноксидази.

Численні дослідження демонструють потенційну користь від застосування природніх сполук під час лікуванні запальних процесів суглобів. Так, біофлавоноїд кверцетин розглядається як дієвий засіб ад'ювантної терапії подагричного артриту. Кверцетин володіє антиоксидантною та протизапальною дією, що сприяє зменшенню болю та запалення. Було показано, що кверцетин та його метаболіти інгібують ксантин оксидоредуктазу та регулюють рівень сечової кислоти в крові в пацієнтів із рівнем сечової кислоти вище оптимального. Тому рекомендується додавання кверцетину в лікувальний протокол пацієнтів із подагричним артритом, а також тим хто приймає підтримуючу антиподагричну терапію та в здорових осіб із групи високого ризику розвитку метаболічних порушень.

Рекомендації EULAR щодо управління при гострому подагричному нападі (2016) (адаптовано за Richette P. et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of gout, 2016)



Рекомендації EULAR щодо лікування гіперурикемії в пацієнтів із подагрою (2016) (адаптовано за Richette P. et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of gout, 2016)



Критерії ефективності терапії. Зниження рівня СК та відсутність нападів подагри.

Прогноз. За умови раннього діагностування подагри терапія дає можливість більшості пацієнтів вести нормальне життя. У багатьох пацієнтів із важким перебігом агресивне лікування, спрямоване на зниження вмісту уратів у сироватці крові, може забезпечити розсмоктування тофусів і поліпшення функції суглобів. Подагра зазвичай протікає важче, якщо перші симптоми її з'являються у віці до 30 років, а початковий рівень сечової кислоти в сироватці становить $>9,0$ мг/дл. Широке розповсюдження метаболічного синдрому і серцево-судинних захворювань ймовірно підвищує смертність хворих із подагрою.

Однак у деяких пацієнтів поліпшення не настає, незважаючи на проведене лікування. Це може бути пов'язано з недотриманням встановленого режиму терапії, алкоголізмом, призначенням неадекватної терапії.

Література

1. Болезни суставов: рук-во для врачей/ под ред. В.И. Мазурова. — Санкт-Петербург: Спец-Лит, 2008. — 397 с.
2. Головач І.Ю. Подагра: погляд на відому хворобу крізь призму останніх відкриттів та сучасних рекомендацій / І.Ю. Головач, Є.Д. Єгудіна // Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія. — 2019. — Берез. № 1 (62).
3. Свінціцький А.С. Діагностика та лікування ревматичних захворювань: навч. посібник / А.С. Свінціцький. — Київ: Видавничий дім «Медкнига», 2017. — 372 с.
4. Кондратюк В.Е. Гіперурикемія та подагра: сучасний стан проблеми / В.Е. Кондратюк, О.Н. Тарасенко // Український ревматологічний журнал. — 2016. — № 65 (3). — С. 30-37.
5. Насонов Е.Л. Ревматология. Российские клинические рекомендации / Е.Л. Насонов, З.С. Алекберова, Е.А. Галушко. — Москва: ГЭО-ТАР-Медиа, 2019. — 464 с.
6. Національний підручник з ревматології / за ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. — Київ: МОРИОН, 2013. — 672 с.
7. Практическая ревматология: современные акценты / под ред. О.Б. Яременко // Справочник врача. — Киев: ООО Библиотека «Здоровье Украины», 2015. — 536 с.
8. Al-Arfaj AM, Nicolaou S, Eftekhari A, Munk P, Shojani K, Reid G, et al. Utility of dual energy computed tomography (DECT) in tophaceous gout. *Ann Rheum Dis.* 2008;58: S878.
9. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther.* 2010. 12(2): R63.[Medline]. [Full Text].
10. Ben Salem C, Slim R, Fathallah N, Hmouda H. Drug-induced hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Aug 7.
11. Bieber JD, Terkeltaub RA. Gout: on the brink of novel therapeutic options for an ancient disease. *Arthritis Rheum* 2004 Aug;50(8):2400-14. [Medline].
12. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med.* 1987;82:421-426.
13. Chohan S, Becker MA, MacDonald PA, Chefo S, Jackson RL. Women with gout: efficacy and safety of urate-lowering with febuxostat and allopurinol. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Feb;64(2):256-61. [Medline].

14. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake and the risk of gout in men. *N Engl J Med.* 2004;350:1093-1103.
15. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ.* 2008 Feb 9. 336(7639):309-12.
16. Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med.* 2005;143:499-516.
17. Choi HK, Willett W, Curhan G. Fructose-rich beverages and risk of gout in women. *JAMA.* 2010 Nov 24. 304(20):2270-8. [Medline].
18. Curiel RV, Guzman NJ. Challenges associated with the management of gouty arthritis in patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42:166-178.
19. Dalbeth N, Choi HK, Terkeltaub R. Review: Gout: A Roadmap to Approaches for Improving Global Outcomes. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jan.69 (1):22-34. [Medline].
20. Dalbeth N, Clark B, Gregory K, Gamble G, Sheehan T, Doyle A, et al. Mechanisms of bone erosion in gout: a quantitative analysis using plain radiography and computed tomography. *Ann Rheum Dis.* 2009 Aug. 68(8):1290-5. [Medline].
21. de Ávila Fernandes E, Kubota ES, Sandim GB, Mitraud SA, Ferrari AJ, Fernandes AR. Ultrasound features of tophi in chronic tophaceous gout. *Skeletal Radiol.* 2011 Mar.40(3):309-15. [Medline].
22. De Miguel E, Puig JG, Castillo C, Peiteado D, Torres RJ, Martín-Mola E. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jan. 71(1):157-8. [Medline].
23. Desmarais J, Chu CQ. Utility of Anakinra in Acute Crystalline Diseases: A Retrospective Study Comparing a University Hospital with a Veterans Affairs Medical Center. *J Rheumatol.* 2019 Jul. 46 (7):748-750. [Medline].
24. Dubreuil M, Zhu Y, Zhang Y, et al. Allopurinol initiation and allcause mortality in the general population. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1368-1372.
25. FDA adds Boxed Warning for increased risk of death with gout medicine Uloric (febuxostat). U.S. Food & Drug Administration. Available at <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm631182.htm>. February 21, 2019; Accessed: February 24, 2019.
26. FDA takes action to stop the marketing of unapproved injectable drugs containing colchicine. US Food and Drug Administration. Available at [https://wayback.archive-it.org/7993/20170113075756/http://www.fda.gov/News Events/Newsroom/PressAnnouncements/ucm116853.htm](https://wayback.archive-it.org/7993/20170113075756/http://www.fda.gov/News%20Events/Newsroom/PressAnnouncements/ucm116853.htm). February 6, 2008; Accessed: March 15, 2018.
27. Fernandes EA, Lopes MG, Mitraud SA, Ferrari AJ, Fernandes AR. Ultrasound characteristics of gouty tophi in the olecranon bursa and evaluation of their reproducibility. *Eur J Radiol.* 2011 Jan 13. [Medline].
28. FitzGerald JD, Mikuls TR, Neogi T, Singh JA, Robbins M, Khanna PP, et al. Development of the American College of Rheumatology Electronic Clinical Quality Measures for Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018 May.70 (5):659-671. [Medline].
29. Fodor D, Albu A, Gherman C. Crystal-associated synovitis-ultrasonographic feature and clinical correlation. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2008 Mar-Apr.10(2):99-110. [Medline].
30. Forien M, Combiere A, Gardette A, Palazzo E, Dieudé P, Ottaviani S. Comparison of ultrasonography and radiography of the wrist for diagnosis of calcium pyrophosphate deposition. *Joint Bone Spine.* 2018 Oct.85 (5):615-618. [Medline].
31. Goodman A. Urate-Lowering Cuts Complications From Gout. *Medscape* [serial online]. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/814057>. Accessed: November 18, 2013.
32. Grassi W., Okano T., Filippucci E., et al. Use of ultrasound for diagnosis and monitoring of gouty outcomes in crystal arthropathies. *Curr Opin Rheumatol.* 2015; 27(2):147-55.
33. Hair PI, McCormack PL, Keating GM. Febuxostat. *Drugs.* 2008. 68(13):1865-74.
34. Jackson RL, Hunt B, MacDonald PA. The efficacy and safety of febuxostat for urate lowering in gout patients 65+ years of age. *BMC Geriatr.* 2012 Mar 21.12:11.
35. Janssens HJ, Fransen J, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C, Janssen M. A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis. *Arch Intern Med.* 2010 Jul 12.170(13):1120-6.

36. Kelly JC. Gout doubt: Experts challenge new ACP guidelines. Medscape Medical News. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/871265>. November 2, 2016; Accessed: November 23, 2016.
37. Kelly JC. Gout risk high in those with psoriasis, psoriatic arthritis. Medscape Medical News March 28, 2014.
38. Kelly JC. Gout: Guidance Issued on Treat-to-Target. Medscape Medical News. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/869613>. October 3, 2016; Accessed: October 6, 2016.
39. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct.64(10):1431-46.
40. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and anti-inflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct.64(10):1447-61.
41. Kiltz U, Smolen J, Bardin T, Cohen Solal A, Dalbeth N, Doherty M, et al. Treat-to-target (T2T) recommendations for gout. *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep 22.
42. Lee YH, Lee CH, Lee J. Effect of fenofibrate in combination with urate lowering agents in patients with gout. *Korean J Intern Med*. 2006 Jun.21(2):89-93.
43. Loffler C, Sattler H, Peters L, Loffler U, Uppenkamp M, Bergner R. Distinguishing gouty arthritis from calcium pyrophosphate disease and other arthritides. *J Rheumatol*. 2015 Mar.42(3):513-20.
44. Lowry F. FDA Panel Says No to Canakinumab for Gout Attacks. Medscape Medical News. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/745076>. Accessed: February 9, 2011.
45. McAdams DeMarco MA, Maynard JW, Baer AN, Gelber AC, Young JH, Alonso A, et al. Diuretic use, increased serum urate levels, and risk of incident gout in a population-based study of adults with hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort study. *Arthritis Rheum* 2012 Jan.64(1):121-9.
46. McAdams-Demarco MA, Maynard JW, Coresh J, Baer AN. Anemia and the onset of gout in a population-based cohort of adults: Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arthritis Res Ther*. 2012 Aug 20.
47. McQueen FM, Doyle A, Reeves Q, Gao A, Tsai A, Gamble GD. Bone erosions in patients with chronic gouty arthropathy are associated with tophi but not bone oedema or synovitis: new insights from a 3 T MRI study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jan.53(1):95-103.
48. Medsafe Pharmacovigilance Team. Colchicine: lower doses for greater safety. Available at <http://www.medsafe.govt.nz/profs/particles/colchdose.htm>. Accessed: October 3, 2008.
49. Moi JH, Sriranganathan MK, Edwards CJ, et al. Lifestyle interventions for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5): CD010039.
50. Naredo E, Uson J, Jiménez-Palop M, Martínez A, Vicente E, Brito E, et al. Ultrasound-detected musculoskeletal urate crystal deposition: which joints and what findings should be assessed for diagnosing gout? *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug.73(8):1522-8.
51. Neogi T., Jansen T., Dalbeth N. et al. Gout classification criteria: an American College of Rheumatology. European League Against Rheumatism collaborative initiative // *Ann Rheum Dis*. 2015. Vol. 74(10). P. 1789-1798.
52. Nguyen C, Ea HK, Palazzo E, Lioté F. Tophaceous gout: an unusual cause of multiple fractures. *Scand J Rheumatol*. 2010. 39(1):93-6.
53. Nuki G. Colchicine: its mechanism of action and efficacy in crystalinduced inflammation. *Curr Rheumatol Rep*. 2008 Jul.10(3):218-27.
54. Ottaviani S, Juge PA, Aubrun A, Palazzo E, Dieudé P. Sensitivity and Reproducibility of Ultrasonography in Calcium Pyrophosphate Crystal Deposition in Knee Cartilage: A Cross-sectional Study. *J Rheumatol*. 2015 Aug.42 (8):1511-3.

55. Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Carmona L. A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: The «Dirty Dish» hypothesis. *Arthritis Rheum* 2011 Dec.63(12):4002-6.
56. Perez-Ruiz F, Sundy JS, Miner JN, Cravets M, Storgard C, RDEA594-203 Study Group. Lesinurad in combination with allopurinol: results of a phase 2, randomised, double-blind study in patients with gout with an inadequate response to allopurinol. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan 7.7 (6):433-42.
57. Pineda C, Amezcua-Guerra LM, Solano C, Rodriguez-Henríquez P, Hernández-Díaz C, Vargas A, et al. Joint and tendon subclinical involvement suggestive of gouty arthritis in asymptomatic hyperuricemia: an ultrasound controlled study. *Arthritis Res Ther*. 2011 Jan 17.13(1): R4.
58. Qaseem A, Harris RP, Forciea MA, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016 Nov 1.[Medline]. [Full Text].
59. Qaseem A, Harris RP, Forciea MA, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016 Nov 1.
60. Qaseem A, Harris RP, Forciea MA, et al. Management of acute and recurrent gout: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016 Nov 1.
61. Qaseem A, McLean RM, Starkey M, Forciea MA, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Diagnosis of Acute Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016 Nov 1.
62. Qaseem A, Harris RP, Forciea MA. For the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians // *Ann Intern Med*. 2017. Vol. 166(1). P. 58-68.
63. Ragaba G, Elshahalyb M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective — A review // *J Adv Res*. 2017. Vol. 8(5). P. 495-511.
64. Rainer TH, Cheng CH, Janssens HJ, et al. Oral prednisolone in the treatment of acute gout: a pragmatic, multicenter, double-blind, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016;164:464-471.
65. Rashid N, Levy GD, Wu YL, Zheng C, Koblick R, Cheetham TC. Patient and clinical characteristics associated with gout flares in an integrated healthcare system. *Rheumatol Int*. 2015 Nov.35 (11):1799-807.
66. Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun 7.[Medline].
67. Richette P. et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of gout // *Ann Rheum Dis*. 2016. Vol. 0. P. 1-14.
68. Roddy E. Hyperuricemia, gout, and lifestyle factors. *J Rheumatol*. 2008 Sep.35(9):1689-91.
69. Ruiz-Miyazawa KW, Staurengo-Ferrari L, Mizokami SS, Domiciano TP, Vicentini FTMC, Camilios-Neto D, Pavanelli WR, Pinge-Filho P, Amaral FA, Teixeira MM, Casagrande R, Verri WA Jr. Quercetin inhibits gout arthritis in mice: induction of an opioid-dependent regulation of inflammasome. *Inflammopharmacology*. 2017 May 15. doi: 10.1007/s10787-017-0356-x. Epub ahead of print. PMID: 28508104.
70. Savient Pharmaceuticals, Inc. Krystexxa Prescribing Information. Available at <http://www.krystexxa.com/hcp/default.aspx...>
71. Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, MacDonald PA, Lademacher C. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Feb.48(2):188-94.
72. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Streit J, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum* 2008 Nov 15.59(11):1540-8.
73. Shi Y, Williamson G. Quercetin lowers plasma uric acid in pre-hyperuricemic males: a randomised, double-blinded, placebo-controlled, cross-over trial. *Br J Nutr*. 2016 Mar 14;115(5):800-6. doi: 10.1017/S0007114515005310. Epub 2016 Jan 20. PMID: 26785820.

74. Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Mar. 23(2):192-202.
75. So A, De Meulemeester M, Pikhak A, et al. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: Results of a multicenter, phase II, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2010 Oct.62(10):3064-76.
76. So A, De Smedt T, Revaz S, et al. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther*. 2007. 9(2): R28.
77. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, Dockerty JL, Drake J, Frampton C, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum* 2012 Aug.64(8):2529-36.
78. Sundy JS, Baraf HS, Yood RA, et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2011 Aug 17.306(7):711-20.
79. Taylor W.J., Fransen J., Jansen T.L., et al. Study for Updated Gout Classification Criteria (SUGAR): identification of features to classify gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Mar 16. doi: 10.1002/acr.22585.
80. Terkeltaub R, Furst RE, Bennett K, et al. Colchicine efficacy assessed by time to 50% reduction of pain is comparable in low dose and high dose regimens: secondary analyses of the AGREE trial. Abstract presented at: American College of Rheumatology Scientific Meeting; October 2009; Philadelphia, PA.
81. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett RS, Davis MW. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, doubleblind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum* 2010 Apr.62(4):1060-8.
82. Terkeltaub RA, Furst DE, Digiacinto JL, Kook KA, Davis MW. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. *Arthritis Rheum* 2011 Aug.63(8):2226-37.
83. Thiele RG, Schlesinger N. Diagnosis of gout by ultrasound. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jul.46(7):1116-21.
84. Ward IM, Scott JN, Mansfield LT, Battafarano DF. Dual-Energy Computed Tomography Demonstrating Destructive Calcium Pyrophosphate Deposition Disease of the Distal Radioulnar Joint Mimicking Tophaceous Gout. *J Clin Rheumatol*. 2015 Sep.21 (6):314-7.
85. Wells AF, MacDonald PA, Chefo S, Jackson RL. African American patients with gout: efficacy and safety of febuxostat vs allopurinol. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012 Feb 9.13:15.
86. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29.378 (13):1200-1210. [Medline].
87. Wilson ME, Wan SH, Beyder A, Osborn TG, Beckman TJ. Acute polyarticular gout presenting as delirium. *J Clin Rheumatol*. 2013 Jun.19(4):221-2.
88. Wold A, Petscavage-Thomas J, Walker EA. Non-union rate of type II and III odontoid fractures in CPPD versus a control population. *Skeletal Radiol*. 2018 Nov.47 (11):1499-1504.
89. Yamanaka H, Tamaki S, Ide Y, Kim H, Inoue K, Sugimoto M, et al. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb.77 (2):270-276.
90. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2006 Oct.65(10):1312-24. [Medline].
91. Zurampic (lesinurad) [package insert]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals. December, 2015.

Розділ 4. АНКІЛОЗИВНИЙ СПОНДИЛІТ

М45 Анкілозивний спондиліт

Вступ

Анкілозивний спондиліт (АС) — хронічне запальне захворювання з групи спондилоартритів, що характеризується обов'язковим ураженням крижово-клубових суглобів (ККС) і/або хребта з потенційним виходом їх в анкілоз, з частим залученням до патологічного процесу ентезисів та периферичних суглобів.

Поширеність анкілозивного спондиліту (АС) залежить від частоти HLA-B27 (HLA — Human Leukocyte Antigens) — лейкоцитарних антигенів головного комплексу гістосумісності людини в конкретній популяції, а остання зростає від екватора (0%) до білярктичних регіонів (25-40%) Землі. Відповідно, поширеність хвороби в екваторіальних країнах становить практично 0%, а в білярктичних популяціях Скандинавії, Чукотки, Аляски сягає 1,5-2%. Серед жителів середніх широт і європеїдної раси поширеність АС коливається від 0,1 до 0,2%. Пік захворюваності АС припадає на віковий інтервал 25-35 років. Хвороба дебютує в 10-20% випадків до 18-річного віку, а у віці старше 50 років хворіють не більше 5-7%. Чоловіки в 3-6 разів частіше хворіють, ніж жінки. Проте останніми роками з розвитком вчення про спондилоартрити, це співвідношення все більше наближається до 2:1 і навіть до 1:1 при ранніх формах. Вважається, що в жінок менш виражені клінічні прояви захворювання і рентгенологічна картина.

Наслідки у хворих на АС зазвичай сприятливіші, ніж при РА, хоча частота інвалідизації приблизно однакова. У значної частини пацієнтів захворювання носить хронічний характер і поступово прогресує, призводячи до вираженої функціональної недостатності та інвалідизації внаслідок ураження осевого скелета і не в останню чергу — кульшових суглобів (коксит). Тривалість життя пацієнтів з АС практично не відрізняється від такої в популяції в цілому, за винятком тих, у кого важкий перебіг хвороби або розвиваються ускладнення з боку внутрішніх органів — серця, нирок та ін.

Ентезит — запальний процес у точці прикріплення сухожилкових волокон.

Дактиліт — запальний обмежений процес, до якого залучаються окремі пальці кистей і стоп.

Теносиновіт — запальний процес, який уражає сполучнотканинні оболонки, розташовані поруч із сухожилками.

Етіологія

Етіологія АС невідома, але можна говорити про поєднання генетичної схильності і впливу чинників навколишнього середовища.

Виражена асоціація АС із HLA-B27 є прямим доказом важливості генетичної схильності. Люди, гомозиготні за HLA-B27, мають вищий ризик розвитку АС, ніж гетерозиготні. Серед хворих на АС, цей антиген виявляють у 90-97%, серед їх родичів — у 30-50%. Носії HLA-B27 мають ризик захворіти на АС у 100 раз вище, ніж за його відсутності. Однак тільки в 15-20% носіїв HLA B27 розвивається захворювання. Зважаючи, що АС не розвивається в кожного пацієнта з HLA-B27, очевидно, що певні додаткові чинники також мають значення в розвитку захворювання. Припускається тригерна роль факторів навколишнього середовища, травм. Однак жодні наукові дослідження не підтверджують травматизацію в якості причини АС.

Вважається, що ІЛ-23R, який кодує рецептор для ІЛ-23, також пов'язаний з АС. ІЛ-23 сприяє виживанню Th17 CD4+ Т-клітини. Клітини Th17 відіграють важливу роль у запальних реакціях шляхом продукування різних прозапальних цитокінів (наприклад, ІЛ-17, ІЛ-6 і ФНП- α) і залучення інших запальних клітин (наприклад, нейтрофілів) при запальних і інфекційних захворюваннях. Таким чином, вони можуть відігравати важливу роль у патогенезі АС та інших спондилоартропатій.

Іншим можливим механізмом індукції АС є поява артритогенного пептиду від кишкових бактерій зі специфічними молекулами HLA. Багато пацієнтів з АС мають субклінічне запалення шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і підвищений рівень IgA проти *Klebsiella*. Бактерії можуть спричинити хронічне запалення і підвищену проникність кишечника в генетично чутливого господаря. Згодом бактеріальні антигени, що містять артритогенні пептиди, потрапляють в організм через кровотік.

Локалізація патології в певних типах сполучної тканини (наприклад, розвиток ентезитів) може бути пояснена спорідненістю бактеріальних антигенів до цих специфічних ділянок. Біомеханічний стрес у ділянці хребта і нижніх кінцівок може сприяти розвитку ентезиту в цих місцях.

Патогенез

Спондилоартропатії є хронічними запальними захворюваннями, які найчастіше пов'язані із залученням крижово-клубового зчленування і осьового скелета, рідше кульшових і плечових суглобів. Периферичні суглоби і деякі позасуглобові прояви, включаючи ураження очей, шкіри і залучення серцево-судинної системи, зустрічаються не так часто.

Основним проявом АС є ентезит із хронічним запаленням, із залученням CD4⁺ і CD8⁺ Т-лімфоцитів і макрофагів. Цитокіни, зокрема ФНП- α і трансформуючий фактор росту- β (ТФР- β), також відіграють роль у запальному процесі, призводячи до фіброзу і скостеніння в місцях ентезиту.

На ранніх етапах розвитку відбувається прогресивне збільшення субхондральної грануляційної тканини, яка руйнує суглоб, із поступовим заміщенням фіброзною та кістковою тканиною. Це відбувається у зв'язках і капсулах, у місцях прикріплення до кістки.

У хребті цей процес відбувається в місцях з'єднання хребців і фіброзного кільця міжхребцевих дисків. Зовнішні волокна дисків у кінцевому підсумку піддаються скостенінню з утворенням синдесмофітів, що призводить до розвитку так званого «бамбукового» хребта.

Позасуглобові ураження можуть включати гострий передній увеїт і аортит. Гострий передній увеїт зустрічається у 25-30% хворих, в основному є одностороннім. Симптоми включають біль, сльозотечу, світлобоязнь та затьмарення зору. Залучення серця, включаючи аортальну недостатність і дефекти провідності, як правило, є пізнім проявом і зустрічається досить рідко. Залучення легенів, зазвичай, є вторинним до запалення міжхребцевих суглобів, що призводить до обмеження екскурсії грудної клітки. Легеневий фіброз, як правило, є безсимптомним випадковим рентгенологічним виявленням.

Клінічна картина

Найбільш часто анкілозивний спондиліт починається з болю в спині, але можлива його маніфестація з ураження периферичних суглобів, особливо в дітей і жінок, значно рідше — із гострого іридоцикліту (іриїту або переднього увеїту). Інші ранні симптоми захворювання включають зменшення екскурсії грудної клітки внаслідок ураження реберно-хребцевих зчленувань, невелике підвищення температури тіла, слабкість, втрату апетиту, зниження маси тіла і анемію.

Болі в спині часто розвиваються в нічний час, можуть мати різну інтенсивність, схильні до рецидивування. Характерними є ранкова ску-

тість, що зникає після рухів, та спазм паравертебральних м'язів. Критеріями для визначення запального характеру болю в спині є (ASAS, 2009):

- хронічний біль у спині (тривалість більше 3 міс.);
- поліпшення після виконання фізичних вправ;
- нічний біль (із поліпшенням при пробудженні);
- поступовий початок;
- вік початку <40 років;
- відсутність поліпшення в спокої.

Наявність 4 із 5 критеріїв підтверджує запальний характер болю. Чутливість 79,6% і специфічність 72,4%.

Гострий початок болю, посилення симптомів на тлі фізичної активності і іррадіація болю, характеризують механічний або дегенеративний процес у хребті.

Намагаючись полегшити біль і спазм м'язів, хворі прагнуть зігнути, у результаті за відсутності лікування найбільш часто розвивається кіфоз. У пізніх стадіях відзначається виражений кіфоз, втрата поперекового лордозу, пацієнти постійно перебувають у положенні нахилу вперед, що порушує функцію легенів і зумовлює нездатність лежати на рівній поверхні.

Позааксіальні прояви (ураження скелета, крім хребта). Периферичний артрит зустрічається практично в кожного другого хворого на АС.

Рекомендується описувати поширеність ураження суглобів — моно-, оліго- або поліартрит. Можливо потенційно деформуюче ураження периферичних суглобів, іноді пальців (дактиліт). Дактиліт зустрічається в 3-7% пацієнтів з АС. Додатково слід виносити в діагноз ураження кульшових і нижньощелепних суглобів, яке належить до факторів несприятливого прогнозу. Ентезит практично завжди зустрічається у хворих на АС. Часто він не спричиняє істотних больових відчуттів, тому хворий про них не згадує. Лікар також може не звернути на нього уваги або розцінити як прояв артриту або артралгії. Характерними локалізаціями ентезиту є:

- I груднино-реберне зчленування;
- VII груднино-реберне зчленування;
- задньоверхня і передньоверхня ость кльової кістки;
- гребінь кльової кістки;
- остистий виросток V поперекового хребця;
- місце прикріплення ахілового сухожилля до п'яtkової кістки. Може розвинути тендиніт ахілового сухожилля і надколінника. У третини хворих виникають системні прояви.

Позаскелетні прояви (патологія інших, крім опорно-рухового апарату, органів і систем, характерних для всієї групи СпА). У першу чергу до них належить:

- ураження очей (увеїт); часто розвивається рецидивуючий гострий передній увеїт, який добре відповідає на місцеву терапію; іноді він переходить у зтяжну стадію і досягає значної вираженості, провокуючи порушення зору;
- ураження шкіри (псоріаз);
- ураження кишечника (запальні ураження кишечника).

Діагноз даних патологічних станів повинен верифікувати відповідний фахівець.

Можуть розвиватися неврологічні ознаки, які є результатом компресійного радикуліту або ішіазу, перелому хребців або їх підвивихи, а також у результаті розвитку синдрому кінського хвоста. Серцево-судинні прояви включають недостатність аортального клапана, аортит, стенокардію, перикардит, порушення провідності (можуть протікати безсимптомно). Задишка, кашель і кровохаркання в рідкісних випадках можуть бути наслідком не туберкульозного фіброзу або утворення порожнин у верхній частці легень; у таких випадках каверни можуть вторинно заражатися грибами роду *Aspergillus*. У рідких випадках АС призводить до розвитку вторинного амілоїдозу. Підшкірних вузликів не утворюється.

Діагностика

Усіх хворих із болями в спині первинно повинні оглядати терапевти (лікарі загальної практики, сімейні лікарі). У разі виявлення запального болю в спині або супутнього набрякання суглоба/суглобів чи ахілобурситу пацієнти повинні направлятися на консультацію до ревматолога. При АС важливим є детальний збір анамнезу, найперше відносно болю в спині в минулому. З'ясовується його (запальний або механічний), тривалість (більше 3 міс.), причина виникнення і провокуючі фактори (травми, інфекції тощо), іррадіація (ймовірність корінцевого болю), наявність переміжного болю в сідницях (велика ймовірність наявності активного сакроілеїту), поширення на інші відділи хребта, вплив болю на повсякденну активність і працездатність, наявність обмежень функціональних можливостей. Також важлива наявність артриту, ентезиту та позаскелетних проявів (псоріаз, увеїт, запальні захворювання кишечника, ураження серця, нирок) у минулому і сьогодні. Спадковий анамнез за наявності ревматичних захворювань, болю в спині, увеїту, псоріазу, запальних захворювань кишечника.

Фізикальні методи дослідження

Хронічний запальний процес хребта, у кінцевому підсумку, може призвести до зменшення обсягу рухів і злиття тіл хребців. Залучення шийного і верхнього грудного відділу хребта може призвести до зрощення в нахиленому вперед зігнутому положенні. Це положення може значно обмежити здатність пацієнта пересуватися і дивитися прямо перед собою. Ригідність хребта і кіфоз, що призводять до сутулості, характерні для розгорнутої стадії АС. Раніше в перебігу захворювання можуть спостерігатися непрямі ознаки сакроілеїту і спондиліту, зокрема болючість при пальпації в області крижово-клубових з'єднань (спричинена або прямим тиском, або опосередкованим стисненням). Деякі пацієнти можуть мати деформацію хребта, найчастіше з втратою поперекового лордозу і ацентованим грудним кіфозом.

Обмеження обсягу рухів поперекового відділу хребта можна оцінити за допомогою різних методів, з яких найбільш популярним є *тест Шобера* (не є специфічним для АС). Виконується в положенні пацієнта стоячи прямо: по середній лінії спини відмічається точка на уявній лінії, що з'єднує задньоверхні ості клубових кісток. Потім відмічається друга точка на 10 см вище першої. Після чого пацієнта просять нагнутися максимально вперед, не згинаючи колін, і в цьому положенні вимірюють відстань між двома точками. У нормі ця відстань становить більше 15 см. Згинання в тораколюмбальному відділі може бути оцінено за допомогою *модифікованого тесту Шобера*. Попросіть пацієнта максимально зігнутися вперед, потім відмітьте три 10-сантиметрових відрізка на хребті, починаючи з верхнього остистого виростка хребця. Потім попросіть хворого розігнутися і знову заміряйте відстані між відмітками: нижній відрізок повинен зменшитися як мінімум на 50%, середній на 40% і верхній — на 30% (вкорочення більше у високих людей).

Для оцінки рухливості в поперековому відділі хребта у фронтальній площині використовують *вимір бокового згинання* в цьому відділі. Спочатку в пацієнта визначається відстань між кінчиком середнього пальця руки і підлогою, після чого його просять нахилитися в бік (без нахилу тулуба вперед і згинання колін) і знову вимірюють цю відстань за допомогою вертикальної лінійки, що стоїть на підлозі. Водночас оцінюється різниця між вихідною відстанню і відстанню після нахилу. У нормі ця різниця повинна складати не менше 10 см. Для оцінки ступеня вираженості шийного кіфозу використовується відстань козелок-стіна і потилиця-стіна (*симптом Форест'є*): хворого ставлять спиною до стіни і просять притиснути до неї лопатки, сідниці і п'ятки. Після чого йому пропонується торкнутися стіни

потилицею, не піднімаючи підборіддя вище звичайного рівня. Неможливість дістати потилицею до стіни свідчить про ураження шийного відділу, а відстань від потилиці (козелка) до стіни, виміряна в см, може служити динамічним показником вираженості цього ураження. *Ротація в шийному відділі хребта* вимірюється за допомогою гоніометра, у нормі кут повороту повинен бути не менше 70°.

Окремо проводиться оцінка обмеження дихальної екскурсії. Екскурсія грудної клітки визначається як різниця між її окружністю під час вдиху і вдиху на рівні 4-го міжребер'я. У нормі вона повинна бути не менше 5 см.

Суглобові прояви. Необхідні ретельний огляд, пальпація і визначення обсягу рухів у суглобах, що дозволяє виявити артрит, синовіт, дактиліт, деформацію і підвивихи суглобів. Залучення периферичних суглобів трапляється приблизно в третини, найчастіше кульшових, у перші 10 років перебігу захворювання, має двобічний характер.

Периферичний ентезит часто визначається болючістю і набряком сухожиль і зв'язок, спостерігається приблизно в 33% пацієнтів. Деякі анатомічні ділянки можуть бути більш схильні до ентезиту через біомеханічний стрес. Ретельно обстежуйте пацієнтів щодо болючості при пальпації. Найбільш поширеними і характерними місцями розвитку ентезиту є ділянки п'яткових кісток (ахілобурсит, плантарний фасціт).

Дактиліт (сосископодібна деформація пальців) дуже рідко спостерігається в пацієнтів з АС. Ізольоване ураження дрібних суглобів рук і ніг більшою мірою вказує на реактивний, псоріатичний артрит або недиференційовану спондилоартропатію.

Лабораторні методи дослідження

Специфічних лабораторних тестів для визначення активності АС немає. У клінічному аналізі крові може відзначитися підвищення ШОЕ. Деколи відзначається гіпохромна анемія у 25% випадків. Певне значення для діагностики загострення може мати визначення СРБ, фібриногену, загального білка, глобулінових фракцій.

Основна роль у розвитку АС відводиться спадковим чинникам. Основне значення в успадкуванні схильності на цей час надається HLA-B27, який включений як одна з ознак як для аксіального, так і периферичного спондилоартритів. Водночас окремої діагностичної значущості без клінічних проявів HLA-B27 при АС не має.

Інструментальні методи дослідження

Рентгенодіагностика. Рентгенографія є основним методом виявлення структурних змін у крижово-клубових суглобах (сакроілеїт) і хребті (квадратизація хребців, ураження Романуса (ерозії, остеосклероз або «сяючі

кути»), синдесмофіти). Виявлення достовірного сакроілеїту (2-а стадія і вище) є одним з альтернативних візуалізаційних критеріїв діагнозу АС.

Рентгенографію таза, якщо вже виявлено достовірний сакроілеїт, не слід систематично повторювати, оскільки його динаміка не має значення для перебігу і лікування АС. При ураженні кульшових суглобів початкова і наступна рентгенографія таза проводиться не частіше 1 разу на рік. Рентгенограми шийного і поперекового відділів хребта в бічній проекції проводяться початково для оцінки структурних змін і в динаміці, не частіше 1 разу на 2 роки, оскільки структурні зміни розвиваються повільно, і суттєві відмінності раніше цього строку знайти складно.

КТ має допоміжну роль у діагностиці АС.

МРТ-діагностика

- МРТ необхідно використовувати для діагностики сакроілеїту і спондиліту при АС у дорослих, для виявлення локальної активності хвороби та спостереження за ефективністю лікування.
- Для діагностики сакроілеїту при АС основне значення має набряк кісткового мозку в прилеглих до суглоба кістках, що виявляється при МРТ-дослідженні — «достовірний сакроілеїт». Наявність тільки синовіту крижово-клубового з'єднання, капсуліту або ентезиту без субхондрального набряку кісткового мозку/остейту узгоджується з діагнозом активного сакроілеїту, але не є достатнім для його постановки.
- Якщо наявний тільки один сигнал (запальні зміни тільки в одній ділянці), він повинен визначатися як мінімум на двох зрізах. Якщо виявляється більш ніж два сигнали на одному зрізі, одного зрізу може бути досить для підтвердження певного сакроілеїту.
- Набряк кісткового мозку виглядає як гіперінтенсивний сигнал на МР-томограмах у STIR-режимі і режимі T1 з пригніченням сигналу від жирової тканини (fat-saturated) з контрастним посиленням; у T1-зваженому режимі набряк кісткового мозку виглядає як гіпоінтенсивний сигнал. Чим сильніший гіперінтенсивний сигнал, тим з більшою ймовірністю він відображає активне запалення (інтенсивність гіперінтенсивного сигналу аналогічна такому в кровоносних судинах або лікворі). Уражені ділянки кісткового мозку при АС зазвичай розташовані періартикулярно.
- Набряк кісткового мозку є характерним для активного сакроілеїту, але може виявлятися і при іншій патології крижово-клубового з'єднання і кісток таза (інфекційний сакроілеїт, захворювання крові).
- За відсутності сакроілеїту на рентгенографії МРТ є методом вибору для діагностики сакроілеїту.

Інструментальне обстеження пацієнтів із підозрою на АС повинно починатися з проведення стандартної рентгенографії крижово-клубових суглобів (оглядовий знімок таза). Після встановлення діагнозу рентгенографію таза слід проводити не частіше 1 разу на 2 роки за відсутності коксу. За наявності клінічних показань (біль запального ритму в нижній частині спини при відносно невеликій давності захворювання — до 2-3 років) і відсутності достовірних ознак сакроілеїту на рентгенограмах доцільно проведення МРТ крижово-клубових суглобів з обов'язковим використанням T1 і T2 FatSat (або T2 STIR) імпульсних послідовностей у напівкоронарній площині з товщиною зрізу не більше 4 мм. КТ ККС доцільно проводити в разі наявності сумнівних змін за даними рентгенографії і відсутності МРТ-ознак достовірного сакроілеїту. За наявності клінічних показань (біль запального ритму в певному відділі хребта) з метою виявлення поширеності процесу, а також диференційної діагностики з незапальними захворюваннями хребта, доцільно проведення МРТ у режимах T1 і T2 FatSat (або T2 STIR) у сагітальній проекції з товщиною зрізу не більше 4 мм в T2 FatSat (або T2 STIR) імпульсної послідовності.

Особливості визначення активності при анкілозивному спондиліті — воно повинно ґрунтуватися на індексах BASDAI і ASDAS. Індекс BASDAI засновано на самостійному заповненні опитувальника хворими; відображає їх суб'єктивні відчуття (теоретичною основою його розробки є концепція, згідно з якою рівень болю є суб'єктивним відображенням активності АС). Однак цей індекс має свої недоліки, такі як суб'єктивність оцінки хворим свого стану, на яке активно впливає психоемоційний фон, неможливість лікарем перевірити достовірність результатів і градація активності тільки на високу і низьку. Комбінований індекс ASDAS заснований на поєднанні суб'єктивних відчуттів пацієнта і лабораторних показників системного запалення (ШОЕ або СРБ).

Консультації спеціалістів

1. Окуліст — розвиток і лікування увеїту.
2. Дерматолог — розвиток і лікування псоріазу.
3. Кардіолог — розвиток і лікування недостатності аортального клапана або порушення атріовентрикулярної провідності.
4. Гастроентеролог — за наявності скарг з боку шлунково-кишкового тракту.
5. Ортопед — значне порушення функцій кульшових або колінних суглобів, суглобів стопи, виражений кіфоз, розвиток остеопоротичних переломів хребта.
6. Інструктор з лікувальної фізкультури — усім хворим зі встановленим діагнозом АС.

Диференційна діагностика

Біль у спині — симптом, що часто зустрічається в клінічній практиці, який може виявлятися при більш ніж восьмидесяти нозологічних формах.

Найбільш часто спостерігається при міофасціальному синдромі і дегенеративних ураженнях хребта. Для диференційної діагностики основне значення має ритм больових відчуттів (запальний), наявність і тривалість ранкової скутості (більше 30 хв) і особливості обмеження рухів у хребті (характерною є поява або наявність обмеження в сагітальній площині). Певне значення можуть мати також величина ШОЕ і вміст СРБ, а також характерна рентгенологічна картина ураження кістково-суглобового апарату.

При диференційній діагностиці з інфекційним спондилітом, спондилодисцитом і сакроілеїтом основне значення мають дані томографічного дослідження, при якому запальні зміни перетинають анатомічні межі крижово-клубових суглобів або тіла хребця з формуванням «натічників» в прилеглих до кісток м'яких тканинах.

Рентгенологічні прояви АС необхідно диференціювати з рентгенологічними змінами при хворобі Педжета (деформуючий ілеїт) і хворобі Форест'є (ідіопатичний дифузний гіперостоз скелета), гіпопаратиреозі, аксіальній остеомалаяції, флюорозі, вродженому або набутому кіфосколіозі, конденсуючому ілеїті. Однак у всіх перерахованих вище випадках поєднання клінічної картини і даних рентгенологічного або МРТ дослідження не задовольняють критеріям діагнозу АС.

Класифікація АС (згідно з АРУ, 2004)

Форма:

- центральна — ураження хребта і осьових суглобів (плечових, кульшових), без ураження периферичних суглобів;
- периферійна — ураження периферичних суглобів окремо або в поєднанні з ураженням хребта і осьових суглобів;
- вісцеральна — поєднання центральної або периферичної форми, з ураженням внутрішніх органів.

Перебіг:

- повільнопрогресуючий;
- повільнопрогресуючий з періодами загострення;
- швидкопрогресуючий.

Клініко-рентгенологічні стадії АС:

I (початкова або рання) — помірне обмеження рухів у хребті чи в уражених суглобах (через больовий синдром); рентгенологічні зміни можуть

бути відсутні або виявляються нечіткість або нерівність поверхонь крижово-клубових суглобів, вогнища субхондрального остеосклерозу, розширення суглобових щілин;

II (помірні ураження) — обмеження рухів у хребті чи в периферичних суглобах (внаслідок запалення та контрактур); звуження щілин крижово-клубових суглобів або їхнє часткове анкілозування, звуження міжхребцевих суглобових щілин або ознаки анкілозу суглобів хребта;

III — значне обмеження рухів у хребті чи у великих суглобах внаслідок анкілозування; кістковий анкілоз крижово-клубових суглобів, міжхребцевих і реберно-хребцевих суглобів з осифікацією зв'язкового апарату.

Ступені активності АС:

0 — активність хвороби відсутня, якщо немає скутості та болю в хребті та суглобах кінцівок, ШОЕ до 20 мм/год, СРБ (–).

I — мінімальна — незначна скутість та біль у хребті та суглобах зранку, ШОЕ до 20 мм/год, СРБ (+);

II — помірна — постійний біль у хребті та суглобах кінцівок, ранкова скутість, що триває протягом кількох годин, ШОЕ до 40 мм/год, СРБ (++);

III — виражена — постійний біль у хребті та суглобах кінцівок, скутість протягом усього дня, ексудативні зміни в суглобах, субфебрильна температура, вісцеральні прояви, ШОЕ перевищує 40 мм/год, СРБ (+++/++++).

Ступені функціональної недостатності:

I — зміни фізіологічних згинів хребта, обмеження його рухливості та суглобів кінцівок; здатність до самообслуговування збережена чи незначно порушена;

II — рухливість хребетного стовпа та суглобів кінцівок значно обмежена, що примушує хворого змінити професію; здатність до самообслуговування значно порушено;

III — анкілоз усіх відділів хребта та кульшових суглобів, втрата працездатності та можливості самообслуговування.

Позаскелетні прояви:

- увеїт;
- запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт);
- псоріаз;
- ІgА-нефропатія;
- порушення провідної системи серця;
- аортит.

Додаткова імуногенетична характеристика:

- HLA B27(+);

- HLA B27(-).

Рентгенологічні стадії сакроілеїту:

0 — норма;

I — на тлі рівномірного остеопорозу виявляються ділянки склерозу, у субхондральному відділі суглобова щілина нерівномірно розширена, суглобові поверхні втрачають чіткість (розмита суглобова щілина);

II — зростає субхондральний склероз, фрагментуються замикальні пластинки, суглобові щілини нерівномірно звужені, скостеніння крижово-клубових зв'язок, картина «нитки перлів»;

III — ерозії, значне звуження суглобової щілини, частковий анкілоз клубово-крижових суглобів, скостеніння зв'язкового апарату;

IV — анкілоз клубово-крижових суглобів. Ускладнення:

- амілоїдоз;
- остеопороз;
- атеросклероз;
- порушення ритму серця;
- аортальна вада серця;
- перелом синдесмофітів;
- підвигих атланта-аксіального суглоба;
- анкілоз скронево-нижньощелепних суглобів;
- шийно-грудний кіфоз (відстань потилиця – стіна);
- порушення функції кульшових суглобів;
- контрактури периферичних суглобів.

Приклад формулювання клінічного діагнозу:

Анкілозивний спондилоартрит, а/фаза, акт. I ст., центральна форма, з ураженням шийного, грудного, поперекового відділів хребта ФП II ст., осифікуючий лігаментит, двобічний сакроілеїт (рентгенологічно III ст.).

Анкілозивний спондилоартрит, а/фаза, акт II ст., периферична форма, двобічний сакроілеїт (рентгенологічно II ст.), з ураженням шийного відділу хребта ФП II ст., грудного, поперекового відділів хребта ФП I ст., осифікуючий лігаментит. Поліартрит з ураженням дрібних суглобів стоп, колінних, променево-зап'ясткових, гомілковостопних суглобів, ПФС I ст.; правого кульшового суглоба, (рентгенологічно III ст.), ПФС II ст., лівого кульшового суглоба (рентгенологічно II ст.), ПФС I ст.

Анкілозивний спондилоартрит, а/фаза, акт. II ст., суглобово-вісцеральна форма: з ураженням шийного відділу ФП II–III ст., грудного, поперекового відділів хребта, ФН I–II ст., С-подібний сколіоз грудного відділу хребта II ст., сколіотична деформація грудної клітки; двобічний сакроілеїт, рентгенологічно II ст., осифікуючий лігаментит, двобічний

коксартроз, ПФС I ст., рентгенологічно I ст.; з ураженням серця — комбінована мітрально-аортальна вада: недостатність у сполученні з пролабуванням мітрального клапана з регургітацією I ст., аортальна недостатність із регургітацією I ст.

Лікування

Лікування АС проводять протягом усього життя пацієнта, терапія повинна бути оптимальною і ґрунтуватися на взаєморозумінні лікаря і хворого. Оптимальна терапія АС базується на комбінації нефармакологічних і фармакологічних методів. Метою лікування є досягнення стійкої клінічної, лабораторної та МРТ-ремісії або (альтернативна мета) як мінімум стійкої низької активності хвороби, що забезпечує стабілізацію функціональних можливостей пацієнта, збереження якості життя і працездатності. Сучасна стратегія лікування АС будується за принципом «лікування до досягнення мети» (Treat to target) і передбачає активне призначення НПЗП із моменту діагностування АС, об'єктивний контроль за станом пацієнта, зміну схеми лікування за відсутності достатньої відповіді на терапію аж до досягнення цілей лікування, після чого проводять постійне динамічне спостереження.

Лікування пацієнтів АС повинно бути індивідуальним згідно з такими параметрами:

- наявні на момент огляду клінічні прояви хвороби (ураження осового скелета, периферичних суглобів, ентезисів та інших органів і тканин);
- характер вираженості клінічних симптомів та наявність факторів несприятливого прогнозу;
- загальний клінічний статус (стать, вік, коморбідність, проведена терапія, психосоціальні фактори).

Нефармакологічні методи лікування АС

Освіта та навчання пацієнтів. Основу навчання складає уявлення основної інформації про захворювання та принципи терапії. Необхідне проведення навчання хворих у «школах АС» техніці самомоніторингу. Оскільки захворювання може викликати легеневий фіброз, паління недопустимо.

Лікувальна фізкультура (ЛФК) займає основне місце серед нефармакологічних методів лікування. Заняття ЛФК при АС життєво необхідні, тому що тільки рухова активність зберігає обсяг руху в суглобах і хребті. Тривалість і кількість занять визначаються руховим режимом протягом дня, тижня, місяця, року. Заняття ЛФК дозволяють зміцнити ті групи м'язів, які протидіють потенційній деформації (тобто тренувати м'язи-розгиначі, а не згиначі). Для ефективного розгинання спини рекомендується тривале перебування в лежачому положенні на животі з опорою на лікті або подушки.

Ранкова гімнастика є невід'ємною складовою щоденного лікувального рухового режиму, оскільки процеси запалення і анкілозування при АС активуються саме під час нічного відпочинку. Доведено, що ранкова гімнастика усуває скутість і відновлює обсяги рухів. Рекомендується протягом дня робити 2-4 мінізаняття — гімнастичні «п'ятихвилинки», а за необхідності — проводити їх кожну годину.

Медикаментозна терапія

Основними цілями медикаментозної терапії є зменшення (купірування) запалення, поліпшення самопочуття, збільшення функціональних можливостей і уповільнення (запобігання) структурних пошкоджень. До лікарських засобів, які активно використовуються і рекомендуються при АС, відносяться:

- нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП);
- анальгетики;
- глюкокортикоїди (ГК);
- базисні протизапальні препарати;
- інгібітори фактора некрозу пухлини альфа (іФНО- α).

Нестероїдні протизапальні препарати:

- АС є, мабуть, єдиним ревматичним захворюванням, при якому тривалий прийом НПЗП патогенетично обґрунтований, високоефективний і не має альтернативи, крім лікування іФНО- α ;
- НПЗП є препаратами першої лінії у хворих АС;
- НПЗП повинні бути призначені хворому АС відразу після встановлення діагнозу, незалежно від стадії захворювання;
- у пацієнтів із персистоючою активністю АС терапія НПЗП повинна бути тривалою;
- безперервний прийом НПЗП уповільнює прогресування хвороби, тоді як прийом «на вимогу», тобто при болях, на прогресування практично не впливає;
- при призначенні НПЗП необхідно враховувати кардіоваскулярний ризик, наявність шлунково-кишкових захворювань і захворювань нирок.

Анальгетики, такі як парацетамол і трамадол, можуть бути використані для додаткового короткострокового симптоматичного лікування, особливо в тих випадках, коли терапія болю за допомогою НПЗП неефективна, протипоказана та/або погано переноситься.

Глюкокортикоїди:

- системне застосування ГК (у таблетках), як при аксіальній формі АС, так і за наявності периферичного артриту(ів) не рекомендується;

- при периферичному артриті, сакроілеїті і ентезиті можна використувати локальне введення ГК;
- місцеве лікування ГК ефективно при увеїті.

Базисні протизапальні препарати

- Для лікування АС тільки з ураженням аксіального скелета не рекомендується призначення базисних протизапальних препаратів, таких як сульфасалазин, метотрексат або лефлуномід.
- У пацієнтів із периферичним артритом рекомендується лікування сульфасалазином. Він допомагає знизити прояви в периферичних суглобах і лабораторні маркери запалення в деяких пацієнтів. Стартова доза повинна становити 500 мг/день, збільшуючи на 500 мг/день з інтервалом в 1 тиж. до 1-1,5 г двічі на день. Оскільки можливе виникнення гострої нейтропенії, вміст клітин має контролюватися на початку терапії або в разі підвищення дози препарату. Симптоми, характерні для периферичних суглобів, можуть також зменшуватися при призначенні метотрексату, але симптоми, пов'язані з хребтом, зазвичай не зникають. Ефективність оцінюється протягом 3 міс.

Інгібітори фактора некрозу пухлини альфа (іФНО-α) та інші генно-інженерні біологічні препарати

- За наявності таких основних клінічних проявах АС, як біль, скутість, периферичні артрити та ентезити, ефективність усіх дозволених до
- використання іФНО-α (інфліксімаб, адалімумаб, етанерцепт, голі-мумаб) практично однакова.
- Терапія іФНО-α повинна бути призначена/розпочата хворому під час персистуючої високої активності АС, яка зберігається незважаючи на стандартну терапію НПЗП при аксіальному варіанті, сульфасалазину і локальну терапію при периферичному артриті.
- Аксіальний варіант АС не потребує обов'язкового призначення базисної терапії перед призначенням терапії іФНОα і одночасно з нею.
- У разі призначення терапії іФНО-α слід враховувати наявність поза-аксіальних і позаскелетних проявів, ймовірність розвитку небажаних явищ і кращий спосіб введення препарату.
- У випадку втрати ефективності одного з іФНО-α (вторинна неефективність) доцільно призначення іншого іФНО-α
- При АС немає доказів ефективності інших *генно-інженерних біологічних препаратів*, крім іФНО-α.
- Доведено, що ефективність терапії іФНО-α набагато вища на ранній стадії хвороби і при її високій активності, однак і у випадку роз-

горнутої і пізньої стадії захворювання вони часто дають хороший клінічний ефект (інфліксімаб, адаліумаб, етанерцепт, голіумаб).

- Є дані про поліпшення функціональних можливостей у хворих на АС навіть при рентгенологічно виявленому повному анкілозі хребта.

Інгібітори ФНП- α — штучно синтезовані моноклональні антитіла і гібридні білки, які блокують активність прозапальних цитокінів ФНП- α . За відсутності протипоказань для призначення іФНО- α їх слід призначати хворим зі встановленим діагнозом АС у наступних випадках:

1. У разі високої активності хвороби (BASDAI >4 або ASDAS $>2,1$) і резистентності (або непереносимості) двох попередніх НПЗП, призначених послідовно в повній терапевтичній дозі з тривалістю застосування в цілому не менше 4 тиж.; у хворих із периферичним артритом при резистентності (або непереносимості) до терапії сульфасалазином у дозі не менше 2 г протягом не менше 3 міс. і внутрішньосуглобових ін'єкцій ГК (не менше 2).
2. За наявності в пацієнта з достовірним АС рецидивуючого (або резистентного до стандартної терапії) увеїту, без урахування активності хвороби.
3. За наявності в пацієнта з достовірним АС швидко прогресуючого кокситу, без урахування активності хвороби.

Перед призначенням іФНО- α обов'язковим є скринінг на туберкульоз (проба Манту або Діаскін-тест (квантифероновий тест) і рентгенографія легенів) і повторення його 1 раз на 6 міс. на тлі терапії.

Інші лікарські засоби

Міорелаксанти. Ефективність застосування міорелаксантів при АС не доведена, тому їх застосування при цьому захворюванні не рекомендується.

Бісфосфонати. Ефективність бісфосфонатів при лікуванні АС не доведена, тому на цей час не рекомендується.

Хірургічна допомога. Хірургічне лікування у хворих на АС орієнтоване на лікування ускладнень захворювання і показано при розвитку виражених деформацій хребта, переломах хребців, стенозі хребетного каналу і ураженні (у першу чергу тазостегнових) суглобів, а також ураженні серця.

Моніторинг захворювання

Оскільки перебіг АС різний у різних пацієнтів і в одного пацієнта в різні періоди життя, то частота оглядів пацієнтів повинна бути індивідуальною і залежати від перебігу хвороби, тяжкості і проведеної терапії.

Спостереження за пацієнтами має включати такі показники:

- анамнез за минулий період спостереження;

- клінічні параметри (біль, функція хребта і суглобів);
- лабораторні тести (ШОЕ, СРБ);
- дані візуалізації досліджень (МРТ, УЗД, рентгенографія).

Таблиця 5. Рекомендації щодо термінів монітування основних показників залежно від виду терапії

Вид терапії	ШОЕ, СРБ	БАК, ЗАК, ЗАС	Зміна хребетних індексів	ЕКГ, ЕхоКГ	МРТ хребта
Початково	+	+	+	+	+
НПЗП	Через 1 міс., потім кожні 3 міс.	Через 1 міс., потім кожні 3 міс.	Через 1 міс., потім кожні 3 міс.	За показаннями	Через 3-12 міс.
Сульфасалазин	Через 1 міс., потім кожні 3 міс.	Через 1 міс., потім кожні 3 міс.	Через 1 міс., потім кожні 12 міс.	За показаннями	
іФНО- α	Через 2 тижні, потім кожні 2-3 міс.	Через 2 тиж., потім кожні 2-3 міс.	Через 2 тиж., потім кожні 12 міс.	За показаннями	Через 3-12 міс.
БАК — біохімічний аналіз крові; ЗАК — загальний аналіз крові; ЗАС — загальний аналіз сечі					

Критерії ефективності терапії

1. Нормалізація (зниження) клініко-лабораторних показників активності захворювання.
2. Уповільнення рентгенологічного прогресування АС.

Прогноз. Вважається, що для прогнозу функціональної недостатності має значення швидкість розвитку клініко-рентгенологічних змін хребетного стовпа і ступінь їх вираженості протягом перших 10 років хвороби, характер терапії, що проводиться, її переносимість і результати. При АС епізоди загострення носять, як правило, помірний характер, а подальший перебіг характеризується низькою активністю або повною відсутністю активних проявів захворювання. Раціональна терапія допомагає мінімізувати функціональні порушення, покращуючи якість життя пацієнтів. При швидкопрогресуючому перебігу АС та/або неадекватній терапії протягом 5-10 років розвивається повне анкілозування хребта, що призводить до виражених функціональних розладів та унеможлиблює самообслуговування хворих. У більшості випадків інвалідизація хворих настає через 11-20 років після перших ознак захворювання.

Література

1. Болезни суставов: рук-во для врачей/ под ред. В.И. Мазурова. — Санкт-Петербург: Спец-Лит, 2008. — 397 с.
2. Головач І.Ю. Подагра: погляд на відому хворобу крізь призму останніх відкриттів та сучасних рекомендацій / І.Ю. Головач, Є.Д. Єгудіна // Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія. — 2019. — Берез. № 1 (62).
3. Свінціцький А.С. Діагностика та лікування ревматичних захворювань: навч. посібник / А.С. Свінціцький. — Київ: Видавничий дім «Медкнига», 2017. — 372 с.
4. Кондратюк В.Е. Гіперурикемія та подагра: сучасний стан проблеми / В.Е. Кондратюк, О.Н. Тарасенко // Український ревматологічний журнал. — 2016. — № 65 (3). — С. 30-37.
5. Насонов Е.Л. Ревматология. Российские клинические рекомендации / Е.Л. Насонов, З.С. Алекберова, Е.А. Галушко. — Москва: ГЭО-ТАР-Медиа, 2019. — 464 с.
6. Національний підручник з ревматології / за ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. — Київ: МОРІОН, 2013. — 672 с.
7. Практическая ревматология: современные акценты / под ред. О.Б. Яременко // Справочник врача — Киев: ООО Библиотека «Здоровье Украины», 2015. — 536 с.
8. Ребров А.П. Особенности аксиальных спондилоартритов, включая анкилозирующий спондилит и псориатический артрит, у лиц разного пола / А.П. Ребров, А.В. Апаркина, И.З. Гайдукова // Совр. ревматология. — 2015. — № 1. — С. 35-37.
9. Agarwal AK, Reidbord HE, Kraus DR, Eisenbeis CH Jr. Variable histopathology of discovertebral lesion (spondylodiscitis) of ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol. 1990 Jan-Feb. 8(1):67-9. [Medline].
10. Aggarwal A, Misra Chandrasekhar S, Prasad KN, Dayal R. (1997). Is undifferentiated seronegative Spondylarthropathy a forme fruste of reactive arthritis? Br. J. Rheumatology, 36: 1001-1004.
11. Ali A, Samson CM. Seronegative spondyloarthropathies and the eye. Curr Opin Ophthalmol. 2007 Nov. 18(6):476-80. [Medline].
12. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. Rev Rhum Mal Osteoartic. 1990 Feb. 57(2):85-9. [Medline].
13. Anwar F, Al-Khayer A, Joseph G, Fraser MH, Jigajinni MV, Allan DB. Delayed presentation and diagnosis of cervical spine injuries in long-standing ankylosing spondylitis. Eur Spine J. 2011 Mar. 20(3):403-7. [Medline]. [Full Text].
14. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. N Engl J Med. 2015 Dec 24. 373 (26):2534-48. [Medline].
15. Baraliakos X, Hermann KG, Landewé R, Listing J, Golder W, Brandt J, et al. Assessment of acute spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis by magnetic resonance imaging: a comparison between contrast enhanced T1 and short tau inversion recovery (STIR) sequences. Ann Rheum Dis. 2005 Aug. 64(8):1141-4. [Medline].
16. Benjamin M., McGonagle D. (2001) The anatomical basis for disease localization in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. J. Anat., 199 (Pt. 5): 503-526.
17. Blizzard DJ, Penrose CT, Sheets CZ, Seyler TM, Bolognesi MP, Brown CR. Ankylosing Spondylitis Increases Perioperative and Postoperative Complications After Total Hip Arthroplasty. J Arthroplasty. 2017 Mar 27. [Medline].
18. Braun J, Baraliakos X, Golder W, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. Arthritis Rheum 2003 Apr. 48(4):1126-36. [Medline].
19. Braun J, Davis J, Dougados M, et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2006 Mar. 65(3):316-20. [Medline].

20. Braun J, Landewé R, Hermann KG, et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2006 May. 54(5):1646-52. [Medline].
21. Braun J, Pavelka K, Ramos-Remus C, Dimic A, Vlahos B, Freundlich B, et al. Clinical efficacy of etanercept versus sulfasalazine in ankylosing spondylitis subjects with peripheral joint involvement. *J Rheumatol*. 2012 Apr. 39(4):836-40. [Medline].
22. Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Nov-Dec. 20(6 Suppl 28): S16-22. [Medline].
23. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007 Apr. 21. 369(9570):1379-90. [Medline].
24. Briones TF, Reveille JD. The contribution of genes outside the major histocompatibility complex to susceptibility to ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008 Jul. 20(4):384-91. [Medline].
25. Brown MA. Breakthroughs in genetic studies of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Feb. 47(2):132-7. [Medline].
26. Burgos-Vargas R. The juvenile-onset spondyloarthritides. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002 Aug. 28(3):531-60, vi. [Medline].
27. Calin A, Porta J, Fries JF, et al. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA*. 1977 Jun 13. 237(24):2613-4. [Medline].
28. Carette S, Graham D, Little H, Rubenstein J, Rosen P. The natural disease course of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1983 Feb. 26(2):186-90. [Medline].
29. Carron P, Varkas G, Renson T, Colman R, Elewaut D, Van den Bosch F. High rate of drug-free remission after induction therapy with golimumab in early peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018 May 27. [Medline].
30. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18. CD004524. [Medline].
31. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2006 Apr. 33(4):722-31. [Medline].
32. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1999 Nov. 42(11):2325-9. [Medline].
33. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Blackburn WD, Cush JJ, Cannon GW, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum* 1996 Dec. 39(12):2004-12. [Medline].
34. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan. 23. CD002822. [Medline].
35. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. The Cochrane review of physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2005 Oct. 32(10):1899-906. [Medline].
36. Davis JC, Van Der Heijde D, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003 Nov. 48(11):3230-6. [Medline].
37. Dihlmann W, Delling G. Discovertebral destructive lesions (so called Andersson lesions) associated with ankylosing spondylitis. *Skel Radiol*. 1978. 3:10-6.
38. Dincer U, Cakar E, Kiralp MZ, Dursun H. Diagnosis delay in patients with ankylosing spondylitis: possible reasons and proposals for new diagnostic criteria. *Clin Rheumatol*. 2008 Apr. 27(4):457-62. [Medline].
39. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, et al. Clinical relevance of C- reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1999 Apr. 26(4):971-4. [Medline].
40. Escalas C, Trijau S, Dougados M. Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jul. 49(7):1317-25. [Medline].

41. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003 Mar. 23(2):61-6. [Medline].
42. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Emery P, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. *Ann Rheum Dis.* 2006 Nov. 65 Suppl 3: iii2-15. [Medline].
43. Geijer M, Gothlin GG, Gothlin JH. The clinical utility of computed tomography compared to conventional radiography in diagnosing sacroiliitis. A retrospective study on 910 patients and literature review. *J Rheumatol.* 2007 Jul. 34(7):1561-5. [Medline].
44. Gengenbacher M, Sebald HJ, Villiger PM, Hofstetter W, Seitz M. Infliximab inhibits bone resorption by circulating osteoclast precursor cells in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2008 May. 67(5):620-4. [Medline].
45. Goodman SM, Zhu R, Figgie MP, Huang WT, Mandl LA. Shortterm Total Hip Replacement Outcomes in Ankylosing Spondylitis. *J Clin Rheumatol.* 2014 Oct. 20(7):363-8. [Medline].
46. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med.* 2002 May 2. 346(18):1349-56. [Medline].
47. Gran JT, Skomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol.* 1997 Jul. 36(7):766-71. [Medline].
48. Guillemain F, Briançon S, Pourel J, Gaucher A. Long-term disability and prolonged sick leaves as outcome measurements in ankylosing spondylitis. Possible predictive factors. *Arthritis Rheum* 1990 Jul. 33(7):1001-6. [Medline].
49. Halm H, Metz-Stavenhagen P, Zielke K. Results of surgical correction of kyphotic deformities of the spine in ankylosing spondylitis on the basis of the modified arthritis impact measurement scales. *Spine (Phila Pa 1976).* 1995 Jul 15. 20(14):1612-9. [Medline].
50. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, et al. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell.* 1990 Nov. 30.63(5):1099-112. [Medline].
51. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, Weisman MH, Lee M, Rahbar MH, et al. The Impact of TNF-inhibitors on radiographic progression in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013 Jul 1. [Medline].
52. Hermann KG, Landewé RB, Braun J, van der Heijde DM. Magnetic resonance imaging of inflammatory lesions in the spine in ankylosing spondylitis clinical trials: is paramagnetic contrast medium necessary? *J Rheumatol.* 2005 Oct. 32(10):2056-60. [Medline].
53. Hidding A, van der Linden S, Gielen X, et al. Continuation of group physical therapy is necessary in ankylosing spondylitis: results of a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res.* 1994 Jun. 7(2):90-6. [Medline].
54. Hunter T, Dubo HI. Spinal fractures complicating ankylosing spondylitis. A long-term followup study. *Arthritis Rheum* 1983 Jun. 26(6):751-9. [Medline].
55. Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008 Nov. 58(11):3402-12. [Medline].
56. Inman RD, Maksymowych WP. A double-blind, placebo-controlled trial of low dose infliximab in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2010 Jun. 37(6):1203-10. [Medline].
57. Jaakkola E, Herzberg I, Laiho K, Barnardo MC, Pointon JJ, Kauppi M, et al. Finnish HLA studies confirm the increased risk conferred by HLA-B27 homozygosity in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jun. 65(6):775-80. [Medline].
58. Karaderi T, Harvey D, Farrar C, Appleton LH, Stone MA, Sturrock RD, et al. Association between the interleukin 23 receptor and ankylosing spondylitis is confirmed by a new UK case-control study and meta-analysis of published series. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Apr. 48(4):386-9. [Medline].
59. Kehl AS, Corr M, Weisman MH. (2016). Enthesitis: New Insights Into Pathogenesis, Diagnostic Modalities, and Treatment *Arthritis Rheumatol.*, 68(2): 312-322 (DOI: 10.1002/art.39458).

60. Kelly JC. Ankylosing Spondylitis: Prolonged Anti-TNF Stops Damage. Medscape Medical News. Jun 22 2013. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/808219>. Accessed: July 30, 2013.
61. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med*. 2002 Jun. 18. 136(12):896-907. [Medline].
62. Kim NR, Choi JY, Hong SH, Jun WS, Lee JW, Choi JA, et al. «MR corner sign»: value for predicting presence of ankylosing spondylitis. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Jul. 191(1):124-8. [Medline].
63. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2008 May. 75(3):291-4. [Medline].
64. Kraag G, Stokes B, Groh J, Helewa A, Goldsmith C. The effects of comprehensive home physiotherapy and supervision on patients with ankylosing spondylitis — a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 1990 Feb. 17(2):228-33. [Medline].
65. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a doubleblind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Sep. 6. [Medline]. [Full Text].
66. Layh-Schmitt G, Colbert RA. The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008 Jul. 20(4):392-7. [Medline].
67. Lee W, Reveille JD, Davis JC Jr, et al. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis*. 2007 May. 66(5):633-8. [Medline].
68. Lehtinen K. Working ability of 76 patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 1981. 10(4):263-5. [Medline].
69. Leirisalo-Repo M. Prognosis, course of disease, and treatment of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am*. 1998 Nov. 24(4):737-51, VIII. [Medline].
70. Lipton S, Deodhar A. The New ASAS Classification Criteria for Axial and Peripheral Spondyloarthritis. Medscape Medical News. Available at http://www.medscape.com/viewarticle/776097_5. Accessed: November 4, 2014.
71. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Østergaard M, Lambert RG. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum* 2009 Jan. 60(1):93-102. [Medline].
72. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr. 2. [Medline]. [Full Text].
73. Martin TM, Smith JR, Rosenbaum JT. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2002 Jul. 14(4):337-41. [Medline].
74. Mathey DL, Dawson SR, Healey EL, Packham JC. Relationship Between Smoking and Patient-reported Measures of Disease Outcome in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol*. 2011 Dec. 38(12):2608-15. [Medline].
75. McGuigan LE, Hart HH, Gow PJ, Kidd BL, Grigor RR, Moore TE. Employment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1984 Aug. 43(4):604-6. [Medline]. [Full Text].
76. Medscape News. FDA clears certolizumab (Cimzia) for ankylosing spondylitis. Medscape. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/812822>. Accessed: October 18, 2013.
77. O'Shea FD, Riarh R, Anton A, Inman RD. Assessing back pain: does the Oswestry Disability Questionnaire accurately measure function in ankylosing spondylitis? *J Rheumatol*. 2010 Jun. 37(6):1211-3. [Medline].
78. Rahman P, Inman RD, Gladman DD, Reeve JP, Peddle L, Maksymowych WP. Association of interleukin-23 receptor variants with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008 Apr. 58(4):1020-5. [Medline].

79. Rasker JJ, Prevo RL, Lanting PJ. Spondylodiscitis in ankylosing spondylitis, inflammation or trauma? A description of six cases. *Scand J Rheumatol*. 1996. 25(1):52-7. [Medline].
80. Reveille JD, Arnett FC. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. *Am J Med*. 2005 Jun. 118(6):592-603. [Medline].
81. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2001 Jul. 13(4):265-72. [Medline].
82. Reveille JD. The genetic basis of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2006 Jul. 18(4):332-41. [Medline].
83. Rezaian MM, Brent LH. Undifferentiated spondyloarthropathy: Seven-year follow-up study of 357 patients. *Arthritis Rheum* 2001. 44: S93.
84. Ringsdal VS, Helin P. Ankylosing spondylitis-education, employment and invalidity. *Dan Med Bull*. 1991 Jun. 38(3):282-4. [Medline].
85. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, et al. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006 Feb. 54(2):569-78. [Medline].
86. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan. 70(1):25-31. [Medline].
87. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of Spondyloarthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun. 68 (6):777-83. [Medline].
88. Rueda B, Orozco G, Raya E, Fernandez-Sueiro JL, Mulero J, Blanco FJ, et al. The IL23R Arg381Gln non-synonymous polymorphism confers susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Oct. 67(10):1451-4. [Medline].
89. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol*. 1999 Apr. 26(4):966-70. [Medline].
90. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, et al. Undifferentiated spondyloarthropathies: a 2-year follow-up study. *Clin Rheumatol*. 2001. 20(3):201-6. [Medline].
91. Sieper J, Klopsch T, Richter M, Kapelle A, Rudwaleit M, Schwank S, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2008 Mar. 67(3):323-9. [Medline]. [Full Text].
92. Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun. 68 (6):784-8. [Medline].
93. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jan. 77 (1):3-17. [Medline]. [Full Text].
94. Taurog JD. The mystery of HLA-B27: if it isn't one thing, it's another. *Arthritis Rheum* 2007 Aug. 56(8):2478-81. [Medline].
95. Tse SM, Laxer RM. Juvenile spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol*. 2003 Jul. 15(4):374-9. [Medline].
96. van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, de Ryck YM, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Dec. 64(12):1761-4. [Medline].
97. van Denderen JC, Visman IM, Nurmohamed MT, Suttorp-Schulten MS, van der Horst-Bruinsma IE. Adalimumab significantly reduces the recurrence rate of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2014 Sep. 41(9):1843-8. [Medline].

98. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005 Feb. 52(2):582-91. [Medline].
99. van der Heijde D, Dougados M, Davis J, Weisman MH, Maksymowych W, Braun J, et al. Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group/Spondylitis Association of America recommendations for conducting clinical trials in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005 Feb. 52(2):386-94. [Medline].
100. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006 Jul. 54(7):2136-46. [Medline].
101. van der Heijde D, Landewé R. Imaging in spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005 Jul. 17(4):413-7. [Medline].
102. van Gaalen FA, Verduijn W, Roelen DL, Böhringer S, Huizinga TW, van der Heijde DM, et al. Epistasis between two HLA antigens defines a subset of individuals at a very high risk for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Aug 21. [Medline].
103. Verstappen SM, Watson KD, Lunt M, McGrother K, Symmons DP, Hyrich KL. Working status in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Aug. 49(8):1570-7. [Medline]. [Full Text].
104. Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005 Jun. 52(6):1756-65. [Medline].
105. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Sep. 24. [Medline]. [Full Text].
106. Ward, Michael M et al. «American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/ Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis». *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* vol. 68,2 (2016): 282-98. doi:10.1002/art.39298.
107. Weisman MH. (2012) Inflammatory Back Pain. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 38(3): 501-512 (DOI:10.1016/j.rdc.2012.09.002).
108. Wordsworth BP, Mowat AG. A review of 100 patients with ankylosing spondylitis with particular reference to socio-economic effects. *Br J Rheumatol.* 1986 May. 25(2):175-80. [Medline].
109. Wordsworth P. Genes in the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998 Nov. 24(4):845-63. [Medline].
110. Zeidler H, Mau W, Khan MA. Undifferentiated spondylo-arthropathies. *Rheum Dis Clin North Am.* 1992 Feb. 18(1):187-202. [Medline].
111. Zochling J, Braun J. Assessments in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007 Aug. 21(4):699-712. [Medline].
112. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Apr. 65(4):442-52. [Medline].
113. Zochling J. Assessment and treatment of ankylosing spondylitis: current status and future directions. *Curr Opin Rheumatol.* 2008 Jul. 20(4):398-403. [Medline].

Розділ 5. ПСОРІАТИЧНИЙ АРТРИТ

- M07.0 *Дистальна міжфалангова псоріатична артропатія (L40.5+)
- M07.1 *Мутилюючий артрит (L40.5+)
- M07.2 *Псоріатичний спондиліт (L40.5+)
- M07.3 *Інші псоріатичні артропатії (L40.5+)

Вступ

Псоріатичний артрит (ПсА) — це хронічне прогресуюче захворювання суглобів із групи серонегативних спондилоартропатій, яке розвивається в 5-30% хворих на псоріаз, та проявляється розвитком ерозивного артриту, внутрішньосуглобового остеолізу та спондилоартритом. Поширеність псоріатичного артриту у світі широко варіюється залежно від регіону дослідження. У середньому глобальна поширеність псоріатичного артриту становить 133 на 100 000 населення, а захворюваність — 83 на 100 000 осіб на рік. Загалом, майже кожна п'ята людина з псоріазом страждає на псоріатичний артрит. Річний показник захворюваності складає 2,7 випадків псоріатичного артриту на 100 хворих на псоріаз. ПсА виникає у віці 35-55 років, однаково часто в жінок та чоловіків, з підвищеним ризиком у білих популяціях.

Етіопатогенез

Етіологія псоріатичного артриту залишається невідомою, але зрозуміло, що важливу роль у розвитку та прогресуванні захворювання відіграють генетичні впливи, фактори навколишнього середовища та імунологічні порушення. Псоріаз є мультифакторіальним захворюванням, яке успадковується за автосомно-домінантним типом із 60-70% часткою генетичної компоненти. Близько 40% пацієнтів із псоріазом чи ПсА мають сімейний анамнез серед родичів першого ступеня спорідненості.

Генетичний аналіз виявив велику кількість локусів генетичної схильності, які асоційовані з HLA. Серед них варто виділити HLA-B7, HLA-B27, HLA-

DR4, HLA-38 та HLA-DR7. Цікавим також є встановлений зв'язок певних алелей із різним характером уражень скелета, прогнозом перебігу тощо.

Імунологічні порушення лежать в основі розвитку характерного ураження шкіри і суглобів при ПсА та характеризується запальною реакцією з автоімунним компонентом, яка проявляється гіперплазією синовіальної оболонки та її інфільтрацією. Такі зміни можуть нагадувати РА, що потребує ретельної діагностики.

Цитокіновий профіль при ПсА відображає складний взаємозв'язок між Т-хелперами і макрофагами моноцитів. Характерна висока концентрація ФНП- α , ІЛ-1- β , ІЛ-10, із значним зниженням кількості CD4+ Т-клітин у периферичній крові, та виявлення їх у шкірних утвореннях і синовіальній оболонці одночасно з дендритними клітинами. Встановлено, що за псоріазом шкірні та синовіальні фібробласти володіють високою проліферативною та секреторною активністю з вивільненням великої кількості ІЛ-1, ІЛ-6 та тромбоцитарних факторів росту, які зі свого боку за принципом патологічного кола викликають надмірну проліферацію й активацію синовіальних і епідермальних фібробластів.

Особливості клінічного перебігу

У 60-80% пацієнтів псоріаз передуює виникненню псоріатичного артрити (іноді до 20 років, але зазвичай менш ніж через 10 років). Водночас у 15-20% пацієнтів артрит з'являється до псоріазу, ще рідше артрит і псоріаз з'являються одночасно. У більшості пацієнтів скелетно-м'язові прояви з'являються непомітно, але в 1/3 усіх пацієнтів відзначається гострий початок. Встановлено, що ступінь тяжкості артрити корелює із вираженістю та поширеністю шкірного псоріазу; натомість, псоріатичне ураження шкіри та нігтів збільшує ризик можливого розвитку ПсА.

Перебіг ПсА непостійний, характеризується чергуванням періодів загострень та ремісій, що зумовлює значне порушення функції суглобів та сприяє розвитку інвалідності.

Характерно, що відсутність характерних шкірних проявів псоріазу не виключає діагноз ПсА. Однак, у діагностиці ПсА допоможе наявність навіть мінімальних шкірних проявів, зокрема уражених нігтів.

Клінічні форми ПсА (можлива наявність проміжних та поєднаних форм):

- 1) олігоартритична асиметрична — із ураженням не більше 5 суглобів, найчастіше пальців кінцівок, із дактилітом;
- 2) поліартритична симетрична — за типом РА, без характерних деформацій;
- 3) з ураженням дистальних міжфалангових суглобів;

- 4) аксіальна — з ураженням суглобів хребта і крижово-клубових суглобів;
- 5) мутилююча — спотворююча форма, характерний розвиток телескопічних пальців.

Характерні клінічні прояви ПсА

Суглобовий синдром проявляється моно- або поліартритом периферійних суглобів, що клінічно нагадує РА (характерними є локальний біль та набряк, гіпертермія, виражена ранкова скутість. Водночас під час залучення до патологічного процесу суглобів хребта і крижово-клубових з'єднань хворі скаржаться на больовий синдром та обмеження рухливості в усіх відділах хребта. Підтвердження аксіальної форми ПсА відбувається за наявності двох із трьох наступних критеріїв:

- біль у спині запального характеру;
- обмеження рухливості хребта;
- рентгенологічно — асиметричний сакроілеїт ≥ 2 -го ступеня, синдесмофіти або залучення крижово-клубових суглобів).
- Псоріатичне ураження шкіри — характерний але не обов'язковий критерій ПсА. Інтенсивність і ступінь ураження шкіри не залежить від перебігу артриту. Псоріатичний висип може бути папульозної, пустульозної або генералізованої форми, мати вигляд лускатих та еритематозних бляшок, краплеподібних виразок, еритродермії. Необхідно звертати увагу на наявність навіть одиночних елементів на шкірі волосистої частини голови, у ділянці пупка, статевих органах чи між сідницями.
- Псоріатичне ураження нігтів спостерігається майже у 80% хворих на ПсА, часто в дебюті артриту, іноді може бути єдиним проявом ПсА. Крім того, важкий деформуючий перебіг ПсА асоційований із поширеним ураженням нігтів. Також можливий зв'язок між ураженим нігтем та артритом цього пальця. До псоріатичних нігтьових змін відносять: «симптом наперстка» (заглиблення на нігтьовій пластинці мають високе діагностичне значення), лінії Бо, оніхолізіс, оніхомадезіс, трахіоніхії, койло-, лейконіхії, піднігтьовий гіперкератоз, піднігтьові крововиливи, повздожні лінії, симптом масляної плями тощо.
- Дактилит проявляється в 35% хворих, характеризується розвитком патологічного процесу за осьовим або вертикальним типом, із одночасним ураженням на одному пальці усіх суглобів та піхов сухожиль, із формуванням характерного «пальця-сосиски».
- У 5% випадків захворювання проявляється в мутилюючій (спотворюючій) формі. При остеолізі середніх фаланг відбувається телескопічне

вкорочення пальців («рука з лорнетом»); мають місце також інші деформації за типом РА.

- Ентезопатія — запалення в місці прикріплення сухожиль, зв'язок або суглобових сумок до кістки. Часто спостерігається в межах ахілового сухожилку, супроводжується розвитком п'яткових шпор, із характерним больовим та набряковим синдромом при натисканні.
- Інші клінічні позасуглобові прояви: увеїт, втомлюваність, тривожно-депресивні розлади, вади аортального клапана.

Діагностичні критерії ПсА

Діагноз ПсА ґрунтується на оцінці типових клінічних та рентгенологічних ознак за критеріями CASPAR (2006), у пацієнтів із виявленим запальним захворюванням суглобів (периферичним артритом, спондилітом, сакроілеїтом, ентезитом) та щонайменше 3 балів.

Таблиця 6. Критерії класифікації псоріатичного артриту (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis — CASPAR)

Поточний псоріаз (псоріатичне ураження шкіри, виявлене ревматологом або дерматологом)	2 бали
Наявність псоріазу в анамнезі (за відсутності явних псоріатичних змін)	1 бал
Сімейний анамнез псоріазу (за відсутності явних псоріатичних змін та індивідуального анамнезу)	1 бал
Дактиліт	1 бал
Типова псоріатична дистрофія нігтів	1 бал
Рентгенологічні ознаки навколосуглобової кісткової проліферації у формі невиразно відмежованої осифікації біля краю суглоба (без остеофітів)	1 бал
Негативність за ревматоїдним фактором (РФ)	1 бал

До характерних лабораторних відхилень відносять ШОЕ та СРП, які дозволяють стежити за активністю хвороби. HLA B27 корелює зі схильністю до ПсА, виявляється в 60-70% хворих зі змінами в хребті або крижово-клубових суглобах. У 91-95% випадків пацієнти негативні за РФ. Рівень сечової кислоти може бути підвищеним у 20% хворих та корелювати з важкістю шкірних проявів. У переважної більшості пацієнтів рівні циркулюючих імунних комплексів та імуноглобуліну-А також мають тенденцію до зростання.

Візуалізаційна діагностика. Під час рентгенологічного обстеження при ПсА виявляють наступні ознаки:

- асиметричний характер уражень суглобів;
- звуження міжсуглобової щілини в міжфалангових суглобах, можливо з анкілозом;

- розширення міжсуглобової щілини в міжфалангових суглобах у результаті їх руйнування;
- ерозування та остеоліз у дистальних фалангах пальців із формуванням симптому «олівця в стакані», зокрема вкорочення фаланг, анкілоз, вогнища кісткової перебудови;
- «пухнастий» періостит — періостальні нашарування уздовж п'ясткових та плеснових кісток;
- двосторонній, асиметричний, веретеноподібний набряк м'яких тканин;
- односторонній або симетричний сакроілеїт;
- великі односторонні асиметричні синдесмофіти в шийному, грудному і поперековому відділах хребта.

Оцінка рентгенологічних змін за модифікованим методом Штейнброчера чи методом Ларсена дозволяє встановити ступінь прогресування патологічного процесу.

МРТ та КТ дозволяють виявити ранні ознаки синовіту, ентезиту та ерозивні зміни в периферичних суглобах та суглобах тазового пояса.

УЗД у режимі енергетичного доплера відіграє важливу роль в оцінці прогресування ПСА шляхом виявлення синовіту та ентезиту, забезпечує точний і об'єктивний моніторинг активності захворювання та дає можливість спрогнозувати клінічні структурні наслідки.

Таблиця 7. Оцінка тяжкості захворювання. Ступені активності ПСА

Низький	ШОЕ до 20 мм/год, гіпохромна анемія легкого ступеня, кількість лімфоцитів — на верхній межі норми, СРП (+)	Об'єктивно відсутні ознаки запалення, дистрофічні процеси в суглобах виявлено лише рентгенологічно у вигляді прихованої артропатії або деформації
Середній	ШОЕ: 20-40 мм/год, гіпохромна анемія середнього ступеня, лімфоцити від 40 до 50, СРП (++)	Об'єктивно ознаки запалення ділянки суглобів, обмеженість рухів
Тяжкий перебіг	ШОЕ вище 40 мм/год, виражена анемія, лімфоцити ≥ 50 , СРП (+++ і вище), диспротеїнемія	Об'єктивно виражені запальні явища в суглобах, порушення загального стану
Фаза ремісії	Відсутні будь-які зміни	Відсутні будь-які зміни

Ступінь порушеної функціональної активності та зниження якості життя оцінюють за допомогою відповідних інструментів (напр., анкети HAQ, *див. у Додатках*).

Диференційований діагноз проводиться в основному з РА, іншими СпА та остеоартритом.

Таблиця 8. Клінічна класифікація ПСА (АРУ, 2004)

Клінічна форма	Звичайна. Важка. Злоякісна. ПСА поєднаний із системними захворюваннями сполучної тканини, подагрою, хворобою Рейтера, ревматичною лихоманкою
Клініко-анатомічний варіант суглобового синдрому	Моноолігоартричний. Поліартричний. Дистальний. Спондилоартричний. Остеолітичний
Системні прояви	Без системних проявів. Зі системними проявами (кардит, вади серця, амілоїдоз шкіри, внутрішніх органів і суглобів, неспецифічний реактивний гепатит, цироз печінки, дифузний гломерулонефрит, неспецифічний уретрит, поліневрит, синдром Рейно, трофічні порушення, генералізована аміотрофія, поліаденія, ураження очей та ін.).
Ступінь активності	I — низький. II — помірний. III — тяжкий
Рентгенологічні стадії	Навколосуглобовий остеопороз. Те саме + звуження суглобової щілини, поодинокі ерозії. Те саме + множинні ерозії. Те саме + анкілоз
Порушення функції суглобів	0 — збережена. I — професійна здатність збережена. II — професійна здатність втрачена. III — здатність до самообслуговування втрачена

Приклад формулювання клінічного діагнозу

Псоріатичний артрит, звичайна форма, а/фаза, акт. II ст., спондилоартритичний варіант — двобічний сакроілеїт, рентгенологічно I-II ст. (за даними рентген від __ та МРТ від __), з ураженням суглобів кистей ПФС I-II ст., суглобів стоп, колінних суглобів, лівого гомілковостопного суглоба, ПФС — I ст. Розповсюджений псоріаз. Псоріаз нігтів.

Псоріатичний артрит без шкірних проявів, а/ф, акт I ст., мутлююча форма без системних проявів, з ураженням дрібних суглобів кистей, рентгенологічно III ст., ПФС II ст., суглобів стоп, променево-зап'ясткових суглобів ПФС I ст. Плоскостопість двобічна.

Лікування

Мета лікування ПСА — забезпечення належної якості життя пацієнтів завдяки ефективному контролю над активністю запального процесу, до

досягнення ремісії. Вибір лікувальних заходів є персоніфікованим та залежить від інтенсивності домінуючих проявів і включає:

- 1) медикаментозну терапію;
- 2) навчання хворого та його родини;
- 3) реабілітаційні заходи (фізіо-, кінезіотерапія)
- 4) лікування в ортопеда-травматолога.

Фармакотерапія включає використання нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП), ГК, імуносупресантів (метотрексату, сульфасалазину, циклоспорину, лефлуноміду), а також біологічної терапії (наприклад, препарати проти ФНП- α , моноклональні антитіла до ІЛ-12, ІЛ-17 або ІЛ-23, інгібіторів Янус-кінази (ЖАК)).

НПЗП є препаратами першої лінії як для системного, так і місцевого лікування за шкірних загострень; повідомляється про можливе загострення шкірних змін на тлі лікування НПЗП.

Застосування ГК може бути системним (у мінімально-ефективних дозах) та місцевим (внутрішньосуглобові ін'єкції). Системна ГК терапія може призвести до поширення шкірних проявів. Локальна внутрішньосуглобова терапія ГК має обмеження в широкому застосуванні через підвищення ризику прогресування деструкції суглоба (допускається кількість введень до 3 разів на рік, із мінімальним інтервалом більше 1 міс.). Розглядається також локальне введення ГК у зони прикріплення сухожиль, сухожильних піхов та до навколосухожильних тканин за дактиліту та ентезопатіях.

Імуносупресивна терапія із застосуванням синтетичних хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів (сХМАРП) показана за неефективності/непереносимості препаратів першої лінії чи наявності поганих прогностичних факторів (активне запалення більше 5 суглобів, виражена системна запальна реакція, рентгенологічні ознаки прогресування структурних змін, позасуглобові прояви, дактиліт).

Включення в схему лікування ПсА біологічної терапії повинно розглядатися за таких умов:

- активний периферичний артрит, стійкий як мінімум до двох сХМАРП;
- периферичний артрит, резистентний до 1 сХМАРП плюс наявність несприятливих прогностичних факторів;
- важкий персистуючий олігоартрит, який впливає на самопочуття і стійкий як мінімум до двох сХМАРП та внутрішньосуглобової терапії;
- аксіальна форма хвороби.

Алгоритм фармакотерапії ПсА згідно з рекомендаціями EULAR (2015)

- НПЗП можуть застосовуватися для полегшення скелетно-м'язових ознак і симптомів.

- Лікування ХМАРП — наприклад, метотрексатом, сульфасалазином і лефлуномідом — слід розглядати на ранній стадії для пацієнтів з активним захворюванням.
- Якщо пацієнт з активним псоріатичним артритом також має клінічно значущий псоріаз, перевагу слід віддати лікуванню метотрексатом або іншими ХМАРП, які також високоефективні проти псоріазу.
- Слід розглянути можливість додаткового лікування місцевими ін'єкціями кортикостероїдів; обережне використання системних стероїдів у найнижчій ефективній дозі, також може бути розглянуто.
- Якщо активний псоріатичний артрит не відповідає на 1 або більше синтетичних ХМАРП (наприклад, метотрексат), необхідно розглянути терапію іФНП-α.
- Терапія інгібіторами ФНП-α також повинна розглядатися, якщо активний ентезит і/або дактиліт не мають достатньої відповіді на НПЗП або місцеві ін'єкції стероїдів.
- Терапію інгібітором ФНП-α слід розглядати, якщо в пацієнта є активне, переважно осьове захворювання, яке не відповідає достатньою мірою на НПЗП.
- Виключне використання терапії інгібітором ФНП-α може бути розглянуто за дуже активного перебігу.
- Якщо інгібітор ФНП-α викликає неадекватну відповідь, слід розглянути можливість його заміни іншим інгібітором ФНП-α.
- Якщо в терапію пацієнта вносяться корективи, додатково необхідно моніторувати супутні захворювання, проблеми безпеки та інші фактори.

Ефективність лікування оцінюють методами, що використовують для моніторингування РА (критерії ACR, індекс DAS-28), AC (BASDAI), а також HAQ, PASI (Psoriasis Activity Severity Score), NAPS1, MEI, MASES. Кращим інструментом для формування терапевтичних цілей при аксіальній формі є ASDAS, периферичній — DAPSA або MDA.

Прогноз. У 40% пацієнтів із тяжким перебігом ПсА, особливо за співіснуванні периферичної та аксіальної форм захворювання, може розвинути ерозивний і деформуючий артрит. Близько 7% потребують хірургічного коригуючого лікування. Введення біологічної терапії (передусім інгібіторами ФНП) суттєво покращило прогноз щодо регресу патологічних симптомів та покращення якості життя, а також зниження ризику серцево-судинних ускладнень.

Фактори несприятливого прогнозу. Дебют ПсА в молодому віці, поліартрикулярна форма, висока активність, неефективність застосованого лікування, наявність антигенів HLA.

Література

1. Baran R, Sigurgeirsson B. Psoriatic nail disease, a predictor of psoriatic arthritis. *Br J Dermatol*. 2014 Nov;171(5):935-6. doi: 10.1111/bjd.13398. No abstract available. PubMed [citation] PMID: 25409998.
2. Barnas JL, Ritchlin CT. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Nov;41(4):643-63. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.006. Epub 2015 Aug 30. Review. PubMed [citation] PMID: 26476224.
3. Boehncke WH. Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Flip Sides of the Coin? *Acta Derm Venereol*. 2016 May;96(4):436-41. doi: 10.2340/00015555-2385. Review. PubMed [citation] PMID: 26928459.
4. Cantatore FP, Maruotti N, Corrado A, Ribatti D. Angiogenesis Dysregulation in Psoriatic Arthritis: Molecular Mechanisms. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5312813. doi: 10.1155/2017/5312813. Epub 2017 Jul. 19. Review. PubMed [citation] PMID: 28804717, PMCID: PMC5539937.
5. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Iannone F, Delogo G, Garlaschi G, Sanduzzi A, Matucci A, Prignano F, Conversano M, Goletti D; SAFEBIO (Italian multidisciplinary task force for screening of tuberculosis before and during biologic therapy). Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2015 Jun;14(6):503-9. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.011. Epub 2015 Jan 21. Review. PubMed [citation] PMID: 25617816.
6. Chandran V, Scher JU. Biomarkers in psoriatic arthritis: recent progress. *Curr Rheumatol Rep*. 2014 Nov;16(11):453. doi: 10.1007/s11926-014-0453-4. Review. PubMed [citation] PMID: 25218735.
7. Coates LC, Gossec L, Ramiro S, Mease P, van der Heijde D, Smolen JS, Ritchlin C, Kavanaugh A. New GRAPPA and EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Aug 1;56(8):1251-1253. doi: 10.1093/rheumatology/kew390. No abstract available. PubMed [citation] PMID: 28077693.
8. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med (Lond)*. 2017 Feb;17(1):65-70. doi: 10.7861/clinmedicine.17-1-65. Review. PubMed [citation] PMID: 28148584, PMCID: PMC6297592.
9. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, Bautista-Molano W, Boehncke WH, Campbell W, Cauli A, Espinoza LR, FitzGerald O, Gladman DD, Gottlieb A, Helliwell PS, Husni ME, Love TJ, Lubrano E, McHugh N, Nash P, Ogdie A, Orbai AM, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May;68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573. Epub 2016 Mar 23. PubMed [citation] PMID: 26749174.
10. D'Angelo S, Tramontano G, Gilio M, Leccese P, Olivieri I. Review of the treatment of psoriatic arthritis with biological agents: choice of drug for initial therapy and switch therapy for non-responders. *Open Access Rheumatol*. 2017 Mar 2;9:21-28. doi: 10.2147/OARRR.S56073. eCollection 2017. Review. PubMed [citation] PMID: 28280401, PMCID: PMC5338946.
11. de Vlam K, Gottlieb AB, Mease PJ. Current concepts in psoriatic arthritis: pathogenesis and management. *Acta Derm Venereol*. 2014 Nov;94(6):627-34. doi: 10.2340/00015555-1833. Review. PubMed [citation] PMID: 24573106.
12. Eppinga H, Konstantinov SR, Peppelenbosch MP, Thio HB. The microbiome and psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2014 Mar;16(3):407. doi: 10.1007/s11926-013-0407-2. Review. PubMed [citation] PMID: 24474190.
13. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2: ii14-7. Review. PubMed [citation] PMID: 15708927, PMCID: PMC1766874.
14. Gudu T, Gossec L. Quality of life in psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 May;14(5):405-417. doi: 10.1080/1744666X.2018.1468252. Epub 2018 Apr 30. Review. PubMed [citation] PMID: 29681202.

15. Helliwell PS. Assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Sep-Oct;33(5 Suppl 93): S44-7. Epub 2015 Oct 15. Review. PubMed [citation] PMID: 26471097.
16. Kerschbaumer A, Fenzl KH, Erlacher L, Aletaha D. An overview of psoriatic arthritis — epidemiology, clinical features, pathophysiology and novel treatment targets. *Wien Klin Wochenschr*. 2016 Nov;128(21-22):791-795. Epub 2016 Nov 7. Review. PubMed [citation] PMID: 27822746, PMCID: PMC5104808.
17. Kristensen SL, McInnes IB, Sattar N. Psoriasis, psoriatic arthritis and cardiovascular risk: are we closer to a clinical recommendation? *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):321-2. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206617. Epub 2014 Nov 26. No abstract available. PubMed [citation] PMID: 25429028.
18. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Baraliakos X, Pedersen SJ, Jurik AG, Naredo E, Schueller-Weidekamm C, Weber U, Wick MC, Bakker PA, Filippucci E, Conaghan PG, Rudwaleit M, Schett G, Sieper J, Tarz S, Marzo-Ortega H, Østergaard M; et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jul;74(7):1327-39. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206971. Epub 2015 Apr 2. PubMed [citation] PMID: 25837448.
19. Mathew AJ, Coates LC, Danda D, Conaghan PG. Psoriatic arthritis: lessons from imaging studies and implications for therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Feb;13(2):133-142. doi: 10.1080/1744666X.2016.1215245. Epub 2016 Aug 10. Review. PubMed [citation] PMID: 27487860.
20. Mease PJ. Biologic Therapy for Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Nov;41(4):723-38. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.010. Epub 2015 Sep 7. Review. PubMed [citation] PMID: 26476229.
21. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Co... *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11: S64-85. doi: 10.1002/acr.20577. Review. No abstract available. PubMed [citation] PMID: 22588772.
22. Menter A. Psoriasis and psoriatic arthritis overview. *Am J Manag Care*. 2016 Jun;22(8 Suppl): s216-24. Review. PubMed [citation] PMID: 27356193.
23. Menter A. Psoriasis and psoriatic arthritis treatment. *Am J Manag Care*. 2016 Jun;22(8 Suppl): s225-37. Review. PubMed [citation] PMID: 27356194.
24. O'Sullivan D, Steinkoenig I, Brooke M. Treatments for Psoriatic Arthritis, a Guide for Patients Written by Fellow Patients: A Report from the GRAPPA 2016 Annual Meeting. *J Rheumatol*. 2017 May;44(5):686-687. doi: 10.3899/jrheum.170145. PubMed [citation] PMID: 28461526.
25. Raychaudhuri SP, Wilken R, Sukhov AC, Raychaudhuri SK, Maverakis E. Management of psoriatic arthritis: Early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies. *J Autoimmun*. 2017 Jan;76:21-37. doi: 10.1016/j.jaut.2016.10.009. Epub 2016 Nov 9. Review. PubMed [citation] PMID: 27836567.
26. Smolen JS, Schoels M, Aletaha D. Disease activity and response assessment in psoriatic arthritis using the Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA). A brief review. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Sep-Oct;33(5 Suppl 93): S48-50. Epub 2015 Oct 15. Review. PubMed [citation] PMID: 26471734.
27. Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, Barnetteche T, Paul C, Richard MA, Beylot-Barry M, Misery L, Joly P, Le Maitre M, Aractingi S, Aubin F, Cantagrel A, Ortonne JP, Jullien D. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Aug;73(2):242-8. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.001. Epub 2015 Jun 6. Review. PubMed [citation] PMID: 26054432.
28. Zhang A, Kurtzman DJB, Perez-Chada LM, Merola JF. Psoriatic arthritis and the dermatologist: An approach to screening and clinical evaluation. *Clin Dermatol*. 2018 Jul – Aug;36(4):551-560. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.04.011. Epub 2018 Apr 21. Review. PubMed [citation] PMID: 30047437.
29. Zlatkovic-Svenda M, Kerimovic-Morina D, Stojanovic RM. Psoriatic arthritis classification criteria: Moll and Wright, ESSG and CASPAR — a comparative study. *Acta Reumatol Port*. 2013 Jul-Sep;38(3):172-8. PubMed [citation] PMID: 24149013.

Розділ 6. РЕАКТИВНІ АРТРИТИ

M00-M03 Інфекційні артропатії

M00 Піогенний артрит

M01 Пряме інфікування суглобів при інфекційних і паразитарних хворобах, що класифіковані в інших рубриках

M02 Реактивні артропатії (крім хвороби Бехчета)

M02.0 Артропатія, що супроводжує кишковий шунт

M02.1 Постдизентерійна артропатія

M02.2 Постімунізаційна артропатія

M02.3 Хвороба Рейтера

M02.8 Інші реактивні артропатії

M02.9 Реактивна артропатія, невизначена

M03 Постінфекційні реактивні артропатії при хворобах, що класифіковані в інших рубриках.

Вступ

Під терміном «реактивний артрит» розуміють артрити, що розвиваються після перенесеної інфекції. Реактивними артрити раніше називали запальні захворювання суглобів, які виникали безпосередньо після перенесеної екстраартикулярної інфекції, причому малося на увазі, що ні мікроорганізми, ані їх антигени не виявляються в порожнині суглоба. Пізніше цю точку зору було відхилено. Натомість, з'явилися перші повідомлення про те, що при реактивних артритах, асоційованих із хламідійною інфекцією, цей мікроорганізм виявляється не лише в уrogenітальному тракті, а й в порожнині суглоба.

Епідеміологічні дані за РеА обмежені, що пов'язано з труднощами обстеження цієї групи хворих і нерідко асимптоматичним перебігом захворювання. У цілому, захворюваність на РеА становить 4,6-5,0 випадків

на 100 000 населення. Пік розвитку РеА припадає на людей молодого та середнього віку. Чоловіки хворіють частіше за жінок. Урогенітальна форма істотно частіше зустрічається в чоловіків, тоді як ентероколітична — однаково часто в чоловіків та жінок. Приблизно в 1-3% хворих із хламідійним уретритом розвивається запальне захворювання суглобів і, приблизно в 50% випадків РеА є хламідіє-індукованим. З іншого боку, кишкові інфекції, спричинені грамнегативними мікроорганізмами, призводять до розвитку РеА в 1-15% випадків. У деяких регіонах асоційовані з кишковою інфекцією РеА зустрічаються частіше, порівняно з РеА, асоційованими зі сечостатевою інфекцією.

Етіологія та патогенез

Про роль інфекції в розвитку РеА свідчать дисемінація інфекції з вогнищ інфікування в суглоби або інші органи, фагоцитоз мікроорганізмів макрофагами і дентритними клітинами, персистування тригерних мікроорганізмів та їх антигенів у синовіальній оболонці і суглобовій рідині, а також ідентифікація життєнездатних мікроорганізмів, здатних до поділу. Участь інфекції в реалізації РеА знаходить своє підтвердження у виявленні анти-тіл до хламідійної й кишкової інфекції, частому виявленні запальних змін в кишечнику або урогенітальної сфери та їх зв'язку із загостренням або хронізації суглобового процесу, а також позитивному ефекті антибіотиків у попередженні та лікуванні артриту.

Інфекційні агенти, які є тригерним фактором при РеА, підрозділяються на характерні і можливі. До перших відносяться *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni* та *Schigella flexneri*. Серед можливих патогенів виділяють *Clostridium difficile*, *Chlamydia pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*. Слід зазначити, що якщо до істинних РеА належать захворювання опорно-рухового апарату, індуковані тільки урогенітальною і кишковою інфекцією, то в широкому розумінні РеА можуть розвиватися у відповідь на будь-які інфекційні агенти, зокрема на вірусні, бактеріальні, спірохетозні. Наприклад, добре відомо, що β-гемолітичний стрептокок групи А індукує розвиток постстрептококового артриту, який має багато спільного з класичними РеА. Однак постстрептококовий артрит не кваліфікують як РеА, оскільки не асоційований із HLA-B27, отже не входить до групи спондилоартритів (спондилоартропатій).

Серед інфекційних агентів, які можуть викликати реактивні артрити, виділяють:

- *Chlamydia trachomatis*
- *Chlamydia et pneumonia*

- *Mycobacterium spp.*
- *Salmonella spp.*
- *Staphylococcus spp.*
- *Campilobacter jejuni*
- *Clostridium difficile*
- *Haemophilus*
- *Brucella spp.*
- *Leptospirosis spp.*
- *Neisseria gonorrhoea*
- *Shigella spp.*
- *Ureaplasma spp.*
- *Yersinia enterocolitica*
- *Yersinia pseudotuberculosis*
- *Klebsiella spp.*
- *Vibrio spp.*
- HIV

Chlamydia trachomatis — одна з найбільш поширених інфекцій людини. Вона є облигатним внутрішньоклітинним грамнегативним патогеном і виступає як основний тригерний фактор реактивних артритів, асоційованих із сечостатевою інфекцією. Хламідійна інфекція передається статевим шляхом, часто протікає зі стертою клінічною картиною, трапляється у 2-6 разів частіше, ніж гонорея, і нерідко активується під впливом іншої уrogenітальної або кишкової інфекції. У синовіальній рідині та синовіальній оболонці хворих на РеА з великою ймовірністю (більше ніж у 70%) наявні ДНК і / або РНК *Ch. trachomatis*.

Існує дві основні форми РеА — уrogenітальна (урогенна) і постентероколітична (ентерогенна). Крім того, виділяють два варіанти перебігу — спорадичний та епідемічний. Спорадичний варіант зазвичай спостерігається за уrogenної форми РеА, а епідемічний — при ентерогенній. Останній варіант зустрічається в закритих колективах (наприклад, в молодіжних таборах або армійських підрозділах), зазвичай виникає в літній період, пов'язаний із порушенням санітарно-гігієнічних умов.

За характером перебігу РеА виділяють гострий (за тривалістю захворювання до 6 міс.), зтяжний (від 6 до 12 міс.) та хронічний (більше 12 міс.). Характер перебігу чітко асоціюється зі симптоматикою захворювання і має пряме відношення до обсягу терапевтичних заходів. Доцільно виділяти також характер процесу (первинний, оборотний і первинно-хронічний).

Для пояснення патогенетичної значущості антигену HLA-B27 висунуто кілька гіпотез:

1. HLA-B27 є рецептором для мікроорганізмів, що сприяє їх дисемінації в різні тканини організму;
2. HLA-B27 бере участь у клітинних реакціях, зв'язуючи пептиди мікробних клітин для презентації їх цитотоксичним Т-лімфоцитам;
3. Теорія мікробної мімікрії, згідно з якою є загальні перехреснореагуючі антигени між пептидами мікроорганізмів, пептидами HLA-B27 і тканинами організму, у результаті чого імунна відповідь спрямована як проти зовнішнього агента, так і власних тканин. У цьому плані має значення і неадекватна, генетично обумовлена відповідь CD4+ Т-лімфоцитів на інфекцію, особливо щодо продукції прозапальних цитокінів, недостатня елімінація мікроорганізмів та їх антигенів із порожнини суглоба, попередня експозиція мікробних антигенів.

Клінічна картина

До загальних ознак РеА відносять молодий вік хворого (до 30-40 років), хронологічний зв'язок розвитку артриту з попередньою діареєю, кон'юнктивітом або уретритом, гострий початок захворювання, обмежена кількість уражених суглобів (моно- і олігоартрит, хоча можливий і поліартрит), асиметричність ураження суглобів і осьового скелета, залучення сухожильно-зв'язкових структур, наявність ознак системного запалення (шкіра, слизові оболонки, внутрішні органи, очі), серонегативність за ревматоїдним фактором. Для РеА характерним є відносно доброякісний перебіг захворювання з повним оборотним розвитком запалення, але в низці випадків спостерігаються рецидиви і хронізація патологічного процесу. Водночас РеА характеризується наявністю бактеріологічних або серологічних доказів інфекції, наявністю HLA-B27 або агрегацією випадків серонегативного спондилоартриту в сім'ї.

При РеА відбувається залучення до патологічного процесу багатьох органів і систем організму, при цьому основними мішенями є суглоби кінцівок, крижово-клубові з'єднання і хребет, ентезиси, слизові оболонки, шкіра, очі, тобто ті ж тканини і структури, що і за інших спондилоартритах. Однак клінічна картина на тлі цього захворювання має свої особливості і за вираженістю окремих симптомів, і за частотою.

Суглобовий синдром за хронічного РеА у 80% хворих характеризується «суглобовим дискомфортом» протягом багатьох років. Загострення захворювання пов'язані з рецидивуванням інфекції або новим інфікуванням. За такого характеру перебігу можливі наступні варіанти:

- а) персистенція атипових суглобових симптомів (талалгія, біль у плесно-фалангових суглобах, біль запального характеру в хребті);
- б) виразні загострення (артрити, ентезити, спондиліти);
- в) трансформація в інші спондилоартрити, передусім у типовий анкілозивний спондиліт.

Особливості хронічного перебігу РеА: локалізація суглобових проявів переважно в нижніх кінцівках, тенденція до зменшення, а не до збільшення кількості уражених суглобів, наростання вираженості сакроілеїту та спондиліту. Варіанти хронічного перебігу РеА можуть бути представлені за ревматоїдоподібним типом, у вигляді атипового анкілозивного спондилоартриту або комбінацією артрити і спондиліту, які мають свої особливості.

Поява болю запального характеру в нижній частині спини є несприятливим прогностичним фактором. Сакроілеїт і спондиліт менш характерні для РеА, ніж периферичний артрит. Можлива наявність запального болю в спині зі зниженням її інтенсивності після рухової активності, посиленням у другій половині ночі, переміжним болем у сідницях і ранковою скутістю тривалістю 30 хв і більше. Спондиліт при РеА має спільні риси з анкілозивним спондилітом, хоча нерідко спостерігається латентний перебіг захворювання.

На наявність РеА вказують наступні симптоми:

- артрит;
- уретрит;
- кон'юнктивіт;
- ураження шкіри та слизових оболонок;
- ураження внутрішніх органів.

Клінічні особливості урогенних артритів:

- гострий початок із вираженими ексудативними проявами;
- лихоманка, можливо до фебрильних цифр;
- у дебюті — ураження суглобів нижніх кінцівок із залученням періартикулярних тканин;
- характерні — асиметричність і ступінчастість уражень, наявність ентезопатій;
- особливість — залучення ілеосакральних зчленувань, частіше одностороннє;
- швидкий розвиток аміотрофії в зоні суглобових уражень.

Особливості суглобового синдрому при РеА. Уражаються суглоби нижніх кінцівок, рідше — плечові, груднино-ключичні, скронево-нижньощелепні, за асиметричним типом. Характерним є розвиток ентезитів і/або теносиновітів, що проявляється вираженим больовим синдромом,

з утрудненням ходьби. Перебіг РеА доброякісний, проте більш ніж у половини хворих можливі рецидиви артриту (частіше при урогенітальній, ніж при кишковій формі).

Ураження очей при РеА: від легкого минушого кон'юнктивіту до важкого увеїту.

Ураження шкіри і слизових: безболісні ерозії порожнини рота, статевих органів (кільцеподібний баланіт), кератодермія (псоріазоформні зміни на п'ятках), ураження нігтів (оніходистрофія).

Великі діагностичні критерії реактивного артриту

1. Болі у хребті.

В анамнезі — біль у хребті з наступними характеристиками (не менше 4 з 5):

- поява болю у віці до 45 років;
- непомітний початок;
- зменшення при рухах;
- тривалість не менше 3 міс.

2. Синовіт.

В анамнезі або на цей момент — асиметричний артрит, переважно суглобів нижніх кінцівок.

Малі діагностичні критерії реактивного артриту

1. Сімейний анамнез (наявність у родичів першого або другого ступеня споріднення анкілозивного спондиліту, псоріазу, гострого увеїту, запального захворювання кишечника).
2. Псоріаз (в анамнезі або на цей час, діагностований лікарем).
3. Запальні захворювання кишечника (в анамнезі або на цей час — хвороба Крона або виразковий коліт, діагностований лікарем, підтверджений рентгенологічно або ендоскопічно).
4. Переміжний біль у ділянці сідниць (в анамнезі або на цей час, чергування болю в правій і лівій сідничних ділянках).
5. Ентезопатія (в анамнезі або на цей час, спонтанний біль або підвищена чутливість при дослідженні ділянки прикріплення сухожилля або підшовної фасції).
6. Гостра діарея (епізод діареї за місяць до появи артриту).
7. Уретрит (негонококовий уретрит або цервіцит за місяць до появи артриту).
8. Сакроілеїт: білатеральний II-IV ступеня, або унілатеральний III-IV ступеня (ступені визначаються рентгенологічно: 0 — немає сакроілеїту; I — можливий сакроілеїт; II — мінімальний сакроілеїт; III — помірний; IV — анкілоз).

Наявність одного великого і одного малого критеріїв дозволяє поставити діагноз спондилоартропатії.

Серед позасуглобових проявів РеА найбільше значення має запальний процес у сечостатевому тракті, ураження органа зору, шкіри і слизових оболонок. Неспецифічний уретрит є ранньою ознакою цього захворювання. Він супроводжується слизово-гнійними виділеннями з сечовидільного каналу та незначним больовим синдромом. Уретрит спостерігається в 70% хворих, але урогенітальні симптоми зустрічаються набагато частіше (у 90%) і проявляються епідидимітом, везикулітом і простатитом, причому як при урогенітальній, так і постентероколітичній природі захворювання. Хламідійна інфекція може проявлятися слабкою урогенітальною симптоматикою. Кишкова інфекція нерідко проявляється латентним ентеритом, який при ієрсиніозному артриті виявляється в 10% хворих. Уретрит і баланіт трапляється не лише при хламідійному артриті, у низці випадків вони спостерігаються за сальмонельозного артрити і до 70% випадків при шигельозному артриті. Водночас запальний процес у кишечнику спостерігається в 14% хворих з урогенним артритом.

Запальне ураження очей трапляється в 10-25% хворих із постентероколітичним РеА і до 35% — з урогенним артритом, є ранньою ознакою цього захворювання. Кон'юнктивіт, водночас із уретритом та артритом, входить у типову тріаду РеА. Він може бути як одностороннім, так і двостороннім, супроводжується стерильними виділеннями з очей, подразненням кон'юнктиви, підвищеною ін'єкцією склер і сльозотечею. При РеА можливий розвиток гострого переднього увеїту (ірит), який, як правило, є одностороннім, супроводжується вираженим болем, світлобоязню, нечіткістю зору. В окремих випадках спостерігається задній увеїт, кератит, виразка рогівки. Кон'юнктивіт, як і уретрит, може протікати зі стертою клінічною картиною і тривати не більше 1-2 днів. Запальні захворювання очей, включаючи запалення кон'юнктиви, спостерігаються в 65% хворих на РеА.

Ураження шкіри, нігтів і слизових оболонок є частиною поліморфної картини захворювання, входить до тетради РеА, спостерігається, як правило, при гострому перебігу захворювання, характеризується гетерогенністю проявів. Шкірний висип проявляється долонним гіперкератозом, акродерматитом або формою, що нагадує краплеподібний псоріаз. Найбільш характерною є кератодермія, яка представлена болючими псоріазоподібними папулосквамозними висипаннями, іноді протікає за типом пустул на долонях. Цей прояв шкірного синдрому спостерігається і при хронічному перебігу РеА. Трапляється оніходистрофія нігтьових пластинок стоп із піднігтьовим гіперкератозом і оніхогрифозом. Залучення слизових оболонок

проявляється ксеротичним баланітом із паракератотичними папулами і цирцинарним баланітом. При РеА спостерігається безболісний афтозний стоматит з ерозіями або виразками і ділянками десквамації слизової оболонки білявого кольору, що локалізується на слизовій оболонці щік, ясен, твердого піднебіння, губ і язика. «Географічний» язик спостерігається у кожного п'ятого хворого.

Системні прояви РеА зустрічаються відносно рідко. Можливий розвиток аортиту з формуванням відносної аортальної недостатності, але може бути і аортальна недостатність внаслідок вальвуліту, різні порушення провідності, аж до повної атріовентрикулярної блокади, пов'язаної з кардитом. Зміни легенів виявляються апікальним фіброзом і адгезивним плевритом. Дифузний гломерулонефрит і амілоїдоз нирок спостерігається вкрай рідко. Можливе ураження шлунково-кишкового тракту через критичну кишкову інфекцію. Вкрай рідко спостерігається тромбофлебіт нижніх кінцівок і периферичний неврит. Лихоманка зазвичай виражається субфебрилітетом.

Діагностика

Своєчасна діагностика РеА базується на аналізі окремих найбільш інформативних ознак. Серед них виділяють осіб молодого віку, переважно чоловічої статі, гострий початок артриту, асиметричний характер ураження суглобів і хребта, переважне ураження суглобів нижніх кінцівок, псевдоподагричну зміну великого пальця стопи, сосископодібну дефігурацію пальців стопи, ахілотендиніт, запальний біль у проекції крижово-кульшових суглобів або хребті, наявність характерної тріади або тетради. Слід також враховувати чіткий хронологічний зв'язок гострої сечостатевої або ентерогенної інфекції з подальшим розвитком артриту, спондиліту або ентезиту, наявність в анамнезі гострого ентероколіту або випадкового статевого контакту, а також рентгенологічні стигмати (асиметричні ерозії плесно-фалангових суглобів, періостити і шпори п'яток, асиметричне розташування синдесмофітів, параспінальних осифікатів). Для верифікації діагнозу необхідні докази інфікованості артритогенними (урогенітальними або кишковими) мікроорганізмами.

Діагностичні критерії, запропоновані Німецькою ревматологічною спільнотою (1995):

1. Типове ураження суглобів (периферичне, асиметричне, олігоартикулярне, нижні кінцівки, особливо колінні й гомілковостопні суглоби).
2. Типовий анамнез (діарея, уретрит) і/або клінічні прояви інфекції вхідних воріт.

3. Пряме виявлення збудника у вхідних воротах (наприклад, зскрібок з уретри на хламідії).
4. Виявлення специфічних аглютинуючих антитіл із достовірним підвищенням титрів (наприклад, відносно ентеропатичних збудників).
5. Наявність HLA-B27 антигену.
6. Виявлення субстрату збудника за допомогою ПЦР або специфічних моноклональних антитіл.

Достовірний реактивний артрит установлюється за наявності критеріїв 1 плюс 3 або 4, або 6. Імовірним РеА вважається за наявності критеріїв 1 плюс 2 і/або плюс 5. Можливим РеА може бути за наявності критерію 1.

Ідентифікація тригерних інфекцій проводиться різними мікробіологічними, імунологічними і молекулярно-біологічними методами. Для виділення хламідій використовуються епітеліальні клітини, отримані в результаті зскрібка з уретри в чоловіків, цервікального каналу в жінок або з кон'юнктиви, а також синовіальна рідина, сироватка хворого і вкрай рідко — біоптати синовіальної оболонки.

Метод прямої імуофлуоресценції розглядається як скринінговий тест, він дозволяє виявити хламідійні антигени в біологічному матеріалі. Чутливість цього методу становить від 50 до 90% і безпосередньо залежить від кількості елементарних тілець у зразку. Дослідження сироваток хворих на наявність антитіл класів IgG, IgA і IgM до *Ch. trachomatis* проводиться методом непрямой імуофлуоресценції з видоспецифічними антисироватками. Крім того, використовують молекулярно-біологічні методи — полімеразну або лігазну ланцюгову реакцію — для виявлення ДНК і РНК мікроорганізмів, а також культуральний метод. Наявність інфекції підтверджується найбільш специфічним методом — виділенням хламідій з уретри/шийки матки або суглобових тканин у культурі клітин (клітини McCoу, синовіоцити, курячі ембріони), за такої умови додаткові дослідження не потрібні. За відсутності культурального методу необхідно отримати позитивний результат у двох інших реакціях. Важливе значення надається бактеріологічному дослідженню калу і виявленню антитіл до бактерій кишкової групи в сироватці крові за допомогою реакції прямої гемаглютинації і реакції зв'язування комплекменту.

Рентгенологічна картина РеА відображає клінічні особливості цього захворювання. У ранній стадії спостерігається навколосуглобовий остеопороз і збільшення обсягу м'яких тканин. Пізніше (при переході гострого перебігу захворювання в підгострий або хронічний) можливе звуження щілини уражених суглобів, поява кісткових ерозій з асиметричним їх розташуванням, переважно в плесно-фалангових суглобах. У ділянці діафізів плеснових

і фалангових кісток стоп трапляються періостити. Цей симптом практично не спостерігається при інших захворюваннях, крім спондилоартритів. Нерідко виявляються «пухнасті» шпори на нижній поверхні п'яткової кістки в місці прикріплення плантарної фасції, що є наслідком ентезопатії. Ентезит може призвести до деструкції кісткової тканини, наприклад, у місці прикріплення ахілового сухожилля. Ураження осьового скелета знаходить своє відображення в одно- або двосторонньому сакроілеїті, появи асиметричних синдесмофітів або грубих параспінальних осифікатів, які трапляються тільки при РеА і псоріатичному артриті. Ультрасонографія візуалізує запалення зв'язок і сухожилля, а також періостальну реакцію.

Для діагностики та диференціації природи артриту всім пацієнтам із підозрою на РеА слід проводити такий комплекс лабораторних та інструментальних досліджень:

- 1) ШОЕ;
- 2) С-реактивний протеїн;
- 3) загальний аналіз крові;
- 4) печінкові проби (АЛТ, АСТ);
- 5) креатинін, сечовина;
- 6) ревматоїдний фактор;
- 7) уриналізис;
- 8) ЕКГ;
- 9) посів з:
 - уретри;
 - цервікального каналу;
 - глотки;
 - фекалій (на ієрсинії, сальмонели, шигели, кампілобактери);
- 10) аналіз синовіальної рідини:
 - кількість клітин;
 - кристали;
 - фарбування за Грамом;
 - культивування бактерій.
- 11) посів крові на стерильність (за необхідності);
- 12) визначення антитіл до тригерних бактерій;
- 13) антиген HLA-B27;
- 14) рентгенографія уражених суглобів;
- 15) офтальмологічні обстеження.

Матеріал для дослідження на наявність *Chlamydia trachomatis*. Зскрібок епітелію:

- уретри;

- цервікального каналу;
- кон'юнктиви нижньої чи верхньої повіки;
- задньої стінки глотки;
- прямої кишки;
- вульви.

Біопсійні матеріали:

- ендометрія;
- фалопієвих труб;
- яєчників;
- спайок;
- внутрішніх органів плодів та дітей, які загинули перинатально.

Перша порція вільно випущеної сечі.

Венозна кров.

Молекулярно-біологічні методи:

1. Метод ДНК-зондів.
2. Лігазна ланцюгова реакція.
3. Полімерна ланцюгова реакція (ПЛР).
4. Метод імуофлюоресценції.
5. Метод прямої імуофлюоресценції.
6. Метод імуоферментного аналізу (ІФА).

Інші методи діагностики:

1. Шкірно-алергічний тест.
2. Фермент-специфічний метод.

Критерії діагностики серонегативних спондилоартритів (Amor B. et al.):

А. Ознаки клінічні або анамнестичні:

- нічні болі в поперековій ділянці і/або ранкова скутість у попереку або в спині — 1 бал;
- асиметричний олігоартрит — 2 бали;
- періодичні болі в сідницях — 2 бали;
- сосископодібні пальці на кистях та стопах — 2 бали;
- ірит — 2 бали;
- негонококовий уретрит або цервіцит менш ніж за 1 міс. до дебюту артрити — 1 бал;
- діарея менш ніж за 1 міс. до дебюту артрити — 1 бал;
- наявність в анамнезі псоріазу і/або баланіту, і/або хронічного ентероколіту — 2 бали.

Б. Рентгенологічні ознаки: сакроілеїт (двосторонній II стадії або односторонній III-IV стадії) — 3 бали.

В. Генетичні особливості:

- наявність HLA-B27 і/або пельвіоспондиліту в родичів, хвороби Рейтера, псоріазу, увеїту, хронічного ентероколіту — 2 бали.

Г. Чутливість до лікування: зменшення болю через 40 год після прийому НПЗП і/або стабілізація при ранньому прийомі — 1 бал.

Діагноз серонегативного спондилоартриту вважається достовірним, якщо сума балів за 12 критеріями більше або дорівнює 6.

Серонегативні спондилоартрити мають такі спільні ознаки:

- відсутність РФ;
- асиметричний артрит периферичних суглобів;
- рентгенологічні ознаки сакроілеїту і/або анкілозивного спондилоартриту;
- наявність клінічних перехресчень між хворобами, що входять до цієї групи; вони включають дві або більше з наведених нижче ознак: псоріаз і псоріазоподібні ураження шкіри і нігтів, запальні процеси очей, виразкування слизових оболонок щік, товстої чи тонкої кишок, запальні зміни в сечовому тракті, зміни з боку шкіри (вузлова еритема, піодермія);
- тенденція до сімейної агрегації (більше двох випадків спондилоартритів в одній сім'ї);
- асоціація з антигеном гістосумісності HLA-B27.

Особливості епідеміології реактивних артритів:

- частіше уражаються молоді особи;
- щорічно реєструється 30-40/100 000 випадків;
- розповсюджені по всьому світу;
- пов'язані з інфекційними факторами (зокрема ентеричними);
- наявний генетичний зв'язок;
- наявна сімейна агрегація;
- наявна сильна асоціація з HLA-B27.
- класифікація ентероколітичних артритів.

А. Часті:

- запальні захворювання кишок: виразковий коліт, хвороба Крона;
- реактивні артрити: *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Shigella*.

Б. Рідкісні:

- запальні захворювання кишок: хвороба Уїппла, після кишкового шунтування;
- реактивні артрити: *Clostridium difficile*, *Geardia*.

Критерії діагностики ентероколітичних артритів:

- проява артрити через 3-4 тиж. після діареї;

- переважно гострий характер суглобового ураження;
- асиметричне ураження суглобів;
- переважне залучення до процесу великих і середніх суглобів;
- часте ураження суглобів нижніх кінцівок;
- оліго- або поліартрит;
- наявність бурситів, тендовагінітів;
- значні зміни лабораторних показників;
- наявність підвищених титрів антитіл до збудників кишкової інфекції і антигенемія;
- торпідність суглобового синдрому.

Інтенсивність болю оцінюється за 5-бальною системою:

0 — відсутність болю;

1-й ступінь — мінімальний біль;

2-й ступінь — помірний біль;

3-й ступінь — сильний біль;

4-й ступінь — надсильний біль.

Диференційна діагностика РеА проводиться з інфекційними та пост-інфекційними артритами, гострим нападом подагри, деформуючим остеоартрозом та іншими запальними захворюваннями. Найбільші труднощі спричиняє розмежування РеА та інших спондилоартритів, передусім, анкілозивного спондиліту і псоріатичного артриту. Що ж стосується класичної тріади РеА (уретро-окуло-синовіальний синдром), якій надають велике діагностичне значення, то вона трапляється усього в половині випадків.

Приклад формулювання клінічного діагнозу

Реактивний артрит, урогенітальний (хламідійний), із переважним включенням колінних та гомілковостопних суглобів, правобічний сакроілеїт, активна фаза, високий ступінь активності, рентгенологічно — II ст., ПФС — II ст.

Лікування

Основними напрямками терапії РеА є санація вогнища інфекції в урогенітальному тракті, кишечнику або тканинах суглобів, пригнічення запального процесу в суглобах та інших органах, реабілітаційні заходи. Ці заходи спрямовані на профілактику деструкції суглобів і збереження функціональної здатності опорно-рухового апарату.

Санація вогнищ інфекції становить великі труднощі, що пов'язано з внутрішньоклітинним персистуванням інфекції. Раціональна антибактеріальна терапія урогенного РеА передбачає використання оптимальних терапевтичних доз макролідів, тетрацикліну і фторхінолонів. Тривалість її проведення

повинна становити не менше 3-4 тиж., що визначається зміною епітелію в уретрі і цервікальному каналі. Не слід призначати пеніциліни і цефалоспорины, оскільки їх застосування не призводить до санації вогнищ інфекції, але водночас сприяє появі стійких до інших антибіотиків штамів мікроорганізмів. У разі неефективності першого курсу антибактеріальної терапії призначається повторний курс, але при цьому використовують антибіотик іншої групи.

Антибактеріальна терапія повинна проводитися під мікробіологічним контролем.

Питання про місце і значення антибактеріальної терапії при урогенному РеА все ще залишається дискусійним. Існує велика кількість досліджень з оцінки такої терапії з неоднозначними результатами, водночас діапазон думок про доцільність її проведення надзвичайно широкий: від необхідності її тривалого (протягом кількох місяців) проведення до повного заперечення.

Рокситроміцин і кларитроміцин — альтернативні макролідні антибіотики, концентрація яких у тканинах досягає високого рівня, водночас небажані явища терапії менш виражені порівняно з іншими препаратами цієї групи. Найбільш ефективним із фторхінолонів у плані ерадикації хламідійної інфекції є офлоксацин. Терапія азитроміцином показала ідентичну ефективність через 1 і 3 міс. після курсового лікування. У хворих на РеА однаково часто спостерігалось достовірне зменшення кількості запалених і болючих суглобів, зниження середніх значень лабораторних показників запалення, що асоціювалося зі зменшенням урогенітального запалення і ерадикацією хламідій.

У літературі є повідомлення про доцільність проведення комбінованої антибактеріальної терапії, наприклад, доксициклін у комбінації з рифампіцином або азитроміцин у комбінації з рифампіцином.

Що ж стосується постентероколітичних артритів, у цих випадках найбільш доцільна терапія ципрофлоксацином, який використовують як препарат вибору при більшості шлунково-кишкових інфекціях. Препарат високо-ефективний при шигельозі, сальмонельозі, ієрсиніозі, інфекції, спричиненій *E. Coli*. Ципрофлоксацин відповідає всім вимогам, що висуваються до препарату для емпіричної антибактеріальної терапії, тому що перекриває весь спектр найбільш частих збудників гострої кишкової інфекції.

Отже, схема лікування включає:

1. Лікування хламідійного уретриту (застосування антибіотиків і фторхінолонів довгостроково, 2-3 міс. і більше):
 - а) макроліди:
 - еритроміцин 2 г/добу в 4 прийоми;
 - азитроміцин 0,5 г/добу в один прийом;

- б) тетрацикліни:
 - тетрациклін 2 г/добу в 4 прийоми;
 - метациклін 0,9 г /добу в 3 прийоми;
 - доксициклін по 0,1 г 3 рази на день;
- в) фторхінолони:
 - офлоксацин по 0,2 г 3 рази на день;
 - ломефлоксацин 0,4-0,8 г/добу в 1-2 прийоми;
 - ципрофлоксацин 0,5 г 3 рази на день.
- 2. НПЗП:
 - селективні інгібітори ЦОГ-2 (мелоксикам, німесулід, целекоксиб);
 - диклофенак 150 мг/добу;
 - індометацин 150 мг/добу.
- 3. Глюкокортикостероїди:
 - а) внутрішньосуглобово:
 - кеналог 0,1-40 мг залежно від розміру суглоба;
 - депо-медрол 0,1-40 мг залежно від розміру суглоба;
 - гідрокортизон 0, 2-125 мг залежно від розміру суглоба.
 - б) усередину або парентерально при неефективності інших препаратів, при важкому перебігу захворювання (кардит, ірит, лихоманка, схуднення, лабораторні показники високої активності процесу): преднізолон 20-40 мг.
- 4. Базисні препарати: метотрексат 10-50 мг/тиж.
- 5. Лікувальна фізкультура, фізіотерапевтичні процедури.
- 6. Санаторно-курортне лікування за показаннями.

Схеми лікування реактивних артритів

Схема 1.

Лікування урогенітального неускладненого реактивного артриту хламідійної етіології.

1. Імуномодулятори, біостимулятори, неовір.
2. Десенсибілізуюча терапія + вітамінотерапія.
3. Кларитроміцин (по 250 мг х 2 рази на добу протягом 14 днів).
4. НПЗП — диклофенак натрію по 150-300 мг/д.
5. Місцеві аплікації НПЗП у комбінації з гепариновою маззю.
6. Лікування та профілактика кандидозів (дифлюкан, ністатин, бактрин, бактисубтил).
7. Імунореабілітація: мієлопід в/м по 1 дозі 1 раз на день 5 разів або лаферон по 1 млн 1 раз в/м.

Схема 2.

Лікування неускладненого реактивного артриту ентеробактеріальної етіології.

1. Підготовча терапія: мієлопід в/м ін'єкція по 1 дозі 1 раз на день протягом 3-5 днів.
2. Левоміцетин 2 г/д 10 днів.
3. Таблетовані НПЗП.
4. Місцеві аплікації нестероїдних протизапальних мазей.
5. Сульфасалазин за схемою, поступово збільшуючи дозу до 3 г/день.

Схема 3.

Лікування хвороби Рейтера (повна тріада) хламідійної етіології, ступінь активності I-II.

1. Десенсibilізуєча терапія + вітамінотерапія.
2. 1-й курс антибіотикотерапії: азитроміцин 1 г/д протягом 14 днів.
3. Імуномодулятори, біостимулятори, неовір.
4. 2-й курс антибіотикотерапії через тиждень після закінчення першого курсу: кларитроміцин 250 мг 2 рази протягом 10 днів.
5. Профілактика кандидозів (дифлюкан, ністатин, бактрин, бактисубтил).
6. Паралельно з антибіотикотерапією: НПЗП + сульфасалазин.
7. Місцеве лікування в офтальмолога за наявності очних проявів.
8. Якщо відсутній ефект від п. 6, то внутрішньосуглобове введення гормональних препаратів.
9. При проявах виразкового баланіту — місцеве лікування куріозином.
10. Імунореабілітація: мієлопід в/м по 1 дозі 1 раз на день 5 днів або лаферон по 1 млн 1 раз внутрішньом'язово.

Схема 4.

Лікування хвороби Рейтера (повна тріада або тетрада) хламідійної етіології, ступінь активності III-IV.

1. Десенсibilізуєча терапія + вітамінотерапія.
2. Два курси антибіотикотерапії макролідами протягом 14 днів. Перерва між курсами 1 тиж.
3. У перерві між курсами антибіотикотерапії: імуномодулятори, біостимулятори, неовір.
4. Профілактика кандидозів (дифлюкан, ністатин, бактрин, бактисубтил).
5. Паралельно з антибіотикотерапією: НПЗП + внутрішньом'язово метотрексат 10-20 мг/тиж. За відсутності ефекту та хронізації процесу — преднізолон або 20-30 мг/д коротким курсом.
6. Місцеве лікування в офтальмолога при наявності очних проявів.
7. Внутрішньосуглобове введення гормональних препаратів.

8. При проявах виразкового баланіту та стоматиту — місцеве лікування куріозином.
9. Імунореабілітація: мієлопід в/м по 1 дозі 1 раз на день 5 днів, або лаферон по 1 млн 1 раз в/м.
10. Фізіопроцедури.

Критерії ефективності лікування:

1. Нормалізація або зниження клінічних проявів захворювання.
2. Відсутність збудника в зскрібках/мазках, відсутність або зниження титру специфічних антихламідійних антитіл у реакції ПЦР.

Література

1. Національний підручник з ревматології / за ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. — Київ: МОРІОН, 2013. — 672 с.
2. Внутрішня медицина: Порадник лікарю загальної практики: навч. посібник / за ред. проф. А.С. Свінцицького. — Київ: ВСВ «Медицина», 2014. — 1272 с.
3. Ревматологія: нац. керівництво / под. ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 720 с.
4. Ведення пацієнта з реактивним артритом: метод. вказівки / за ред. проф. В.І. Денисюка; Вінниц. нац. мед. ун-т ім. М.І. Пирогова. — Вінниця, 2011. — 11 с.

Розділ 7. ОСТЕОПОРОЗ

- M80 Остеопороз із патологічним переломом
 - M80.0 Постменопаузальний остеопороз із патологічним переломом
 - M80.1 Остеопороз із патологічним переломом після видалення яєчників
 - M80.2 Остеопороз із патологічним переломом внаслідок знерухомлення
 - M80.3 Постхірургічний остеопороз із патологічним переломом внаслідок порушення всмоктування
 - M80.4 Медикаментозний остеопороз із патологічним переломом
 - M80.5 Ідіопатичний остеопороз із патологічним переломом
 - M80.8 Інший остеопороз із патологічним переломом
 - M80.9 Остеопороз із патологічним переломом неуточнений
- M81 Остеопороз без патологічного перелому
 - M81.0 Постменопаузальний остеопороз
 - M81.1 Остеопороз після видалення яєчників
 - M81.2 Остеопороз внаслідок знерухомлення
 - M81.3 Постхірургічний остеопороз, внаслідок порушення всмоктування
 - M81.4 Медикаментозний остеопороз
 - M81.5 Ідіопатичний остеопороз
 - M81.6 Локалізований остеопороз [Лекена]
 - M81.8 Інші остеопорози, старечий остеопороз
 - M81.9 Остеопороз неуточнений
- M82 *Остеопороз при хворобах, класифікованих в інших рубриках
 - M82.0 *Остеопороз при множинній мієломі (С90.0+)
 - M82.1 *Остеопороз при ендокринних порушеннях (Е00-Е34+)
 - M82.8 *Остеопороз при інших хворобах, класифікованих в інших рубриках

Вступ

Остеопороз (ОП) є найпоширенішим хронічним метаболічним захворюванням кісткової системи, яке уражає більше 200 млн осіб у всьому світі та характеризується зменшенням міцності кісток внаслідок зниження їх мінеральної щільності та порушення мікроархітекτονіки, що призводить до підвищеної ламкості та високого ризику переломів. Патологічний перелом — це перелом під впливом сили, що не ламає здорову кістку (наприклад, падіння з висоти власного зросту або поява спонтанного перелому).

ОП є надзвичайно актуальною соціально-медичною проблемою людства, особливо в умовах глобального старіння популяції. Кожна третя жінка та кожен п'ятий чоловік у віці старше 50 років зазнають остеопоротичних переломів. Крім того, прогнозується зростання захворюваності на ОП, а, отже, щорічні переломи та витрати зростуть майже на 50% до 2025 р. Поширеність ОП та спричинена ним інвалідність в Європі випереджує навіть онкологічні захворювання (за винятком раку легень). Лікування остеопорозу також є складним завданням, коли 50-70% пацієнтів припиняють лікування остеопорозу протягом першого року від початку лікування.

Незважаючи на несприятливі наслідки остеопорозу, цей стан часто ігнорується і недооцінюється як власне особами із групи ризику, так і деякими спеціалістами. Пояснити таку позицію можна тим, що ОП часто не має характерних клінічних проявів, протікає безсимптомно. Першою діагностичною ознакою, як правило, виступає патологічний перелом. Тому важливою виявляється діяльність лікарів сімейної медицини та дільничних терапевтів у виявленні пацієнтів із групи ризику, їх навчання щодо виконання профілактичних заходів, підбір індивідуалізованої терапії та моніторинг ефективності терапії, як складових якісного системного підходу для попередження переломів та інших ускладнень ОП.

Етіопатогенез

Розвиток ОП характеризується взаємодією численних патогенетичних механізмів. В основі цих механізмів лежить зменшення кісткової маси, спричинене дисбалансом між резорбцією кістки та її утворенням. У фізіологічних умовах формування і резорбція кістки знаходяться в постійній рівновазі. Зміна чи збільшення резорбції кістки або зменшення її утворення може призвести до остеопорозу.

Важливим чинником розвитку ОП виступає підвищення втрати кісткової тканини, що залежить від гормонального статусу, віку, наявності низки захворювань чи прийому певних лікарських засобів. Водночас порушення нарощення кісткової маси з недосягненням її піку в молодому віці може бути пов'язано з низкою генетичних захворювань та інших станів, за яких порушуються молекулярні механізми нормального остеогенезу.

Фактори ризику

- Генетичні та демографічні — сімейна схильність (особливо переломи проксимального відділу стегнової кістки в батьків), дуже похилий вік, жіноча стать, біла і жовта раси, ІМТ <18 кг/м².
- Репродуктивний стан — дисгормональні порушення, дефіцит статевих гормонів різної етіології, тривала аменорея, пізнє статеве дозрівання, періоди дефіциту естрогенів, жінки, які не народжували, післяменопаузальний період (особливо передчасний, зокрема після видалення яєчників). Відомо, що жінки в постменопаузі більш схильні до переломів кісток, порівняно з чоловіками, внаслідок генетичної різниці міцності скелета та особливостей гормонального стану. Проте в демографічній структурі всіх переломів у світі на частку чоловіків припадає 29% переломів. Крім того, чоловіки страждають від більшої захворюваності і смертності після перелому порівняно з жінками, оскільки рідше звертаються по допомогу.
- Фактори, пов'язані з харчуванням і стилем життя — низький прийом кальцію (добова потреба у віці від 1 до 10 років ≈ 800 мг, у дозріваючої молоді та дорослих осіб — 1 000-1 200 мг, у вагітних та жінок під час лактації, після менопаузи та в осіб похилого віку — 1 200-1 400 мг), дефіцит віт. D (причини), низький або надмірний прийом фосфору, дефіцити білків або багатобілкова дієта, куріння тютюну, алкоголізм, надмірне вживання кави, сидячий стиль життя.
- У численних дослідженнях зазначається, що близько 30% жінок у постменопаузальному віці і 50-80% чоловіків мають чинники, які сприяють розвитку вторинного остеопорозу. Серед медичних причин вторинного остеопорозу найчастіше виділяють:
 - ендокринопатії: гіпертиреоз, гіпогонадізм, гіпопітуїтаризм, первинний гіперпаратиреоз, цукровий діабет, розлади харчової поведінки, дефіцит гормону росту та акромегалія;
 - шлунково-кишкові розлади: целиакія, запальні захворювання кишечника, шунтування шлунка, гемохроматоз і хронічні захворювання печінки;

- гематологічні порушення: моноклональна гаммапатія невизначеного генезу, множинна мієлома, системний мастоцитоз, бета-таласемія;
- автоімунні захворювання: ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, анкілозивний спондиліт, розсіяний склероз;
- ниркова недостатність: ацидоз ниркових каналців, хронічна хвороба нирок;
- медикаменти: глюкокортикоїди, гормони щитоподібної залози, протипухлинні та протисудомні препарати, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, антиретровірусна терапія, гепарин, фуросемід, інгібітори протонної помпи.

Регулювання процесів ремоделювання кісткової тканини — це складний механізм, який перебуває під контролем різних системних і локальних факторів. Фактори, що контролюють та ініціюють кісткову перебудову, умовно можна поділити на 4 групи:

1. Гормони, що регулюють обмін кальцію: паратгормон (ПТГ), активний метаболіт вітаміну D — кальцитріол ($1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$), кальцитонін.
2. Системні гормони: статеві гормони, глюкокортикоїди, тироксин, інсулін, гормон росту.
3. Фактори росту: білкові фактори плазми крові, тромбоцитів і кісткової тканини.
4. Місцеві фактори, які продукуються власне кістковими клітинами: простагландини E, які чинять дію, що активує остеобласти.

Рецепторний активатор системи ядерного фактора-кВ-ліганда (RANKL) — остеопротегерин (OPG) відіграє вирішальну роль у метаболізмі кісткової тканини. RANKL активує остеокласти і стимулює резорбцію кістки, тоді як OPG блокує утворення остеокластів. Системне вивільнення прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-7, ІЛ-17 і ФНП- α , а також зниження передачі сигналів Wnt, збільшує відношення RANKL до OPG, сприяючи остеокластерній активності, що призводить до збільшення резорбції кістки та зміни її метаболізму.

Старіння та зниження репродуктивної функції є двома найбільш важливими факторами, що сприяють розвитку ОП не лише в жінок, а й у чоловіків. Втрата кісткової маси в жінок швидко прискорюється в перші роки після менопаузи.

Дефіцит естрогенів стимулює ріст клітин-попередників остеокластів, призводить до збільшення експресії RANKL остеобlastами і зниження вивільнення OPG; збільшення RANKL призводить до залучення

більшої кількості преостеокластів, а також до збільшення активності і тривалості життя зрілих остеокластів. Додаткова активація остеокластів також пов'язана з підвищеною секрецією прозапальних цитокінів, асоційованих із RANKL — ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-7. Дефіцит естрогену підвищує чутливість кісток до дії гормону паращитоподібної залози (ПТГ).

ОП, що супроводжує **старіння**, пов'язаний із прогресуючим зниженням кількості остеобластів відносно існуючої потреби. Як правило, після третього десятиліття життя резорбція кістки перевищує її формування, призводить до остеопенії і, у важких ситуаціях, остеопорозу. Жінки втрачають 30-40% своєї кортикальної кістки та 50% трабекулярної кістки протягом життя, на відміну від чоловіків, які втрачають 15-20% своєї кортикальної кістки і 25-30% трабекулярної.

Кальцій, вітамін D і ПТГ допомагають підтримувати належний кістковий гомеостаз. Недостатнє споживання кальцію або порушення його всмоктування в ШКТ може сприяти розвитку вторинного гіперпаратиреозу. ПТГ секретується у відповідь на низький рівень сироваткового кальцію, зумовлюючи збільшення резорбції кальцію з кістки, зменшення екскреції кальцію нирками і збільшення ниркового вироблення 1,25-дигідроксिवітаміну D (1,25[ОН] $_2$ D) — активної гормональної форми вітаміну D, яка оптимізує засвоєння кальцію і фосфору, пригнічує синтез ПТГ і бере участь у кістковому метаболізмі. Водночас дефіцит вітаміну D також може призвести до вторинного гіперпаратиреозу через зниження всмоктування кальцію в кишечнику.

Класифікація

ОП класифікують на первинний (розвивається в жінок після менопаузи та в чоловіків похилого віку) і вторинний — виникає на тлі розвитку основного захворювання або прийому певних лікарських засобів.

Діагностика

Вчасна діагностика остеопорозу ускладнюється тим, що він часто проявляється лише на етапі розвитку перелому, який найчастіше виникає у хребті, стегнах і кістках передпліччя. Інші неспецифічні клінічні прояви можуть включати зниження росту, грудний кіфоз і біль у спині різного ступеня тяжкості. Однак часто компресійні переломи хребців протікають безсимптомно. Тому залишається важливим ретельний збір анамнезу та фізикальне обстеження пацієнтів для виявлення осіб із групи ризику, та їх подальше ретельне обстеження.

Первинному скринінгу на ОП підлягають:

- жінки у віці старше 65 років;
- молоді жінки з високим ризиком перелому;
- особи із сімейним анамнезом остеопорозу, особливо за материнською лінією;
- жінки з ранньою менопаузою, у постменопаузі, з гістеректомією і оваріектомією в анамнезі, при замісній терапії естрогенами;
- чоловіки з вторинним гіпогонадізмом;
- курці;
- споживачі алкоголю;
- знерухомлені особи або з обмеженою/низькою фізичною активністю;
- особи з обмеженням споживання кальцію і вітаміну D;
- в анамнезі патологічний перелом у пацієнтів у віці 40 років і старше, зокрема ознаки компресійного перелому хребців;
- наявність співіснуючих захворювань, пов'язаних з ОП;
- прийом ОП-асоційованих ЛЗ.

Пацієнти з підозрою на остеопороз повинні проходити комплексне медичне обстеження, яке включає фізикальні, лабораторні та інструментальні заходи для визначення вихідних значень і пошуку потенційних вторинних причин остеопорозу, а також вимірювання мінеральної щільності кістки (МЩК) для оцінки втрати кісткової маси і оцінки ризику перелому.

Фізикальне обстеження повинно починатися з огляду пацієнта та вимірювання зросту. У пацієнтів із компресійними переломами хребців може спостерігатися грудний кіфоз зі збільшеним шийним лордозом (горб вдови) та втратою поперекового лордозу. Після кожного епізоду компресійного перелому хребця зріст пацієнта може зменшитися на 2-3 см.

Дослідження активної й пасивної амплітуди рухів допомагає визначити наявність патології всіх доступних кісткових структур, водночас наявність болю не є обов'язковою.

Ретельне неврологічне обстеження необхідно для виключення компресії спинного мозку і/або периферичних нервів.

В осіб похилого віку необхідно додатково виявляти фактори ризику падінь: поганий баланс, ортостатична гіпотензія, слабкість м'язів нижньої кінцівки і порушення працездатності, використання лікарських засобів з седативними ефектами, поганий зір або слух, а також когнітивні порушення.

Лабораторна діагностика. Дозволяє виявити порушення, які пов'язані з основним захворюванням у випадку вторинного остеопорозу.

Таблиця 9. Рекомендовані лабораторні дослідження для скринінгу вторинного остеопорозу

Дослідження	Інтерпретація
Загальний аналіз крові	Ознаки запалення, анемія
Біохімічна панель	Ознаки запалення, диспротеїнемія
Сироватковий тестостерон	Зниження
Естрадіол	Зниження
ЛГ і пролактин	Підвищення
Феритин	Підвищення
Кальцій	Зниження
Фосфор	Підвищення
Альбумін	Зниження
Лужна фосфатаза	Підвищення
25-гідроксивітамін D	Зниження
Добова кальційурія	Підвищення
Електрофорез білків сироватки і сечі	Диспротеїнемія
Паратиреоїдний гормон	Підвищення
Тиреотропний гормон (ТТГ)	Підвищення
Антитіла до тканинної трансглютамінази	Діагностика целиакії
Дексаметазоновий тест або 24-годинний вільний кортизол	Діагностика гіперкортицизму

Маркери остеогенезу та кісткової резорбції не є специфічними критеріями ОП, їх визначають із метою додаткової оцінки ризику переломів та моніторингу ефектів терапії.

Таблиця 10. Маркери метаболізму кісткової тканини

Маркери остеогенезу
Кістковоспецифічна форма лужної фосфатази (КЛФ, В-ALP) у сироватці або плазмі
Остеокальцин (ОК, ОС) у сироватці або плазмі
Карбокси (С)-термінальний пропептид проколагену I типу (КТППК-I, P1CP) у сироватці або плазмі
Аміно (N)-термінальний пропептид проколагену I типу (АТППК-I, P1NP) у сироватці або плазмі
Маркери кісткової резорбції
Кістковоспецифічна форма тартратрезистентної кислої фосфатази 5b (ТРКФ-5b, TRACP-5b) у сироватці крові
Піридинолін (ПІД, PYD) у сечі
Деоксипіридинолін (ДПІД, DPD) у сечі
Карбокси (С)-термінальний телопептид колагену I типу (КТТК-I, СТХ) у плазмі та сечі
Аміно (N)-термінальний телопептид колагену I типу (АТТК-I, NTX) у плазмі та сечі
Оксипролін (ОПР) у сечі
Гідроксипролін (ГОПР) у сечі
Галактозилосилізін (ГОЛ) у сечі

Візуалізаційні методи дослідження:

- Рентгенографія використовується для якісної та напівкількісної оцінки ОП. Дозволяє візуалізувати знижену щільність кісток, стоншення кіркового шару трубчастих кісток, атрофію горизонтальних трабекул, детальний вигляд кісткових трабекул, стан замикальних пластин тіл хребців, прояви компресійних переломів.

Однак звичайна рентгенографія не володіє достатньою чутливістю для ранньої діагностики остеопорозу. Це пов'язано з тим, що зміни кортикального шару кістки при ОП, які виявляються рентгенологічно, з'являються після втрати більше ніж 30% кісткової маси.

- Радіологічна морфометрія застосовується для виявлення та оцінки компресійних переломів, які діагностуються при зниженні будь-якої висоти хребця на 20% порівняно до задньої висоти в грудному або поперековому відділі хребта в бічній проекції.
- Денситометричне дослідження дозволяє кількісно оцінити ступінь зниження МЩК, тому показана всім пацієнтам із підвищеним ризиком переломів, а також із метою моніторингу перебігу та оцінки ефективності лікування остеопорозу. Основним і рекомендованим методом діагностики остеопорозу є двофотонна рентгенівська абсорбціометрія

(DXA). Дослідження виконують амбулаторно за допомогою спеціального рентгенапарата.

DXA використовується для розрахунку МЩК у поперековому відділі хребта, стегні та проксимальному відділі стегнової кістки. Наголошується на тому, що якісна оцінка показників буде мати місце при подальших вимірюваннях одним і тим же технологом із використанням тієї ж машини на однакових ділянках.

Фактори, які можуть призвести до хибно високих значень МЩК, включають переломи хребта, остеопітоз, сколіоз, екстраспінальну (наприклад, аортальну) кальцифікацію та ін.

Типова форма представлення результатів дослідження включає в себе картину обстеженої ділянки та результати вимірювання МЩК у г/см², у вигляді Т-показників і Z-показників. Т-критерій демонструє відхилення від пікової кісткової маси в здорових осіб, яку вони досягають у віці 20-29 років; норма від +1,0 до -1,0; Z-критерій демонструє відхилення від норми для віку і тієї самої статі; норма >0.

Критерії Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) визначають нормальне значення Т-показника як у межах 1 стандартного відхилення (SD) від середнього значення BMD у здорової молоді дорослої людини. Значення, що лежать далі від середнього, стратифікують наступним чином:

- Т-бал від -1 до -2,5 SD вказує на остеопенію;
 - Т-бал менше -2,5 SD вказує на остеопороз;
 - Т-бал менше -2,5 SD із переломом(ами) вказує на важкий остеопороз.
- Кількісні КТ і МРТ є допоміжними методом вимірювання МЩК хребта в окремих випадках, характеризується високою точністю, зіставленою з DXA.
 - Кількісна ультразвукова денситометрія п'яtkової кістки є недорогим та мобільним інструментом скринінгу ОП, однак не може використовуватися для моніторингу змін МЩК, а також не може використовуватися для моніторингу реакції на лікування через її невисоку точність.

Діагноз остеопорозу, як окремої нозологічної одиниці (згідно з ВООЗ), ставиться за відсутності інших причин виявленої зниженої МЩК за даними DXA, якщо Т-показник менше чи дорівнює -2,5 стандартних відхилень (SD) або якщо в пацієнта були низькотравматичні переломи. В осіб із незавершеним кістковим ростом при DXA слід врахувати показник Z замість показника Т ($Z < -2,0$).

Додатковим інструментом, що допомагає виявити пацієнта з можливим ОП, є інструмент FRAX®. Алгоритм FRAX® дає можливість оцінити індивідуальний 10-річний абсолютний ризик переломів на основі наявних клінічних

факторів ризику в поєднанні з даними денситометрії чи без них. Українська модель калькулятора FRAX® доступна на офіційному сайті Центру метаболічних кісткових хвороб Шеффілдського університету (Великобританія) <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=66>.

Цей інструмент інтегрує 12 факторів: вік, стать, масу тіла, ріст, наявність переломів в анамнезі, перелом проксимального відділу стегнової кістки в одного з батьків, активне тютюнопаління, прийом ГК (протягом >3 міс. у дозі, що відповідає ≥ 5 мг преднізолону), РА, вторинний остеопороз, вживання алкоголю, і, у разі доступності, МЦК шийки стегнової кістки.

Приклад формулювання клінічного діагнозу

Постменопаузальний остеопороз.

Стероїдіндукований остеопороз.

Лікування

Основною метою лікувальних заходів при ОП є профілактика переломів, що досягається шляхом призначення патогенетичної терапії для запобігання подальшої втрати МЦК та застосування низки немедикаментозних засобів.

Показання до фармакотерапії. Жінкам у постменопаузі й чоловікам у віці 50 років і старше, у яких спостерігається наступне:

- перелом стегна або хребця;
- Т-бал на шийці стегна або хребті $-2,5$ і менше, після виключення вторинних причин;
- остеопенія (Т-показник між $-1,0$ і $-2,5$ на шийці стегна або хребті) та високий ризик переломів (10-річна ймовірність перелому стегна $\geq 3\%$ або 10-річна ймовірність великого перелому $\geq 20\%$).

Сучасна терапія ОП включає:

- корекцію факторів ризику остеопорозу;
- встановлення оптимальної концентрації кальцію та вітаміну D в сироватці;
- застосування антирезорбтивних або остеотропних ЛЗ;
- попередження падінь;
- фізичні вправи, реабілітація;
- боротьба з болем та покращання якості життя.

Забезпечення оптимальної концентрації кальцію та вітаміну D в сироватці досягається шляхом корекції способу життя — адекватне харчування та експозиція сонячного опромінення близько 20 хв на добу в літній період є достатніми факторами.

Якщо потреби неможливо компенсувати лише дієтою, важливим є прийом високих доз препаратів кальцію (карбонат кальцію містить найбільше елементарного кальцію) не менше 1000 мг і вітаміну D (холекальциферол) не менше 800 МО щоденно.

В осіб із ожирінням, остеопорозом, без експозицій до сонячного світла або із синдромом мальабсорбції може виникнути потреба збільшення дози холекальциферолу до 4 000-10 000 МО/добу. У такій ситуації необхідно моніторувати концентрацію 25-ОН-D у сироватці (оптимально — 30-50 нг/мл). Протипоказання: гіпервітаміноз D, гіперкальціємія, тяжка печінкова недостатність. Також є особливі умови застосування препаратів кальцію і вітаміну D при хронічній хворобі нирок.

Рекомендації щодо лікування переломів у чоловіків і жінок із низькою щільністю кістки або остеопорозом Американського коледжу лікарів:

- пропонувати фармакологічне лікування алендронатом, ризедронатом, золедроновою кислотою або деносумабом жінкам із діагностованим остеопорозом;
- у жінок у постменопаузі не повинні використовуватися для лікування остеопорозу ралоксифен, препарати естрогену або комбінації естрогену та прогестогену;
- тривалість лікування складає 5 років; допускається використання дженериків;
- моніторинг МЦК під час лікування не рекомендується, оскільки ризик переломів може бути зменшений незалежно від змін МЦК;
- для жінок у віці ≥ 65 років з остеопенією та високим ризиком переломів, рішення про лікування повинно прийматися з урахуванням бажання пацієнта;
- у чоловіків із діагностованим остеопорозом лікування починати бісфосфонатом для зниження ризику переломів хребців.

Антирезорбтивна терапія:

- Бісфосфонати найчастіше використовуються при остеопорозі та є засобами першої лінії терапії при первинному остеопорозі в жінок після менопаузи, у чоловіків та при остеопорозі, пов'язаному з прийомом ГК. Бісфосфонати зв'язуються з гідроксіапатитами кісток, формуючи резистентні до ферментативного гідролізу зв'язки, завдяки чому загальмовується резорбція кісткової тканини остеокластами. Пероральні форми препаратів необхідно приймати сидячи у вертикальному положенні та запивати великою склянкою води, за 30 хв до сніданку. Внутрішньовенні бісфосфонати є альтернативою для пацієнтів із непереносимістю пероральних бісфосфонатів або за неможливості дотримання режиму лікування. У низці досліджень відзначено їх

високу ефективність, водночас повідомляється про переваги золендронової кислоти в пригніченні кісткової резорбції та зменшенні кісткового болю:

- 1) алендронova кислота п/о 10 мг 1 раз на день або 70 мг раз на тиждень;
- 2) ризедронова кислота п/о 35 мг 1 раз на тиждень;
- 3) ібандронova кислота п/о 150 мг 1 раз на місяць або в/в 3 мг 1 раз на 3 міс.;
- 4) золендронova кислота в/в 5 мг 1 раз на рік.

До основних побічних ефектів застосування пероральних препаратів належать симптоми зі сторони ШКТ (зокрема подразнення і виразки стравоходу); при застосуванні парентеральних форм — біль у кістках, м'язах і суглобах, грипоподібні симптоми, висипання, зниження концентрації кальцію і фосфатів у плазмі. Також повідомляється про остеонекроз щелепи та атипові переломи стегнової кістки, які асоціюються головним чином із тривалістю лікування більше 5 років. У рекомендаціях щодо тривалості лікування бісфосфонатами (2016) зазначається про необхідність перегляду показань до прийому бісфосфонатів, залежно від динаміки зміни ризиків переломів через 5 років перорального прийому бісфосфонатів або 3 років внутрішньовенного введення. У разі збереження високого ризику — продовжити лікування до 10 років (перорально) або 6 років (внутрішньовенно) з подальшою періодичною оцінкою. У разі низького ризику переломів розглянути перерву в прийомі ЛЗ від 2 до 3 років.

- Деносумаб є людським моноклональним антитілом IgG2, яке діє шляхом високоафінного зв'язування з розчинними формами RANKL, знижуючи утворення і активність остеокластів. Він показаний для лікування важкого остеопорозу, особливо при злоякісних новоутвореннях із метастазуванням у кістку. Повідомляється про його значущі переваги в швидкому збільшенні мінеральної щільності кісткової тканини та достовірному зменшенні ризику переломів, зокрема враховуючи зручність введення (підшкірно 60 мг два рази на рік) і скромний профіль побічних ефектів. Може застосовуватись у хворих із нирковою недостатністю. Ефект дії деносумабу швидко нівелюється після відміни ЛЗ, у зв'язку з чим не рекомендують переривати лікування цим ЛЗ, а в разі необхідності його відмінити — необхідно призначити інший ЛЗ, який гальмує резорбцію (бісфосфонат).
- Ромосозумаб також є моноклональним антитілом, механізм дії якого пов'язаний зі зв'язуванням та пригніченням склеростину, що сприяє збільшенню кісткоутворення над резорбцією кісткової тканини. Схва-

лений до застосування у 2019 р. для лікування остеопорозу в жінок у постменопаузі з високим ризиком переломів.

- Терипаратид є рекомбінантним людським гормоном парашитоподібної залози, внаслідок анаболічного ефекту якого відбувається посилене формування кісткової тканини. Препарат вводиться у вигляді підшкірної ін'єкції 20 мкг щоденно протягом 24 міс. Терипаратид розглядається для лікування при глюкокортикоїд-асоційованому остеопорозі з високим ризиком переломів, у жінок за постменопаузальним ОП, чоловіків із гіпогонадальним або ідіопатичним ОП, у пацієнтів із важким остеопорозом та в тих, хто не переносить чи має протипоказання до застосування бісфосфонатів або в кого відзначена їх попередня неефективність. Відсутність реєстрації в Україні та висока ціна препарату наразі не сприяє широкому впровадженню його в терапевтичну практику.

Перед призначенням терипаратиду необхідно контролювати рівні сироваткового кальцію, ПТГ та 25 (ОН) D. Тривалість лікування повинна бути не більше 2 років. Протипоказання: гіперкальціємія, тяжка ниркова недостатність, інші метаболічні захворювання кісток, підвищена активність лужної фосфатази з нез'ясованої причини, стан після опромінення скелета, злоякісна пухлина опорно-рухового апарату або метастази до кісток (абсолютне протипоказання).

- Селективні модулятори естрогенових рецепторів (СМЕР) забезпечують сприятливі ефекти естрогену без потенційно несприятливих впливів. Ралоксифен — перший СМЕР, вивчений для профілактики раку молочної залози, який показаний для лікування і профілактики остеопорозу в жінок у постменопаузі внаслідок ефективного зменшення резорбції кістки через вплив на рецептори естрогену. Ралоксифен запобігає втраті кісткової маси та знижує ризик переломів хребта на 35%. Також було показано, що він знижує поширеність інвазивного раку молочної залози в жінок із факторами ризику розвитку цього новоутворення, водночас підвищуючи частоту тромбозів глибоких вен, інсультів і припливів жару. Звичайна доза становить 60 мг перорально щодня.
- Комбінований препарат базедоксифен, який включає СМЕР і кон'юговані естрогени (СЕ), застосовується для профілактики остеопорозу і лікування вазомоторних симптомів у жінок у постменопаузі. Комбінація СМЕР із СЕ знижує ризик розвитку естрогензалежних станів.
- Естроген-прогестеронова замісна терапія знижує ризик переломів хребців та інших кісток у жінок після менопаузи, але водночас підвищує ризик венозної тромбоемболічної хвороби та естрогензалежних пухлин (раку

молочної залози і тіла матки), у зв'язку з чим не рекомендуються для лікування остеопорозу або його профілактики;

- Лососевий кальцитонін на сьогодні не рекомендується для лікування остеопорозу через підвищений ризик появи злоякісної пухлини під час довготривалого прийому. Допускається короткотривалий (макс. 2-4 тиж., 100 МО/добу п/ш або в/м) прийом після переломів із метою використання його протибольового ефекту, а також у пацієнтів із неможливістю застосування інших доступних методів лікування.

Подальша терапевтична тактика полягає в якісній реабілітації після переломів, забезпеченні ортопедичного оснащення, ефективному знеболенні. Особливу увагу необхідно приділяти профілактиці падінь: коригувати порушення зору, лікувати порушення рівноваги, виконувати фізичні вправи для покращання рухової функціональності та зміцнення м'язів, носити відповідне взуття та неслизькі тапочки, користуватись ортопедичними виробами (милиці, палиці, ходунки), уникати слизьких підлог, перешкод для пересування, застосовувати достатнє освітлення, уникати прийому снодійних препаратів довготривалої дії, проводити лікування аритмій, артеріальної гіпертензії, епілепсії, парезів.

Рекомендації Ендокринологічного товариства (2019) з лікування остеопорозу в жінок у постменопаузі:

- Лікувати пацієнтів із високим ризиком, особливо з переломами.
- Розглядати бісфосфонати як терапевтичний вибір першої лінії для жінок у постменопаузі з високим ризиком переломів.
- Переглянути ризик переломів після 3-5-річного прийому бісфосфонатів
- Після переоцінки для жінок, які приймають бісфосфонати і мають низький або помірний ризик перелому, розглянути «відпустку від бісфосфонатів».
- Розглянути анаболічну терапію (теріпаратид або абалопаратид) для жінок із дуже високим ризиком переломів, зокрема з множинними переломами.
- Усі жінки, які проходять лікування, повинні споживати кальцій і вітамін D у своєму раціоні або у вигляді добавок.
- Моніторинг МЩК осіб із високим ризиком із низьким МЩК кожні 1-3 роки.

Література

1. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, Compston JE, Drake MT, Edwards BJ, Favus MJ, Greenspan SL, McKinney R Jr, Pignolo RJ, Sellmeyer

- DE. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2016 Jan;31(1):16-35. doi: 10.1002/jbmr.2708. Review. Erratum in: *J Bone Miner Res.* 2016 Oct;31(10):1910. PubMed [citation] PMID: 26350171, PMCID: PMC4906542.
2. Baccaro LF, Conde DM, Costa-Paiva L, Pinto-Neto AM. The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a viewpoint from Brazil. *Clin Interv Aging.* 2015 Mar 20;10:583-91. doi: 10.2147/CIA.S54614. eCollection 2015. Review. PubMed [citation] PMID: 25848234, PMCID: PMC4374649.
 3. Barriers to Effective Postmenopausal Osteoporosis Treatment: A Qualitative Study of Patients' and Practitioners' View. Alami S, Hervouet L, Poiraudeau S, Briot K, Roux C. *PLoS ONE.* 2016 Jun 29; 11(6): e0158365 PMC [article] PMCID: PMC4927112, PMID: 27355576, DOI: 10.1371/journal.pone.0158365.
 4. Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016 Jan 21;374(3):254-62. doi: 10.1056/NEJMc1513724. Review. Erratum in: *N Engl J Med.*;374(18):1797. PubMed [citation] PMID: 26789873.
 5. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, Humphrey MB, Lane NE, Magrey M, Miller M, Morrison L, Rao M, Byun Robinson A, Saha S, Wolver S, Bannuru RR, Vaysbrot E, Osani M, Turgunbaev M, Miller AS, McAlindon T. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Aug;69(8):1095-1110. doi: 10.1002/acr.23279. Epub 2017 Jun 6. Review. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Nov;69(11):1776. PubMed [citation] PMID: 28585410.
 6. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, Humphrey MB, Lane NE, Magrey M, Miller M, Morrison L, Rao M, Robinson AB, Saha S, Wolver S, Bannuru RR, Vaysbrot E, Osani M, Turgunbaev M, Miller AS, McAlindon T. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Aug;69(8):1521-1537. doi: 10.1002/art.40137. Epub 2017 Jun 6. Review. Erratum in: *Arthritis Rheumatol.* 2017 Nov;69(11):2246. PubMed [citation] PMID: 28585373.
 7. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, Kleerekoper M, Lewiecki EM, Miller PD, Narula HS, Pessah-Pollack R, Tangpricha V, Wimalawansa SJ, Watts NB. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis — 2016. *Endocr Pract.* 2016 Sep 2;22(Suppl 4):1-42. doi: 10.4158/EP161435.GL. PubMed [citation] PMID: 27662240.
 8. Cano A, Chedraui P, Goulis DG, Lopes P, Mishra G, Mueck A, Senturk LM, Simoncini T, Stevenson JC, Stute P, Tuomikoski P, Rees M, Lambrinoudaki I. Calcium in the prevention of postmenopausal osteoporosis: EMAS clinical guide. *Maturitas.* 2018 Jan;107:7-12. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.10.004. Epub 2017 Oct 3. PubMed [citation] PMID: 29169584.
 9. Cipriani C, Pepe J, Minisola S, Lewiecki EM. Adverse effects of media reports on the treatment of osteoporosis. *J Endocrinol Invest.* 2018 Dec;41(12):1359-1364. doi: 10.1007/s40618-018-0898-9. Epub 2018 May 14. Review. PubMed [citation] PMID: 29761280.
 10. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. *Osteoporosis International.* 2014 Aug 15;25(10): 2359-2381 PMC [article] PMCID: PMC4176573, PMID: 25182228, DOI: 10.1007/s00198-014-2794-2.
 11. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, Hope S, Kanis JA, McCloskey EV, Poole KES, Reid DM, Selby P, Thompson F, Thurston A, Vine N; National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2017 Dec;12(1):43. doi: 10.1007/s11657-017-0324-5. Epub 2017 Apr 19. PubMed [citation] PMID: 28425085, PMCID: PMC5397452.

12. Cosman F. Long-term treatment strategies for postmenopausal osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Jul;30(4):420-426. doi: 10.1097/BOR.0000000000000509. Review. PubMed [citation] PMID: 29621030.
13. Denosumab in Postmenopausal Osteoporosis: What the Clinician Needs to Know. Lewiecki EM. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2009 Feb; 1(1): 13-26 PMC [article] PMCID: PMC3382669, PMID: 22870424, DOI: 10.1177/1759720X09343221.
14. Diez-Perez A, Naylor KE, Abrahamsen B, Agnusdei D, Brandi ML, et al. International Osteoporosis Foundation and European Calcified Tissue Society Working Group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates. *Osteoporos Int*. 2017 Mar;28(3):767-774. doi: 10.1007/s00198-017-3906-6. Epub 2017 Jan 16. PubMed [citation] PMID: 28093634, PMCID: PMC5302161.
15. Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Nov;5(11):908-923. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30184-5. Epub 2017 Jul 7. Review. PubMed [citation] PMID: 28689768.
16. Edwards BJ. Osteoporosis Risk Calculators. *J Clin Densitom*. 2017 Jul — Sep;20(3):379-388. doi: 10.1016/j.jocd.2017.06.024. Epub 2017 Jul 22. Review. PubMed [citation] PMID: 28739082.
17. Effects of teriparatide versus alendronate for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. Wang YK, Qin SQ, Ma T, Song W, Jiang RQ, Guo JB, Li K, Zhang YM. *Medicine*. 2017 May 26; 96(21): e6970 PMC [article] PMCID: PMC5457876, PMID: 28538396, DOI: 10.1097/MD.0000000000006970.
18. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-34) are similar to those of alendronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Deng J, Feng Z, Li Y, Pan T, Li Q, Zhao C. *Medicine*. 2018 Nov 21; 97(47): e13341 PMC [article] PMCID: PMC6392772, PMID: 30461654, DOI: 10.1097/MD.00000000000013341.
19. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology. Almeida M, Laurent MR, Dubois V, Claessens F, O'Brien CA, Bouillon R, Vanderschueren D, Manolagas SC. *Physiological Reviews*. 2016 Nov 2; 97(1): 135-187 PMC [article] PMCID: PMC5539371, PMID: 27807202, DOI: 10.1152/physrev.00033.2015.
20. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Osteoporosis International*. 2012 Oct 19; 24(1): 23-57 PMC [article] PMCID: PMC3587294, PMID: 23079689, DOI: 10.1007/s00198-012-2074-y.
21. Garnero P. The Utility of Biomarkers in Osteoporosis Management. *Mol Diagn Ther*. 2017 Aug;21(4):401-418. doi: 10.1007/s40291-017-0272-1. Review. PubMed [citation] PMID: 28271451.
22. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. Nuti R, Brandi ML, Checchia G, Di Munno O, Dominguez L, Falaschi P, Fiore CE, Iolascon G, Maggi S, Michieli R, Migliaccio S, Minisola S, Rossini M, Sessa G, Tarantino U, Toselli A, Isaia GC. *Internal and Emergency Medicine*. 2018 Jun 13; 14(1): 85-102 PMC [article] PMCID: PMC6329834, PMID: 29948835, DOI: 10.1007/s11739-018-1874-2.
23. Identification and management of patients at increased risk of osteoporotic fracture: outcomes of an ESCEO expert consensus meeting. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Abrahamsen B, Al-Daghri NM, Brandi ML, Cannata-Andia J, Cortet B, Dimai HP, Ferrali S, Hadji P, Harvey NC, Kraenzlin M, Kurth A, McCloskey E, Minisola S, Thomas T, Reginster JY, for the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Osteoporosis International*. 2017 Apr 27; 28(7): 2023-2034 PMC [article] PMCID: PMC5483332, PMID: 28451733, DOI: 10.1007/s00198-017-4009-0.
24. Identification of suitable reference gene and biomarkers of serum miRNAs for osteoporosis. Chen J, Li K, Pang Q, Yang C, Zhang H, Wu F, Cao H, Liu H, Wan Y, Xia W, Wang J, Dai Z,

- Li Y. Scientific Reports. 2016 Nov 8; 6: 36347 PMC [article] PMID: PMC5099566, PMID: 27821865, DOI: 10.1038/srep36347.
25. Inflammation as a contributing factor among postmenopausal Saudi women with osteoporosis. Al-Daghri NM, Aziz I, Yakout S, Aljohani NJ, Al-Saleh Y, Amer OE, Sheshah E, Younis GZ, Al-Badr FB. *Medicine*. 2017 Jan 27; 96(4): e5780 PMC [article] PMID: PMC5287950, PMID: 28121926, DOI: 10.1097/MD.0000000000005780.
 26. Jeremiah MP, Unwin BK, Greenawald MH, Casiano VE. Diagnosis and Management of Osteoporosis. *Am Fam Physician*. 2015 Aug 15;92(4):261-8. PubMed [citation] PMID: 26280231.
 27. Kanis JA, Harvey NC, Cooper C, Johansson H, Odén A, McCloskey EV; Advisory Board of the National Osteoporosis Guideline Group. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX: A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundation. *Arch Osteoporos*. 2016 Dec;11(1):25. doi: 10.1007/s11657-016-0278-z. Epub 2016 Jul 27. Review. PubMed [citation] PMID: 27465509, PMID: PMC4978487.
 28. Langdahl BL. Osteoporosis in premenopausal women. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Jul;29(4):410-415. doi: 10.1097/BOR.0000000000000400. Review. PubMed [citation] PMID: 28394826.
 29. Lobo RA, Davis SR, De Villiers TJ, Gompel A, Henderson VW, Hodis HN, Lumsden MA, Mack WJ, Shapiro S, Baber RJ. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric*. 2014 Oct;17(5):540-56. doi: 10.3109/13697137.2014.933411. Epub 2014 Jun 27. Review. PubMed [citation] PMID: 24969415.
 30. Lupsa BC, Insogna K. Bone Health and Osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015 Sep;44(3):517-30. doi: 10.1016/j.ecl.2015.05.002. Review. PubMed [citation] PMID: 26316240.
 31. Nayak S, Greenspan SL. Osteoporosis Treatment Efficacy for Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Mar;65(3):490-495. doi: 10.1111/jgs.14668. Epub 2016 Nov 7. Review. PubMed [citation] PMID: 28304090, PMID: PMC5358515.
 32. New horizons in treatment of osteoporosis. Tabatabaei-Malazy O, Salari P, Khashayar P, Larjani B. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017 Feb 7; 25: 2 PMC [article] PMID: PMC5297185, PMID: 28173850, DOI: 10.1186/s40199-017-0167-z.
 33. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA, the EU review panel of the IOF. *Archives of Osteoporosis*. 2013 Oct 11; 8(1-2): 137 PMC [article] PMID: PMC3880492, PMID: 24113838, DOI: 10.1007/s11657-013-0137-0.
 34. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA. *Archives of Osteoporosis*. 2013 Oct 11; 8(1-2): 136 PMC [article] PMID: PMC3880487, PMID: 24113837, DOI: 10.1007/s11657-013-0136-1.
 35. Paschou SA, Dede AD, Anagnostis PG, Vryonidou A, Morganstein D, Goulis DG. Type 2 Diabetes and Osteoporosis: A Guide to Optimal Management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Oct 1;102(10):3621-3634. doi: 10.1210/jc.2017-00042. Review. PubMed [citation] PMID: 28938433.
 36. Pharmacological treatment of osteoporosis in the oldest old. Vandenbroucke A, Luyten F, Flamaing J, Gielen E. *Clinical Interventions in Aging*. 2017 Jul 6; 12: 1065-1077 PMC [article] PMID: PMC5505539, PMID: 28740372, DOI: 10.2147/CIA.S131023.
 37. Qaseem A, Forciea MA, McLean RM, Denberg TD; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Jun 6;166(11):818-839. doi: 10.7326/M15-1361. Epub

- 2017 May 9. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2017 Sep 19;167(6):448. PubMed [citation] PMID: 28492856.
38. Recommendations for the conduct of economic evaluations in osteoporosis: outcomes of an experts' consensus meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the US branch of the International Osteoporosis Foundation. Hiligsmann M, Reginster JY, Tosteson AN, Bukata SV, Saag KG, Gold DT, Halbout P, Jiwa F, Lewiecki EM, Pinto D, Adachi JD, Al-Daghri N, Bruyère O, Chandran M, Cooper C, Harvey NC, Einhorn TA, Kanis JA, Kendler DL, Messina OD, Rizzoli R, Si L, Silverman S. *Osteoporosis International.* 2018 Oct 31; 30(1): 45-57 PMC [article] PMID: PMC6331734, PMID: 30382319, DOI: 10.1007/s00198-018-4744-x.
 39. SCOPE: a scorecard for osteoporosis in Europe. Kanis JA, Borgström F, Compston J, Dreinhöfer K, Nolte E, Jonsson L, Lems WF, McCloskey EV, Rizzoli R, Stenmark J. *Archives of Osteoporosis.* 2013 Sep 13; 8(1-2): 144 PMC [article] PMID: PMC3880480, PMID: 24030479, DOI: 10.1007/s11657-013-0144-1.
 40. Systematic review and meta-analysis of the performance of clinical risk assessment instruments for screening for osteoporosis or low bone density. Nayak S, Edwards DL, Saleh AA, Greenspan SL. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2015 Feb 3; 26(5): 1543-1554 PMC [article] PMID: PMC4401628, PMID: 25644147, DOI: 10.1007/s00198-015-3025-1.
 41. Tabatabaei-Malazy O, Salari P, Khashayar P, Larjani B. New horizons in treatment of osteoporosis. *Daru.* 2017 Feb 7;25(1):2. doi: 10.1186/s40199-017-0167-z. Review. PubMed [citation] PMID: 28173850, PMCID: PMC5297185.
 42. Tarantino U, Iolascon G, Cianferotti L, Masi L, Marcucci G, et al. Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis: summary statements and recommendations from the Italian Society for Orthopaedics and Traumatology. *J Orthop Traumatol.* 2017 Nov;18 (Suppl 1):3-36. doi: 10.1007/s10195-017-0474-7. PubMed [citation] PMID: 29058226, PMCID: PMC5688964.
 43. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, Harris ST, Jan de Beur SM, Khosla S, Lane NE, Lindsay R, Nana AD, Orwoll ES, Saag K, Silverman S, Watts NB. *Osteoporosis International.* 2014 Feb 28; 25(5): 1439-1443 PMC [article] PMID: PMC3988515, PMID: 24577348, DOI: 10.1007/s00198-014-2655-z.
 44. The evolution of selective estrogen receptor modulators in osteoporosis therapy. Hadji P. *Climacteric.* 2012 Aug 1; 15(6): 513-523 PMC [article] PMID: PMC3793274, PMID: 22853318, DOI: 10.3109/13697137.2012.688079.
 45. Treatment of osteoporosis in men. Kaufman JM, Reginster JY, Boonen S, Brandi ML, Cooper C, Dere W, Devogelaer JP, Diez-Perez A, Kanis JA, McCloskey E, Mitlak B, Orwoll E, Ringe JD, Weryha G, Rizzoli R. *Bone.* 2012 Nov 28; 53(1): 134-144 PMC [article] PMID: PMC3662207, PMID: 23201268, DOI: 10.1016/j.bone.2012.11.018.
 46. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2016 Jan;27(1):367-76. doi: 10.1007/s00198-015-3386-5. Epub 2015 Oct 28. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2016 Aug;27(8):2643-6. PubMed [citation] PMID: 26510847, PMCID: PMC4715837.
 47. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, Kalkwarf HJ, Lappe JM, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int.* 2016 Apr;27(4):1281-1386. doi: 10.1007/s00198-015-3440-3. Epub 2016 Feb 8. Review. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2016 Apr;27(4):1387. PubMed [citation] PMID: 26856587, PMCID: PMC4791473.

Розділ 8. РЕВМАТИЧНА ПОЛІМІАЛГІЯ

М35.3 Ревматична поліміалгія

Вступ

Ревматична поліміалгія (РПМ) (грец. *poly* — багато + *myalgia* — м'язовий біль) — хронічне запальне захворювання невідомої етіології, що уражає осіб похилого віку та характеризується вираженими симетричними болями в ділянках плечового, тазового поясів і шиї, обмеженням рухів, часто супроводжується значним підвищенням гострофазових показників, анемією хронічного захворювання, загальними (конституційними) симптомами. Найбільша захворюваність відзначена в Скандинавських країнах, зі зменшенням частоти в південних регіонах Європи. Середня частота вперше виявлених випадків зазвичай коливається між 10 і 50 на 100 тис. населення. Захворюваність збільшується з віком. РПМ рідко проявляється в осіб молодше 50 років. Середній вік при постановці діагнозу — 72 роки.

Етіологія

Етіологія захворювання до теперішнього часу залишається невідомою. Епідеміологічні дослідження дозволяють припустити, що на патогенез впливають як генетичні, так і чинники зовнішнього середовища. Сімейні випадки трапляються дуже рідко. З огляду на більш високу захворюваність у північних європейців, можна думати про генетичну схильність. Крім того, є дані взаємозв'язку з носійством HLA-DR4 у хворих на РПМ, водночас при РПМ, що протікає з синовітом, було виявлено носійство HLA-DR1 антигену. Ризик розвитку ускладнень із боку органів зору асоціювався з HLA-DRB1*04 алелями.

Іншими чинниками ризику РПМ є вік старше 50 років і наявність гігантоклітинного артеріїту (ГКА). Відзначається, що приблизно в 15% пацієнтів із РПМ розвивається ГКА та в 40-50% пацієнтів із ГКА діагностується РПМ. Але зв'язок між ГКА і РПМ досі чітко не встановлено незважаючи

на схожість деяких клінічних симптомів і вік початку захворювання. Є дані про можливу роль збудників бактеріальної і вірусної етіології в розвитку ГКА і РПМ: *Mycoplasmapneumoniae*, *Chlamydiapneumoniae*, *ParvovirusB19*, *Herpesvirus* та інших вірусів, але як показують дослідження виявлення макрофагів у стінці судин, що несуть антигени від вогнищ інфекції, є звичайним процесом при запаленні і не завжди призводить до розвитку хвороби. Можна припустити, що інфекційні агенти є «тригерами» в стимуляції імунної системи й індукції проявів, характерних для РПМ і ГКА, про це говорять і дані досліджень про збільшення частоти випадків РПМ у зимовий період порівняно з літнім. Але на сьогоднішній день роль інфекційних агентів розвитку РПМ не переконлива.

Патогенез

За РПМ розвивається синовіт, бурсит і тендовагініт у ділянці плечових, променево-зап'ясткових, п'ястково-фалангових, тазостегнових, колінних суглобів. Вважається, що запальний процес починається з розпізнавання невідомого антигену дендритними клітинами або макрофагами в синовіальній оболонці суглобів із локальною Т-клітинною та макрофагальною активацією і надмірною продукцією цитокінів, зокрема IL-6, що спричиняє системне запалення з високою гострофазовою відповіддю. Концепція патогенезу включає активацію CD4+/Th1 лімфоцитів і макрофагів. Незважаючи на виражений больовий синдром у проксимальних групах м'язів, при біопсії м'язів патологічних змін виявлено не було. Однак є дані про наявність клітинно-опосередкованого пошкодження стінки кровоносних судин уражених груп м'язів і запалення в ділянці синовіальної оболонки і суглобової сумки суглобів, що виявляється при МРТ-дослідженні.

При вивченні циркадного ритму симптомів РПМ було визначено, що ранній ранковий пік болю і скутості в нелікованих пацієнтів досягав максимуму між 4 і 8 годинами ранку і асоціювався з найбільш високим рівнем IL-6, IL-8, TNF- α , і IL-4. Крім того, у ході дослідження рівня мелатоніну зазначено вищий його рівень у пацієнтів із РПМ, ніж у здорових людей, водночас досягаючи максимуму о 2-й годині ночі, що дає можливість припустити його вплив на стимуляцію продукції цитокінів і посилення вираженості симптомів захворювання.

Клінічна картина

Початок захворювання — різкий, несподіваний, підступний; пік симптомів розвивається досить швидко — через 2-3 тиж. Найбільш типовим

клінічним проявом за РПМ є *міалгічний синдром* із локалізацією в ділянці шиї і проксимальних відділах кінцівок (плечовий і тазовий пояс), у більшості випадків починається з верхнього плечового пояса. Спочатку може бути асиметричним, але досить швидко набуває симетричного характеру. Пацієнт не може самостійно підняти руки і нижні кінцівки.

Біль посилюється при русі, зменшується, як правило, у спокої. Больовий синдром носить запальний характер і посилюється в другій половині ночі. Характерний феномен гелю — відчуття скутості після тривалого періоду відпочинку або відсутності активності (зберігається більше 1 год).

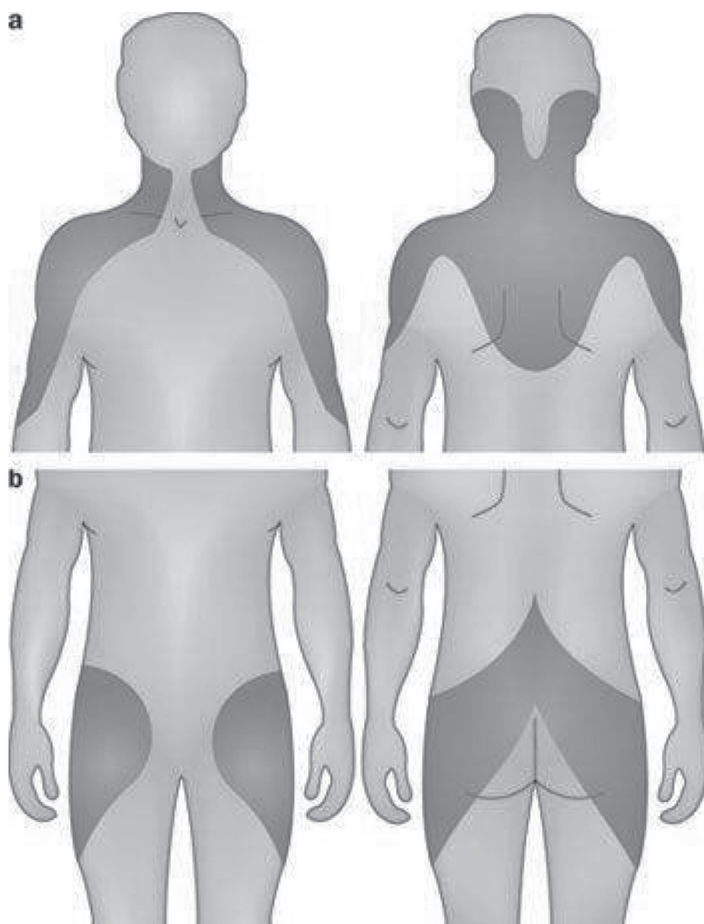


Рис. 7. Типова локалізація болю в пацієнтів із РПМ

Скутість може бути настільки сильною, що пацієнт може відчувати великі труднощі, встаючи зі стільця, перевертаючись у ліжку або піднімаючи руки вище рівня плечей. Сон хворих різко порушений, тому що вони змушені постійно змінювати положення через посилення болю в тих ділянках, які схильні до навантаження масою тіла. Є повідомлення, що в досить значної частини хворих (40,8%) больові відчуття відзначалися і в інших ділянках: передпліч, підколінних ямок, гомілок, спини та грудної клітки, проте були менш виражені. Характерною особливістю є відсутність м'язової слабкості, біль не зменшує також силу в кінцівках, відсутня м'язова атрофія/гіпотрофія. Прийом анальгетиків і нестероїдних протизапальних засобів істотно не впливає на стан хворих. Якщо хворий із РПМ скаржиться на болючість шкіри голови, гострі болі і оніміння в ділянці обличчя, на біль при жуванні, двоїння предметів (диплопія), біль в очному яблуці, періодичне порушення чіткості зору, то в цій ситуації слід припустити наявність у пацієнта ГКА.

Крім міалгічного синдрому, багато авторів описують у низки хворих клінічний артрит, зазвичай слабо виражений, з ураженням променево-зап'ясткових, колінних, ключично-акроміальних суглобів і дуже рідко — дрібних суглобів кистей або стоп. Як правило, кількість запалених суглобів не перевищує 1-3, симетричність ураження відсутня. Біль в уражених суглобах зазвичай незначний, набагато менше, ніж у плечовому і тазовому поясі.

Загальноконституційні симптоми виявляються в половини пацієнтів: слабкість, млявість, загальне нездужання, депресія, втрата маси тіла, субфебрильна температура тіла. Є труднощі ранішнього вставання з ліжка, зі стільця.

Діагностика

Діагностика складається з оцінки ознак ураження опорно-рухового апарату і змін лабораторних показників запалення, які спостерігаються у всіх пацієнтів, а також загальних (конституційних) порушень, що виникають часто, але не завжди наявні.

Фізикальні методи дослідження

Результати дослідження опорно-рухового апарату такі:

- ранкова скутість протягом ≥ 1 год, часто більш тривала;
- скутість у м'язах після тривалого спокою;
- синовіт проксимальних суглобів і навколосуглобових структур;
- периферичний артрит (у 25% пацієнтів);
- синдром зап'ясткового каналу (приблизно в 15% пацієнтів);
- дистальний набряк кінцівки (приблизно в 12%).

Лабораторні методи дослідження

Спільні рекомендації EULAR і ACR включають такі дослідження в пацієнтів із підозрою на РПМ:

1. Обов'язкові:

- негативний результат при дослідженні РФ і/або анти-ЦЦП (слід пам'ятати про можливість позитивного РФ у 5% осіб без ознак ревматичного захворювання);
- підвищення СРБ і/або ШОЕ (істотне підвищення ШОЕ >50 мм/год, СРБ при цьому більш чутливий показник ніж ШОЕ).
- клінічний аналіз сироватки крові (анемія — нормохромна, нормоцитарна [анемія хронічного захворювання]);
- глюкоза крові;
- креатинін сироватки.
- функціональні проби печінки (можливе незначне підвищення печінкових тестів (АЛТ, АСТ, ГГТП);
- показники мінерального обміну (включаючи кальцій і лужну фосфатазу);
- клінічний аналіз сечі.

2. Додаткові:

- загальний білок;
- тиреотропний гормон (ТТГ);
- креатинкіназа (міозитспецифічні ферменти — креатинфосфокінази, міоглобін, альдолаза — виявляються нормальні значення);
- вітамін D.

3. Якщо клінічно показано, за необхідності виключення альтернативних діагнозів:

- антиядерні антитіла (ANA) — негативний;
- антицитоплазматичні нейтрофільні антитіла (ANCA) — негативний;
- тести на туберкульоз — негативний;
- рентгенограма грудної клітки — без змін.

ШОЕ помірно підвищена в 7-20% пацієнтів. Іноді ШОЕ в нормі, це може статися в пацієнтів із обмеженою активністю захворювання. У цих випадках діагноз ґрунтується на швидкій позитивній відповіді на низькі дози пероральних кортикостероїдів (10-15 мг/добу).

Інструментальні методи дослідження показали, що клінічна симптоматика РПМ обумовлена, головним чином, запальними змінами суглобів і навколосуглобових тканин. Ультрасонографія, МРТ, ПЕТ виявляють запалення екстраартикулярних синовіальних структур, бурсити в ділянці плечових і кульшових суглобів, а також шийного відділу хребта.

Найбільш характерними є піддельтоподібний бурсит, теносиновіт біцепса, трохантерний бурсит, випіт у плечовому та/або кульшовому суглобах. Описано також синовіт плечових і кульшових суглобів. Під час гістологічного дослідження синовіальної оболонки хворих на РПМ відзначають слабо виражену запальну інфільтрацію з переважанням макрофагів і CD4 Т-клітин.

Диференційна діагностика проводиться з наступними станами:

- гостра або хронічна інфекція;
- інфекційний ендокардит;
- бурсит/тендиніт;
- шийний спондильоз;
- дерматоміозит;
- злоякісні новоутворення;
- міопатія;
- хвороба Паркінсона;
- ремітуючий серонегативний симетричний синовіт із пітинговим набряком (RS3PE);
- ураження плечового суглоба (наприклад, синовіт плеча, тендиніт обертальної манжети і піддельтоподібний бурсит);
- хвороба відкладення кристалів кальцію пірофосфату дигідрату (пірофосфатна артропатія);
- анкілозивний спондиліт пізнього початку;
- васкуліт (наприклад, гігантоклітинний артеріїт).

Діагностичні критерії РПМ:

- двобічний біль і/або скутість у плечових суглобах;
- поява піку захворювання менш ніж за 2 тиж.;
- ШОЕ на початку хвороби — не менше як 40 мм/год (за Вестергереном);
- тривалість ранкової скутості — більше 1 год;
- вік початку хвороби >65 років;
- депресія і/або зниження маси тіла;
- двобічна болючість верхніх кінцівок.

Діагноз РПМ вважається достовірним за наявності принаймні трьох будь-яких із перерахованих вище ознак (чутливість — 92%, специфічність — 80%).

Таблиця 11. Попередні класифікаційні критерії EULAR, ACR (2012)

Клінічні критерії (алгоритм бального підрахунку)	Бали
Ранкова скутість більше 45 хв	2
Біль у ділянці стегон	1
Відсутність РФ і АЦЦП	2
Відсутність артриту	1
Ультразвукові критерії	
Наявність субдельтоподібного бурситу, теносиновіту біцепса хоча б в одному плечі; синовіт або трохантерний бурсит хоча б одного стегна	1
Двобічний субдельтоподібний бурсит, теносиновіт біцепса	1
Загальний бал	
<p>Необхідні критерії:</p> <ul style="list-style-type: none"> вік — 50 років і старше; двобічний біль у плечах; високий (ненормальний) рівень ШОЕ, СРБ. <p>Чутливість критеріїв (при рахунку ≥ 4) 68%, специфічність 78%. За поєднанні клінічних та ультразвукових критеріїв (при рахунку ≥ 5) чутливість 66%, специфічність 81%.</p>	

Оцінка запальної активності. Запальна активність РПМ розраховується за формулою:

$$\text{РПМ-РА} = \text{ВАШ лік} + \text{ВАШ хв} + \text{СРБ} + \text{РСк} \times 0,1 + \text{ПВК},$$

де РПМ-РА — рахунок активності РПМ; ВАШ лік — загальна оцінка здоров'я лікарем за шкалою від 0 до 10; ВАШхв — оцінка болю пацієнтом за шкалою від 0 до 10; СРБ — рівень СРБ, мг/дл; РСк — ранкова скутість, хвилини $\times 0,1$; ПВК — підйом верхніх кінцівок (шкала 0-3): 0 — вище рівня плечей, 1 — до рівня плечей, 2 — нижче рівня плечей, 3 — немає.

Сума менше семи розцінюється як низька активність хвороби, 7-17 — помірна, більше 17 — висока. Дозволяє здійснювати моніторинг за станом пацієнта.

Приклад формулювання клінічного діагнозу

Ревматична поліміалгія, а/ф., активність I ст. з ураженням м'язів верхнього плечового та стегнового пояса, ПФС 1 ст.

Ревматична поліміалгія, а/ф., акт II ст. з ураженням плечових суглобів, ПФС I ст., м'язів плечового та стегнового пояса, ПФС II ст.

Лікування

Рекомендації з лікування пацієнтів із РПМ (ACR / EULAR2015).

Препаратами першої лінії є глюкокортикоїди (ГК). Звичайна стартова доза становить 12,5-25 мг преднізолону (або еквівалентна). Рекомендується

використовувати одноразовий, а не роздільний прийом щоденних доз ГК для лікування за РПМ. Розділяти дозу препарату на кілька прийомів слід у разі вираженого інтенсивного больового синдрому в нічний час доби. Більш висока стартова доза ГК у межах цього діапазону може розглядатися в пацієнтів із високим ризиком рецидиву і низьким ризиком побічних ефектів, водночас у пацієнтів із супутніми захворюваннями (наприклад, цукровий діабет, остеопороз, глаукома та ін.) та іншими факторами ризику для ГК-асоційованих побічних ефектів може бути кращим призначення ГК у більш низьких дозах. НПЗП можливо призначати лише пацієнтам із помірними проявами РПМ і за наявності супутньої патології, наприклад, ОА. Початкова доза, як правило, призначається протягом 2-4 тиж. на тлі моніторингу стану пацієнта, активності захворювання, лабораторних маркерів і негативних подій. На цей час не існує стандарту призначення і скасування ГК. Проте після досягнення ефекту рекомендується зниження дози преднізолону по 2-5 мг кожні 2-4 тиж. до 10 мг/добу. Ця доза зберігається протягом одного місяця, далі препарат відмінюється в повільному темпі на 1 мг кожні 4 тиж. (або на 1,25 мг, використовуючи, наприклад, схему 10/7,5 мг через день і т. д.) протягом того часу, поки зберігається ремісія. У процесі лікування слід ретельно контролювати ефективність терапії (кожні 1-2 міс.), підбирати дозу ГК залежно від активності захворювання. Більшість пацієнтів отримують лікування протягом 1-2 років. У разі рецидиву рекомендується підвищити дозу перорального преднізолону до рівня, що передувало рецидиву, і в подальшому знижувати її поступово (протягом 4-8 тиж.) до дози, під час прийому якої стався рецидив. В окремих випадках хворим із високим ризиком коморбідності призначається внутрішньом'язово метилпреднізолон (депо-форма) у дозі 120 мг кожні 3 тиж. до 9-го тижня. На 12-му тижні — 100 мг, із наступними 3-місячними інтервалами. Далі дозу знижують на 20 мг кожні 12 тиж. до 48-го тижня. Після цього дозу знижують на 20 мг кожні 16 тиж. до повного припинення. У разі виникнення рецидиву захворювання при сходженні з дози парентерального депо-метилпреднізолону рекомендується перехід на пероральний прийом ГК із перерахунком дози (підвищення дози до рівня раніше ефективної, тобто до рецидивної). Рекомендовано додатково до терапії ГК призначення кальцію і вітаміну D.

У пацієнтів із високим ризиком рецидиву та/або при тривалій терапії, а також у випадках наявних факторів ризику, супутніх захворювань та/або прийому супутніх препаратів, коли висока ймовірність появи ускладнень ГК-терапії або побічних ефектів ГК, можливе призначення метотрексату на додаток до ГК. Рекомендована доза 7,5-10 мг/тиж.

Блокатори ФНО- α , зокрема інфліксимаб, не рекомендовані пацієнтам із РПМ. Останні роботи свідчать про ефективність тоцилізумабу при РПМ і ГКА, причому ефект досягається як у монотерапії, так і в поєднанні з малими (не більше 10 мг) дозами преднізолону. З урахуванням патогенетичної значущості інтерлейкіну-6 блокада його рецепторів є виправданою. Доза тоцилізумабу становить 8 мг/кг маси тіла. Препарат вводиться 1 раз на місяць до досягнення ремісії.

Рекомендовано створення індивідуальної програми вправ для пацієнтів із РПМ, спрямованих на підтримку м'язової маси і функції, а також зниження ризику падінь. Зазвичай пацієнтам із РПМ обмеження активності не потрібно. Фізіотерапевтичні процедури рекомендовані тим пацієнтам, хто важко досягає доброї рухливості, незважаючи на адекватну медикаментозну терапію.

Критерії ефективності терапії. Ефективність терапії оцінюється за допомогою оцінки запальної активності. Зниження активності менше семи розцінюється як низька активність захворювання.

Прогноз. У цілому прогноз сприятливий. Рецидив захворювання в більшості випадків спостерігається в разі занадто швидкого зниження дози ГК.

Література

1. Головач И.Ю. Основные принципы новых диагностических критериев (2012) и рекомендаций ACR/EULAR2015 по менеджменту и лечению ревматической полимиалгии / И.Ю. Головач // Український ревматологічний журнал. — 2016. — № 64 (2). — С. 3-7.
2. Ревматическая полимиалгия / А.М. Сатыбалдыев, Н.В. Демидова, Н.М. Савушкина, А.В. Гордеев // Научно-практическая ревматология. — 2018. — № 56 (2). — С. 215-227.
3. Arai T, Tanaka R, Kaburaki T. Ocular Inflammation Associated with Polymyalgia Rheumatica without Concomitant Giant-Cell Arteritis: A Report of Three Cases. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018. 26 (5):779-782.
4. Belkhir R, Burel SL, Dunogeant L, Marabelle A, Hollebecque A, Besse B, et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Ann Rheum Dis.* 2017 Oct. 76 (10):1747-1750.
5. Blockmans D. PET in vasculitis. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Jun. 1228:64-70. [Medline].
6. Buttgereit F, Dejaco C, Matteson EL, Dasgupta B. Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis: A Systematic Review. *JAMA.* 2016 Jun 14. 315 (22):2442-58.
7. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in the evaluation of disease activity and severity in polymyalgia rheumatica: a prospective follow-up study. *Semin Arthritis Rheum* 2000 Aug. 30(1):17-24.
8. Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G, Gerli R, Klersy C, Salvarani C, et al. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2004 Oct 5. 141(7):493-500.
9. Caylor TL, Perkins A. Recognition and management of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Am Fam Physician.* 2013 Nov 15. 88(10):676-84. [Medline].
10. Dasgupta B, Cimmino MA, Maradit-Kremers H, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C, et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2012 Apr. 71(4):484-92.

11. De Silva M, Hazleman BL. Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica: a double-blind study. *Ann Rheum Dis.* 1986 Feb. 45(2):136-8. [Medline]. [Full Text].
12. Dejaco C, Duftner C, Buttgereit F, Matteson EL, Dasgupta B. The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: revisiting the concept of the disease. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Apr 1. 56 (4):506-515.
13. Dejaco C, Duftner C, Cimmino MA, et al. Definition of remission and relapse in polymyalgia rheumatica: data from a literature search compared with a Delphi-based expert consensus. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar. 70(3):447-53.
14. Dejaco C, Singh YP, Perel P, et al. 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2015 Oct. 74 (10):1799-807.
15. Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Cornec D, Renaudineau Y, Marhadour T, Jousse-Joulin S, et al. Efficacy of first-line tocilizumab therapy in early polymyalgia rheumatica: a prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 2016 Aug. 75 (8):1506-10.
16. Ferraccioli G, Salaffi F, De Vita S, Casatta L, Bartoli E. Methotrexate in polymyalgia rheumatica: preliminary results of an open, randomized study. *J Rheumatol.* 1996 Apr. 23(4):624-8. [Medline].
17. Gabriel SE, Sunku J, Salvarani C, O'Fallon WM, Hunder GG. Adverse outcomes of antiinflammatory therapy among patients with polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 1997 Oct. 40(10):1873-8.
18. Galbo H, Kall L. Circadian variations in clinical symptoms and concentrations of inflammatory cytokines, melatonin, and cortisol in polymyalgia rheumatica before and during prednisolone treatment: a controlled, observational, clinical experimental study. *Arthritis Res Ther.* 2016 Jul 26. 18 (1):174.
19. Ghosh P, Borg FA, Dasgupta B. Current understanding and management of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010 Nov. 6(6):913-28.
20. Giollo A, Rossini M, Bettili F, Ghellere F, Fracassi E, Idolazzi L, et al. Permanent Discontinuation of Glucocorticoids in Polymyalgia Rheumatica is Uncommon but May Be Enhanced by Amino Bisphosphonates. *J Rheumatol.* 2018 Nov 1.
21. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Miranda-Filloo JA, Martin J. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: pathophysiology and management. *Drugs Aging.* 2006. 23(8):627-49. [Medline].
22. González-Gay MA, García-Porrúa C, Vázquez-Caruncho M, Dababneh A, Hajeer A, Ollier WE. The spectrum of polymyalgia rheumatica in northwestern Spain: incidence and analysis of variables associated with relapse in a 10 year study. *J Rheumatol.* 1999 Jun. 26(6):1326-32.
23. González-Gay MA, Matteson EL, Castañeda S. Polymyalgia rheumatica. *Lancet.* 2017 Oct 7. 390 (10103):1700-1712.
24. González-Gay MA, Pina T, Prieto-Peña D, Calderon-Goercke M, Blanco R, Castañeda S. Drug therapies for polymyalgia rheumatica: a pharmacotherapeutic update. *Expert Opin Pharmacother.* 2018 Aug. 19 (11):1235-1244.
25. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ, Miranda-Filloo JA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J, et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 2009 Oct 15. 61(10):1454-61.
26. Healey LA. Long-term follow-up of polymyalgia rheumatica: evidence for synovitis. *Semin Arthritis Rheum* 1984 May. 13(4):322-8.
27. Hernández-Rodríguez J, Cid MC, López-Soto A, Espigol-Frigolé G, Bosch X. Treatment of polymyalgia rheumatica: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2009 Nov 9. 169(20):1839-50.
28. Kermani TA, Warrington KJ. Lower extremity vasculitis in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011 Jan. 23(1):38-42.
29. Lally L, Forbess L, Hatzis C, Spiera R. A Prospective Open Label Phase IIa Trial of Tocilizumab In the Treatment of Polymyalgia Rheumatica. *Arthritis Rheumatol.* 2016 May 9. 6 (1):95-103.
30. Leeb BF, Bird HA, Neshet G, et al. EULAR response criteria for polymyalgia rheumatica: results of an initiative of the European Collaborating Polymyalgia Rheumatica Group (subcommittee of ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003 Dec. 62(12):1189-94.

31. Macchioni P, Boiardi L, Catanoso M, Pazzola G, Salvarani C. Performance of the new 2012 EULAR/ACR classification criteria for polymyalgia rheumatica: comparison with the previous criteria in a single-centre study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec 2.
32. Martinez-Taboada VM, Alvarez L, RuizSoto M, Marin-Vidalled MJ, Lopez-Hoyos M. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: role of cytokines in the pathogenesis and implications for treatment. *Cytokine*. 2008 Nov. 44(2):207-20.
33. Matteson EL, Maradit-Kremers H, Cimmino MA, Schmidt WA, Schirmer M, Salvarani C, et al. Patient-reported Outcomes in Polymyalgia Rheumatica. *J Rheumatol*. 2012 Apr. 39(4):795-803.
34. McCarthy EM, MacMullan PA, Al-Mudhaffer S, Madigan A, Donnelly S, McCarthy CJ, et al. Plasma fibrinogen is an accurate marker of disease activity in patients with polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Mar. 52 (3):465-71.
35. Nakamagoe K, Moriyama T, Maruyama H, Yokosawa M, Hara T, Tanaka S, et al. Polymyalgia rheumatica in a melanoma patient due to nivolumab treatment. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017 Jul. 143 (7):1357-1358.
36. Ochi J, Nozaki T, Okada M, Suyama Y, Kishimoto M, Akaike G, et al. MRI findings of the shoulder and hip joint in patients with polymyalgia rheumatica. *Mod Rheumatol*. 2015 Sep. 25 (5):761-7.
37. Partington RJ, Muller S, Helliwell T, Mallen CD, Abdul Sultan A. Incidence, prevalence and treatment burden of polymyalgia rheumatica in the UK over two decades: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Dec. 77 (12):1750-1756.
38. Quartuccio L, Gregoraci G, Isola M, De Vita S. Retrospective analysis of the usefulness of a protocol with high-dose methotrexate in polymyalgia rheumatica: Results of a single-center cohort of 100 patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2018 Sep. 18 (9):1410-1414. [Medline].
39. Raheel S, Shbeeb I, Crowson CS, Matteson EL. Epidemiology of Polymyalgia Rheumatica 2000-2014 and Examination of Incidence and Survival Trends Over 45 Years: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Aug. 69 (8):1282-1285.
40. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med*. 2002 Jul 25. 347(4):261-71. [Medline].
41. Salvarani C, Cantini F, Macchioni P, Olivieri I, Niccoli L, Padula A, et al. Distal musculoskeletal manifestations in polymyalgia rheumatica: a prospective followup study. *Arthritis Rheum* 1998 Jul. 41(7):1221-6.
42. Salvarani C, Macchioni P, Manzini C, et al. Infliximab plus prednisone or placebo plus prednisone for the initial treatment of polymyalgia rheumatica: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007 May 1. 146(9):631-9.
43. Slart RHJA, Writing group, Reviewer group, Members of EANM Cardiovascular, Members of EANM Infection & Inflammation, Members of Committees, et al. FDG-PET/CT(A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: joint procedural recommendation of the EANM, SNMMI, and the PET Interest Group (PIG), and endorsed by the ASNC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Jul. 45 (7):1250-1269.
44. van der Geest KS, Abdulhad WH, Rutgers A, Horst G, Bijzet J, Arends S, et al. Serum markers associated with disease activity in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Aug. 54 (8):1397-402.
45. van der Veen MJ, Dinant HJ, van Booma-Frankfort C, van Albada-Kuipers GA, Bijlsma JW. Can methotrexate be used as a steroid sparing agent in the treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis? *Ann Rheum Dis*. 1996 Apr. 55(4):218-23.
46. Wakura D, Kotani T, Takeuchi T, Komori T, Yoshida S, Makino S, et al. Differentiation between Polymyalgia Rheumatica (PMR) and Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis Using 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography: Is Entenitis a New Pathological Lesion in PMR? *PLoS One*. 2016. 11 (7): e0158509.
47. Wilke WS. The role of imaging in polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis. *Skeletal Radiol*. 2008 Sep. 37(9):779-83. [Medline].
48. Yates M, Graham K, Watts RA, MacGregor AJ. The prevalence of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in a UK primary care population. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Jul 15. 17:285.

Розділ 9. ФІБРОМІАЛГІЯ

- M79.7 Фіброміалгія
 - Фіброміозит
 - Фіброзит
 - Міофіброзит

Вступ

Сучасна концепція реформування медицини в Україні потребує від первинної ланки лікарів глибоких знань, особливо стосовно тієї патології, на яку іноді не звертають уваги або яка протікає під маскою інших захворювань. Одним із таких захворювань є фіброміалгія. Стосовно визначення слід зазначити, що фіброміалгія — це поширене позасуглобове захворювання з невідомою етіологією, для якого характерними є генералізований больовий синдром (іноді важкий), поширена болючість м'язів, місць прикріплення сухожиль до кісток, суміжних м'якотканинних структур, а також скутість у м'язах. Діагноз встановлюють шляхом аналізу клінічних проявів. Тривалий час вважалося, що цей стан є проявом фіброзиту. Водночас існувала думка, що фіброзит є проявом «психічного напруження» або «психогенного ревматизму», тому спочатку не могли визначити, які спеціалісти повинні лікувати це захворювання.

У 1977-1978 рр. Smythe H.A. та Moldofsky H. ввели термін і описали сучасну концепцію фіброміалгії, яка передбачає специфічний симптом локальної підвищеної чутливості в низці больових точок. Також автори описали часті порушення сну у хворих. Тривалий час діагностичні критерії фіброміалгії використовували за рекомендацією Американської колегії ревматологів (ACR).

На цей час вважається, що порушення з боку центральної нервової системи є ключовим фактором у розвитку фіброміалгії. Захворювання характеризується складними розладами з наявністю поширених скелетно-м'язових болів, ранкової скутості, а також втоми, депресії та порушення сну. На тілі визначаються больові точки.

З урахуванням напрямків медичної реформи, яка відбувається в Україні, фіброміалгія потрапляє в поле зору, по-перше, лікарів загальної практики, а також вузьких спеціалістів — неврологів та ревматологів. Статистика свідчить, що на фіброміалгію страждає близько 4% населення. Водночас реальну картину розповсюдженості хвороби це не відображає, оскільки в Україні фіброміалгію діагностують рідко. Аналізуючи таку ситуацію, можна припустити, що низька настороженість лікарів та пошук інших причин погіршеного самопочуття пов'язана з недостатньою інформованістю щодо проявів цієї хвороби: біль у певних групах м'язів може бути ознакою іншої патології, тому діагноз фіброміалгії не завжди виставляється одразу.

Етіологія та патогенез

За аналізом літературних даних, явних причинних факторів виникнення фіброміалгії не встановлено. Вважається, що окремі віруси чи психоемоційний стрес можуть бути тригерами в розвитку загальних розладів організму, однак переконливих даних щодо зв'язку їх із виникненням фіброміалгії немає.

Наразі повідомляється про те, що певні екзогенні та ендогенні фактори можуть підвищувати сприйнятливість до фіброміалгії. До них належать:

- жіноча стать (співвідношення із чоловіками від 7:1 до 9:1, частота зростає в менопаузу);
- соціальний статус;
- психоемоційний статус.

Серед можливих причин виникнення повідомляється про аномальну гіперчутливість мозку, алергію на хімічні та лікарські речовини, гормональний дисбаланс, харчову непереносимість, порушення травлення, дефіцит дофаміну та норадреналіну, судинні патології, нестачу соматотропіну, захворювання сполучної тканини (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит та ін.).

Існує думка, що фіброміалгія є проявом хронічного болю, як аномальна реакція організму на стрес. У здорових людей і пацієнтів із фіброміалгією було виявлено різні реакції в зонах мозку на відчуття болю. Також для фіброміалгії характерним є зниження активності опіоїдних рецепторів у тих ділянках мозку, що відповідають за настрої та емоційний аспект болю. Цим можна пояснити часті депресії та низьку чутливість до окремих знеболюючих у цієї категорії хворих.

Серед головних причин розвитку фіброміалгії виділяють:

- Зміни нейроендокринного статусу. Ця патологія є результатом впливу стресу та болю з наступними гормональними та біохімічними змінами в мозку, без його органічних уражень.

- Зменшення рівня серотоніну. Низькі рівні серотоніну відзначаються в пацієнтів із фіброміалгією. Серотонін є хімічним месенджером нервової системи в мозку, кишечнику та інших ділянках тіла. Він створює відчуття задоволеності, регулює рівні болю та сприяє глибокому сну.
- Порушення в гормональній гіпоталамо-гіпофізарно-наднирково-залозній системі, яка контролює сон, реакції на стрес і депресію. Зниження рівнів гормонів стресу призводить до порушень за різних видів навантажень. Деякі чинники можуть викликати стресову реакцію людини і сприяти розвитку фіброміалгії. Водночас важливим може бути зниження рівнів інсуліноподібного фактора росту (ІФР-1). У багатьох пацієнтів із фіброміалгією відзначені низькі рівні інсуліноподібного чинника росту. Зниження рівнів гормону росту може призвести до м'язової слабкості, порушення мислення, неадекватної реакції до холоду. Вважається, що рівень гормону росту в крові може бути маркером захворювання.
- Порушення сприйняття болю. Хворі на фіброміалгію сприймають біль інакше, ніж здорові люди. Пацієнти з фіброміалгією бувають вразливими до екзогенної стимуляції й занадто турбуються про больові відчуття, що пов'язано з узагальненою надто великою настроженістю. Ці пацієнти також більш чутливі до звуків і світла.
- Зміни імунного статусу. Особлива роль при цьому належить аутоімунним захворюванням, при яких імунна система помилково атакує власні здорові органи та тканини організму, створюючи запалення і ушкодження.
- Інші гормональні зміни (наприклад, захворювання щитоподібної залози).
- Стреси.
- Фізичні травми.
- Інфекції (хвороба Лайма, вірус Епштейна – Барр).
- Застосування лікарських засобів.

Соціальні та психологічні фактори можуть робити людей більш сприйнятливими до фіброміалгії та призводять до хронізації процесу.

Інші ланки патогенезу

У формуванні хронічного болю при фіброміалгії задіяний також феномен центральної сенситизації, який полягає в тому, що після периферичної ноцицептивної стимуляції протягом тривалого часу залишається збудження в центральних сенсорних нейронах задніх рогів. Це утримує біль за відсутності патологічних змін як зі сторони периферичної патології,

так і в ЦНС. Враховуючи це, до пацієнтів ставляться як до симулянтів або хворих на істерію із психосоматичними та соматоформними розладами. Саме нейродинамічні порушення в ЦНС призводять до порушень низхідного інгібіторного контролю болю під впливом екзогенних стресових чинників (фізичних і психічних) у генетично схильних осіб.

Встановлено, що зниження больового порогу при фіброміалгії асоційоване з порушенням серотонінергічної та норадренергічної активності у вигляді зниження рівнів L-триптофану, серотоніну в плазмі крові та 5-гідроксиіндолу ацетату в лікворі. Водночас психофармакологічна терапія, спрямована на підвищення рівнів норадреналіну та серотоніну, показала достатню ефективність при лікуванні фіброміалгії.

Таким чином, підвищення больової чутливості та порушення процесів сприйняття болю є ключовими патогенетичними факторами фіброміалгії, що було підтверджено і за допомогою функціональної магнітно-резонансної томографії та емісійної комп'ютерної томографії.

Клінічна картина

Найперше пацієнти скаржаться на хронічний розлитий біль, який поширюється по всьому тілу вище і нижче талії, у м'язах та кістках, за відсутності жодної патології скелетно-м'язового апарату. Крім того, хворих турбують оніміння, парестезії або поколювання верхніх та нижніх кінцівок.

Іншим характерним для фіброміалгії симптомом є підвищена стомлюваність у будь-який час доби, однак особливо виражена під час пробудження. Відзначається, що і фізична активність, і тривалий відпочинок можуть посилити біль і втому.

Відчуття ранкової скутості в тілі, втомі після тривалого сну, порушення сну є частими проявами фіброміалгії. Поширеність психічних розладів при фіброміалгії сягає 30-60%. Серед них виділяють тривожно-депресивні розлади різної інтенсивності та когнітивні порушення.

Діагностика

Фізикальні методи дослідження

При фізикальному обстеженні хворих виявляють підвищену чутливість або болючість у певних визначених точках на тілі. Дослідження больових точок потребує певного досвіду від лікаря, враховуючи як локалізацію точок, так і силу пальпації їх.

Основними *діагностичними критеріями фіброміалгії* є критерії американського коледжу ревматологів (ACR), де визначено 9 пар специфічних

больових (чутливих) точок. Виявлення не менше 11 із 18 больових точок свідчить на користь фіброміалгії. Згідно з рекомендаціями дослідник повинен тиснути в цих точках із силою 4 кг/см², до побіління нігтьового ложа. Пальпація здійснюється рівномірним натисканням не лише на парні 18 точок, а й інших ділянок для порівняння больової чутливості. За фіброміалгії відзначається підвищення чутливості лише у визначених больових точках. Дане обстеження є складовою частиною вивчення функціонального стану скелетно-м'язової системи, особливо за наявності дифузного болю. Пальпаторне фізикальне дослідження дозволяє виявити ділянки з підвищеною чутливістю та виключити міозит.

Водночас при пальпації відповідних точок характер болю також може носити спонтанний характер. Серед інших особливостей є відповідність кількості больових точок та тяжкості захворювання, а також високий рівень переживань цього болю. Ці прояви призводять до значного зниження якості життя пацієнтів.

Ретельний аналіз особистого та сімейного анамнезу повинен включати в себе оцінку психічного портрету та історію характерних факторів. На користь фіброміалгії свідчить наявність таких чинників:

- м'язова слабкість;
- висип;
- фізичні травми;
- інфекційні захворювання;
- значні коливання ваги (більше 10%);
- сексуальні або фізичні розлади;
- зловживання психоактивними речовинами або алкоголем.
- зниження настрою;
- погана концентрація уваги;
- складнощі в прийнятті рішень;
- безсоння або надмірна сонливість;
- знижений життєвий тонус;
- занепокоєння або відчуття страху;
- суїцидальні думки.

Зазначені критерії забезпечують точність у диференційній діагностиці фіброміалгії та подібних захворювань у більшій кількості випадків.

Додатково для скринінг-діагностики фіброміалгії використовується **опитувальник *FIRST (Fibromyalgia Rapid Screening Tool)***. Він стислий і простий у заповненні, має високу чутливість (до 90,5%) та специфічність (до 85,7%). Опитувальник містить 6 питань, позитивна відповідь на які дає по 1 балу. Оцінка в 5 та більше балів свідчить на користь фіброміалгії.

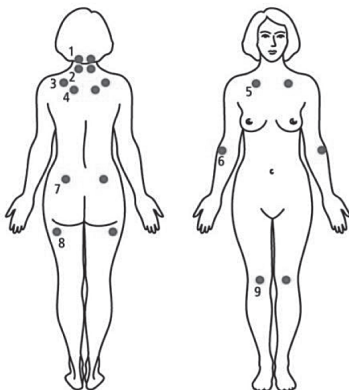
FIRST також виявився корисним для виявлення супутньої фіброміалгії в пацієнтів із запальними ревматичними розладами.

1. Біль у всьому тілі.
2. Відчуття постійної втоми.
3. Характеристика болю — тривалий, має пекучий характер або подібний до судом чи ураження струмом.
4. Біль супроводжується деякими аномальними відчуттями — поколюванням, онімінням та ін.
5. Біль супроводжується функціональними розладами шлунково-кишкового тракту, сечовипусканням, головним болем, непереборним бажанням рухати ногами при засинанні.
6. Біль сильно впливає на моє життя, порушує сон та концентрацію уваги, мені здається, що я загальмований.

Згідно з останніми *рекомендаціями ACR (2016)*, діагноз фіброміалгії ставиться у випадку відповідності до таких критеріїв:

1. Індекс поширеності болю (widespread pain index, WPI) ≥ 7 та індекс вираженості симптомів (symptom severity scale, SSS) ≥ 5 або WPI 3-6 і SSS ≥ 9 .
2. Генералізований біль (у ≥ 4 ділянок тіла — обидві сторони тіла, вище і нижче попереку, ділянка уздовж хребта, без урахування живота, грудної клітки та нижньої щелепи).
3. Тривалість болючості більше 3 міс.

Індекс поширеності болю. Визначити кількість ділянок, у яких пацієнт відзначав біль протягом минулого тижня (кількість больових точок). Оцінка (бали) від 0 до 19.



- 1 – місце кріплення підпотиличних м'язів
- 2 – простір поміж поперечними відростками C5–C7
- 3 – середина верхнього краю трапецієвидного м'язу
- 4 – місце кріплення надостьового м'язу в ділянці медіального краю лопатки
- 5 – кістково-хрящове з'єднання другого ребра
- 6 – 2 см дистальніше від бічного надвиростка плечової кістки
- 7 – верхній зовнішній квадрант сідниці
- 8 – задня поверхня великого вертлюга
- 9 – медіальний надвиросток стегнової кістки

Рис. 8. Розташування чутливих точок

Індекс вираженості симптомів

А. Оцінка вираженості симптомів:

- втома;
- порушення сну;
- когнітивні симптоми.

Для кожного з вищевказаних симптомів потрібно відмітити ступінь вираженості протягом останнього тижня за наступною шкалою (0-3 бали для кожного симптому, загальний результат 0-9 балів):

- 0 — відсутні;
- 1 — ледве помітні чи легкої вираженості;
- 2 — часто проявляються та/або мають помірну вираженість;
- 3 — важкого ступеня, значно виражені, постійні, порушують життєдіяльність.

Б. Оцінка загальносоматичних симптомів:

- головний біль;
- больові відчуття або спазмування в нижній частині живота;
- депресивні розлади.

Відмітити наявність вищевказаних симптомів у хворого протягом останніх 6 міс. (1 бал для кожного симптому, загалом 0-3 бали).

Інтерпретація: індекс вираженості симптомів є сумою балів обох вищевказаних категорій. Сумарна оцінка перебуває в межах від 0 до 12.

Диференційна діагностика

1. Синдром хронічної втоми. Відзначають подібність основних симптомів між фіброміалгією і синдромом хронічної втоми (СХВ). Як і при фіброміалгії, причини виникнення СХВ невідомі. Ключові відмінності:

- наявність больових точок є основним симптомом при фіброміалгії; хоча в пацієнтів із СХВ мають місце схожі точки при натисканні, проте інтенсивність болю в них менша;
- основним симптомом СХВ є втома, виникнення якої не пов'язано з фізичними навантаженнями, водночас вона не перестає турбувати навіть після сну чи відпочинку; за СХВ також відзначається субфебрилітет, лімфаденопатія, мігруючий біль у суглобах чи біль у горлі.

Незважаючи на спільні клініко-діагностичні аспекти, ці два захворювання є окремими нозологічними одиницями та потребують ретельної діагностики.

2. Міофасціальний больовий синдром (МФС) можна легко сплутати з фіброміалгією. Головна відмінність від фіброміалгії полягає в наявності больових тригерних точок у напружених м'язах, які реагують

змиканням у відповідь на їх пальпацію та мають вигляд малих грудочок до 5 мм у діаметрі.

3. Депресія. У 50-70% пацієнтів із фіброміалгією виявлено різної інтенсивності психоемоційні розлади, із них від 18 до 36% схильні до сильної депресії. Пригнічені емоції та настрої є звичайною реакцією на біль і втому, спричинені цим синдромом, однак вони не вважаються розладом або депресією. Симптоми депресії важкого ступеня є наступними:
 - тривале щоденне пригнічення настрою;
 - неможливість концентрації уваги або приймання рішення;
 - порушення сну;
 - зниження життєвого тону;
 - занепокоєння або відчуття страху;
 - значні коливання ваги (більше 10%);
 - суїцидальні думки.

Наявність цих симптомів за відсутності жодного з фізичних симптомів фіброміалгії повинно схилити до підтвердження депресії.

4. Хронічні головні болі і мігрень. Хронічні головні болі та мігрень часто турбують і пацієнтів із фіброміалгією, враховуючи спільні патогенетичні механізми, а саме дефект в серотоніновій та адреналіновій регуляторних системах ЦНС. Також у пацієнтів із фіброміалгією та мігренню відзначаються низькі рівні магнію. Водночас під час нападу мігрені спостерігається підвищена чутливість до світлових та звукових подразників, нудота, погіршення зору (аура), труднощі вимови, поява одностороннього сильного болю.
5. Хвороба Лайма — інфекційне захворювання з трансмісивним шляхом передачі. Основним критерієм діагностики хвороби Лайма є імунологічне визначення протибореліозних антитіл IgM та IgG за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) та реакції непрямой імунофлуоресценції (РНІФ). У разі пізньої діагностики хвороба Лайма може мати клінічну подібність до фіброміалгії.
6. Наркотична та алкогольна залежність часто супроводжується появою тривалої втоми. Тому важливо ретельно збирати соціальний анамнез.
7. Ревматична поліміалгія також супроводжується болем і м'язовим дискомфортом, однак больові точки, як правило, розташовуються в тазостегновому і плечовому суглобах. Ранкова скутість є загальним симптомом, деякі пацієнти можуть відзначати лихоманку, втрату ваги і втому, хворіють жінки похилого віку. Лікування передбачає невеликі дози стероїдних препаратів.

Лікування

Керівні принципи Європейської ліги проти ревматизму (EULAR) 2016 року рекомендують, щоб стартова терапія фіброміалгії включала навчання пацієнтів і фокусувалася на нефармакологічних методах лікування. Пацієнти повинні отримувати лікування, адаптоване до їх конкретних потреб — психологічні методи лікування при розладах настрою, фармакотерапія при сильних болях чи порушеннях сну і/або мультимодальна програма фізичної реабілітації в разі важкої інвалідності. EULAR зазначив, що більшість методів лікування мають відносну ефективність.

Основна мета лікування полягає в поліпшенні якості сну та зниженні больового порогу.

1. Протисудомні засоби. Прегабалін є медичним антиепілептиком. Протисудомні препарати впливають на хімічний склад гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), яка захищає нервові клітини від надмірного вигорання. Встановлено, що прегабалін може поліпшити якість сну, зняти симптоми втоми і болю. Найбільш поширені його побічні ефекти полягають у легкому запамороченні та сонливості. Крім того, прегабалін погіршує моторну функцію шлунка та спричиняє проблеми з концентрацією і увагою.

Інший антиконвульсант — габапентин, аналогічно прегабаліну, здатен зменшувати больові відчуття та втомленість, покращує сон. Проте повідомляється про такі побічні ефекти, як запаморочення, сонливість і набряки.

2. Антидепресанти. До основних антидепресантів, які використовуються в лікуванні фіброміалгії, належать селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Із метою поліпшення сну і полегшення болю вони призначаються в мінімальних терапевтичних дозах. Серед препаратів перевагу мають флуоксетин, сертралін, пароксетин, флувоксамін. Загальні побічні ефекти включають диспептичні розлади та сексуальну дисфункцію.

3. Трициклічні антидепресанти були одними з перших засобів, які призначалися для лікування фіброміалгії. Трицикліки викликають сонливість, завдяки чому можуть поліпшити сон пацієнта. Вони також ефективні для зменшення больового синдрому і покращання настрою та якості життя. Використовуються амітриптилін, нортриптилін, дезипрамін, доксерпін, іміпрамін і амоксапін.

4. Інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (SNRIs), також відомі як подвійні інгібітори. Механізм дії пов'язаний із впливом на два хімічних посередника в головному мозку — серотонін і норадреналін. Ці препарати показали вищу ефективність у лікуванні фіброміалгії, ніж препарати СІЗЗС, зокрема і завдяки кращій переносимості.

Дулоксетин зменшує інтенсивність болю більш ніж на 30%. Інший представник цієї групи — мілнаципран може значно зменшити біль і покращити фізичну активність. Венлафаксин за своєю ефективністю і переносимістю схожий із флуоксетином. Серед побічних ефектів після прийому цих препаратів є диспепсія, сухість у роті, сонливість, підвищене потовиділення, агітація, збільшення ризику кровотечі, зниження статевої функції, зміни артеріального тиску.

5. М'язові релаксанти. Циклобензаприн сприяє розслабленню м'язових спазмів у певних місцях, не впливаючи на загальну м'язову функцію. Циклобензаприн за ефектами схожий на трициклічні антидепресанти і має подібні побічні реакції.

У ході лікування фіброміалгії застосовують немедикаментозні методи, такі як дозовані фізичні навантаження, медитація, голкотерапія, ультразвукова терапія, масаж та ін.

З-поміж немедикаментозних методів лікування при фіброміалгії зарекомендували себе, по-перше, когнітивна поведінкова терапія, по-друге — лікувальна фізкультура. При застосуванні цих методів лікування відзначається стійке зменшення вираженості симптомів фіброміалгії тривалістю від 1 року.

Залежно від ефективності виділяють:

1 — методики з високим ефектом від лікування: когнітивно-поведінкова психотерапія, дозоване фізичне навантаження, багатопрофільне лікування;

2 — методики зі середньою ефективністю від лікування: акупунктура, гіпноз, бальнеотерапія, біологічно зворотний зв'язок;

3 — малоефективні методики: масаж, мануальна терапія, електротерапія.

Фізіотерапевтичні методи лікування відіграють значну роль у комплексній терапії. Спілкування з фізіотерапевтом має психологічне значення для пацієнта, даючи йому можливість зрозуміти взаємозв'язок між його рухами, болем та думками. Якщо можливо, слід поєднувати психотерапевтичне і фізіотерапевтичне лікування, часто зі зміною способу життя.

Величезні перспективи відкриваються в сімейній медицині із залученням світлотерапії в ролі головного методу в арсеналі засобів профілактики та лікування фіброміалгії. Це дозволить вивести сімейну медицину на якісно новий рівень і усунути існуюче «пробуксовування» реформування системи охорони здоров'я, яке обумовлене відсутністю в сімейних лікарів універсальних, високоефективних, безпечних, інноваційних методів лікування та профілактики захворювань у домашніх умовах.

Універсальність терапевтичної дії світла заснована на його здатності чинити потужний регулюючий вплив на головну фізіологічну ланку життєдіяльності організму — мікроциркуляцію крові та лімфи.

Науково доведеним фактом є твердження, що практично всі патологічні процеси в організмі людини починаються з першої, неспецифічної фази — порушення мікроциркуляції крові.

Закономірно припустити, що процес лікування будь-якої патології повинен починатися з відновлення мікроциркуляції крові не тільки в зоні патології, але й у всьому організмі, щоб попередити формування нової ішемізованої, а отже, патологічної зони. Це завдання ідеально вирішує фототерапія.

На підставі багатолітніх спостережень і численних досліджень із вивчення дії світла на організм людини, проведених в останні десятиліття провідними вченими всього світу, можна сформулювати такі висновки:

1. Світло видимого й інфрачервоного діапазонів спектра нормалізує роботу регуляторних систем організму людини (імунної, ендокринної та центральної нервової), підсилює мікроциркуляцію крові та лімфи.

Цей факт дозволяє констатувати, що світло чинить терапевтичну дію на весь організм у цілому, а не на конкретну хворобу, патологію. Це дуже вагомий аргумент на користь світлотерапії.

2. Під дією світла видимого й інфрачервоного діапазонів спектра підвищується еластичність стінок кровоносних судин та еритроцитів, зростає киснево-транспортна функція крові, підвищується активність клітинних мембран, прискорюються процеси регенерації тканин, зменшується перекисне окислення ліпідів, нормалізуються реологічні показники крові, стимулюється утворення АТФ у мітохондріях, що підвищує біоенергетичний потенціал клітин.

3. Світло видимого й інфрачервоного діапазонів спектра має протизапальну, протинабрякову, загоювальну й болезаспокійливу дію, радіопротекторну й фотореактивуючу, нормалізує артеріальний тиск.

4. Світло видимого діапазону спектра сприяє профілактиці онкозахворювань.

5. Світло видимого й інфрачервоного діапазонів не має протипоказань до застосування в ролі терапевтичного чинника.

6. Лікування світлом видимого й інфрачервоного діапазонів не призводить до негативних побічних ефектів.

7. При фототерапії неущкоджуючими потоками світла видимого й інфрачервоного діапазонів практично відсутні передозування.

Застосування різних методів та програм лікування може тривати не один рік. За таких умов головна мета — допомогти пацієнтові зберегти контроль над болем та поліпшити якість життя. При правильно підібраному лікуванні в багатьох пацієнтів із фіброміалгією період ремісії спостерігається не менше 2 років.

Література

1. Національний підручник з ревматології / за ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. — Київ: МОРІОН, 2013. — 672 с.
2. Внутрішня медицина: Порадник лікарю загальної практики: навч. посібник / за ред. проф. А.С. Свінцицького. — Київ: ВСВ «Медицина», 2014. — 1272 с.
3. Ревматология: нац. руководство /под. ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 720 с.
4. Орос М.М. Фіброміалгія: деякі аспекти діагностики та особливості лікування / М.М. Орос // Український медичний часопис. — 2014. — № 3 (101).
5. Фіброміалгія — синдром генералізованої болю без триггерних зон: современные принципы диагностики и лечения / Р.Г. Есин, О.Р. Есин, Н.З. Лотфулина и др. // Практическая медицина. — 2015. — № 5 (90). — С. 83-88.
6. Straube S., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J. (2010) Pregabalin in fibromyalgia: meta-analysis of efficacy and safety from company clinical trial reports. *Rheumatology (Oxford)*, 49(4): 706-715.
7. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS) (2012). Questions and answers about fibromyalgia.

Розділ 10. АРТРОПАТІЇ ПРИ ЕНДОКРИННИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

При деяких захворюваннях залоз внутрішньої секреції відбувається порушення обміну речовин у кістках та ураження суглобів: виникають характерні суглобові синдроми, які нерідко симулюють ревматичні захворювання.

Цукровий діабет (ЦД) — найбільш поширена ендокринопатія. Захворюваність на цукровий діабет серед дітей і підлітків коливається від 0,1-0,3% з огляду на не діагностовані форми. Поширеність його в окремих країнах досягає >6%. Щорічно кількість уперше діагностованих випадків становить 6-10% відносно до загальної кількості хворих, що веде до подвоєння кількості хворих кожні 10-15 років. За віковими характеристиками група хворих на діабет розподіляється наступним чином: у середньому 5% у віці до 15 років; старше 40 років — близько 80%, а старше 65 років — 40% усього контингенту хворих.

Існує давній зв'язок між ЦД і кількома ревматичними синдромами, тяжкість якого визначає ступінь ревматичних проявів.

Залученість рук у хворих на цукровий діабет спостерігається більш ніж у 30% пацієнтів і може проявлятися у вигляді різних форм, включаючи тригерний палець, тендовагініт згиначів, контрактуру Дюпюїтрена та/або синдром обмеження рухливості суглобів. Не рідко початку цих проявів передуює посилення вираженості нефропатії, офтальмопатії та інших ускладнень ЦД.

Останнім часом активно вивчається **синдром обмеження рухливості суглобів** (limited joint mobility) за ЦД — діабетичної хондропатії (Diabetic cheiroarthropathy), також відомої як синдром «**діабетичної руки**» (diabetic hand syndrome), описаний у 1971 р G. Lung у 4 хворих із тривалим перебігом ЦД 1-го типу. Маніфестує як у пацієнтів із ЦД 1-го, так і 2-го типу, пов'язаний із тривалістю ЦД і ступенем контролю рівня цукру в крові. Патогенез синдрому вивчений недостатньо, але відзначається взаємозв'язок розвитку ревматичних розладів верхніх кінцівок із супутньою діабетичною нейропатією, впливом судинної ішемії на структуру і синтез колагену. Клінічно синдром тугорухливості проявляється безболісним обмеженням розгинання п'ястково-фалангових і проксимальних міжфалангових суглобів,

часто поєднується зі змінами шкіри кистей. Шкіра стає блискучою, воскоподібною. Іноді зміни з боку шкіри переважають. У цих випадках говорять про псевдосклеродермічне ураження при ЦД. Крім зазначених суглобів можливе ураження променево-зап'ястних, ліктьових, плечових, гомілковостопних суглобів. Нерідко є поєднання з іншими ревматичними розладами верхніх кінцівок — згинальною контрактурою кисті, контрактурою Дюпюїтрена, флексорним теносиновітом, первинним остеоартрозом (вузлики Гебердена і Бушара), синдромом зап'ястного каналу, альгодистрофією, плече-лопатковим періартритом.

Ступені прояву синдрому обмеження рухливості (критерії А.Л. Розенблюм і співавт.):

- легка: порушено розгинання проксимальних міжфалангових суглобів при нормальній рухливості п'ястково-фалангових суглобів;
- середня: при обмеженні розгинання проксимальних міжфалангових суглобів, а також, п'ястково-фалангових;
- важка: якщо визначається обмеження розгинання не тільки перерахованих суглобів, а й великих суглобів кінцівки.

Пацієнти з ЦД мають у 2 рази вищий ризик розвитку синдрому зап'ястного каналу, ніж пацієнти без діабету. І близько 6% пацієнтів із синдромом зап'ястного каналу мають діагноз ЦД. Тендиніт і теносиновіт згиначів пальців (синдром клацання пальця) виникає внаслідок теносиновіту згиначів, який стимулює проліферацію фіброзної тканини в сухожиллі, особливо коли сухожилля проходить через фіброзне кільце.

Розвиток тендовагініту де Кервена відбувається в результаті того ж механізму в ділянці променевого шилоподібного суглоба з потовщенням розгинача pollicis brevis або сухожилля згинача pollicis longus і трапляється в 17-23% хворих на ЦД. Контрактура Дюпюїтрена (пальмарне потовщення сухожиль згиначів) відзначається в 15-21% хворих на ЦД.

Характерний симптомокомплекс різних порушень у стопах при ЦД називають — «діабетична нейропатія», до якої відносяться:

- **діабетична остеоартропатія стопи** (часто з формуванням суглоба Шарко);
- нейропатичний набряк стопи;
- нейропатичні виразки;
- «ішемічна стопа» з розвитком гангрені кінцівки.

Діабетична остеоартропатія. Частіше розвивається при важких формах діабету, нерідко в молодих осіб (25-30 років), спостерігається і 0,1% хворих, які тривалий час страждають на ЦД. Є дані, що діабетична артропатія може розвинути через 5-8 років від початку захворювання, якщо

до цього не проводилося систематичного лікування ЦД. Найчастіше уражаються суглоби нижніх кінцівок, зазвичай передплесно-плеснові (60%), плесно-фалангові (30%); рідше — гомілковостопні (10% хворих), колінні. У патогенезі відіграють роль нейроваскулярні порушення. У хворих із ЦД спостерігається збільшення припливу крові (вторинне відносно нейропатії) до субхондральної кістки, що призводить до зв'язування кінцевих продуктів глікірування (підвищених при ЦД, а також медіаторів запалення) з рецепторами на хондроцитах, у такий спосіб підвищуючи активність матриксних металопротеїназ, що веде до активації запалення, підвищення остеокластичної активності і резорбції кісткової тканини. Це відбувається навіть за відсутності захворювання периферичних судин, що призводить до втоми та дезорганізації кісток.

Деструктивні зміни спочатку односторонні, у 20% випадків можуть бути двосторонніми. Клінічна картина складається з больового синдрому в ділянці уражених суглобів, деформації суглобів. Відзначається локальна припухлість суглобів, характерна невідповідність між незначним больовим синдромом та вираженими рентгенологічними змінами (ерозії, секвестрація кісток, остеоліз). Це пов'язано з супутньою нейропатією і розладами чутливості. Типова дезорганізація суглобів стопи, стопа набуває вигляду «мішка, наповненого кістками». Кісткові зміни прогресують протягом кількох місяців після появи перших симптомів. Клінічно визначається сплюснення стопи, патологічні рухи в суглобах. Прогноз погіршується в разі приєднання трофічних виразок й інфікування, із розвитком флегмон і остеомієліту.

Рентгенологічні зміни мають різні ступені вираженості: від помірного епіфізарного остеопорозу, субхондрального склерозу з крайовими остеофітами до патологічної перебудови кісткової тканини, що нагадує перелом, аж до розвитку остеолісису, секвестрації. Гістологічно виявляються ділянки резорбції кістки, розростання сполучної тканини, асептичні некрози. Найчастіше ці зміни локалізуються в плеснових кістках. Через порушення глибокої чутливості легко виникають розтягнення зв'язок, нестійкість склепіння стопи, що одночасно з лізисом фаланг призводить до деформації стопи та її укорочення. На тлі успішного лікування ЦД ці симптоми можуть регресувати.

Діабетична аміотрофія представлена міжкістковою м'язовою атрофією і слабкістю проксимальних м'язів у результаті нейропатичних змін. Деяку роль може відіграти запальна васкулопатія. Відзначається незапальна міопатія з прогресуючим ураженням м'язів тазового, плечового поясу і стегон. Клінічно проявляється болем і дизестезією. Пацієнти головним чином зі зниженою масою тіла і нестійкою ходою. Водночас рівень м'язових ензимів у сироватці крові залишається в нормі, а креатинурія підвищується.

Дифузний ідіопатичний скелетний гіперостоз (ДІСГ), також відомий як хвороба Форестьє, спостерігається у 20% людей із ЦД 2-го типу, які зазвичай страждають на ожиріння та у віці старше 50 років. У пацієнтів із проявами ригідності шиї й спини під час рентгенологічного дослідження хребта виявляють принаймні 4 зрощених хребця в результаті скостеніння передньої поздовжньої зв'язки.

Відзначається велика поширеність **остеопенії** в пацієнтів на ЦД 1-го типу порівняно з пацієнтами з ЦД 2-го типу. Повідомляється, що страждають частіше ті пацієнти, які мають більш слабкий контроль над своєю хворобою. Звертаючись до патофізіологічних аспектів розвитку остеопенії та остеопорозу у хворих на ЦД, можна говорити про багатofакторність розвитку цього стану. Основними формами порушення метаболізму кісткової тканини є: недостатнє утворення кісткової тканини, підвищене її руйнування; поєднання підвищеного руйнування зі зменшеним утворенням, одночасне, але неоднакове підвищене утворення і руйнування кісткової тканини; поєднання значно зменшеної резорбції зі зменшеним утворенням. Катаболічна направленість обміну за цього захворювання призводить до порушення білкової матриці скелета, вимиванню кальцію і розвитку остеопорозу. Однак дифузний остеопороз рідко досягає клінічно значущої вираженості, проявляючись лише в уповільненні зрощення переломів.

Так само було вивчено дані про взаємозв'язок розвитку **ревматоїдного артрити (РА)** в пацієнтів із ЦД. З усіх досліджень тільки одне показало взаємозв'язок і підвищення ризику розвитку РА, але тільки в пацієнтів із ЦД 1-го типу за наявності АЦЦП позитивних результатів, а також у пацієнтів із ЦД 1-го типу розвиток РА в більш пізньому віці був частково пов'язаний із наявністю алелі RTRN22 620W (який передбачає можливий спільний шлях для обох аутоімунних розладів).

Лікування цієї патології має проводитися спільно з ендокринологом. Добра і тривала компенсація діабету — запорука успішної терапії таких хворих. У комплексній терапії обов'язково використовують засоби, що поліпшують реологічні властивості крові — ангіопротектори, дезагреганти. Корисно поєднувати пероральний прийом із внутрішньовенними інфузіями низькомолекулярних декстранів, агапурину, тренталу. Перспективним є застосування поліненасичених жирних кислот, простагландину Е1 (вазапростан — 20-40 мг в 250 мл ізотонічного розчину в/в — 5-20 інфузій). Показане призначення гіпербаричної оксигенації. За відсутності протипоказань позитивний ефект може бути досягнутий від застосування лазеротерапії. Протизапальна терапія проводиться за звичайними схемами.

Низка досліджень продемонстрували позитивні результати ін'єкцій колагенази *Clostridium histolyticum* для лікування контрактури Дюпюїтрена.

Гіпотиреоз — стан, що характеризується зниженням рівнів тиреоїдних гормонів у сироватці. Недостатній рівень тиреоїдних гормонів в органах і тканинах веде до зниження окислювальних процесів і термогенезу, накопичення продуктів обміну, що призводить до функціональних порушень ЦНС, розвитку дистрофії тканин із формуванням своєрідного слизового набряку (мікседеми) внаслідок просочування тканин мукополісахаридами. Досить часто при цій патології розвиваються ревматологічні синдроми, зокрема артропатії та міопатії.

Спектр клінічних проявів **гіпотиреоїдної міопатії** широкий, у межах від безсимптомного підвищення м'язових ферментів, проксимальної слабкості (особливо в згиначах стегна), поліміозитоподібного синдрому, до розвитку м'язових судом і псевдогіпертрофії м'язів. При гіпотиреозі вироблення м'язової енергії знижується через зниження глікогенолізу та окисного метаболізму мітохондрій, що, ймовірно, сприяє міалгії, втомі та слабкості. Характерним є зниження м'язової сили без видимої атрофії, і навпаки, іноді спостерігається псевдогіпертрофія м'язів внаслідок просочування мукопротеїну. М'язова маса збільшується, м'язи стають щільними, тугорухливими, добре контуруються (синдром Гофмана). Найчастіше вражаються проксимальні відділи кінцівок. Першими ознаками захворювання можуть бути радикуліти та неврити. Можуть спостерігатися судоми, уповільнена релаксація. Описані випадки тяжких поліневритів із м'язовими атрофіями, парезами і паралічами верхніх і нижніх кінцівок. Відзначаються ураження черепних нервів і відповідні порушення, подовження часу скорочення і розслаблення м'язів. Характерним також є набряк підшкірної клітковини тильної сторони кистей рук і стоп (відсутність ямки під час натискання), гіперкератоз у ділянці долонь і підшов. Вираженість міопатії пропорційна тяжкості гіпотиреозу. Рентгенологічна картина неспецифічна.

Артропатія розвивається у 20-25% хворих на мікседему. Характерний невеликий ниючий біль у суглобах, рідко виникає артрит, зазвичай симетрично; частіше уражаються колінні, гомілковостопні, рідше дрібні суглоби кистей і стоп. Проявляється потовщенням періартикулярних тканин, суглобовою ригідністю, іноді появою незапального випоту в порожнині суглобів. У 1/3 хворих спостерігаються слабкість зв'язкового апарату, теносиновіт згиначів кистей, синдром зап'ястного каналу. У результаті змін суглобових кінців кісток рано з'являються ознаки вторинного остеоартрозу. Зазвичай уражаються колінні, гомілковостопні і дрібні суглоби рук.

Гіпотиреоз може проявлятися артритом, який нагадує ранній ревматоїдний артрит (РА). Пацієнти скаржаться на біль і скутість, зокрема ранкову скутість у суглобах, симптоми виникають симетрично в суглобах кистей і зап'ястків, аналогічно тим, що спостерігається при РА. На відміну від РА рентгенологічних змін суглобів не спостерігається.

На рентгенограмах виявляють навколосуглобовий остеопороз. Є повідомлення про деструктивну артропатію Шарко, хоча прогресуюча деструкція і утворення ерозій не характерні.

Лабораторні ознаки запалення зазвичай не виражені. У хворих із артропатією можливе невелике підвищення ШОЕ. У хворих із первинною мікседемою та вираженою міопатією іноді може бути підвищений рівень м'язових ферментів у сироватці крові. При дослідженні синовіальної рідини визначається невелика кількість лейкоцитів (менше $1 \times 10^9/\text{л}$) при значному збільшенні в'язкості внаслідок наявності в ній гіалуронової кислоти. Більш ніж у 1/2 хворих знаходять кристали пірофосфату кальцію або урати в синовіальній рідині, нерідко виявляють кристали сечової кислоти, які не викликають чіткої запальної реакції, що пояснюється зниженням фагоцитарної функціональної активності нейтрофільних лейкоцитів. Іноді відзначається безсимптомна гіперурикемія.

У дорослих із гіпотиреозом спостерігається зниження клітинної активності в кістках. Помірний **остеопороз** розвивається лише за тривалого і важкого перебігу.

Синдром карпального каналу може спостерігатися в 7-10% випадків гіпотиреозу, у деяких пацієнтів як початковий прояв гіпотиреозу. Так само описані випадки феномена Рейно і синдром клацання пальця при гіпотиреозі.

Слід зазначити, що в 30-80% хворих на гіпотиреоз виявляється наявність рідини в перикарді. У поєднанні з іншими проявами гіпотиреоїдного серозиту (гідроторакс, асцит), це може спричиняти труднощі в постановці діагнозу і необхідність виключати дифузні захворювання сполучної тканини. Випіт накопичується повільно, обсяг його від 10-30 до 100-150 мл. Тампонада серця розвивається дуже рідко. Під час дослідження ексудату виявляють його незапальний характер. На відміну від аутоімунних захворювань, коли явища полісерозиту виникають за високої запальної активності, лабораторні зміни під час гіпотиреоїдного полісерозиту мінімальні.

Специфічне ураження міокарда при гіпотиреозі проявляється розвитком набряку, набуханням міофібрил, тоногенною дилатацією порожнин серця, що призводить до збільшення розмірів серця на рентгенограмах і розширення меж серцевої тупості перкуторно. Ефективна замісна терапія тиреоїдними гормонами призводить до регресії зазначених симптомів.

Лікування. Основу терапії становить застосування тиреоїдних гормонів. Призначають тироксин починаючи з 25-50 мг на день. При лікуванні тиреоїдними гормонами явища міопатії й артропатії зменшуються паралельно з ознаками мікседеми. Відсутність артропатії на тлі медикаментозного еутиреозу протягом 1 року і більше підтверджує діагноз.

Гіпертиреоз (тиреотоксикоз) — це гіперметаболічний синдром, що розвивається при надлишку тиреоїдних гормонів в організмі. Підвищений рівень тиреоїдних гормонів призводить до негативного мінерального балансу з втратою кальцію, що проявляється посиленою резорбцією кістки і зниженим кишковим всмоктуванням цього мінералу. У хворих на гіпертиреоз виявляються низькі рівні метаболіту вітаміну D-1,25 (ОН) 2D, іноді гіперкальціємія й зниження рівня паратгормону в сироватці. Клінічно ці порушення призводять до розвитку дифузного остеопорозу. Можливі болі в кістках, патологічні переломи, колапс хребців, формування кіфозу.

Частим є розвиток міопатії, клінічний перебіг якої може бути схожим із поліміозитом. Міопатія проявляється слабкістю проксимальних м'язів, іноді болем у м'язах, втратою м'язової маси і ваги. Раннім симптомом є виражена м'язова втома з різним ступенем атрофії м'язів. Нерідко хворі не можуть встати без допомоги рук з положення «навпочіпки». Описано напади слабкості стегнових м'язів, аж до розвитку так званого періодичного паралічу. Ураження суглобів не характерно при тиреотоксикозі. Іноді може розвиватися гіпертрофічна остеоартропатія з потовщенням фаланг пальців і періостальними реакціями. Пальці на руках і ногах набувають форми «барабаних паличок». Пацієнти скаржаться на артралгії, може розвиватися плечолопатковий періартрит. При огляді відзначається болючість під час пальпації суглобів.

Одним із яскравих проявів тиреотоксикозу є ураження серцево-судинної системи. Безпосередній вплив надлишку тироксину на міокард призводить до формування гіперкінетичного типу гемодинаміки, гіпоксії міокарда та розвитку тиреотоксичної міокардіодистрофії. Клінічно проявляється кардіалгіями і різними порушеннями ритму у вигляді надшлуночкових тахікардій, екстрасистолій і миготливої аритмії, з формуванням недостатності кровообігу. Однак у разі не вираженого збільшення щитоподібної залози, відсутності очних симптомів, але за наявності субфебрилітету, загальної слабкості, остеоміалгій, схуднення — можна диференціювати з гострою ревматичною лихоманкою, дифузними хворобами сполучної тканини. Особливістю миготливої аритмії при тиреотоксикозі є її рефрактерність до звичайних терапевтичних доз

серцевих глікозидів і добра ефективність β -блокаторів та препаратів, що знижують концентрацію тироксину. При УЗ-дослідженні серця відсутнє формування клапанних вад.

Лікування. Основним напрямком терапії є тривале призначення тиреостатичних препаратів — 30-40 мг (на 2 прийоми) або ПТУ — 300-400 мг (на 3-4 прийоми) на початковому етапі з подальшою корекцією дози залежно від стану пацієнта. При досягненні еутиреоїдного стану більшість проявів тиреотоксикозу і навіть прояви остеопорозу зменшуються без призначення додаткової протиостеопоротичної терапії. На період до досягнення еутиреозу, а часто і на більш тривалий термін, пацієнтам з явищами ураження серцево-судинної системи рекомендовано призначення β -блокаторів (анаприлін — 120 мг/добу на 3-4 прийоми або довготривалі препарати, наприклад, конкор 5 мг/добу, атенолол — 100 мг/добу одноразово).

Гіперпаратиреоз є відносно рідкісною патологією, поширеність становить п'ять випадків на 100 000 населення. Надлишок паратиреоїдного гормону призводить до порушення кальцієво-фосфорного обміну, збільшення резорбції кістки з переважною втратою кортикальної кістки порівняно з губчастою кісткою. Характеризується зменшенням щільності кістки, утворенням кіст і підокісних ерозій. Розрізняють первинний гіперпаратиреоз (обумовлений розвитком аденоми або гіперплазії паращитоподібної залози) і вторинний (первинне порушення кальцієво-фосфорного обміну веде до гіперпродукції паратгормону). Найчастіше спостерігається в жінок у віці 20-50 років. Ураження кістково-суглобової системи при гіперпаратиреозі може проявлятися у вигляді наступних клінічних форм:

- остеопоротичної:
 - прогресуюче зниження кісткової маси;
 - порушення мікроархітекtonіки кісткової тканини;
- фіброзно-кістозного остейту;
- педжетоїдної.

У клінічній картині найбільш ранніми симптомами є біль у кістках, що посилюється під час руху. З огляду на підвищення активності колагенази відзначається слабкість зв'язкового апарату, що може призводити до дегенеративних змін суглобів. Мають місце розриви або відриви сухожиль, підвищення хребців, особливо в шийному відділі хребта, формування кіфозу з дугоподібним випинанням груднини і гіпермобільністю в поперековому відділі хребта.

Ураження кісткової системи має перебіг у вигляді генералізованої фіброзно-кістозної остеодистрофії (хвороба Реклінгаузена). Клінічними проявами служать біль у кістках, біль при пальпації, іноді деформація кісток,

патологічні переломи. Часто уражаються кістки грудної клітки і хребта з формуванням деформацій: збільшується грудний кіфоз, деформуються груднино-ключичні, груднино-реберні суглоби.

У 30% хворих на первинний гіперпаратиреоз розвивається хондрокальциноз, що може проявлятися псевдоподагричними нападами.

У більшості хворих із первинним гіперпаратиреозом розвивається міопатія у вигляді міалгій, прогресуючої м'язової слабкості. У зв'язку з ураженням проксимальних групи м'язів, переважно нижніх кінцівок, виникають труднощі при ходьбі, хворі спотикаються, падають, можуть бути труднощі при посадці до транспорту. У важких випадках розвиваються деформація скелета, качина хода, патологічні переломи кісток. Відбувається розхитування і випадання зубів, деформація кісток грудної клітки, хребта, виникають корінцеві розлади, симптоми натягування, параліч м'язів тазового пояса, нижніх кінцівок, парестезії. Явища м'язової гіпотонії спричинені зниженням нервово-м'язової збудливості через гіперкальціємію. Внаслідок різкої слабкості хворі прикуті до ліжка навіть ще до появи патологічних переломів.

У крові відзначаються гіперкальціємія, гіпофосфатемія, підвищення активності лужної фосфатази; характерна гіперкальціурія. Під час рентгенологічного дослідження в більшості випадків виявляється дифузна остеопенія з рівномірною зернистістю, «міліарним» малюнком, частіше трапляється в трубчастих кістках — у 65-70% випадків і значно рідше в кістках хребта — у 10-20%, кисти (іноді великих розмірів), підокісні ерозії середніх фаланг пальців рук, гомілкових і стегнових кісток, ключиць, але з огляду на відсутність ураження хрящової тканини, у цих пацієнтів не буде звуження міжсуглобової щілини. Трапляються кисти з множинними перемичками (за типом «мільних бульбашок»), такі утворення дуже нагадують гігантоклітинні пухлини — остеобластоми. Для диференційної діагностики використовують гістологічне дослідження, у ході якого виявляють гігантоклітинну або фіброретикулярну тканину, іноді просочену гемосидерином («бурі» пухлини). Типова локалізація ураження при гіперпаратиреозі «бурої» пухлини — у діафізах довгих трубчастих кісток, ребрах, нижній щелепі, кістках черепа. Останнім часом збільшилася кількість безсимптомних форм, коли зміни в кістках є рентгенологічною знахідкою.

Така м'язова симптоматика вимагає проведення диференційного діагнозу з дифузними захворюваннями сполучної тканини, передусім із ревматичною поліміалгією і дерматоміозитом.

Лікування. При первинному гіперпаратиреозі тільки видалення пухлини паращитоподібної залози призводить до зникнення симптомів захворювання. Будь-яке інше лікування, навіть рентгенотерапія, неефективне.

При вторинному гіперпаратиреозі, насамперед, має бути передбачено лікування основного захворювання. Хворим із гіперкальціємією і гіперфосфатемією призначають дієту з обмеженням солей кальцію і фосфору. У разі неефективності або неможливості проведення операції призначають цинакальцет, рекомендована початкова доза цинакальцету для дорослих становить 30 мг 2 рази на добу. Дозу цинакальцету слід титрувати кожні 2-4 тиж. для зниження концентрації кальцію в сироватці крові до верхньої межі норми або нижчих.

Гіпаратиреоз є розладом, при якому рівень паратиреоїдного гормону (ПТГГ) є недостатнім у кровообігу, найчастіше через імунологічну деструкцію парацитоподібних залоз або їх хірургічного видалення. Клінічні прояви гіпокальціємії спостерігаються нечасто.

Стан кісткового обміну при гіпаратиреозі характеризується уповільненням кісткового ремоделювання і порушенням мікроархітекtonіки кісткової тканини. До таких розладів відносяться, наприклад, зміни в кістках (остеосклероз, періостоз трубчастих кісток, кальцифікація реберних хрящів). Скелетні аномалії гіпаратиреозу спричинені кальцифікацією, яка може імітувати анкілозивний спондиліт із клінічними ознаками, включаючи ранкову скутість і зміни ходи і постави. Сакроілеїт зазвичай не спостерігається. Описані також спінальні зміни при гіпаратиреозі, подібні таким при дифузному ідіопатичному скелетному гіперостозі (кульшового суглоба), який характеризується скостенінням передньої поздовжньої зв'язки хребта та інших екстраспінальних зв'язок, але рідко трапляється до 50 років.

Лабораторні показники, які підтверджують діагноз гіпаратиреозу:

- гіпокальціємія;
- гіперфосфатемія;
- гіпокальціурія;
- зниження рівня паратгормону в сироватці крові;
- знижений рівень остеокальцину, кальцитріолу, при нормальному вмісті в крові 25 (ОН) D3.

При рентгенологічному обстеженні хворих на гіпаратиреоз часто виявляють підвищену щільність кісток.

Лікування. Включає дієту, багату на солі кальцію; обмеження фосфоровмісних продуктів; препарати кальцію; препарати вітаміну D. Препарати кальцію призначаються з розрахунку 1-4 г елементарного кальцію на добу. Перевага віддається карбонату або цитрату кальцію. У 1 000 мг карбонату кальцію міститься 400 мг кальцію, в 1 000 мг цитрату кальцію — 211 мг кальцію. Можна використовувати солі кальцію (500-600 мг елементарного кальцію на 1 прийом) в поєднанні з холекальциферолом (200-400 МО

в 1 таблетці). Терапія препаратами вітаміну D. Холекальциферол всередину 2000-10000 МО (0,05-0,25 мг) 1 р/добу, тривало, або ергокальциферол всередину 2000-10000 МО (0,05-0,25 мг) 1 р/добу, тривало. У разі тяжкої гіпокальціємії і порушенні всмоктування: альфакальцидол всередину 1-2 мкг 2 р/добу, тривало, або кальцитріол всередину 1-1,5 мкг 2 р/добу, тривало, або холекальциферол в/м 200000 МО (5 мг) 1 р/2 тиж., тривалий час. При виборі препарату вітаміну D треба враховувати його активність, час початку і припинення.

Гіпофізарна артропатія. Акромегалія трапляється відносно рідко. В її основі лежить підвищений синтез соматотропного гормону (СТГ), як правило, внаслідок аденоми гіпофіза. СТГ підсилює проліферацію хряща і кістки. У зв'язку з анаболічною дією соматотропного гормону в таких хворих відбувається збільшення маси м'яких тканин, зокрема суглобових капсул, синовіальних оболонок, а також хрящів і кісток; збільшується маса тіла (приблизно в 40% випадків).

У клінічній картині виділяють кілька синдромів:

- суглобовий (акромегалічна остеоартропатія);
- неврологічний (скронева геміанопсія);
- метаболічний (гіперглікемія, гіперфосфатемія).

Артропатія розповсюджена і спостерігається в 70% пацієнтів із акромегалією. При акромегалічній остеоартропатії відзначається потовщення синовіальних сумок, особливо ліктьових, препателярних і субакроміальних. Гіпертрофія фіброзної капсули суглобів веде до гіпермобільності. Потовщуються ключиці, груднина, ребра. Внаслідок збільшення передньо-заднього розміру, грудна клітка набуває бочкоподібної форми. У більшості хворих відбувається розширення кінцевих фаланг пальців за типом «барабаних паличок». На початку захворювання відзначаються гіпермобільність суглобів, зворотні випоти, остеоартрит першого п'ясткового суглоба, у подальшому відбуваються гіпертрофія кісток, деформація суглобів і зменшення рухливості в них. Уражаються як великі, так і дрібні суглоби, спостерігається проліферація навколосуглобових тканин без ознак запалення. Артропатія проявляється симптоматикою вираженого остеоартрозу. Зазвичай хворі скаржаться на періодичні болі в суглобах, що тривають тижні і місяці. Іноді біль у суглобах поєднується зі скутістю рухів із незвичайною крепітацією при рухах. Збільшення суглобових сумок, проліферація хряща, ущільнення навколосуглобових тканин може симулювати наявність випоту в суглобах. При акромегалічній артропатії ніколи не буває анкілозів, але частою є гіпермобільність. Не є рідкими явища хондрокальцинозу. Часто зустрічається синдром зап'ястного каналу.

Характерне ураження хребта за акромегалії описують як спондильоз Ердгейма. Характеризується високо розташованим шийно-грудним кіфозом із компенсаторним поперековим лордозом. Больовий синдром, як правило, не виражений, обсяг рухів збережений.

В аналізах крові відзначається високий вміст соматотропного гормону, лужної фосфатази і фосфору.

На рентгенограмах визначаються потовщення склепіння черепа, збільшення нижньої щелепи, гіперостоз лобової кістки, екзостоз і періостальні утворення кісткової тканини, що чергуються з вогнищами остеопорозу. У зв'язку з потовщенням міжсуглобового хряща приблизно в 1/3 хворих рентгенологічно виявляється збільшення міжсуглобових проміжків, особливо в проксимальних міжфалангових суглобах (у нормі ці міжсуглобові проміжки дорівнюють у чоловіків 3 мм, у жінок 2 мм). На рентгенограмах хребта розширення тіл хребців, увігнутість тіл хребців, на знімках у профіль картина безперервної смуги по передньому краю хребців.

Діагноз акромегалії неважкий, якщо є явні ознаки аденоми гіпофіза: акромегалія, зміни турецького сідла, гіпертрофія кісток черепа тощо. Захворювання слід диференціювати від деформуючого остеоартрозу, за якого не буває гіпермобільності суглобів, потовщення міжсуглобового хряща. На відміну від ревматоїдного артриту за акромегалії синовіт відзначається рідко, синовіальний випіт — незапального характеру, припухлість суглобів відбувається внаслідок потовщення періартикулярних тканин, на рентгенограмах виявляються гігантські остеофіти.

Лікування спрямоване на усунення гіперпродукції СТГ: оперативне видалення аденоми гіпофіза, рентгенотерапія, введення в гіпофіз радіоізотопів. З медикаментозних засобів використовують агоністи дофаміну (1-ДОФА, бромкриптин). Якщо вдається знизити концентрацію соматостатину, то клінічні прояви акромегалії, включаючи зміни в суглобах, кістках, піддаються зворотному розвитку.

Надиркові залози. При гіперпродукції кортикостероїдів (пухлина надиркових залоз, аденома гіпофіза) або в результаті терапевтичного застосування глюкокортикостероїдів у деяких хворих розвивається генералізований остеопороз, аваскулярні некрози голівок плечових і стегнових кісток, патологічні переломи кісток. Підвищена кількість кортизолу пригнічує утворення кісткової тканини, знижує синтез колагену, білка і гіалуронідату, зменшує всмоктування кальцію в шлунково-кишковому тракті, збільшує екскрецію кальцію з сечею. В основі остеопатії лежить початкове ураження білкової матриці кісток із вторинною демінералізацією внаслідок підвищеної катаболічної і зниженої анаболічної дії

високих концентрацій глюкокортикоїдів. Дія гормонів на кісткову тканину характеризується пригніченням кісткоутворюючої функції остеобластів з одночасним прискоренням резорбції кісткової тканини. Відзначається залежність вираженості клінічної симптоматики від дози гормонів або тривалості захворювання.

При екзогенному введенні стероїдних гормонів остеопороз розвивається в 30-50% пацієнтів. Остеопороз хребців спричиняє сильні болі в спині. Надалі відбувається сплюснення хребців, формування кіфозу, що помітно зменшує зріст хворого. При вираженому остеопорозі можуть розвиватися компресійні переломи хребців. Аваскулярний некроз зазвичай виникає після тривалого застосування кортикостероїдів, але може спостерігатися навіть після припинення прийому стероїдів. Стероїдна міопатія проявляється у вигляді болю і слабкості в м'язах, найбільш часто локалізується в ділянці тазового пояса. Зазвичай біопсія м'язів демонструє атрофію волокон типу 2, тоді як при електроміографії відзначається картина міопатії. М'язові ферменти зазвичай не підвищені.

Відзначається поліпшення стану на тлі зниження або скасування кортикостероїдів. За останніми даними, додатковий прийом кальцію, вітаміну D (D3) та бісфосфонатів має позитивний ефект.

Хвороба Аддісона. Частота цього стану не велика, але діагностика може бути ускладнена. Основна симптоматика включає: втрату ваги, міалгію, втому, біль у животі, нудоту, гіперпігментацію та гіпотензію. Скарги з боку опорно-рухової системи під час наднирковозалозної кризи можуть проявлятися у вигляді болючих згинальних контрактур у ділянці стегон і колінних суглобів, які зменшуються при внутрішньовенному введенні кристалічних стероїдів. Лікування дещо суперечливе, але, як правило, вводять стресові дози стероїдів (40-60 мг еквіваленту преднізолону внутрішньовенно в перші 24 год із подальшим зменшенням до базової дози пацієнта).

Література

1. Болезни суставов: рук-во для врачей / под ред. В.И. Мазурова. — Санкт-Петербург: СпецЛит, 2008. — 397 с.
2. Кудрявцева И.В. Ревматические маски эндокринной патологии / И.В. Кудрявцева, А.А. Долгалева // Новые медицинские технологии. Новое медицинское оборудование. — 2006. — № 10. — С. 5-8.
3. Литвицкий П.Ф. Патология эндокринной системы. Этиология и патогенез эндокринопатий: нарушения функций щитовидной и паращитовидных желез / П.Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. — 2012. — Т. 11, № 1. — С. 61-75
4. Мокрышева Н.Г. Гипопаратиреоз: этиология, клиническая картина, современные методы диагностики и лечения / Н.Г. Мокрышева, А.К. Еремкина, Е.В. Ковалева // Альманах клинической медицины. — 2016. — № 44 (4). С. 477-492.

5. Паньків В.І. Гипопаратиреоз / В.І. Паньків // Международный эндокринологический журнал. — 2013. — № 2 (50). — С. 110-114.
6. Паньків В.І. Гиперпаратиреоз: диагностика, клинические признаки и симптомы, современные подходы к лечению / В.І. Паньків // Международный эндокринологический журнал. — 2013. — № 1 (49). — С. 87-98.
7. Al-Homood, I.A. Rheumatic conditions in patients with diabetes mellitus. *Clin Rheumatol* (2013) 32: 527. <https://doi.org/10.1007/s10067-012-2144-8>.
8. Alikhani M, Alikhani Z, Boyd C, et al. Advanced glycation end products stimulate osteoblast apoptosis via the MAP kinase and cytosolic apoptotic pathways. *Bone* 2007; 40:345-353.
9. Along C, Menachem S. Flexion contractures in Addison's disease. *Confin Neurol* 1970; 32:33-37.
10. Antohe JL, Bili A, Sartorius JA, et al. Diabetes mellitus risk in rheumatoid arthritis: reduced incidence with antitumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Care Res* 2012; 64:215-221.
11. Bili A, Sartorius JA, Kirchner HL, et al. Hydroxychloroquine use and decreased risk of diabetes in rheumatoid arthritis patients. *J Clin Rheumatol* 2011; 17:115-120.
12. Boswell SB, Patel DB, White EA, Gottsegen CJ, Forrester DM, Masih S, et al. Musculoskeletal manifestations of endocrine disorders. *Clin Imaging*. 2014 Jul-Aug. 38(4):384-96. [Medline].
13. Cagliero E, Apruzzese W, Perlmutter GS, Nathan DM. Musculoskeletal disorders of the hand and shoulder in patients with diabetes mellitus. *Am J Med*. 2002 Apr 15. 112(6):487-90. [Medline].
14. Chakravarty, Soumya D.; Markenson, Joseph A. Rheumatic manifestations of endocrine disease. *Current Opinion in Rheumatology: January 2013 — Volume 25 — Issue 1 — p 37-43*. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835b4f3f
15. Choi HK, De Vera MA, Krishnan E. Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:1567-1570.
16. Crispin JC, Alcocer-Varela J. Rheumatologic manifestations of diabetes mellitus. *Am J Med*. 2003 Jun 15. 114(9):753-7. [Medline].
17. Golding DN. Rheumatism and the thyroid. *J R Soc Med*. 1993 Mar. 86(3):130-2. [Medline]. [Full Text].
18. Helfand M, Crapo LM. Screening for thyroid disease. *Ann Intern Med*. 1990 Jun 1. 112(11):840-9. [Medline].
19. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, et al. Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. *N Engl J Med* 2009; 361:968-979.
20. Jacobs-Kosmin D, DeHoratius RJ. Musculoskeletal manifestations of endocrine disorders. *Curr Opin Rheumatol*. 2005 Jan. 17(1):64-9. [Medline].
21. Jordan JM. Arthritis in hemochromatosis or iron storage disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2004 Jan. 16(1):62-6. [Medline].
22. Kapur S, McKendry RJ. Treatment and outcomes of diabetic muscle infarction. *J Clin Rheumatol*. 2005 Feb. 11(1):8-12. [Medline].
23. Kim HA, Cho M-L, Choi HY, et al. The catabolic pathway mediated by Toll-like receptors in human osteoarthritic chondrocytes. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2152-2163.
24. Klein I, Parker M, Shebert R, Ayyar DR, Levey GS. Hypothyroidism presenting as muscle stiffness and pseudohypertrophy: Hoffmann's syndrome. *Am J Med*. 1981 Apr. 70(4):891-4. [Medline].
25. Korkmaz C, Yasar S, Binboga A. Hypoparathyroidism simulating ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2005; 72:89-91.
26. Lacks S, Jacobs RP. Acromegalic arthropathy: a reversible rheumatic disease. *J Rheumatol*. 1986 Jun. 13(3):634-6. [Medline].
27. Lai HM, Chen CJ, Su BY, et al. Gout and type 2 diabetes have a mutual inter-dependent effect on genetic risk factors and higher incidences. *Rheumatology* 2012; 51:715-720.
28. Lazurova I, Benhatchi K, Rovensky J, et al. Autoimmune thyroid disease and autoimmune rheumatic disorders: a two-sided analysis. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173:211-216.

29. Liao KP, Gunnarsson M, Kallberg H, et al. Specific association of type 1 diabetes mellitus with anticyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60:653-660.
30. Lieberman SA, Bjorkengren AG, Hoffman AR. Rheumatologic and skeletal changes in acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992 Sep. 21(3):615-31. [Medline].
31. Marik PE, Varon J. Requirement of perioperative stress doses of corticosteroids: a systematic review of the literature. *Arch Surg* 2008; 143:1222-1226.
32. Markenson JA. Rheumatic manifestations of endocrine diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22:64-71.
33. McGuire JL. The endocrine system and connective tissue disorders. *Bull Rheum Dis.* 1990. 39(4):1-8. [Medline].
34. McLean RM, Podell DN. Bone and joint manifestations of hypothyroidism. *Semin Arthritis Rheum.* 1995 Feb. 24(4):282-90. [Medline].
35. Nah S-S, Choi I-Y, Yoo B, et al. Advanced glycation end products increases matrix metalloproteinase-1, -3, and -13, and TNF-alpha in human osteoarthritic chondrocytes. *FEBS Lett* 2007; 581:1928-1932.
36. Ogata A, Morishima A, Hirano T, et al. Improvement of HbA1c during treatment with humanised antiinterleukin 6 receptor antibody, tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1164-1165.
37. Peluso R, Lupoli GA, Del Puente A, et al. Prevalence of thyroid autoimmunity in patients with spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 2011; 38:1371-1377.
38. Renard E, Jacques D, Chammas M, et al. Increased prevalence of soft tissue hand lesions in type 1 and type 2 diabetes mellitus: various entities and associated significance. *Diabete Metab* 1994; 20:513-521.
39. Ryzewicz M, Wolf JM. Trigger digits: principles, management, and complications. *J Hand Surg* 2006; 31:135-146.
40. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357:2028-2039.
41. Schultz O, Oberhauser F, Saech J, et al. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases. *PLoS One* 2010; 5: e14328.
42. Silverman SL, Lane NE. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Osteop Rep* 2009; 7:23-26.
43. Simard JF, Mittleman MA. Prevalent rheumatoid arthritis and diabetes among NHANES III participants aged 60 and older. *J Rheumatol* 2007; 34:469-473.
44. Sinha S, Munichoodappa CS, Kozak GP. Neuro-arthropathy (Charcot joints) in diabetes mellitus (clinical study of 101 cases). *Medicine* 1972; 51:191-210.
45. Smith LL, Burnet SP, McNeil JD. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus. *Br J Sports Med.* 2003 Feb. 37(1):30-5. [Medline]. [Full Text].
46. Solomon DH, Massarotti E, Garg R, et al. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *J Am Med Assoc* 2011; 305:2525-2531.
47. Unverdi S, Ozturk MA, Inal S, et al. Idiopathic hypoparathyroidism mimicking diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. *J Clin Rheumatol* 2009; 15:361-362.
48. Wakin J, Sledge KC. Anesthetic implications for patients receiving exogenous corticosteroids. *AANA J* 2006; 74:133-139.
49. Zhuo-li Z, Yu W, Wei Z, et al. Addison's disease secondary to connective tissue disease: a report of six cases. *Rheumatol Int* 2009; 29:647-650.

Розділ 11. ПАРАНЕОПЛАСТИЧНІ РЕВМАТОЛОГІЧНІ СИНДРОМИ

Взаємозв'язки між злоякісністю і ревматичними захворюваннями досить складні та інтригуючі. Для пацієнтів із симптомами системних захворювань і хвороб опорно-рухового апарату діагностичні процедури, що проводяться лікарями загальної практики та ревматологами, спрямовані насамперед на підтвердження або виключення ревматичної патології. З іншого боку, важливим пусковим моментом розвитку ревматичної патології може бути наявність пухлинного процесу. Двосторонні взаємозв'язки існують у тому, що злоякісний процес може виникнути в умовах раніше існуючого ревматичного захворювання або як результат лікування цього захворювання. З іншого боку, певні методи лікування раку можуть проявлятися розвитком ревматичних синдромів. Паранеопластичні ревматологічні синдроми (ПНРС) є проявом онкологічного захворювання, під час якого спостерігається широкий спектр неспецифічних пухлинних проявів, що не пов'язані з безпосереднім механічним впливом пухлинної маси або віддалених метастазів. Для діагностики ПНРС, таких як гіпертрофічна остеоартропатія, паранеопластичний поліартрит, асоційований з раком міозит, спричинена пухлиною остеомаляція та інші, вкрай важливим є ретельне клінічне дослідження в умовах достатньої інформованості про особливості основних симптомів і синдромів, характерних для розвитку ревматичної патології, пов'язаної з відповідними пухлинними утвореннями. Патогенез ПНРС складний і не повністю зрозумілий у більшості випадків. Відзначається вибірковий вплив пухлин на тканини опорно-рухового апарату, такі як окістя, синовіальна оболонка, підшкірна сполучна тканина, фасції, м'язи і кістки, за допомогою специфічних молекулярних процесів. Певні механізми були розкриті, що стало важливою ланкою в розумінні фізіологічної та патофізіологічної ролі таких медіаторів, як судинний ендотеліальний фактор росту і фактор росту фібробластів 23. Необхідно відзначити, що в клінічній практиці паранеопластичні синдроми трапляються рідко, але виявлення їх може бути важливою підказкою для лікарів про наявність прихованої неоплазії. Усе це покладає велику відповідальність на ревматологів у діагностиці злоякісних новоутворень

і направленні пацієнта для своєчасного та ефективного початку протипухлинної терапії.

У цьому огляді ми описали характерні особливості різних ПНРС, які можуть зустрітись в практиці як ревматологів, так і лікарів загальної практики, терапевтів і дерматологів.

Паранеопластичний артрит (ПА)

Одним із найбільш поширених паранеопластичних синдромів є ПА. Він може проявлятися у вигляді моно-, оліго- і поліартриту, іноді спостерігаються й артралгії. ПА може діагностуватися до виявлення пухлинного захворювання або протікати одночасно з останнім. Найчастіше виникає артрит, обумовлений імунним синовітом. Водночас, клінічна картина суглобового синдрому може нагадувати таку при ревматоїдному або реактивному артриті. У першому випадку розвивається симетричний поліартрит дрібних суглобів кистей і стоп, у другому — асиметричний оліго- або моно-артрит великих суглобів переважно нижніх кінцівок. Зрідка ПА протікає з ураженням хребта за типом анкілозивного спондилоартриту. Відмінними ознаками на користь паранеопластичного варіанту артриту є наступне:

- вік старше 65 років;
- асиметричне ураження суглобів (частіше суглобів нижніх кінцівок);
- гострий початок артрити;
- високий рівень ШОЕ, підвищення гострофазових показників;
- симптоми астенизації (лихоманка, схуднення, зниження апетиту та ін.);
- у більшості випадків відсутність ревматоїдного фактора, антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду, ревматоїдних вузликів (проте є дані за anti-CCP позитивних пацієнтів);
- рефрактерність до протизапальної терапії;
- ефективність протипухлинного лікування, що супроводжується позитивною динамікою суглобового синдрому.

Слід зазначити наявність кореляції між станом пухлини і клінічною картиною артрити: при прогресуючому зростанні пухлини — артрит активний, при лікуванні активність артрити може істотно зменшуватись.

Синдром пальмарного фасціїту і поліартриту (Palmar fasciitis and polyarthritis syndrome, PFPAS)

PFPAS — симптомокомплекс, що включає болючу припухлість і скутість кистей, особливо долонь, ущільнення долонного апоневрозу, згинальні контрактури пальців кисті. Цей синдром асоціюється в основному з раком яєчників, однак описані випадки поєднаного перебігу з іншими пухлинами, зокрема з раком молочної залози, простати.

PFPAS може носити локальний (з ураженням переважно кисті) або генералізований характер. Ураження кисті варіює від дифузного набряку до розвитку типових контрактур Дюпюїтрена. Водночас спостерігаються ураження плечових, п'ястково-фалангових і проксимальних міжфалангових суглобів, ранкова скутість. У пацієнтів відзначається наявність щільних і болючих вузлів із потовщенням і почервонінням у ділянці долонної фасції, відзначається біль і скутість у кистях, набряк пальців зі згинальною контрактурою із залученням або без залучення інших суглобів, зокрема плечових і колінних. У деяких випадках може супроводжуватися еозінофілією. Описано також випадки остеомалачії (розм'якшення кісток) внаслідок уповільнення процесів кальцифікації та осифікації на тлі повільно зростаючих судинних і мезенхімальних пухлин, що локалізуються переважно в ділянці голови та шиї. Зокрема, описано подібний синдром при ацинозноклітинній пухлині носа. Специфічного лікування цього стану немає, хоча відзначається поліпшення на тлі терапії пухлинного процесу.

Ремітуючий серонегативний симетричний синовіт із пітинговим набряком (Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting oedema syndrome, RS3PE)

RS3PE вперше був описаний McCarty et al. в 1985 році. Надалі, за даними як ретроспективних, так і проспективних досліджень, повідомлялося про досить велику кількість випадків RS3PE на тлі злоякісних новоутворень, що характеризує його як пухлинний маркер у літніх пацієнтів із ревматичними захворюваннями (частота виявлення від 20 до 54% випадків). Найчастіше RS3PE супроводжує наявність солідних пухлин, зокрема раку простати, але не виключає лейкозів. У разі «доброякісного» перебігу клінічні прояви регресують досить швидко, рецидивує вкрай рідко. Клінічна картина характеризується гострим початком із розвитком поліартриту кистей та подушкоподібним набряком рук у пацієнтів старше 50 років, частіше в чоловіків. Ревматоїдний фактор зазвичай негативний, ерозії відсутні. На відміну від RS3PE без злоякісних новоутворень, паранеопластичний RS3PE проявляється на тлі симптомів загальної інтоксикації і погано реагує на терапію глюкокортикоїдами. Пошук молекулярних маркерів розвитку цього стану привів до виявлення високого сироваткового рівня матриксної металопротеїнази-3 та підвищення рівня ендотеліального фактора росту (Vascular endothelial growth factor, VEGF) і зниження його на тлі терапії глюкокортикоїдами. Місце VEGF в розвитку онкологічних захворювань на сьогодні ретельно вивчається, реальна важливість VEGF, як потенційного маркера розвитку паранеопластичної RS3PE залишається дискутабельною. Необхідно також відзначити, що

RS3PE може бути як початковим проявом онкологічного захворювання, так і проявитися на його тлі. Крім того, поєднаний перебіг ПА і RS3PE відзначається в 10% випадків, а деякі автори розглядають RS3PE як складову проявів ПА.

Панікуліт, поліартрит, панкреатит (panniculitis, arthritis, pancreatitis, PPP)

Тріада панікуліт, поліартрит і панкреатит відома як синдром PPP, частота виявлення якого становить 0,3-1% у пацієнтів із доброякісними або злоякісними захворюваннями підшлункової залози. Серед них найбільш поширеною причиною PPP є ацинарно-клітинний рак підшлункової залози. Наявність синдрому PPP є поганою прогностичною ознакою серед онкологічних пацієнтів, середня тривалість виживання після первинного шкірного висипу становить 4,75 міс. Патогенез PPP до кінця не з'ясований. Згідно з основною гіпотезою ураження паренхіми підшлункової залози та вивільнення її ферментів у кровотік призводить до гідролізу жирових часток з утворенням гліцерину і вільних жирних кислот. Як наслідок, відбувається некроз жирових клітин підшкірної клітковини та інфільтрація періартикулярних тканин із формуванням панікуліту та поліартриту.

Клінічні прояви PPP характеризуються наявністю панікуліту у вигляді чутливих еритематозних або червоно-коричневих вузликів, частіше в ділянці нижніх кінцівок. У важких випадках вузлики виражаються з виділенням маслянистої асептичної рідини коричневого кольору. Частота артритів серед пацієнтів із синдромом PPP відзначається на рівні 40-56%. Характеризується ураженням дрібних суглобів кистей, стоп, а також променево-зап'ясткових суглобів. Рентгенологічно — звуження суглобової щілини, остеоліз, наявність патологічних переломів і розвиток некротичних змін.

Лікування синдрому PPP із застосуванням НПЗП і глюкокортикоїдів не має позитивного ефекту, тому має бути направлено насамперед на лікування основного захворювання підшлункової залози. У 45% цих пацієнтів артрит протікає хронічно з поганою реакцією на НПЗП та цитостатики, часто турбує навіть після нормалізації рівня сироваткових панкреатичних ферментів. Панікуліт зазвичай минає після усунення гострого запалення паренхіми підшлункової залози. Однак панікуліт, пов'язаний із карциномою підшлункової залози, не має тенденції до регресу через труднощі в лікуванні основного захворювання. Альтернативною терапією для симптоматичного лікування можна розглядати застосування октреотиду, ефективність якого щодо клінічних проявів PPP була продемонстрована в клінічних дослідженнях серед пацієнтів із карциномою підшлункової залози.

Паранеопластичний васкуліт (ПВ)

ПВ частіше спостерігається при лейкозі і лімфомах, рідше — при солідних пухлинах (раку легенів, передміхурової залози, молочної залози, колоректальному раку, ниркових пухлинах). Частота ПВ становить близько 2-5% з-поміж усіх васкулітів. За даними метааналізу, частота поєднаного перебігу гемобластозів із васкулітами становить 50-63% випадків. На рак сечовивідних шляхів припадає 40% солідних пухлин, пов'язаних із ПВ. При мієлодиспластичному і мієлопроліферативному (МДС/МПС) синдромах зазвичай уражаються судини дрібного, рідше артерії середнього калібру, тому такі васкуліти, як гігантоклітинний артеріїт і артеріїт Такаюсу, рідко асоціюються з неоплазіями. Проте в літературі описані випадки васкуліту великих судин, що виникає на тлі хронічного мієлолейкозу. Найбільш поширеним васкулітом та таким, що має найбільш доведений зв'язок зі злоякісними новоутвореннями, є лейкоцитокластичний шкірний васкуліт. Podjasek зі співавт. описали 17 пацієнтів із лейкоцитокластичним васкулітом, у чверті з них був рак легенів. Гранулематоз із поліангіїтом (гранулематоз Вегенера), мікроскопічний поліангіїт і некротизуючий васкуліт (синдром Чарга – Стросса) та пурпура Шенляйн – Геноха рідко описуються в контексті ПВ.

Слід зазначити, що елементи висипу за ПВ характеризуються мінливістю — можуть змінюватися і переходити один в інший. Так само і за інших ПНС васкуліт може бути раннім проявом пухлини.

Рак-асоційований міозит (РАМ)

Дермато- (ДМ) та поліміозит (ПМ) часто асоціюються зі злоякісними пухлинами. Відзначається, що ризик розвитку пухлини вище за ДМ, ніж за ПМ. Частота пухлинного ДМ/ПМ у дорослих пацієнтів становить 15-30% серед усіх випадків захворювання, а в осіб похилого віку досягає 50%. Група ризику — чоловіки старше 50 років (>70%). У більшості випадків пухлина виявляється після початку ДМ, як правило, протягом перших двох-трьох років хвороби.

Згідно зі статистикою, в європейських країнах ДМ асоціюється з раком яєчників, раком легень, підшлункової залози, шлунка і колоректальним раком. В азіатських країнах може асоціюватись із носоглотковою карциномою. Поліміозит більше пов'язаний із неходжкінськими лімфомами, а також раком легень і сечового міхура. Аденокарцинома є найбільш поширеним типом пухлини, пов'язаною з ДМ/ПМ і становить 70% злоякісних новоутворень. В основі механізму розвитку пухлинного ДМ обговорюється можливість перехресних реакцій між пухлинами і м'язовими антигенами. Так, пухлина на початковому етапі розвитку може бути джерелом

антигену, а імунна відповідь, спрямована проти новоутворення, також перехресно буде уражати м'язову тканину, таким чином формуючи запальну відповідь.

Клінічна картина РАМ схожа з типовими проявами ДМ/ПМ. Особливостями перебігу пухлинного ДМ є маніфестація захворювання у хворих старше 40 років, тяжке ураження шкіри з виразками, лейкоцитокластичний васкуліт, тяжке ураження м'язів із розвитком дисфагії і дихальної недостатності. Також характерним є розвиток феномену Рейно, інтерстиціальної хвороби легенів, артрити, лихоманки, наявність позитивних антиядерних антитіл, антитіл до ядерного антигена і антисинтетазних антитіл, рефрактерність до терапії глюкокортикоїдами і поліпшення стану після радикальної терапії онкологічної патології. Ризик розвитку онкопатології зберігається до 5 років після початкової постановки діагнозу ДМ/ПМ.

Гіпертрофічна (легенева) остеоартропатія (ГОА)

На тлі деяких злоякісних новоутворень водночас із ПА може розвинути синдром Марі – Бамбергера (вторинна гіпертрофічна остеоартропатія [ГОА]). Частота виявлення ГОА сягає 22-30% у хворих на рак легенів (при мезотеліомі — у 50-60% випадків, бронхогенному раку легень — у 10-20% випадків), переважно в чоловіків. Зрідка синдром зустрічається при пухлинах шлунково-кишкового тракту, лімфомі й лімфогранулематозі з метастазами в лімфатичні вузли середостіння. У патогенезі паранеопластичної ГОА обговорюється місце остеобластстимулюючих агентів та інших факторів, що продукуються пухлиною.

Клінічна картина цього синдрому характеризується наявністю періостозу кінцевих відділів довгих трубчастих кісток (частіше передпліч та гомілок), а також кісток стоп і кистей. У місцях періостальних змін може спостерігатися виражений пекучий біль із набряком і тугоухливістю суглобів пальців, м'язовою слабкістю, циліндричним розширенням дистальної третини кінцівок внаслідок продукції незапальних синовіальних випотів, які найбільш помітні у великих суглобах, деформацією пальців обох рук за типом барабаних паличок, зміни нігтів у вигляді годинникових скелець. Крім основного синдрому, у пацієнтів із вторинною ГОА спостерігаються симптоми загальної інтоксикації, наростаюче схуднення, значне збільшення ШОЕ. При рентгенологічному дослідженні кісток відзначається наявність подвійного кортикального шару (симптом «трамвайних рейок») [9]. Поліпшення стану відзначається під час терапії основного захворювання. Зокрема, є дані про ефективність бісфосфонатів, а саме золедронові кислоти, для полегшення симптомів захворювання.

Пухлинна остеомаліяція (Тумор ТЮ)

Пухлиноіндукована остеомаліяція (ТЮ), також відома як онкогенна гіпофосфатемічна остеомаліяція, є рідкісним ПНС, що спричиняється пухлинами, які секретують фосфатуричний гормон — фактор росту фібробластів 23 (FGF23) або білок Frizzled-4, і характеризується гіпофосфатемією з остеомаліяцією. Більшість пухлин, які спричиняють цей стан, є окремою групою і класифікуються як фосфатуричні мезенхімальні пухлини змішаного сполучнотканинного типу. Проблема діагностики цього типу пухлин ускладнена їх малими розмірами та довільною локалізацією в м'яких тканинах або кістках будь-якої ділянки організму. Повідомляється про високу діагностичну цінність сцинтиграфії з використанням синтетичного октреотиду, міченого метастабільним технецієм (Tc-99m-HYNIC-TOC) — пухлину локалізовано в 95% (37/39) пацієнтів із ТЮ. Клінічно захворювання проявляється симптомами болю в стопах, грудній клітці. Поступово, на тлі наростаючої м'язової слабкості, больовий синдром поширюється на великі суглоби, спину. Рентгенологічно — на фоні остеопенії можуть виявлятися переломи різних кісток скелета (тазових, хребців, передпліччя, гомілок, стоп, кистей). Звертає увагу «розмитість» кортикального шару трубчастих кісток. Деформація тіл хребців за типом клиноподібної, що відрізняє її від деформації при синдромі Фанконі. У біохімічних дослідженнях відзначається гіпофосфатемія та низька тубулярна реабсорбція фосфору.

Вибором тактики лікування є повна хірургічна резекція пухлини, якщо можливо, і медикаментозна терапія фосфатами з активним вітаміном D, що дозволяє підняти рівень фосфатів у плазмі крові, у випадку коли пухлина не може бути локалізована і висічена.

Паранеопластична склеродермія (ПСД)

Системна склеродермія (ССД), що пов'язана з неоплазією, трапляється досить рідко, є повідомлення лише про невелику кількість випадків. Нещодавній метааналіз популяційного когортного дослідження, проведеного Onishi зі співавт., показав, що рак легенів був найбільш частим типом злоякісного новоутворення, що діагностується в осіб із ССД, за яким йдуть рак жовчного міхура і печінки, а також різні гемобластози. Дані про поширеність злоякісних новоутворень у всіх пацієнтів із діагнозом ССД варіюють від 3 до 11%. У разі одночасної маніфестації склеродермії і пухлини, подальший розвиток можливий у чотирьох напрямках: незалежний один від одного розвиток патологій, склеродермія внаслідок пухлини, пухлина внаслідок склеродермії або пухлина, індукована імуносупресивною терапією. Патогенетичні механізми розвитку симптомів ССД пов'язані з речовинами, які секретуються пухлиною (гормони, цитокіни та ін.). Пухлинні клітини

додатково індукують цитотоксичну й автоімунну відповідь. Склеродермія характеризується імунологічною дисрегуляцією, васкулопатією і гіперпродукцією позаклітинного матриксу активованими фібробластами. Ендотеліальні, запальні та мезенхімальні клітини продукують цитокіни, хемокіни і фактори росту, наприклад інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини альфа, колаген альфа 1, фактор росту сполучної тканини основний фактор росту фібробластів (bFGF).

Клінічна картина ССД і ПСД подібна і характеризується трьома основними варіантами проявів. Перший варіант характеризується переважним ураженням періартикулярних тканин із переважанням індуративних змін, наявністю фіброзиту, контрактур, артралгій, осалгій, міалгій. Судинні порушення та вісцеропатії не розвиваються. При другому варіанті, перебіг якого характерний у віці 35–40 років, спостерігаються типові клінічні прояви системної склеродермії, що відрізняються торпідністю, резистентністю до лікування та швидко прогресуючим перебігом хвороби. Для третього варіанта властивою є наявність лише загальної симптоматики: наростаючої загальної слабкості, схуднення, поліартралгії, міалгії, змін у лабораторних показниках. Необхідно також пам'ятати про можливість розвитку типової склеродермії в пацієнтів зі злоякісними пухлинами. Для виключення псевдосклеродермічного ПНРС і ПСД слід звернути увагу на невмотивоване схуднення, погіршення загального стану, різке наростання слабкості, підвищення болісного кашлю, осалгії, міалгії та інші прояви. Повинна настоювати відсутність помітної позитивної динаміки в клінічних проявах і лабораторних показниках під час проведення адекватної для ССД терапії, і швидке прогресування захворювання. Випадки температури тіла, порушення апетиту, появу відсутності позитивної динаміки перебігу склеродермії після видалення пухлини не варто розглядати як прояви ПНРС.

Sweet-синдром (СС)

СС характеризується раптовою появою болючих, еритематозних бляшок, папул і вузликів на обличчі, тулубі та кінцівках, а також нейтрофілією і лихоманкою. Встановлено, що у 20% пацієнтів СС розвивається на фоні існуючого новоутворення, частіше при гострому мієлоїдному лейкозі або іншому гемобластозі. Солідні пухлини, асоційовані з СС — це рак молочної залози, сечостатевої системи і шлунково-кишкового тракту. Клінічна маніфестація СС зазвичай збігається з початковими проявами раку або може розвиватися на тлі рецидиву раку. Терапія першої лінії включає кортикостероїди, колхіцин і розчин Люголя. У цілому, паранеопластичний СС менш чутливий до терапії, ніж непаранеопластичні випадки, і лікування основного захворювання може позитивно вплинути на вираженість симптомів захворювання.

Клінічними масками злоякісних новоутворень нерідко постають ревматологічні синдроми. Патогенез більшості паранеоплазій вивчений недостатньо, однак є дані про вплив деяких пухлинних факторів на м'язово-скелетні тканини (наприклад, VEGF при RS3PE або FGF23 при TIO). ПНРС можуть бути першими ознаками окультного новоутворення або його рецидиву. Незважаючи на низьку частоту розвитку ПС, інформованість та своєчасне розпізнавання різних клінічних моделей паранеоплазій ревматологами та лікарями інших загальнотерапевтичних спеціальностей має вирішальне значення для ранньої діагностики і вчасного лікування раку. Якщо характерні симптоми зі сторони опорно-рухового апарату не дають адекватної відповіді на терапію, слід шукати причину у вигляді злоякісного новоутворення.

Література

1. Leipe J, Schulze-Koops H. Paraneoplastische Syndrome in der Rheumatologie. Internist (2018) 59: 145. Available at <https://doi.org/10.1007/s00108-017-0376-z>.
2. Schmalzing, MZ Paraneoplastische Syndrome in der Rheumatologie. Zeitschrift für Rheumatologie (2018) 77: 309. Available at <https://doi.org/10.1007/s00393-018-0445-2>.
3. Паранеопластический артрит / А.Н. Калягин, Т.В. Григорьева, О.В. Антипова, О.А. Большедворская // Сибирский медицинский журнал. — 2013. — № 5. — С. 139-141.
4. Ивашкин В.Т. Паранеопластический артрит: этиопатогенез — клинко-диагностические параллели / В.Т. Ивашкин // Клиническая геронтология. — 2009. — Т. 15, № 2. — С. 27-33.
5. Kumar S, Sethi S, Irani F, Bode BY. Anticyclic citrullinated peptide antibody-positive paraneoplastic polyarthritis in a patient with metastatic pancreatic cancer. Am J Med Sci 2009; 338:511-512.
6. Larson E, Etwaru D, Siva C, Lawlor K. Report of anti-CCP antibody positive paraneoplastic polyarthritis and review of the literature. Rheumatol Int 2011; 31:1635-1638.
7. Ревматические маски паранеопластического синдрома в практике врача-ревматолога / Н.Г. Ткаченко, Н.С. Чернякова, И.С. Чимерева и др. // Научный вестник здравоохранения Кубани. — 2016. — № 47 (5). — Режим доступа: <http://vestnik.kkb2-kuban.ru/pdf/16/05/03.pdf>
8. Marmur R, Kagen L. Cancer-associated neuromusculoskeletal syndromes. Recognizing the rheumaticneoplastic connection. Postgraduate medicine 2002; 4: 66-78.
9. Светлова М.С. Ревматические паранеопластические синдромы / М.С. Светлова // РМЖ. — 2014. — № 7. — С. 496-498.
10. Паранеопластические синдромы в практике ревматолога / С.В. Хидченко, К.А. Чиж, В.Г. Апанасович и др. // Актуальные вопросы внутренних болезней [Электронный ресурс]: сб. науч. тр. науч. — практ. конф, посвящ. 55-летию 2-й кафедры внутренних болезней Белорус. гос. мед. ун-та, Минск, 6 дек. 2018 г. — Минск: БГМУ, 2018. — С. 178-187.
11. Clarke LL, Kennedy CT, Hollingworth P. Palmar fasciitis and polyarthritis syndrome associated with transitional cell carcinoma of the bladder. J Am Acad Dermatol 2011; 64:1159-1163.
12. Qureshi AA, Saavedra A. Palmar fasciitis and polyarthritis syndrome in patients with ovarian cancer—a case report and review of the literature. Hand (NY) 2011; 6:220-223.
13. Azar L, Khasnis A. Paraneoplastic rheumatologic syndromes. Curr Opin Rheumatol 2013, Jan;25(1):44-9. DOI:10.1097/BOR.0b013e328359e780.
14. McCarty DJ, O' Duffy JD, Pearson L, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema: RS3PE syndrome. JAMA. 1985;254(19):2763-67. doi: 10.1001/jama.1985.03360190069027.

15. Manger B, Schett G. Paraneoplastic syndromes in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(11):662-70. doi: 10.1038/nrrheum.2014.138.
16. Yao Q, Su X, Altman RD. Is remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) a subset of rheumatoid arthritis? *Semin Arthritis Rheum*. 2010; 40:89-94.
17. Li H, Altman RD, Yao Q. RS3PE: clinical and research development. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17:49. doi: 10.1007/s11926-015-0525-0
18. Origuchi T, Arima K, Kawashiri SY, et al. High serum matrix metalloproteinase 3 is characteristic of patients with paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome. *Mod Rheumatol*. 2012; 22:584-588.
19. Arima K, Origuchi T, Tamai M, et al. RS3PE syndrome presenting as vascular endothelial growth factor associated disorder. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(11):1653-55. doi: 10.1136/ard.2004.032995.
20. Mittal K, Ebos J, Rini B. Angiogenesis and the tumor microenvironment: vascular endothelial growth factor and beyond. *Semin Oncol*. 2014;41(2):235-51. doi: 10.1053/j.seminoncol.2014.02.007.
21. Narvaez J, Bianchi MM, Santo P, et al. Pancreatitis, panniculitis, and polyarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010; 39:417-423.
22. Melody Maarouf, Marilyn Wickenheiser, James Sligh, Keliagh Culpepper, Vivian Shi. Disordered Presentation of Paraneoplastic Pancreatitis, Polyarthritis and Panniculitis (PPP) Syndrome in a Patient with End-Stage Pancreatic Cancer. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine*. 2018;2:54. 10.25251/skin.2.1.8.
23. Borowicz J, Morrison M, Hogan D, Miller R. Subcutaneous Fat Necrosis/Panniculitis and Polyarthritis Associated With Acinar Cell Carcinoma of the Pancreas: A Rare Presentation of Pancreatitis, Panniculitis and Polyarthritis Syndrome. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*, 01 Sep 2010, 9(9):1145-1150.
24. Fain O, Hamidou M, Cacoub P, et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum*. 2007; 57:1473-1480.
25. Solans-Laque R, Bosch-Gil JA, Perez-Bocanegra C, et al. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. *J Rheumatol*. 2008; 35:294-304.
26. Park JK, Gelber AC, Zheng G, McDevitt MA, Gocke CD, Baer AN. Large-vessel vasculitis as an early manifestation of chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011 Jul 10;29(20):e601-3. doi: 10.1200/JCO.2011.34.6965.
27. Fleming S, Hellström-Lindberg E, Burbury K, Seymour JF. Paraneoplastic large vessel arteritis complicating myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma*. 2012 Aug;53(8):1613-6. doi: 10.3109/10428194.2012.654607.
28. Steurer M, Fritsche G, Tzankov A, Gotwald T, Sturm W, Konwalinka G, Gruber J. Large-vessel arteritis and myelodysplastic syndrome: report of two cases. *Eur J Haematol*. 2004 Aug;73(2):128-33.
29. Gornik HL, Creager MA. Aortitis. *Circulation*. 2008; 117: 3039-51.
30. Mori M, Togami K, Fujita H, et al. Successful allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelomonocytic leukemia complicated by refractory aortitis. *Bone Marrow Transplantation*. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Apr;45(4):796-7. doi: 10.1038/bmt.2009.228.
31. Dinusha Chandratilleke, Anthea Anantharajah, Mauro Vicaretti at all Migratory large vessel vasculitis preceding acute myeloid leukemia: a case report. *J Med Case Rep*. 2017; 11: 71.
32. Podjasek JO, Wetter DA, Pittelkow MR, Wada DA. Cutaneous small-vessel vasculitis associated with solid organ malignancies: the Mayo Clinic experience, 1996 to 2009. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 66: e55-e65.
33. Podjasek JO, Wetter DA, Pittelkow MR, Wada DA. Henoch-Schonlein Purpura associated with solid-organ malignancies: three case reports and a literature review. *Acta Derm Venereol*. 2012; 92:388-392.

34. Zurada JM, Ward KM, Grossman ME. Henoch-Schonlein purpura associated with malignancy in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55 (5 Suppl): S65–S70.
35. Mitsui H, Shibagaki N, Kawamura T, et al. A clinical study of Henoch-Schonlein Purpura associated with malignancy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23:394-401.
36. Baer AN. Paraneoplastic muscle disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2011; 37:185-200; V-VI.
37. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet*. 2001; 357:96-100.
38. Zhang W, Jiang SP, Huang L. Dermatomyositis and malignancy: a retrospective study of 115 cases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009; 13:77-80.
39. Limaye V, Luke C, Tucker G, et al. The incidence and associations of malignancy in a large cohort of patients with biopsy-determined idiopathic inflammatory myositis. *Rheumatol Int*. 2013 Apr;33(4):965-71. doi: 10.1007/s00296-012-2489-y. Epub 2012 Jul 26.
40. Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71:710-713.
41. Ellis E, Ann Tan J, Lester S, et al. Necrotizing myopathy: clinicoserologic associations. *Muscle Nerve*. 2012; 45:189-194.
42. Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2006; 54:3682-3689.
43. Trallero-Araguas E, Labrador-Horrillo M, Selva-O'Callaghan A, et al. Cancer-associated myositis and anti155 autoantibody in a series of 85 patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Medicine (Baltimore)*. 2010; 89:47-52.
44. Ito T, Goto K, Yoh K, et al. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy as a paraneoplastic manifestation of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010; 5:976-980.
45. Jayakar BA, Abelson AG, Yao Q. Treatment of hypertrophic osteoarthropathy with zoledronic acid: case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2011; 41:291-296.
46. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer*. 2011; 18: R53–R77.
47. Carpenter TO. Oncogenic osteomalacia: a complex dance of factors. *N Engl J Med* 2003; 348:1705-1708.
48. Jiang Y, Xia WB, Xing XP, et al. Tumor-induced osteomalacia: an important cause of adult-onset hypophosphatemic osteomalacia in China: report of 39 cases and review of the literature. *J Bone Miner Res*. 2012; 27:1967-1975.
49. Single center experience with tumor-induced osteomalacia. Technetium-99m octreotide scintigraphy successfully localized the tumor in the majority of patients. 27. Ito N, Shimizu Y, Suzuki H, et al. Clinical utility of systemic venous sampling of FGF23 for identifying tumours responsible for tumour-induced osteomalacia. *J Intern Med*. 2010; 268:390-394.
50. Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, et al. Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1913-1921.
51. Samotij D, Maj J, Reich A. Paraneoplastic systemic sclerosis associated with colorectal carcinoma. *Reumatologia*. 2018;56(3):194-198. doi:10.5114/reum.2018.76907.
52. Airo' P, Ceribelli A, Cavazzana I, et al. Malignancies in Italian patients with systemic sclerosis positive for anti-RNA polymerase III antibodies. *J Rheumatol*. 2011;38:1329-1334
53. Jedlickova H1, Durčanská V, Vašků V. Paraneoplastic Scleroderma: Are There Any Clues? *Acta Dermatovenerol Croat*. 2016 Apr;24(1):78-80.
54. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2010 Sep;85(9):838-54. doi:10.4065/mcp.2010.0099.
55. Cunha DG, Campos-do-Carmo G, Marujo JM, Verardino GC. Paraneoplastic Sweet's syndrome. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2018 Jul-Aug;93(4):576-578. doi:10.1590/abd1806-4841.20187353.

ДОДАТОК 1

Тести та опитувальники

Скорочений протокол обстеження пацієнта на ревматоїдний артрит

Оцінка стану здоров'я HAQ (Health Assessment Questionnaire)

У цьому розділі ми намагаємося з'ясувати, як хвороба впливає на Ваші функціональні можливості в повсякденному житті. Ви можете розширити відповіді додатковими коментарями на додаткових листках.

Будь ласка, відмітьте тільки один варіант відповіді, який найбільш точно описує Вашу звичайну можливість до самообслуговування та виконання інших функцій за період минулого тижня.

Тестові запитання	Без утруднення (0)	З деякими труднощами (1)	З великими труднощами (2)	Не могу виконати (3)
<i>I. Одягання і вранішній туалет</i>				
Чи можете застібати гудзики, шнурувати черевики?				
Чи можете самостійно помити голову?				
<i>II. Вставання</i>				
Чи можете встати зі стільця?				
Чи можете самостійно лягти і встати з ліжка?				
<i>III. Прийом їжі</i>				
Чи можете розрізати м'ясо ножом?				
Чи можете піднести повну чашку чаю до рота?				
Чи можете відкрити пакет молока?				
<i>IV. Прогулянка</i>				
Чи можете гуляти по рівній місцевості?				
Чи можете піднятися по сходах (на 5 сходин)?				

Будь ласка, відмітьте, ЯКИМ ПРИЛАДДАМ Ви звичайно користуєтесь для виконання перерахованих вище дій:

<input type="checkbox"/> Тростина (палка)	Спеціальні стільці, із підвищеним сидінням Спеціальні пристрої (гачки для застібання гудзиків, для застібки-«блискавка», подовжений ріжок для взуття тощо) Інші, вкажіть: _____
<input type="checkbox"/> Волкер	
<input type="checkbox"/> Милиці	
<input type="checkbox"/> Інвалідна коляска	
<input type="checkbox"/> Спеціальні пристрої, із потовщеними ручками	

Будь ласка, відмітьте, у якій сфері діяльності Ви звичайно ПОТРЕБУЄТЕ СТОРОННЬОЇ ДОПОМОГИ:

<input type="checkbox"/> Одягання та догляд за собою	<input type="checkbox"/> Прийом їжі
<input type="checkbox"/> Вставання	<input type="checkbox"/> Прогулянки

Будь ласка, відмітьте тільки один варіант відповіді, який найбільш точно описує Вашу звичайну можливість до самообслуговування та виконання інших функцій за період минулого тижня.

Тестові запитання	Без утруднення (0)	З деякими труднощами (1)	З великими труднощами (2)	Не можу виконати (3)
<i>V. Гігієна</i>				
Чи можете самостійно помитись і витерти?				
Чи можете прийняти ванну?				
Чи можете зайти і вийти з туалету?				
<i>VI. Досягання</i>				
Чи можете дотягнутись і взяти з полиці над головою 2-кілограмовий пакет?				
Чи можете нагнутись і підняти з підлоги одяг?				
<i>VII. Стискання</i>				
Чи можете відкрити двері машини?				
Чи можете відкрити закручену банку, яку попередньо відкрили?				
Чи можете відкрити і закрити кран?				
<i>VIII. Мобільність, активність</i>				
Чи можете ходити за покупками?				
Чи можете сісти в машину і вийти з машини?				
Чи можете виконувати домашню роботу (пилососити, працювати у дворі)?				

Будь ласка, відмітьте, ЯКИМ ПРИЛАДДАМ Ви звичайно користуєтесь для виконання перерахованих вище дій:

<input type="checkbox"/> Підняте сидіння для унітазу	<input type="checkbox"/> Поручні для влізання/вилізання з ванної
<input type="checkbox"/> Сидіння для приймання ванни	<input type="checkbox"/> Подовжені захвати для предметів
<input type="checkbox"/> Захват для зняття кришок відкритих банок	<input type="checkbox"/> Подовжені пристрої у ванній кімнаті
Інші, вкажіть: _____	

Будь ласка, відмітьте, у якій сфері діяльності Ви звичайно ПОТРЕБУЄТЕ СТОРОННЬОЇ ДОПОМОГИ:

<input type="checkbox"/> Гігієна	<input type="checkbox"/> Сила кісток та відкривання предметів
<input type="checkbox"/> Досяжний радіус дії	<input type="checkbox"/> Інші види діяльності поза домом і по дому

Результат НАQ:

Оцінка: 8 категорій. 20 запитань. Кожне оцінюється від 0 до 3: 0 — легко; 1 — із незначними труднощами; 2 — важко або за допомогою; 3 — не можу.

Для пунктів, де використовуються допоміжні засоби виставляється 2 бали.

НАQ оцінюється як середнє значення з найгірших по кожній із 8 категорій.

Індекс НАQ = сума всіх балів/20

Інтерпретація: показники НАQ від 0 до 1,0 представляють «мінімальні» порушення, від 1,1 до 2,0 — «помірні», від 2,1 до 3,0 — «виражені» порушення життєдіяльності.

ВАШ (ВІЗУАЛЬНО-АНАЛОГОВІ ШКАЛИ)

На намальованих нижче прямих відмітьте:

- те місце, яке на Ваш погляд відповідає тій **силі болю**, яку Ви відчуваєте зараз, враховуючи, що крайня ліва точка відповідає відсутності болю, а крайня права — дуже сильному болю.

Біль відсутній Дуже сильний біль
0 _____ 100

- те місце, яке відображає, **наскільки сильно погіршений Ваш загальний стан:**

Не погіршує Дуже погіршено
0 _____ 100

- те місце, яке відображає **теперішню активність РА:**

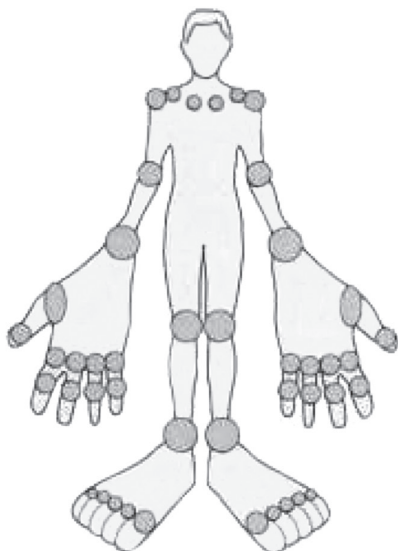
Низька активність Висока активність
0 _____ 100

Загальна оцінка стану хворого лікарем:

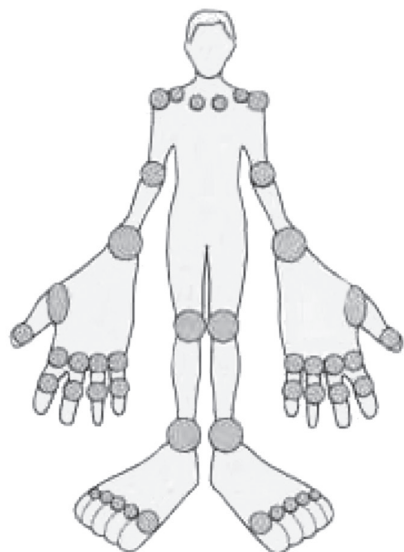
0 _____ 100

Загальна оцінка активності ПА лікарем:

0 _____ 100

Суглобовий індекс DAS28

Суглоби		Кількість болісних суглобів
Плечові	1п	
	1л	
Ліктьові	1п	
	1л	
Променово-зап'ясткові	1п	
	1л	
П'ястково-фалангові	5п	
	5л	
Проксимальні міжфалангові рук	5п	
	5л	
Колінні	1п	
	1л	
Всього		



Суглоби		Кількість набряклих суглобів
Плечові	1п	
	1л	
Ліктьові	1п	
	1л	
Променово-зап'ясткові	1п	
	1л	
П'ястково-фалангові	5п	
	5л	
Проксимальні міжфалангові рук	5п	
	5л	
Колінні	1п	
	1л	
Всього		

ACR-критерії активності та ефективності лікування хворих на РА

Критерії	Початкові значення	Поточні значення
Кількість болісних суглобів		
Кількість набряклих суглобів		
Функціональна недостатність (за HAQ)		
Рівень болю за 100-бальною шкалою		
Загальна оцінка стану хворим за 100-бальною шкалою		
Загальна оцінка стану хворого лікарем за 100 бальною шкалою		
Реактанти гострої фази (ШОЕ)		
Ефективність (%)		

Примітка: мінімальна ефективність спостерігається при зменшенні показників на 20%. Водночас обов'язково по двох перших і трьох з наступних 5 має бути позитивна тенденція.

Оцінка активності РА

Шкали активності та функціонального стану РА	Формула	Параметри	Оцінка	Значення пацієнта
DAS28	$DAS28 = 0,56 \sqrt{KBC28} + 0,28 \times KHC28 + 0,70 \ln ШОЕ + 0,014 \times ЗСЗ;$ або онлайн-калькулятор	КБС 28 — кількість болісних суглобів (з 28); КНС 28 — кількість набряклих суглобів (з 28); ЗСЗ — загальний стан здоров'я (оцінюється за ВАШ в 100 балів, де 0 — найкращий можливий стан здоров'я; 100 — найгірший стан	Низька активність DAS28 $\leq 3,2$, помірна ($3,2 < DAS28 \leq 5,1$) чи висока ($DAS28 > 5,1$). Індекс DAS28 $\leq 2,6$ відповідає стану ремісії	

Шкали активності та функціонального стану РА	Формула	Параметри	Оцінка	Значення пацієнта
CDAI	CDAI = КБС + КНС + ЗО-АЗП + ЗОАЗЛ	КБС — кількість болісних суглобів з 28; КНС — кількість набряклих суглобів з 28; ЗОАЗП — загальна оцінка активності захворювання пацієнтом (оцінюється за ВАШ в см (0-10)); ЗОАЗЛ — загальна оцінка активності захворювання лікарем (оцінюється за ВАШ в см (0-10))	≤ 10 відповідає низькій активності РА, 11-22 — помірній активності, ≥23 — високій активності	
SDAI	SDAI = КБС + КНС + ЗОАЗП + ЗОАЗЛ+ СРБ	КБС — кількість болісних суглобів з 28; КНС — кількість набряклих суглобів з 28; ЗОАЗП — загальна оцінка активності захворювання пацієнтом (оцінюється за ВАШ в см (0-10)); ЗОАЗЛ — загальна оцінка активності захворювання лікарем (оцінюється за ВАШ в см (0-10)), рівень СРБ (0,1-10 мг/дл)	≤ 2,8 — ремісія; ≤ 10 — низька активність; 10 і ≤ 22 — середня активність; 22 — висока активність	

Шкали активності та функціонального стану РА	Формула	Параметри	Оцінка	Значення пацієнта
HAQ	Індекс HAQ = сума всіх балів/20	8 категорій та 20 запитань. Кожне оцінюється від 0 до 3 балів: 0 – легко; 1 – із незначними труднощами; 2 — важко, або за допомогою; 3 — не можу. Для пунктів, де використовуються допоміжні засоби, виставляється 2 бали	Показники HAQ від 0 до 1,0 представляють «мінімальні» порушення, від 1,1 до 2,0 «помірні», від 2,1 до 3,0 «виражені» порушення життєдіяльності	

Критерії ефективності лікування хворих на РА за рівнем зменшення індексу DAS28 (EULAR)

Зменшення DAS28 до лікування	Оцінка			Значення пацієнта		
	1,2	0,6 <1,2	<0,6	1,2	0,6 <1,2	<0,6
<3,2	добра	задовільна	без ефекту			
3,2-5,1	задовільна	задовільна	без ефекту			
5,1	задовільна	без ефекту	без ефекту			

Моніторинг побічних ефектів терапії

Отримуваний препарат	Побічні ефекти	Рекомендації

Індекс важкості гонартрозу (M. Lequene)

Ознаки та градації	Бали
<i>Біль</i>	
Нічний біль:	
тільки при русі або в певному положенні	1
навіть без руху	2
<i>Ранкова скутість або біль після вставання з ліжка</i>	
Менше 15 хв	1
15 хв і більше	2
Посилення болю після стояння протягом 30 хв	1
Біль виникає при ходьбі:	
тільки після проходження певної дистанції	1
від самого початку шляху і потім посилюється	2
<i>Максимальна дистанція при ходьбі без болю</i>	
Більше 1 км, але з обмеженнями	1
Близько 1 км	2
Від 500 до 900 м	3
Від 300 до 500 м	4
Від 100 до 300 м	5
Менше 100 м	6
З однією паличкою або милицю	1
З двома паличками або милицями	2
<i>Наявність труднощів у повсякденному житті (градації відповідей: просто — 0, насилу — 1, неможливо — 2)</i>	
Чи можете Ви пройти вгору 1 проліт сходів?	0-2
Чи можете Ви пройти вниз 1 проліт сходів?	0-2
Чи можете Ви прибрати щось на нижню полицю шафи, стоячи на колінах?	0-2
Чи можете Ви йти по нерівній дорозі?	0-2
Чи виникають у Вас стріляючі болі і/або раптове відчуття втрати опори в ураженій кінцівці?	Іноді — 1, часто — 2
Сума балів дозволяє судити про тяжкість гонартрозу: 1-4 — слабка, 5-7 — середня, 8-10 — виражена, 11-12 — значно виражена, більше 12 — різко виражена.	

Індекс важкості коксартрозу (M. Lequene)

Ознаки та градації	Бали
<i>Біль</i>	
Нічний біль:	
тільки при русі або в певному положенні	1
навіть без руху	2
<i>Ранкова скутість або біль після вставання з ліжка</i>	
Менше 15 хв	1
15 хв і більше	2
Посилення болю після стояння протягом 30 хв	1
Біль виникає при ходьбі:	
тільки після проходження певної дистанції	1
від самого початку шляху і потім посилюється	2
Біль в положенні сидячи протягом 2 год не піднімаючись	1
<i>Максимальна дистанція при ходьбі без болю</i>	
Більше 1 км, але з обмеженнями	1
Близько 1 км	2
Від 500 до 900 м	3
Від 300 до 500 м	4
Від 100 до 300 м	5
Менше 100 м	6
З однією паличкою або милицю	1
З двома паличками або милицями	2
<i>Активність протягом дня (градації відповідей: просто — 0, насилу — 1, неможливо — 2)</i>	
Чи можете Ви пройти вгору 1 проліт сходів?	0-2
Чи можете Ви, нахилившись вниз, надіти шкарпетки?	0-2
Чи можете Ви підняти предмет з підлоги?	0-2
Чи можете Ви сісти в машину?	0-2
Сума балів дозволяє судити про тяжкість коксартрозу: 1-4 — слабка, 5-7 — середня, 8-10 — виражена, 11-12 — значно виражена, більше 12 — різко виражена	

Опитувальник WOMAC — індекс оцінки важкості остеоартрозу

Прізвище, ім'я та по-батькові _____

дата _____

0 — немає труднощів 4 — екстремальні труднощі

Питання					
<i>Оцінка болю</i>					
1. Наскільки боляче ходити по рівній поверхні?	0	1	2	3	4
2. Наскільки боляче підніматися або спускатися по сходах?	0	1	2	3	4
3. Наскільки боляче вночі, коли Ви лежите в ліжку (біль, що заважає сну)?	0	1	2	3	4
4. Наскільки боляче сидіти або лежати?	0	1	2	3	4
5. Наскільки боляче стояти прямо?	0	1	2	3	4
<i>Оцінка скутості</i>					
1. Наскільки обмежена рухливість у суглобах вранці, відразу після пробудження?	0	1	2	3	4
2. Наскільки обмежена рухливість у суглобах після того, як Ви протягом дня посиділи, полежали або відпочили?	0	1	2	3	4
<i>Оцінка функціональної здатності</i>					
1. Наскільки важко спускатися по сходах?	0	1	2	3	4
2. Наскільки важко підніматися по сходах?	0	1	2	3	4
3. Наскільки важко вставати із сидячого положення?	0	1	2	3	4
4. Наскільки важко стояти?	0	1	2	3	4
5. Наскільки важко підняти з підлоги предмет (ручку і т. д.)?	0	1	2	3	4
6. Наскільки важко йти по рівній поверхні?	0	1	2	3	4
7. Наскільки важко входити або виходити з машини або інших видів транспорту?	0	1	2	3	4
8. Наскільки важко ходити за покупками?	0	1	2	3	4
9. Наскільки важко надягати панчохи, шкарпетки?	0	1	2	3	4
10. Наскільки Важко вставати з положення лежачі?	0	1	2	3	4
11. Наскільки важко знімати шкарпетки або панчохи?	0	1	2	3	4
12. Наскільки важко лежати в ліжку?	0	1	2	3	4
13. Наскільки важко заходити у ванну (душ) або виходити звідти?	0	1	2	3	4
14. Наскільки важко сидіти?	0	1	2	3	4
15. Наскільки важко сідати на унітаз або вставати з унітазу?	0	1	2	3	4
16. Наскільки важко виконувати важку хатню роботу?	0	1	2	3	4
17. Наскільки важко виконувати легку хатню роботу?	0	1	2	3	4
Результат Сумарний рахунок балів WOMAC					

Індекс WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis Index)

Тест WOMAC є опитувальником для самостійного заповнення хворим, складається з 24 питань, які характеризують вираженість болю (5 питань), скутість (2 питання) і функціональну здатність (17 питань) хворих із гонартрозом і коксартрозом. Для заповнення анкети WOMAC потрібно 5-7 хв. Індекс WOMAC — високоінформативний показник, який можна використовувати для оцінки ефективності медикаментозного і немедикаментозного (хірургічного, фізіотерапевтичного) лікування.

Діагностика гострого нападу подагри Acute Gout Diagnosis Rule by Dr. Hein Janssens

Показник	Кількість балів
1. Чоловіча стать	Ні — 0
	Так +2
2. Є дані за повторні атаки	Ні — 0
	Так +2
3. Початок протягом однієї доби	Ні — 0
	Так +0.5
4. Почервоніння в ділянці суглоба	Ні — 0
	Так +1
5. Залучення 1-го плесно-фалангового суглоба	Ні — 0
	Так +2,5
6. Артеріальна гіпертензія або ≥ 1 захворювання серцево-судинної системи: стенокардія, інфаркт міокарда, ХСН, інсульт/ТІА, захворювання периферійних судин	Ні — 0
	Так +1,5
7. Рівень сечової кислоти $>5,88$ мг/дл (350 мкмоль/л)	Ні — 0
	Так +3,5
Загальна кількість балів	

≤ 4 балів: подагра малоімовірна. Можливо мають місце інші причини, наприклад: псевдоподагра, септичний артрит, реактивний артрит, псоріатичний, ревматоїдний або остеоартрит.

4-8 балів: діагноз подагри сумнівний, необхідно дослідження синовіальної рідини для уточнення діагнозу.

≥ 8 балів: подагричний артрит, можна призначати емпіричну терапію.

BASDAI**(BATH AS DISEASE ACTIVITY INDEX —
БАСОВСЬКИЙ ІНДЕКС АКТИВНОСТІ АС)**

ПІБ _____ Дата _____ Результат _____

Будь ласка, дайте відповідь на кожне наведене нижче питання, зробивши позначку на кожній відповідній клітинці (обведіть відповідну цифру).

1. Як би Ви оцінили рівень загальної слабкості (стомлюваності) за останній тиждень?

Не було

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Дуже виразна

2. Як би Ви оцінили рівень болю в шиї, спині або тазостегнових суглобах за останній тиждень?

Не було

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Дуже виразний

3. Як би Ви оцінили рівень болю (або ступінь припухлості) в суглобах (крім шиї, спини або тазостегнових суглобів) за останній тиждень?

Не було

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Дуже виразний

4. Як би Ви оцінили ступінь неприємних відчуттів, що виникають при доторканні до будь-яких хворобливих областей або тиску на них (за останній тиждень)?

Не було

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Дуже виразний

5. Як би Ви оцінили ступінь вираженості ранкової скутості, що виникає після прокидання (за останній тиждень)?

Не було

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Дуже виразний

6. Як би Ви оцінили ступінь вираженості ранкової скутості, що виникає після прокидання (за останній тиждень)?

Не було

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Дуже виразна

7. Як довго триває ранкова скутість, що виникає після прокидання (за останній тиждень)?

Не було

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 2 год та більше

$$\text{Розрахунок індексу BASDAI} = \frac{п.1 + п.2 + п.3 + п.4 + (п.5 + п.6) / 2}{5}$$

Якщо індекс BASDAI >4, активність АС вважається високою.

ASDAS (AS Disease Activity Score — оцінка активності АС)

Залежно від використовуваного лабораторного маркера запалення є дві версії індексу. Одна використовує СРБ (визначається високочутливим методом), а друга — ШОЕ (за Вестергренном).

ASDAS_{СРБ}

0,121 × Біль у спині	+	0,110 × Загальна оцінка активності захворювання пацієнтом	+	0,073 × Біль/припухлість периферичних суглобів	+	0,058 × Тривалість ранкової скутості	+	0,579 × Ln (С-РБ+1)
----------------------	---	---	---	--	---	--------------------------------------	---	---------------------

ASDAS_{ШОЕ}

0,113 × Загальна оцінка активності захворювань пацієнтів	+	0,293 × ШОЕ	+	0,086 × Біль/припухлість периферичних суглобів	+	0,069 × Тривалість ранкової скутості	+	0,079 × Біль у спині
--	---	-------------	---	--	---	--------------------------------------	---	----------------------

ASDAS_{СРБ} є переважним індексом, але ASDAS_{ШОЕ} може бути використаний у тому випадку, якщо визначення СРБ недоступно. СРБ вимірюється в мг/л, ШОЕ — в мм/год (за Вестергренном), решта параметрів — за шкалою (0-10).

Градація активності АС за ASDAS:

- <1,3 — низька активність
- > 1,3 <2,1 — помірна активність
- > 2,1 <3,5 — висока активність
- > 3,5 — дуже висока активність

Динаміка ASDAS ≥1,1 — значиме покращання. Динаміка ASDAS ≥2,0 — значне покращання.

(Програму розрахунку індексу ASDAS для установки на персональний комп'ютер можна завантажити на офіційному сайті ASAS — www.asas-group.org)

КЛАСИФІКАЦІЙНІ КРИТЕРІЇ ASAS ДЛЯ АКСІАЛЬНОГО СПА

Пацієнт із болем у спині тривалістю ≥ 3 міс. і віком початку < 45 років		
*Сакроілеїт за даними МРТ або рентгенографії плюс \geq ознака СПА	або	HLA B27 плюс ≥ 2 інших ознак СПА
<p>*Сакроілеїт із рентгенологічними проявами:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Активне (гостре) запалення на МРТ, що з високою вірогідністю вказує на наявність сакроілеїту в поєднанні зі СПА <p>або</p> <ul style="list-style-type: none"> • Визначений сакроілеїт із радіографічними ознаками згідно зі зміненими Нью-йоркськими критеріями 	<ul style="list-style-type: none"> • Ознаки СПА • Запальний біль у спині • Артрит • Ентезит • Увеїт • Дактилїт • Псоріаз • Хвороба Крона/виразковий коліт • Добра відповідь на НПЗП • Сімейний анамнез СПА • HLA-B27 • Підвищений рівень СРП 	

ДОДАТОК 2

СКОРОЧЕНИЙ ДОВІДНИК ОСНОВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З РЕВМАТОЛОГІЇ

Як користуватись Довідником

Лікарські засоби (ЛЗ) систематизовані за міжнародною непатентованою назвою (далі — МНН). Інформація про ЛЗ подається відповідно до формату формулярної статті. Джерелом наповнення формулярної статті є діюча Інструкція для медичного застосування (далі — Інструкція) оригінального ЛЗ, зареєстрованого в Україні; за відсутності реєстрації в Україні оригінального ЛЗ використовується Інструкція генеричного ЛЗ, що першим був зареєстрований в Україні. Формулярні статті розроблено тільки на монопрепарати, оскільки вони є пріоритетними.

Поряд з МНН ЛЗ проставляються додаткові позначки (індекси):

(*) мають ЛЗ, що включені до Національного переліку основних лікарських засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25.03.2009 № 333 «Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і виробу медичного призначення» (в редакції постанови Кабінету Міністрів України від 13.12.2017 № 1081);

(**) мають ЛЗ, що включені до Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів, затвердженого наказом МОЗ України від 18.04.2019 № 876, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 16.05.2019 за № 509/33480.

[ПМД] — наявність рекомендацій в уніфікованих клінічних протоколах медичної допомоги щодо застосування ЛЗ на етапі первинної медичної допомоги.

Наявність рекомендацій у третинних джерелах наукової інформації до застосування ЛЗ позначена додатковими індексами формулярної статті у рубриці «Показання для застосування лікарського засобу»:

БНФ — у Британському Національному Формулярі, 2018 рік випуску.

ВООЗ — у Базовому формулярі ВООЗ, 2008 рік випуску.

Торговельні назви всіх зареєстрованих в Україні ЛЗ розміщуються в алфавітному порядку у двох підрозділах: I — ЛЗ вітчизняного виробництва, II — ЛЗ іноземного виробництва

Також надається інформація про ціну визначеної добової дози (Defined Daily Dose — DDD) або стандартної добової дози. DDD — це середня підтримуюча доза на день для лікарських засобів, що використовуються за їх основним показанням, для дорослих вагою 70 кг. DDD розраховується Міжнародним Центром співпраці ВООЗ та Інститутом Громадського Здоров'я Норвегії з питань методології статистичних досліджень лікарських засобів і повинна розглядатися не як «правильна доза», а як міжнародний компроміс, що базується на огляді баз доказової медицини, доступних на момент розрахунку DDD (офіційний сайт зазначеної вище організації — www.who.no).

Основні позначення та скорочення до довідника

α	альфа	ВДШ	верхні дихальні шляхи
AUC	площа на графіку під кривою «концентрація — час»	ВІЛ	вірус імунodefіциту людини
AV	атріовентрикулярний	ВР	внутрішньоочна рідина
β	бета	ВТ	внутрішньоочний тиск
DDD	визначена добова доза	г.	гострий
Hb	рівень гемоглобіну	ГД	гемодіаліз
Ig	імуноглобулін	ГК	глюкокортикоїди
pH	водневий показник	ГКС	глюкокортикостероїди
t°	температура	год	година
T_{1/2}	період напівіснування	Гр (-)	грамнегативний
а/б	антибіотик	Гр (+)	грампозитивний
а/г	антиген	ГРВІ	гості респіраторно-вірусні інфекції
а/т	антитіло	ГСіС	гемосорбція на іонообмінних смолах
АБЗ	антибактеріальний засіб	ГСв	гемосорбція на активованому вугіллі
АГ	артеріальна гіпертензія	ДН	дихальна недостатність
АДФ	аденозиндифосфат	ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
АКТГ	адренкортикотропний гормон	ДПК	дванадцятипала кишка
АЛТ	аланінамінотрансфераза	ЕКГ	електрокардіограма
амп.	ампула	ІКС	інгаляційний кортикостероїд
антиІgЕ	антиімуноглобулін Е	ІМ	інфаркт міокарда
АПФ	ангіотензин-перетворюючий фермент	ІХС	ішемічна хвороба серця
АР	алергічні реакції	КА	карбоангідраза
АСТ	аспартатамінотрансфераза	капс.	капсула
АТ	артеріальний тиск	к-та	кислота
АТФ	аденозинтрифосфат	крап.	краплі
БА	бронхіальна астма	КФК	креатинфосфокіназа
бл.	блістер	ЛДГ	лактатдегідрогеназа
в/в	внутрішньовенне введення	ЛЗ	лікарський засіб
в/м	внутрішньом'язове введення	ЛФ	лужна фосфатаза
в/о	вкрита оболонкою	м/о	мікроорганізм
ВГА	вірусний гепатит А	МАО	моноамінооксидаза
ВГВ	вірусний гепатит В	МБТ	мікобактерії туберкульозу
ВГС	вірусний гепатит С		

МДД	максимальна добова доза	C_{макс}	максимальна концентрація в плазмі
МО	міжнародні одиниці	СНІД	синдром набутого імунodefіциту
МПД	максимально переносима доза	СН	серцева недостатність
МТІК	монометилтриазеноімідазол-карбоксаміду	СНП	сенсоневральна приглухуватість
НДШ	нижні дихальні шляхи	СС	серцево-судинний
НІЗТ	нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази	СССВ	синдром слабкості синусового вузла
ННІЗТ	ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази	СтДД	стандартна добова доза
НПЗЗ	нестероїдні протизапальні засоби	ст.л.	столова ложка
ОФВ1	об'єм форсованого видиху за першу секунду	СЧВ	системний червоний вовчак
оч.	очні	табл.	таблетка
п/ш	підшкірне введення	ФД	форсований діурез
ПД	перитонеальний діаліз	ФЖЕЛ	форсована життєва ємкість легень
п/о	плівкова оболонка	фл.	флакон
ПОШвид	пікова об'ємна швидкість видиху	хв	хвилина
ПРВЗ	протиретровірусні засоби	ХГА	хронічний гепатит А
прол. дії	продовженої дії	ХГВ	хронічний гепатит В
ПТП	протитуберкульозні препарати	ХГС	хронічний гепатит С
ПФ	плазмаферез	ХОЗЛ	хронічні обструктивні захворювання легень
р/добу	кількість разів на добу	хр.	хронічний
РА	ревматоїдний артрит	ЦД	цукровий діабет
РЕФР	рецептор епідермального фактору росту	ЦМВ	цитомегаловірус
р-н	розчин	ЦНС	центральна нервова система
РНК	рибонуклеїнова кислота	ц/о	цукрова оболонка
СА	синоатріальний	ч.л.	чайна ложка
СІТ	специфічна імунотерапія	ЧМТ	черепно-мозкова травма
СКС	системні глюкокортикостероїди	ЧСС	частота серцевих скорочень
с-м	синдром	чар/уп.	чарункова упаковка
с-м WPW	синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта	ШВЛ	штучна вентиляція легень
		ШКТ	шлунково-кишковий тракт
		ЮРА	ювенільний ревматоїдний артрит
		р/os	перорально

1. Лікарські засоби для лікування м'язово-скелетних захворювань суглобів

СУЛЬФАСАЛАЗИН (Sulfasalazine)* [ПМД]

Показання для застосування ЛЗ: лікування пацієнтів з РА^{ПМД} ВООЗ БНФ, в яких саліцилати або НПЗП були недостатньо ефективні (недостатня терапевтична ефективність або непереносимість при відповідному прийомі повних доз одного або більше НПЗП); лікування ЮРА^{БНФ} з поліартритичним с-мом у випадках, коли саліцилати або інші НПЗП були недостатньо ефективні.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: РА^{ПМД} ВООЗ БНФ дорослі: 2 г/добу^{ВООЗ БНФ} у двох рівних дозах; починати терапію нижчими дозами, 0,5^{ВООЗ БНФ} –1 г/добу для зменшення можливої непереносимості з боку ШКТ. Може бути розглянута можливість підвищення добової дози препарату до 3 г^{ВООЗ БНФ}, якщо клінічна ефективність ч/з 12 тижнів є недостатньою. Рекомендується ретельне спостереження за пацієнтом при застосуванні дози понад 2 г/добу; режим дозування при РА у дорослих: 1 тижд. — 500 мг 1 р/д, 2 тижд. 500 мг 2 р/д, 3 тижд. — 500 мг/зранку та 1000 мг/ввечері, 4 тижд. — 1000 мг 2р/д^{ВООЗ БНФ}. ЮРА^{БНФ} з поліартритичним с-мом: не рекомендований дітям, для яких разова доза, розрахована, виходячи з їх маси тіла, становить <500 мг. Діти від 6 років: 30-50 мг/кг маси тіла/добу, розподілені на 2 рівні дози, максимальна доза становить 2 г/добу, розпочинати з чверті або третини запланованої підтримуючої дози та підвищувати її кожного тижня до досягнення підтримуючої дози ч/з один місяць. РА ПМД ВООЗ БНФ дорослі: 2 г/добу ВООЗ БНФ у двох рівних дозах; починати терапію нижчими дозами, 0,5 ВООЗ БНФ –1 г/добу для зменшення можливої непереносимості з боку ШКТ. Може бути розглянута можливість підвищення добової дози препарату до 3 г ВООЗ БНФ, якщо клінічна ефективність ч/з 12 тижнів є недостатньою. Рекомендується ретельне спостереження за пацієнтом при застосуванні дози понад 2 г/добу; режим дозування при РА у дорослих: 1 тижд. — 500 мг 1 р/д, 2 тижд. 500 мг 2 р/д, 3 тижд. — 500 мг/зранку 1000 мг/ввечері, 4 тижд. — 1000 мг 2 р/д ВООЗ БНФ. ЮРА БНФ з поліартритичним с-мом: не рекомендований дітям, для яких разова доза, розрахована, виходячи з їх маси тіла, становить менше 1 табл. (500 мг).

[додатково див. «Інструкцію для медичного застосування»]

2. Імуносупресанти

АЗАТИОПРИН (Azathioprine)* [ПМД]

Показання для застосування ЛЗ: монотерапія або у комбінації з кортикостероїдами та/або іншими препаратами (що може включати зменшення дози або відміну кортикостероїдів) при тяжкому перебігу РА^{ВООЗ, БНФ, ПМД}, СЧВ^{БНФ}, дерматоміозиті та поліміозиті^{БНФ}; вузликівому поліартеріїті, хр. рефрактерній ідіопатичній тромбоцитопенічній пурпурі.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: початкова доза 1-3 мг/кг маси тіла на добу і повинна уточнюватись у цих межах залежно від клінічної відповіді^{БНФ} (яка проявляється через тижні або місяці лікування) та гематологічної толерантності; при появі терапевтичного ефекту підтримуюча доза зменшується до рівня, при якому цей терапевтичний ефект підтримується; при відсутності терапевтичного ефекту через 3 міс. лікування переглянути доцільність призначення; підтримуюча доза може бути у межах від менше 1 мг/кг маси тіла до 3 мг/кг маси тіла на добу^{БНФ}, залежно від клінічного стану та індивідуальної відповіді пацієнта, включаючи гематологічну толерантність.

[додатково див. «Інструкцію для медичного застосування»]

ЛЕФЛУНОМІД (Leflunomide) [ПМД]

Показання для застосування ЛЗ: лікування хворобомодифікуючим антиревматичним засобом (ХМАРЗ) активної фази РА^{БНФ} у дорослих, активна форма псоріатичного артриту^{БНФ}.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: РА: доза насичення 100 мг 1 р/добу дорослим протягом 3 днів; надалі рекомендована підтримуюча доза 10-20 мг 1 р/добу; псоріатичний артрит: доза насичення 100 мг 1 р/добу протягом 3 днів; БНФ рекомендована підтримуюча доза для лікування активної фази псоріатичного артриту у дорослих 20 мг 1 р/добу^{БНФ}; лікувальний ефект починає виявлятися через 4-6 тижн. від початку лікування і може посилюватись протягом 4-6 міс. від початку лікування.

[*додатково див. «Інструкцію для медичного застосування»*]

ЦИКЛОСПОРИН (Ciclosporin)* [ПМД]

Показання для застосування ЛЗ: тяжкі форми активного РА^{ПМД}, БНФ, тяжкі форми псоріазу, коли стандартна специфічна терапія цього захворювання виявилася неефективною або неприйнятною, атопічний дерматит^{БНФ}. **Спосіб застосування та дози ЛЗ:** РА: БНФ протягом перших 6 тижнів лікування рекомендована доза — 3 мг/кг/добу внутрішньо, розподілена на 2 прийоми, у разі недостатнього ефекту добову дозу можна поступово збільшити, якщо дозволяє переносимість, але не перевищуючи 5 мг/кг/добу, для досягнення максимальної ефективності лікування препаратом можна продовжувати до 12 тижнів. Псоріаз: 2.5 мг/кг/добу, розподілена на 2 прийоми^{БНФ}; якщо ч/з 1 міс. лікування не спостерігається покращення, дозу поступово збільшити максимум до 5 мг/кг/добу. Лікування необхідно відмінити, якщо протягом одного міс. щоденного прийому 5 мг/кг/добу не досягнуто достатньої відповіді або якщо ефективна доза не сумісна зі встановленими рекомендаціями з безпеки. Для підтримуючої терапії дозу потрібно підбирати індивідуально, на мінімальному ефективному рівні, і вона не повинна перевищувати 5 мг/кг/добу. Атопічний дерматит: для дорослих та підлітків віком від 16 років рекомендована доза становить 2.5-5 мг/кг/добу, яку розподіляють на 2 прийоми^{БНФ}.

[*додатково див. «Інструкцію для медичного застосування»*]

3. Структурні аналоги фолієвої кислоти**МЕТОТРЕКСАТ (Methotrexate)** * [ПМД]

Показання для застосування ЛЗ: тяжкі форми псоріазу, тяжкі випадки РА^{БНФ, ВООЗ, ПМД}.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: РА: рекомендована початкова доза — 7,5 мг 1 р/тижд.^{ВООЗ БНФ}. п/ш, в/м або в/в, р/ос, терапевтичний ефект виявляється після 4-8 тижнів терапії, залежно від особливостей перебігу хвороби та переносимості, дозу можна поступово збільшувати на 2,5 мг/тижд.; оптимальна тижнева доза становить 7,5-15 мг; не перевищувати максимальну дозу 25 мг/тижд.^{БНФ} (табл. — 20 мг/тижд.). Якщо після 8 тижнів лікування у максимальній дозі ефекту немає, метотрексат відмінити. У разі досягнення бажаного терапевтичного ефекту лікування продовжують у мінімально можливій ефективній підтримувальній дозі. Тривалість терапії метотрексатом поки що не визначена, попередні дані свідчать про збереження початкового ефекту щонайменше протягом 2 років у разі продовження підтримуючої терапії. Після припинення лікування метотрексатом симптоми хвороби можуть повертатися ч/з 3-6 тижнів. Псоріаз: р-н

д/ін'єкц. — рекомендується пробне парентеральне введення 5-10 мг за 1 тижд. до початку терапії з метою виявлення ідіосинкразійних небажаних ефектів, рекомендована початкова доза — 7,5 мг 1 р/тижд. п/ш, в/м або в/в. Дозу можна поступово збільшувати, не перевищувати максимальну тижневу дозу 25 мг метотрексату, терапевтичний ефект виявляється після 2-6 тижнів терапії. У разі досягнення бажаного терапевтичного ефекту лікування продовжують у мінімально можливій ефективній підтримувальній дозі; табл. — 2,5 мг 3 р/тиждень з 12-годинними інтервалами або 7,5 мг 1 р/тиждень.

[*додатково див. «Інструкцію для медичного застосування»*]

4. Алкілюючі сполуки

ЦИКЛОФОСФАМІД (Cyclophosphamide)*

Показання для застосування ЛЗ: автоімунні захворювання з небезпечним для життя прогресуванням: тяжкі прогресуючі форми вовчакового нефриту та грануломатозу Вегенера ^{БНФ}.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: тяжкі прогресуючі форми люпус-нефриту, гранулематозу Вегенера: дозування при в/в введенні, початкова доза 500-1000 мг/м² ППТ в/в. Для щоденного застосування — 1-2 мг/кг МТ (2 мг/кг при грануломатозі Вегенера), для пероральної пульс-терапії дотримуватися таких же рекомендацій з дозування, що й для відповідного внутрішньовенного застосування препарату (спочатку 500-1000 мг/м² ППТ).

[*додатково див. «Інструкцію для медичного застосування»*]

5. Протималярійні лікарські засоби

ГІДРОКСИХЛОРОХІН (Hydroxychloroquine)* [ПМД]

Фармакотерапевтична група: P01BA02 — протималярійні засоби. Амінохінолони

Основна фармакотерапевтична дія: ефекти включають взаємодію із сульфгідрильними групами, зміну активності ферментів (у тому числі фосфоліпази, НАДН-цитохром С-редуктази, холінестерази, протеаз і гідролаз); зв'язування з ДНК; стабілізацію лізосомальних мембран; інгібування вироблення простагландину; інгібування хемотаксису і фагоцитозу поліморфноядерних клітин; можливе втручання у синтез моноцитами інтерлейкіну 1 та інгібування вивільнення нейтрофілами супероксиду.

Показання для застосування ЛЗ: СЧВ; дискоїдний червоний вовчак ^{БНФ}; ЮРА; РА ^{БНФ, ПМД}, дерматологічні захворювання, причиною виникнення або погіршення перебігу яких є дія сонячного світла ^{БНФ}; для лікування г.нападів і пригнічення малярії, спричиненої *Plasmodium vivax*, *P.ovale* і *P.malariae*, а також чутливими штамми *P.alcipurum*; для радикального лікування малярії, спричиненої чутливими штамми *P.falcipurum*.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: початково добову дозу 400 мг розподілити на 2 прийоми, дозу можна зменшити до 200 мг ^{БНФ}, якщо не спостерігається покращання стану хворого; підтримуючу дозу збільшити до 400 мг/добу ^{БНФ} у разі зменшення ефективності препарату; має кумулятивну дію, для досягнення терапевтичного ефекту потрібно кілька тижнів, незначні побічні ефекти можуть виникати відносно рано; якщо при лікуванні ревматичного захворювання стан хворого не покращується упродовж 6 міс., препарат відмінити; діти: застосовувати мінімально ефективну дозу, яка не перевищує 6,5 мг/кг ідеальної маси тіла на добу ^{БНФ}, не можна застосовувати для лікування дітей з ідеальною масою тіла <31 кг; дорослі та пацієнти літнього віку: застосовувати мінімальну ефективну дозу, яка не перевищує 6,5 мг/кг маси тіла (у розрахунку на ідеальну,

а не фактичну масу тіла хворого) на добу, та становить або 200 мг, або 400 мг/добу^{БНФ}; при хворобах, пов'язаних із підвищеною чутливістю до світла, лікування проводити тільки під час періодів максимальної інсоляції. Пригнічення малярії: дорослі — 400 мг в один і той самий день тижня; діти з масою тіла >31 кг — тижнева пригнічувальна доза 6,5 мг/кг маси тіла, вона не повинна перевищувати дозу, рекомендовану для дорослих; пригнічувальну терапію необхідно розпочинати за 2 тижні до поїздки в ендемічну зону, якщо це неможливо, дорослим — початкову подвійну (навантажувальну) дозу 800 мг, а дітям — 12,9 мг/кг маси тіла (але не > 800 мг), розподілену на 2 прийоми з інтервалом у 6 год. Пригнічувальну терапію продовжувати протягом 8 тижн. після від'їзду з ендемічної зони. Лікування г.нападів малярії: дорослі — початкова доза — 800 мг, потім ще ч/з 6-8 год 400 мг і по 400 мг упродовж 2-х наступних діб (усього 2 г гідроксихлорохіну сульфату), можливе однократне застосування препарату у дозі 800 мг; діти з масою тіла >31 кг — загальну дозу 32 мг/кг маси тіла (але не >2 г) застосовувати впродовж 3 днів, перша доза: 12,9 мг/кг маси тіла (але не перевищуючи разової дози 800 мг), друга доза: 6,5 мг/кг маси тіла (але не більше 400 мг) ч/з 6 год після прийому першої дози, третя доза: 6,5 мг/кг маси тіла (але не >400 мг) ч/з 18 год після прийому другої дози, четверта доза: 6,5 мг/кг маси тіла (але не >400 мг) ч/з 24 год після прийому третьої дози.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: ретинопатія зі зміною пігментації та появою дефектів поля зору, макулопатії та макулярна дегенерація, які можуть бути необоротними; зміни рогівки, включаючи набряк і помутніння (поява ореолів, нечіткість зору чи фотофобія); нечіткість зору може бути спричинена порушенням акомодациї; шкірні висипання; свербіж, зміни пігментації шкіри та слизових оболонок, знебарвлення волосся та алопеція, бульозні висипання, включаючи поодинокі випадки мультиформної еритеми, с-му Стівенса-Джонсона, токсичного епідермального некролізу, еозинофілія, системні симптоми (синдром DRESS), фоточутливість, екскfolіативний дерматит, г. генералізовані екзантематозні пустульозні висипання, загострення псоріазу, підвищення t° та гіперлейкоцитоз; нудота, діарея, відсутність апетиту, абдомінальний біль, блювання; запаморочення, вертиго, шум у вухах, втрата слуху, головний біль, афективна лабільність, підвищена збудливість, психоз, судоми, екстрапірамідальні розлади (дистонія, дискінезія, тремор), міопатія скелетних м'язів або нейроміопатія, що призводять до прогресуючої слабкості та атрофії проксимальних груп м'язів, пригнічення сухожильного рефлексу та аномальна нервова провідність, сенсорно-моторні розлади; кардіоміопатія, СН, у деяких випадках з летальним наслідком, порушення провідності (блокада пучка Гіса/AV-блокада), а також гіпертрофії обох шлуночків; пригнічення ф-ції червоного кісткового мозку, анемія, апластична анемія, агранулоцитоз, лейкопенія та тромбоцитопенія, загострення або погіршення перебігу порфірії; зміни показників функціональних проб печінки, гіпоглікемія, фульмінантна ПН; кропив'янка, ангіоневротичний набряк і бронхоспазм.

Протипоказання до застосування ЛЗ: підвищена чутливість до похідних 4-амінохіноліну; попередня макулопатія, ретинопатія, макулопатія, захворювання нирок, печінки, центральної нервової системи, крові, порфірія, хворі з рідкісними вродженими аномаліями, такими як непереносимість галактози, дефіцитом лактази Лаппа або с-м мальабсорбції глюкози-галактози, період вагітності або годування груддю, діти з ідеальною масою тіла менше 31 кг, довготривале застосування у дітей, застосування пацієнтам з порфірією.

Визначена добова доза (DDD): перорально — 0,516 г.

Торговельні назви: ІММАРД (Іпка Лабораторіз Лімітед, Індія); ПЛАКВЕНІЛ® (САНОФІ-АВЕНТИС С.А., Іспанія).

6. Біологічні агенти

6.1. Інгібітори фактора некрозу пухлин α (ФНП- α)

АДАЛІМУМАБ (Adalimumab)

Фармакотерапевтична група: L04AB04 — Імуносупресанти. Інгібітори фактора некрозу пухлини- α .

Основна фармакотерапевтична дія: це рекомбінантний імуноглобулін (IgG1) людини, моноклональне антитіло, що містить тільки пептидні послідовності людини; створений за технологією фагового відображення, яке дозволило отримати характерні тільки для людини варіабельні ділянки тяжких та легких ланцюгів, які проявляють свою специфічність щодо фактора некрозу пухлин (ФНП), а також важкий ланцюг IgG1 людини та послідовність легких ланцюгів каппа-типу; зв'язується з високим ступенем спорідненості та специфічності з розчинним ФНП- α , але не з лімфотоксином (ФНП- β); специфічно зв'язується з ФНП та нейтралізує біологічні ефекти ФНП, блокуючи його взаємодію з p55 та p75 рецепторами ФНП на поверхні клітини; модулює біологічні реакції відповіді, що індукуються або регулюються ФНП, включаючи зміни рівнів молекул адгезії, відповідальних за міграцію лейкоцитів (ELAM-1, VCAM-1 та ICAM-1 при 10^{-10} M).

Показання для застосування ЛЗ: РА: у комбінації з метотрексатом для лікування РА середнього та високого ст. активності у дорослих пацієнтів, коли адекватна відповідь на терапію протиревматичними ЛЗ, що модифікують захворювання, включаючи метотрексат, не була отримана; лікування активного прогресуючого РА високого ст. активності у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували терапію метотрексатом; можна застосовувати у монотерапії у випадку непереносимості метотрексату, або коли продовження терапії метотрексатом є неприйнятним; активний та прогресуючий псоріатичний артрит у дорослих пацієнтів, коли не була отримана адекватна відповідь на попередню терапію протиревматичними ЛЗ, що модифікують захворювання; лікування дорослих пацієнтів з високим ступенем активності анкілозуючого спондиліту, які не отримали адекватну відповідь на традиційну терапію; лікування дорослих пацієнтів з високим ст.активності аксіального спондилоартриту (АС) без рентгенологічного підтвердження АС, але з наявними ознаками запалення, на підставі підвищеного рівня СРП та/або за результатами МРТ (магнітно-резонансна томографія); гнійний гідрареніт (ГГ). ЮРА: у комбінації з метотрексатом для лікування активного поліартикулярного артриту у дітей віком від 2 років, які не отримали адекватну відповідь на терапію одним або кількома протиревматичними препаратами, що модифікують захворювання; у монотерапії у випадку непереносимості метотрексату або коли продовження терапії метотрексатом є неприйнятним^{БНФ}. Бляшковий псоріаз (БП) у дітей^{БНФ} віком від 4 років та дорослих^{БНФ}, у яких не отримано клінічної відповіді або є протипоказання/ непереносимість місцевої терапії або фототерапії; лікування активного ентезит-асоційованого артриту у дітей^{БНФ} віком від 6 років, які не відповідали на традиційну терапію, або при наявності непереносимості чи медичних протипоказань до таких видів терапії; лікування активного помірного та тяжкого гнійного гідрареніту^{БНФ} (аспе inversa) у дорослих та підлітків віком від 12 років, які не відповідали на традиційну системну терапію ГГ; лікування хронічного неінфекційного переднього увеїту^{БНФ} у дітей віком від 2 років, неінфекційного інтермедіарного, заднього та панувейту у дорослих^{БНФ}, які не відповідали або мали непереносимість традиційної терапії або яким традиційна терапія протипоказана.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: РА: дорослим 40 мг 1 р/2 тижн., п/ш; під час терапії продовжувати застосовувати метотрексат, можна продовжувати терапію ГК, саліцилатами, НПЗЗ, анальгетиками; у деяких хворих, які не застосовують метотрексат, можна збільшити частоту введення до 40 мг 1 р/1 тижд., п/ш; аксіальний спондилоартрит (анкілозуючий спондиліт та аксіальний спондилоартрит без рентгенологічного підтвердження АС) та псоріатичний артрит: дорослим 40 мг 1 р/2 тиж. п/ш; клінічна відповідь досягається протягом 12 тиж. лікування, переглянути необхідність продовження терапії у пацієнтів, у яких протягом вказаного терміну не спостерігається відповіді на лікування; бляшковий псоріаз: рекомендована початкова доза для дорослих 80 мг. ч/з 1 тижд. застосовувати 40 мг п/ш; підтримуюча терапія — 40 мг 1 р/2 тижд., п/ш; у деяких пацієнтів може бути ефективним підвищення частоти введення дози до 40 мг 1 р/тиж., переглянути необхідність продовження для пацієнтів, у яких не спостерігається клінічної відповіді після підвищення частоти введення ЛЗ; рекомендована доза для дітей віком від 4 до 17 років з масою тіла від 15 кг до 30 кг — початкова доза 20 мг на тижні 0, потім 20 мг 1 р/2 тижн. починаючи з тижня 1, від 30 кг — початкова доза 40 мг на тижні 0, потім 40 мг 1 р/2 тижн. починаючи з тижня 1; гнійний гідраденіт: дорослі — 160 мг початково на тижні 0 (день 1), дозу можна вводити 4 р/добу в один день або 2 р/добу протягом 2 днів поспіль, потім 80 мг через 2 тижні (день 15), дозу вводитьи 2 р/добу в один день, через 2 тижні (день 29) — 40 мг 1 р/тиж., діти від 12 років та масою тіла не менше 30 кг — рекомендована доза становить 80 мг початково на тижні 0, потім 40 мг 1 р/2 тиж., починаючи з тижня 1, п/ш, можливе підвищення частоти застосування дози 40 мг до 1 р/тиж., переглянути необхідність продовження терапії понад 12 тижнів для пацієнтів, у яких у межах цього терміну не спостерігається клінічної відповіді; увеїт: дорослі — 80 мг, починаючи з 1-го тижня після початкової дози необхідно перейти до підтримуючої терапії — 40 мг 1 р/2 тиж. п/ш, діти від 2 років у комбінації з метотрексатом і вагою до 30 кг — 20 мг 1 р/2тиж., від 30 кг — 40 мг 1 р/2тиж., початкова навантажувальна доза для пацієнтів від 6 років і масою тіла до 30 кг — 40 мг, з масою тіла 30 кг і більше — 80 мг, її можна ввести за тиждень до початку підтримуючої терапії; ЮРА: поліартикулярний ювенільний ревматоїдний (ідіопатичний) артрит у дітей віком від 2 років: застосовують 1 р/2 тижн. п/ш: від 10 кг до 30 кг — 20 мг 1 р/2 тижн., 30 кг та більше — 40 мг 1 р/2 тижн., ентезит-асоційований артрит у дітей віком від 6 років — 1 р/2 тижн. п/ш, від 15 кг до 30 кг — 20 мг 1 р/2 тижн., від 30 кг — 40 мг 1 р/2 тижн.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: інфекції дихальних шляхів (інфекції НДШ та ВДШ, пневмонія, синусит, фарингіт, ринофарингіт, пневмонія, спричинена вірусом герпесу); системні інфекції (сепсис, кандидоз та грип), кишкові інфекції (вірусний гастроентерит), інфекції шкіри та м'яких тканин (пароніхія, целюліт, імпетиго, некротичний фасціїт, оперізуючий герпес), інфекції вуха, інфекції ротової порожнини (вірус простого герпесу, герпес ротової порожнини та інфекції зубів), інфекції статевих органів (грибковий вульвовагініт), ІСШ (піелонефрит), грибкові інфекції, інфекції суглобів; опортуністичні інфекції (кокцидіоїдомікоз, гістоплазмоз та інфекції *Mycobacterium avium* комплексу), туберкульоз, неврологічні інфекції (вірусний менінгіт), інфекції ока, бактеріальні інфекції; доброякісні новоутворення, рак шкіри, за винятком меланоми (включаючи базально-клітинну карциному та плоскоклітинну карциному); лімфома, новоутворення паренхіматозних органів (рак молочної залози, пухлина легенів та пухлина щитовидної залози), меланома, лейкопенія (нейтропенія та агранулоцитоз), анемія; тромбоцитопенія, лейкоцитоз; ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура; панцитопенія; гіперчутливість, алергія; підвищення

рівня ліпідів крові; гіпокаліємія, гіперурикемія, відхилення від норми концентрації натрію у плазмі крові, гіпокальціємія, гіперглікемія, гіпофосфатемія, дегідратація, зміни настрою (депресію), тривога, безсоння головний біль, парестезія (гіпестезію), мігрень, стиснення нервових корінців; тремор, невротія; розсіяний склероз; порушення гостроти зору, кон'юнктивіт, блефарит, набряк ока; диплопія; вертіго; глухота, дзвін у вухах; тахікардія; аритмія, хр. СН; зупинка серця; АГ, припливи, гематома; оклюзія артерій, тромбоз, тромбоз, аневіризма аорти; кашель, астма, диспное; ХОЗЛ, інтерстиціальне захворювання легенів, пневмоніт; біль у животі, нудота та блювання; шлунково-кишкова кровотеча, диспепсія, ГЕРХ, сухий с-м (с-м Шегрена); панкреатит, дисфагія, набряк обличчя; підвищення рівня печінкових ферментів; холецистит та холелітаз, підвищення рівня білірубину, стеатоз печінки; висип (включаючи ексофоліативний висип); свербіж, кропив'янка, екхімози (пурпура), дерматит (екзема), оніхоклазія, підвищена пітливість; нічна пітливість, рубці; скелетно-м'язовий біль; спазми м'язів (підвищена рівня креатинфосфокинази у плазмі крові); рабдоміоліз, СЧВ; гематурія, НН; ніктурія; еректильна дисфункція; р-ції у місці введення (почервоніння у місці введення); біль у грудях, набряк; запалення; коагуляція та порушення системи згортання крові (подовження активованого частково тромбoplastного часу (АЧТЧ)), позитивні тести на аутоантитіла (антитіла до дволанцюгової ДНК), підвищення рівня лактатдегідрогенази у плазмі крові; повільне загоювання.

Противопоказання до застосування ЛЗ: гіперчутливість до адалімуму або до будь-якого іншого компонента препарату; активний туберкульоз або інші тяжкі інфекції (сепсис та опортуністичні інфекції); помірна та тяжка СН (III/IV клас за NYHA).

Визначена добова доза (DDD): парентерально — 2,9 мг.

Торговельна назва: ХАЙРІМОЗ / HYRIMOZ (Сандоз ГмБХ), ХУМІРА® (Веттер Фарма-Фертігунг ГмБХ і Ко. КГ).

ІНФЛІКСИМАБ (Infliximab)

Показання для застосування ЛЗ: РА^{БНФ} в активній формі, для послаблення симптомів, а також з метою поліпшення фізичної функціональності, при яких відповідна р-ція організму на базові протиревматичні препарати, що модифікують перебіг хвороби (DMARDs), є неадекватною; із захворюваннями в тяжкій, активній або прогресуючій формі, яким раніше не проводилось лікування метотрексатом або іншими базовими протиревматичними препаратами, що модифікують перебіг хвороби (DMARDs); анкілозуючий спондилоартрит в активній та прогресуючій формах^{БНФ}; псоріатичний артрит^{БНФ} в активній та прогресуючій формах, псоріаз^{БНФ}.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: пацієнтам з РА^{БНФ}, які розпочинають лікування вперше, застосовують 3 мг/кг препарату як 2-годинну в/в інфузію, після чого додатково проводять інфузію у тій же дозі на 2 та 6 тижнях лікування, далі через кожні 8 тижнів^{БНФ}. Застосовувати у комбінації з метотрексатом. Терапевтичний ефект досягається протягом 12 тижнів після початку лікування. У випадку виникнення неадекватної р-ції або при відсутності терапевтичного ефекту після 12 тижнів можна розглянути питання щодо поетапного збільшення дози приблизно на 1,5 мг/кг до максимальної 7,5 мг/кг кожні 8 тижнів^{БНФ}. В іншому випадку можна розглянути можливість прийому 3 мг/кг кожні 4 тижні. У пацієнтів, які не демонструють позитивний терапевтичний ефект протягом перших 12 тижнів лікування або після корекції дози, необхідно ретельно оцінити доцільність продовження терапії^{БНФ}. Анкілозуючий спондилоартрит — 5 мг/кг за схемою введення на 2-му та 6-му тижні після першої інфузії і у подальшому з інтервалом

6-8 тижнів. У випадку відсутності відповіді на 6-му тижні (після отримання 2 доз) подальшого лікування препаратом проводити не слід. Псоріатичний артрит- вводять у дозі 5 мг/кг за схемою введення на 2-му та 6-му тижні після першої інфузії з наступним проведенням інфузій кожні 8 тижнів. ^{БНФ}; псоріаз: 5 мг/кг в/в на 2 та 6 тижні лікування після першої інфузії, далі — через кожні 8 тижнів ^{БНФ}. Якщо у пацієнта не спостерігається відповіді після 14 тижнів (після отримання 4 доз), подальше лікування препаратом не проводить ^{БНФ}.

[додатково див. «Інструкцію для медичного застосування»]

6.2. Анти-CD-20-агенти

РИТУКСИМАБ (Rituximab)* (див. п. 18.2.4. розділу «ІМУНОМОДУЛЯТОРИ ТА ПРОТИАЛЕРГІЧНІ ЗАСОБИ», п. 19.1.6. розділу «ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ»)

Показання для застосування ЛЗ: активний РА ^{БНФ} у дорослих у комбінації з метотрексатом при неефективності або непереносимості лікування іншими хворобомодифікуючими протиревматичними препаратами у тому числі лікування одним чи кількома інгібіторами фактора некрозу пухлини ^{БНФ}. Лікування тяжких форм активного гранулематозу з поліангітом (гранулематоз Вегенера) і мікроскопічного поліангітиту у комбінації з глюкокортикоїдами з метою індукції ремісії у дорослих пацієнтів. ^{БНФ}

Спосіб застосування та дози ЛЗ: РА: Курс складається з 2-х в/в вливань по 1000 мг. Рекомендована доза ритуксимабу становить 1000 мг в/в з наступним другим вливанням 1000 мг ч/з 2 тижні. Потреба у подальших курсах повинна визначатися через 24 тижні після попереднього курсу, клінічна відповідь досягається протягом 16-24 тижнів після початкового курсу лікування. Питання щодо продовження терапії необхідно повторно розглянути стосовно пацієнтів, у яких впродовж цього періоду часу відсутні очевидні докази терапевтичної користі. Гранулематоз з поліангітом і мікроскопічний поліангіт ^{БНФ}: рекомендована доза з метою індукції ремісії — 375 мг/м² поверхні тіла, що вводиться у вигляді в/в інфузії 1 р/тижд. протягом 4 тижнів (всього 4 інфузії); рекомендується проведення профілактики пневмоцистної пневмонії.

[додатково див. «Інструкцію для медичного застосування»]

6.3. Інгібітори інтерлейкіну

ТОЦИЛІЗУМАБ (Tocilizumab)

Фармакотерапевтична група: L04AC07 — імуносупресанти. Інгібітори інтерлейкіну.

Основна фармакотерапевтична дія: рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло до людського рецептора ІЛ-6 з підкласу імуноглобулінів IgG1; селективно зв'язується та пригнічує як розчинні, так і мембранні рецептори ІЛ-6 (sIL-6R і mIL-6R), ІЛ-6 залучений у такі процеси, як стимуляція секреції Іg, активація Т-клітин, стимуляція продукування білків г. фази в печінці та стимуляція гемопоезу, у патогенез захворювань, у тому числі запальних захворювань, остеопорозу та новоутворень.

Показання для застосування ЛЗ: РА: у комбінації з метотрексатом для лікування важкого, активного і прогресуючого РА у дорослих, які раніше не отримували лікування метотрексатом; лікування РА із середнім чи високим ст. активності у дорослих, у яких спостерігалася неналежна відповідь або непереносимість попередньої терапії

одним або більше захворювання-модифікуючим протизапальним препаратом або антагоністом фактора некрозу пухлини, у таких пацієнтів можна призначати у вигляді монотерапії у випадку непереносимості метотрексату або якщо продовження лікування метотрексатом є недоречним, при призначенні в комбінації з метотрексатом гальмує прогресування деструктивних змін у суглобах за рентгенологічними даними та покращує фізичну ф-цію; лікування активного системного ювенільного ідіопатичного артриту у хворих віком від 2 років і старших, у яких спостерігалася неналежна відповідь на попередню терапію НПЗЗ і системними КС, можна призначати як у вигляді монотерапії (у випадку непереносимості метотрексату або коли лікування метотрексатом є недоречним), так і в комбінації з метотрексатом; лікування активного поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту у комбінації з метотрексатом (позитивний або негативний ревматоїдний фактор, або розширений олігоартрит) у пацієнтів віком від 2 років, у яких спостерігалась неналежна відповідь на попередню терапію метотрексатом, можна призначати як у вигляді монотерапії (у випадку непереносимості метотрексату або у випадках, коли продовження терапії метотрексатом є недоречним), так і в комбінації з метотрексатом ^{БНФ}.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: РА: рекомендована доза 8 мг/кг, 1 р/4 тижні в/в крапельно протягом щонайменше 1 год., не рекомендується збільшення дози вище 800 мг на одну інфузію ^{БНФ} пацієнтам з масою тіла > 100 кг, доза вище 1,2 г не вивчалася у клінічних дослідженнях, у вигляді п/ш ін'єкції рекомендована доза — 162 мг 1 р/тижд.; системний ювенільний ідіопатичний артрит: рекомендована доза пацієнтам з масою тіла < 30 кг — 12 мг/кг 1 р/2 тиж, пацієнтам з масою тіла ≥ 30 кг — 8 мг/кг 1 р/2 тиж ^{БНФ} в/в крап. протягом щонайменше 1 год., безпека та ефективність застосування дітям до 2 років не встановлені; поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит: рекомендована доза 8 мг/кг одноразово кожні 4 тижні для пацієнтів з масою тіла ≥ 30 кг ^{БНФ} або 10 мг/кг одноразово кожні 4 тижні для пацієнтів з масою тіла менше ніж 30 кг, безпека та ефективність застосування дітям до 2 років не встановлені.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: інфекції ВДШ, активний туберкульоз, який проявлявся легeneвими або позалегенеvими формами; інвазивні легенеvі інфекції, включаючи кандидоз, аспергілоз, кокцидіоїдомікоз та пневмоцистну пневмонію; оперізувальний лишай, сепсис, бактеріальний артрит, вітряна віспа, середній отит, випадки опортуністичних інфекцій, інтерстиціальна хвороба легень (включаючи пневмоніт та легенеvий фіброз), назофарингіт, флегмони, пневмонія, інфекції, спричинені *Herpes simplex 1 muly* та *Herpes zoster*; дивертикуліт, перфорації ШКТ (як ускладнення дивертикуліту), включаючи розлитий гнійний перитоніт, фістулу та абсцес, виразки ротової порожнини, гастрит, гастроентерит, болі в животі, нудота, діарея, стоматит, виразка шлунка, висипання, свербіж, кропив'янка, головний біль, запаморочення, підвищення рівня печінкових трансаміназ, збільшення маси тіла, підвищення рівня загального білірубіну, АГ, зменшення числа тромбоцитів, лейкопенія, панцитопенія, нейтропенія, гіперхолестеринемія, інфузійні реакції, гіпотензія, гіпертригліцеридемія, периферичні набряки, р-ції гіперчутливості, анафілаксія, синдром Стівенса-Джонсона, кашель, задишка, кон'юнктивіт, нефролітіаз, гіпотиреоз, артралгія.

Протипоказання до застосування ЛЗ: гіперчутливість до тоцилізумабу або до будь-якого іншого компонента препарату; активні, тяжкі інфекції.

Визначена добова доза (DDD): парентерально — 20 мг.

Торговельна назва: АКТЕМПА® (Чугай Фарма Мануфактуринг Ко. Лтд).

7. Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат

7.1. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби

7.1.1. Похідні оцтової кислоти та споріднені сполуки

ДИКЛОФЕНАК (Diclofenac) ^(ПМД) [окрім гелю]

Фармакотерапевтична група: M01AB05 — нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. M02AA15 — нестероїдні протизапальні засоби для місцевого застосування.

Основна фармакотерапевтична дія: протиревматична, протизапальна, аналгетична, жарознижувальна дія; основний механізм дії — гальмування біосинтезу простагландинів, які відіграють важливу роль у генезі запалення, болю і пропасниці; при ревматичних захворюваннях клінічний ефект характеризується значним зменшенням вираженості таких симптомів і скарг, як біль у спокої і при русі, ранкова скутість, припухлість суглобів, а також поліпшенням функції суглобів; не пригнічує біосинтез протеогліканів хрящової тканини; виявляє значний аналгетичний ефект препарату при помірному і сильно вираженому больовому с-мі неревматичного ґенезу; здатний усувати больові відчуття і знижувати вираженість крововтрат при первинній дисменореї; виявляє лікувальний ефект при нападах мігрені, при наявності запалення, спричиненого травмою або хірургічним втручанням, швидко усуває спонтанний біль, біль при рухах, зменшує запальну набряклість тканин і набряк у ділянці хірургічної рани, при одночасному застосуванні з опіоїдами для зняття післяопераційного болю, зменшує потребу в опіоїдах.

Показання для застосування ЛЗ: запальні і дегенеративні форми ревматичних захворювань (РА^{ПМД}, ЮРА, анкілозуючий спондиліт, остеоартроз, спондилоартрити^{БНФ}); больові с-ми з боку хребта; ревматичні захворювання позасуглобових м'яких тканин^{БНФ}; г. напади подагри;^{БНФ} ніркова та біліарна коліки; біль та набряк після травм і операцій; тяжкі напади мігрені^{БНФ}; біль та/або запалення, що супроводжують запальні гінекологічні захворювання (дисменорея, аднексит); післяопераційний біль^{БНФ}, запалення і набряк (після стоматологічних або ортопедичних операцій); як допоміжний засіб при інфекціях ЛОР-органів, що супроводжуються вираженим болем і запаленням^{БНФ} (фарингит, отит); полегшення болю та зменшення запалення різного ступеня при різних станах, включаючи патологію суглобів: остеоартрит, г. м'язово-скелетні захворювання, такі як періартрит (плечолопатковий періартрит), тендиніт, тендовагініт, бурсит; інші патологічні стани, викликані травмами, у тому числі переломи, біль у попереку, розтягнення, вивихи, забиття, запалення сухожиль, зв'язок, м'язів та суглобів; ортопедичні, стоматологічні та інші незначні оперативні втручання.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: доза становить 75 мг/добу^{БНФ}, яку вводять шляхом глибокої ін'єкції у верхній зовнішній сектор великого сідничного м'яза, використовуючи асептичну техніку; у тяжких випадках, ДД можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг^{БНФ}; як альтернативу 75 мг^{БНФ} р-ну д/ін'єкц. можна комбінувати з іншими лікарськими формами до максимальної сумарної добової дози 150 мг^{БНФ}. Мігрень — початкове застосуванням 1 амп. 75 мг^{БНФ}, дозу вводять при можливості одразу ж після застосування супоз. по 100 мг у той же самий день (за необхідності). Загальна добова доза не має перевищувати 175 мг у перший день. В/в: перед початком в/в інфузії розвести у 100-500 мл 0,9% р-ну натрію хлориду або 5% р-ну глюкози. Обидва р-ни спершу потрібно буферизувати р-ном бікарбонату натрію (0,5 мл 8,4% р-ну або 1 мл 4,2%). Використовувати можна тільки прозорі розчини. Для лікування помірному і тяжкого п/операційного болю 75 мг^{БНФ} вводити

безперервно від 30 хв до 2 год; у разі необхідності лікування повторити ч/з 4-6 год, але доза не повинна перевищувати 150 мг/добу^{БНФ}; профілактика п/операційного болю ч/з 15 хв — 1 год після хірургічного втручання — ввести навантажувальну дозу 25-50 мг, після цього необхідно застосувати безперервну інфузію приблизно 5 мг/год аж до МДД 150 мг^{БНФ}; Табл.: рекомендована доза — 100-150 мг/добу^{БНФ}; у разі помірної вираженості симптомів достатнім є застосування дози препарату 75^{БНФ} — 100 мг/добу; ДД розподілити на 2-3 прийоми^{БНФ}; діти віком від 14 років — ДД становить 50-100 мг, розподілити на 2-3 прийоми; при первинній дисменореї ДД становить 50-100 мг, за необхідності можна призначати 100 мг та підвищити протягом наступних кількох менструальних циклів до максимальної — 150 мг/добу; при нападах мігрені рекомендована разова доза становить 50 мг, наступні 50 мг можна застосувати через 2 год від першого прийому, за необхідності можна продовжити застосування ЛЗ через 4-6 год, МДД — 150 мг. Капс.: 1 капс./добу, перед їжею, не розжовуючи та запиваючи склянкою води. Емульгель: застосовують 2 р/добу (20 мг/г) або 3-4 р/добу (10 мг/г), вранці та ввечері, злегка втираючи в шкіру в місці локалізації болю, кількість препарату, яка застосовується, залежить від розміру ураженої зони (так, 2-4 г, що за розміром відповідає вишні або волоському горіху, достатньо для нанесення на ділянку площею 400-800 см²). Суппоз.: початкова доза — 100-150 мг/добу^{БНФ}, при невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75^{БНФ} — 100 мг/добу, добову дозу розподіляють на 2-3 прийоми, при первинній дисменореї добову дозу підбирають індивідуально, зазвичай вона становить 50-150 мг/добу^{БНФ}. Початкова доза може бути 50-100 мг/добу, але за необхідності її можна збільшити протягом кількох менструальних циклів до максимальної, що становить 150 мг/добу; для лікування нападів мігрені — курс починають у дозі 100 мг при прояві перших ознак початку нападу, за необхідності в той же день може бути застосований другий супозиторій (50 мг диклофенаку), у наступні дні лікування можна продовжити (добова доза препарату не повинна перевищувати 150 мг^{БНФ}, дозу розподіляють на 2-3 застосування); діти 1-14 років з ЮРА: 1-3 мг/кг/добу за кілька прийомів (лише супп. по 25 мг); діти 6-14 років з г. післяопераційним болем: 1-2 мг/кг/добу за кілька прийомів, тривалість застосування до 4 днів (лише супп. по 25 мг).

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія (включаючи гемолітичну та апластичну анемію), агранулоцитоз, панцитопенія, гіперчутливість, анафілактична та анафілактоїдна р-ція (включаючи звуження дихальних шляхів, респіраторний дистрес-синдром, пришвидшене серцебиття, артеріальну гіпотензію та шок); ангіоневротичний набряк (включаючи набряк обличчя), відчуття жару, холоду або оніміння кінцівок, дезорієнтація, депресія, безсоння, нічні кошмари, дратівливість, психічні та психотичні розлади, головний біль, запаморочення, переднепритомний стан, збудження, сонливість, підвищена стомлюваність; парестезія, порушення пам'яті, судоми, занепокоєність, тривожність, тремор, асептичний менінгіт, розлад відчуття смаку, інсульт; сплутаність свідомості, галюцинації, порушення чутливості, загальне нездування, виражена слабкість, порушення зору, нечіткість зору, диплопія; неврит зорового нерва, вертиго; шум/дзвін у вухах, порушення слуху, посилене серцебиття (пальпатація), відчуття серцебиття, біль у грудях, СН, ІМ, АГ, артеріальна гіпотензія, васкуліт, синдром Коуніса, аритмія, брадикардія, астма (у т.ч. задишка, диспное), бронхоспазм, пневмоніт, пригнічення або зупинка дихання, порушення з боку травного тракту, біль у шлунку, нудота, блювання, діарея, диспепсія, абдомінальний біль, абдомінальні спазми, метеоризм, втрата апетиту, анорексія; гастрит, кровотечі ШКТ, блювання з домішками крові, геморагічна діарея, мелена, виразка шлунка або кишечнику з/без кровотечі або перфорації

(іноді з летальним наслідком, особливо у пацієнтів літнього віку), коліт (включаючи ішемічний, геморагічний коліт та загострення виразкового коліту або хв. Крона), гастроінтестинальний стеноз з перфорацією, перитоніт, проктит, запор, стоматит (у тому числі виразковий стоматит), біль у горлі, глосит, ураження стравоходу, діафрагмоподібні стриктури кишечника, панкреатит, загострення геморою, збільшення рівня трансаміназ; гепатит, жовтяниця, порушення ф-ції печінки; блискавичний гепатит, гепатонекроз, ПН, шкірні висипання; кропив'янка; пустульозне, бульозне висипання, екзантема, екзема, еритема, мультиформна еритема, с-м Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (с-м Лайєлла), ексофоліативний дерматит, алопеція, р-ція фоточутливості, генералізовані шкірні висипи, пурпура, алергічна пурпура, пурпура Шенлейна-Геноха, свербіж, сухість шкіри, відчуття печіння, контактний дерматит, затримка рідини в організмі, набряки, г. ушкодження нирок (г. НН), гематурія, протеїнурія, нефротичний с-м, тубулоінтерстиціальний та інтерстиціальний нефрит, нирковий папілярний некроз, р-ція у місці ін'єкції, біль, затвердіння; набряк, некроз у місці ін'єкції, абсцес у місці ін'єкції, імпотенція, гарячка, грипоподібні симптоми, носові кровотечі, шкірні крововиливи, підвищений ризик тромботичних ускладнень (ІМ чи інсульт), пов'язаний із застосуванням диклофенаку, зокрема у високих терапевтичних дозах (150 мг/добу) та при тривалому застосуванні, некротизуючий фасцит.

Протипоказання до застосування ЛЗ: гіперчутливість до діючої речовини, земляного горіха, сої, ацетилсаліцилової к-ти або до будь-якого іншого компонента препарату, г. виразка шлунка або кишечника; гастроінтестинальна кровотеча або перфорація, кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, що пов'язані з попереднім лікуванням НПЗП, активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди встановленої виразки або кровотечі), невизначені порушення кровотворення, останній тримістр вагітності, запальні захворювання кишечника (хв.Крона або виразковий коліт), ПН, НН, застійна СН (NYHA II-IV); неконтрольована АГ, високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушень гемостазу, гемопоетичних порушень або цереброваскулярних кровотеч, лікування періопераційного болю при аорто-коронарному шунтуванні (або використання апарату штучного кровообігу); ІХС у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесли ІМ; цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак; захворювання периферичних артерій; протипоказаний пацієнтам, у яких у відповідь на застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗП виникають напади бронхіальної астми, ангіоневротичний набряк, кропив'янка або гострий риніт, поліпи носа та інші алергічні симптоми; пластир, гель: пошкоджена шкіра, екзема, опік або рана; суппоз.: проктит; спрей: дитячий вік до 14 років.

Визначена добова доза (DDD): перорально — 0,1 г., парентерально — 0,1 г., ректально — 0,1 г., зовнішньо — не визначено, вказана ціна упаковки, заявлена в реєстрі ОБЦ.

Торговельна назва: І. ЛЗ вітчизняного виробництва. ДИКЛОФЕНАК (ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», Україна; ТОВ «НІКО», Україна; ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна); ДИКЛОФЕНАК-Віола (ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна); ДИКЛОФЕНАК НАТРІЮ (Приватне акціонерне товариство «Лекхім — Харків», Україна; ТОВ «Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров'я народу», Україна; ПАТ «Монфарм», Україна; ПАТ «Лубнифарм», Україна; ПАТ «Фармак», Україна); ДИКЛОФЕНАК-Біолік (ПрАТ Фармацевтична фабрика «ФАРМСТАНДАРТ-Біолік», Україна); ДИКЛОФЕНАК-ДАРНИЦЯ (ПрАТ «Фармацевтична фірма «ДАРНИЦЯ», Україна);

ДИКЛОФЕНАК-ЗДОРОВ'Я, (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна); ДИКЛОФЕНАК-ФАРМЕКС (ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП», Україна); НАТРІУ ДИКЛОФЕНАК-КВ (АТ «КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД», Україна); ОРТОФЕН (ПАТ «Вітаміни», Україна; ПАТ «Технолог», Україна); ОРТОФЕН -ЗДОРОВ'Я (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна). **II. ЛЗ іноземного виробництва.** АЛМІРАЛ (Медокемі ЛТД, Ампульний Ін'єкційний Завод, Кіпр); АРГЕТТ ДУО (Драгенофарм Апотекар Пюшл ГмбХ); ВОЛЬТАРЕН ЕМУЛЬГЕЛЬ, ВОЛЬТАРЕН Форте, (Новартіс Консьюмер Хелс СА, Швейцарія); ВОЛЬТАРЕН® (Делфарм Хюнінг САС, Франція); ВОЛЬТАРЕН® РАПІД (Новартіс Саглік, Гада ве Тарім Урунлері Сан. Ве Тік. А.С., Туреччина); ВОЛЬТАРЕН® РЕТАРД (Новартіс Фарма С.п.А., Італія); ДИКЛАК® (Лек Фармацевтична компанія д.д., Словенія; Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина); ДИКЛОБЕРЛ® 100 (БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина); ДИКЛОБРЮ 100 мг (БРЮФАРМЕКСПОРТ с.п.р.л./ЛАБОРАТОРІЯ ВОЛЬФС Н.В.); ДИКЛОВІТ (ВАТ «Нижфарм», Російська Федерація); ДИКЛОДЕВ® (ДЕМО С.А. Фармасьютікал Індастрі, Греція); ДИКЛОФЕНАК ЄВРО (Юнік Фармасьютікал Лабораторіз (відділення фірми «Дж. Б. Кемікалз енд Фармасьютікалз Лтд.»), Індія); ДИКЛОФЕНАК ТЕВА (Меркле ГмбХ (виробництво нерозфасованого продукту, первинна та вторинна упаковка, дозвіл на випуск серії; контроль якості), Німеччина); ДІКЛОСЕЙФ® (КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД, Індія); ДОЛОКС РЕТАРД (Юнік Фармасьютікал Лабораторіз (відділення фірми «Дж. Б. Кемікалз енд Фармасьютікалз Лтд.»), Індія); ЕВІНОПОН (БРОС ЛТД, Греція); КАТАФАСТ (Міфарм С.п.А. (виробництво за повним циклом)/Новартіс Фарма АГ (контроль якості), Італія/Швейцарія); КЛОДИФЕН (К.О. СЛАВІЯ ФАРМ С.Р.Л., Румунія); НАКЛОФЕН (КРКА, д.д., Ново место, Словенія); ОЛФЕН® (Меркле ГмбХ — виробник, який відповідає за контроль серії; виробник, який відповідає за випуск серії, Японія/Німеччина); РАПТЕН 75 («Хемофарм» АД, Сербія); ФЛЕШ АКТ (ЮРОПІЕН ІДЖІПШЕН ФАРМАС'ЮТІКАЛ ІНДАСТРІЗ, Єгипет).

ІНДОМЕТАЦИН (Indometacin) [тільки мазь]

Фармакотерапевтична група: M01AB01 — нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні оцтової к-ти і споріднені сполуки. M02AA23 — нестероїдні протизапальні препарати для місцевого застосування. Індометацин.

Основна фармакотерапевтична дія: має виражену протизапальну дію, яка значно перевищує дію фенілбутазону і ацетилсаліцилової к-ти, його аналгетична активність відповідає аналгетичній активності метамізолу; має антипіретичну дію, проявляє сильну пригнічувальну дію на синтез простагландинів шляхом пригнічення циклооксигенази, зменшує агрегацію тромбоцитів, ліпоксигеназну активність в області запалення, лейкоцитрієни; зменшує вивільнення ендогенних пірогенів, інактивує лізосомні ферменти, пригнічує активність нейтральних протеаз; декупелює окисне фосфорилування і пригнічує зворотне захоплення катехоламінів, посилює обмін норадреналіну, має відому гангліоблокуючу дію, при місцевому застосуванні чинить пряму протизапальну і болезаспокійливу дію на запалені тканини.

Показання для застосування ЛЗ: г і хр. біль при запальних і дегенеративних захворюваннях опорно-рухового апарату ^{БНФ}; РА; г і в стадії загострення хр. анкілозівний спонділоартрит (хвороба Бехтерева); напад подагри ^{БНФ} і подагричний артрит; остеоартрит від помірної до тяжкої форми; стеоартроз, псоріатичний поліартрит; захворювання навколосуглобних тканин: тендиніти, бурсити (г. хворобливе плече), тендобурсити, тендовагініти, больовий с-м та запалення після травм та оперативних втручань; місцеве симптоматичне лікування при розтягненнях, вивихах, забоях; синовіти, запалення фасцій та суглобних зв'язок; дископатія, плексит, радикулоневрит; дисменорея ^{БНФ}.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: дорослі та діти віком від 14 років: табл. перорально, після їжі, не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини, початкова доза — 25-50 мг 2-4 р/добу, при недостатньому терапевтичному ефекті дозу збільшувати до 150 мг /добу на 3 прийоми, МДД 200 мг^{БНФ}; при тривалому лікуванні добова доза не повинна перевищувати 75 мг; для купірування г. нападу подагри початкова доза 100мг, після чого продовжувати лікування дозою по 50 мг 3 р/добу до зменшення болю; регестум звичайна доза — по 50 мг 2 р/добу або по 100 мг 1 р/добу, МДД 200 мг^{БНФ}, тривалість лікування не повинна перевищувати 7 діб; місцево, на шкіру наносити на уражену ділянку 3-4 р/добу, кількість мазі залежить від площі ураження і становить приблизно 4-5 см, застосовувати не менше ніж через 6-год. інтервал; застосовувати місцеві форми у комплексному лікуванні з табл., тривалість лікування — 7-10 днів, якщо за цей період часу немає впливу на симптоми, лікування переглянути.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, анемія (включно гемолітична та апластична), пригнічення діяльності кісткового мозку, дисеміноване внутрішньосудинне згортання, бронхоспазм, астматичні напади, анафілактичні або анафілактоїдні р-ції у алергічних пацієнтів, гарячка, васкуліт, анафілаксія, набряк легень, мозку, підвищення рівня сечовини, збільшення маси тіла, підвищення рівня печінкових ферментів, підвищене потовиділення, прискорення хрящової дегенерації, затримка рідин, гіперглікемія, глюкозурія, гіперкаліємія, носова кровотеча, легенева субтрупічна еозинофілія, диспное, г. респіраторний дистрес, збудження, судоми, м'язова слабкість, мимовільні м'язові рухи, психічні розлади, посилення епілепсії і паркінсонізму, порушення свідомості, кома, дизартрія, асептичний менінгіт, галюцинації, страх, запаморочення, головний біль, сомнолентність, вертиго, сонливість, депресія, втомлюваність, тривожність, слабкість, порушення концентрації, парестезія, дезорієнтація, безсоння, дратівливість, периферична невротія, розлади пам'яті, психотичні р-ції, непритомність, деперсоналізація, неврит зорового нерва, відкладення на рогівці та пошкодження сітківки, в тому числі жовтої плями, кон'юнктивіт, біль у навколоочній ділянці, диплопія, затуманення зору, порушення слуху, шум у вухах, глухота, тахікардія, стенокардія, пальпітація, аритмії, набряки, СН, пов'язана з застосуванням НПЗЗ, ризик артеріальних тромботичних подій (ІМ, інсульт), АГ, гіпотензія, тромботична мікроангіопатія, анорексія, порушення смаку, гастроентерит, ерозивно-виразкові ураження, кровотечі і перфорації травного тракту, проктит, стриктури кишківника, гастрит, кровотеча із сигмовидної кишки або із дивертикулу, регіональний ілеїт, холестаза, втрата апетиту, нудота, блювання, діарея, диспепсія, запор, біль у животі, метеоризм, мелена, кровава блювота, виразковий стоматит, загострення виразкового коліту (хв. Крона), загострення існуючої виразки, токсичний гепатит з або без жовтяниці, фульмінантний гепатит, випадіння волосся, загострення псоріазу, екземи, свербіж із або без висипань, уртикарія, везикулярне висипання, петехії, екхімози, ангіоневротичний набряк, ексфоліативний дерматит, пурпура, вузликова еритема, мультиформна еритема, бульозні висипання, включаючи с-м Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз, порушення ф-ції нирок, набряки, вагінальна кровотеча, збільшення і напруженість молочних залоз, гінекомастія, протеїнурія, гематурія, нефротичний с-м, інтерстиціальний нефрит, ГНН, папілярний некроз, місцеве подразнення та набряк печіння у місці застосування, почервоніння, лущення, сухість шкіри, місцева кровотеча та загострення геморою, свербіж в аноректальній ділянці, тенезми, підвищення рівня амінотрансфераз у сироватці крові (АЛТ, АСТ), минуше підвищення білірубіну.

Протипоказання до застосування ЛЗ: гіперчутливість до компонентів препарату; підвищена чутливість до ацетилсаліцилової к-ти або до інших НПЗЗ із клінічним проявом астматичного нападу, ангіоневротичного набряку, кропив'янки або риніту; активна пептична виразка шлунка та ДПК або рецидиви (два або більше випадків доведених виразок та кровотеч), виразковий коліт і/або ентероколіт; шлунково-кишкові кровотечі або перфорації в анамнезі, пов'язані із застосуванням НПЗЗ в анамнезі; одночасне застосування інших НПЗЗ, включаючи специфічні інгібітори циклооксигенази-2 через підвищений ризик виникнення небажаних ефектів; тяжка СН; тяжка ПН та НН; перед- і постопераційний біль при операції аортокоронарного обхідного шунтування; супоз.: геморої, анальні фістули та тріщини, проктити та інші хвороби прямої кишки і ануса; кровотечі із гемороїдальних вузлів.

Визначена добова доза (DDD): перорально — 0,1 г.

Торговельна назва: *I. ЛЗ вітчизняного виробництва.* ІНДОМЕТАЦИН СОФАРМА (АТ «Софарма» — виробництво нерозфасованої продукції, первинна упаковка або виробництво за повним циклом / ПАТ «Вітаміни» — вторинна упаковка, дозвіл на випуск серії, Болгарія/Україна); ІНДОМЕТАЦИН-ЗДОРОВ'Я (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»). *II. ЛЗ іноземного виробництва.* ІНДОМЕТАЦИН СОФАРМА (АТ «Софарма», Болгарія).

КЕТОРОЛАК (Ketorolac) [гель]

Фармакотерапевтична група: M01AB15 — нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби, M02AA — нестероїдні протизапальні засоби, що застосовуються місцево при суглобовому та м'язовому болях.

Основна фармакотерапевтична дія: НПЗЗ із вираженим знеболювальним, жарознижувальним та протизапальним ефектом; інгібує фермент циклооксигеназу (ЦОГ), що призводить до зниження синтезу простагландинів — модуляторів больової чутливості, терморегуляції та запалення, тромбоксанів і простагліцину; здатний купірувати або зменшувати біль малої та середньої інтенсивності, гальмувати агрегацію тромбоцитів; не має відомого впливу на опіатні рецептори, оскільки не зв'язується з підтипами опіатних рецепторів μ - (мю), δ - (дельта), κ - (капа); не пригнічує дихання, не спричиняє звуження зіниць, не володіє седативними або ансіолітичними властивостями і не впливає на перистальтику кишечника.

Показання для застосування ЛЗ: купірування болю помірної та сильної інтенсивності, включаючи післяопераційний біль ^{БНФ}; гель: посттравматичні запалення та біль у м'язах, зв'язках, суглобах, пошкодження м'яких тканин, розтяжки, вивихи, бурсити, тендиніти, епікондиліти; запалення синовіальної оболонки; остеоартрити поверхневих суглобів.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: рекомендується для короточасного застосування (до 5 діб р/ос та 2 доби парентерально) у найменшій ефективній дозі протягом найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів; дорослим — по 10 мг кожні 4-6 год при необхідності; не рекомендується перевищувати дозу 40 мг/добу р/ос, 90 мг для пацієнтів молодого віку, 60 мг для пацієнтів літнього віку, пацієнтів із НН та пацієнтів із масою тіла <50 кг — парентерально ^{БНФ}; для пацієнтів, які отримують препарат парентерально та яким призначено р/ос, сумарна комбінована добова доза не має перевищувати 90 мг (60 мг для осіб літнього віку, пацієнтів із порушенням ф-ції нирок та пацієнтів з масою тіла <50 кг), а дозування р/ос форми не має перевищувати 40 мг/добу, якщо змінено застосування форми випуска; пацієнтів переводити на

p/os застосування якомога раніше; гель застосовувати нашкірно 3-4 р/добу; спрей: по одному розпиленню в кожну ніздрю кожні 6-8 год.; МДД: дорослі пацієнти — 126 мг; дорослі пацієнти з масою тіла < 50 кг, пацієнти літнього віку, пацієнти з порушенням ф-ції нирок — МДД 63 мг, рекомендована доза — 31,5 мг кожні 6-8 год.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: пептична виразка, ерозивно-виразкові зміни, в тому числі перфорація або шлунково-кишкова кровотеча, іноді з летальним наслідком (особливо у людей літнього віку), нудота, диспепсія, шлунково-кишковий біль, відчуття дискомфорту у животі, біль в епігастрії, блювання з домішками крові, гастрит, езофагіт, виразкова хвороба, діарея, відрижка, запор, метеоризм, відчуття переповнення шлунка, мелена, ректальна кровотеча, виразковий стоматит, блювання, крововиливи, перфорація, панкреатит, загострення коліту та хв. Крона, анорексія; відчуття тривожності, сонливості, запаморочення, головний біль, загальна слабкість, неприємний стан, ригідність м'язів потилиці, дезорієнтація, гіперактивність (зміни настрою, неспокій), нервозність, дратівливість, парестезія, функціональні порушення, депресія, ейфорія, судоми, порушення концентрації уваги, безсоння, нездужання, підвищена стомлюваність, збудження, вертиго, порушення сну, незвичні сновидіння, сплутаність свідомості, галюцинації, патологічні думки, гіперкінезія, асептичний менінгіт з відповідною симптоматикою, психотичні р-ції, розлади мислення; порушення зору, нечіткість зорового сприйняття, ретробульбарний неврит, неврит зорового нерва; зниження та втрата слуху, дзвін/шум у вухах; сильний біль у місці проєкції нирок, часте сечовипускання, дизурія, азотемія, олігурія, гематурія, протеїнурія, ГНН, гіпонатріємія, гіперкаліємія, гемолітичний уремічний с-м, біль у боку (з/без гематурії), підвищений вміст сечовини та креатиніну у сироватці крові, інтерстиціальний нефрит, затримка сечі, нефротичний с-м, папілярний некроз, НН; жіноче безпліддя; порушення ф-ції печінки, гепатит, жовтяниця та ПН, гепатомегалія, підвищення активності печінкових трансаміназ; припливи, брадикардія, відчуття серцебиття, блідість, АГ, артеріальна гіпотензія, пальпітація, біль у грудях, виникнення набряків, СН, підвищений ризик розвитку артеріальних тромбоемболічних ускладнень (ІМ, інсульт); задишка, тахіпноє, диспноє, тяжкість або біль у грудній клітці, свистяче дихання, БА, ускладнення перебігу БА, набряк легень, дискомфорт або відчуття печіння у носі та/або горлі; пурпура, тромбоцитопенія, нейропенія, агранулоцитоз, апластична та гемолітична анемія, еозінофілія, лейкопенія; гіперемія, свербіж, подразнення, кропив'янка, фоточутливість шкіри, с-м Лайелла, бульозні р-ції, с-м Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, ексфоліативний дерматит, мультиформна еритема, зміна кольору шкіри обличчя, макулопапульозні та мокнучі шкірні висипання; неспецифічні АР, анафілаксія, анафілактоїдні реакції, реактивність респіраторного тракту, бронхоспазм, набряк гортані, набряк повік, періорбітальний набряк, набряк обличчя, гомілок, пальців, ступнів, набряк язика, висипання різних типів, кропив'янка, ангіоневротичний набряк; підвищена післяопераційна кровоточивість ран, гематома, носова кровотеча, подовження тривалості кровотечі, крововиливи під шкіру, зниження швидкості згортання крові, подовження часу кровотечі, астенія, набряки, збільшення маси тіла, підвищення t° тіла, підвищена пітливість, сухість у роті, посилена спрага, порушення смакових відчуттів, міалгія, гарячка із ознобом або без, біль, припучність і гіперемія у місці введення.

Протипоказання до застосування ЛЗ: гіперчутливість до кеторолаку або до інших компонентів препарату; активна пептична виразка, нещодавня шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, виразкова хвороба або шлунково-кишкова кровотеча в анамнезі; БА, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янка, спричинені застосуванням

ацетилсаліцилової к-ти або іншими НПЗЗ (через можливість виникнення тяжких анафілактичних р-цій); БА в анамнезі; не застосовувати як аналгезуючий засіб перед і під час значного оперативного втручання та після маніпуляцій на коронарних судинах; тяжка СН; повний або частковий с-м носових поліпів, набряку Квінке або бронхоспазму; пацієнтам, у яких було оперативне втручання з високим ризиком крововиливу або неповної зупинки кровотечі та пацієнтам, які отримують антикоагулянти, включаючи низькі дози гепарину (2500-5000 ОД кожні 12 год); ПН або помірна та тяжка НН (КлКр в сироватці крові >160 мкмоль/л); підозрювана або підтверджена цереброваскулярна кровотеча, геморагічний діатез, включаючи порушення згортання крові і високий ризик кровотечі або неповного гемостазу; одночасне лікування іншими НПЗЗ (включаючи селективні інгібітори циклооксигенази), ацетилсаліциловою к-тою, варфарином, пентоксифіліном, пробенецидом або солями літію; гіповолемія, дегідратація; період вагітності, переймів, пологів і годування груддю; ризик виникнення НН внаслідок зменшення об'єму рідини; дитячий вік до 16 років (спрей до 18 років); р-н д/ін'єк. — протипоказане епідуральне або інтратекальне введення, оскільки ЛЗ містить спирт бензиловий.

Визначена добова доза (DDD): перорально — 30 мг, парентерально — 30 мг, назально — не визначено, вказана ціна упаковки, заявлена в реєстрі ОВЦ.

Торговельна назва: I. ЛЗ вітчизняного виробництва. АСПРІКС (ТОВ Науково-виробнича фірма «МІКРОХІМ», Україна); КЕТАЛЬГІН® (Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків», Україна); КЕТОЛАК (АТ «КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД», Україна); КЕТОЛОНГ-ДАРНИЦЯ® (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна); КЕТОРОЛАК-ЗДОРОВ'Я (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна); КЕТОРОЛАК-МІКРОХІМ (Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків» (відповідальний за виробн. та контроль/випробування серії, не включаючи випуск серії)/ Товариство з обмеженою відповідальністю Науково-виробнича фірма «МІКРОХІМ» (відповідальний за випуск серії, Україна). **II. ЛЗ іноземного виробництва.** КЕТАНОВ (КК Терапія АТ, Румунія); КЕТОРОЛ (Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Виробнича дільниця — ІІ, Індія); КЕТОРОЛАК ГРІНДЕКС (АТ «Гріндекс» (виробник який відповідає за випуск серії, включаючи контроль серії/ випробування)/ХБМ Фарма с.р.о. (всі стадії виробничого процесу, крім випуску серії), Латвія/Словаччина); МЕДРОЛГІН (ФармаВіжн Сан. ве Тідж. А.Ш., Туреччина).

ЕТОДОЛАК (Etodolac)

Фармакотерапевтична група: М01АВ08 — нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Похідні оцтової кислоти і споріднені сполуки.

Основна фармакотерапевтична дія: похідне індолоцтової кислоти, що відрізняється від інших НПЗЗ наявністю ядра тетрагідропіраноіндолу; має протизапальні, аналгетичні та жарознижувальні властивості; знижує синтез простагландинів з арахідонової кислоти, інгібуючи фермент циклооксигеназу, завдяки чому зменшується чутливість рецепторів до медіаторів болю (гістаміну, брадикініну), зменшується ексудація, міграція лейкоцитів, та чутливість гіпоталамічних центрів терморегуляції до дії ендогенних пірогенів (інтерлейкіну-1 та ін.); має помірну селективність щодо ЦОГ-2, тому діє переважно у вогнищі запалення.

Показання для застосування ЛЗ: для невідкладного або тривалого лікування остеоартритів, РА^{БНФ}, анкілозуючих спондилітів; **больовий с-м**^{БНФ} різного походження.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: рекомендована разова доза **600 мг**^{БНФ} 1р/добу, 400 мг 2 р/добу, МДД — 1000 мг; за умови тривалого курсу терапії дозу коригувати

через кожні 2-3 тижні застосування; при лікуванні больових станів внаслідок г. запальних процесів (зубний біль, міозити, тендиніти), після операційних больових синдромів курс лікування становить 5 діб; при головному і менструальному болях приймають по 1-2 табл./добу за необхідності не більше 3 діб.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: тромбоцитопенія, нейтропенія, лейкопенія, панцитопенія, агранулоцитоз, анемія, апластична анемія, гемолітична анемія, подовження часу кровотечі, лімфаденопатія, неспецифічні АР та анафілаксія; анафілактоїдні р-ції; реактивність дихальних шляхів, включаючи БА, загострення БА, бронхоспазм та задишку; змішані шкірні розлади, включаючи різні види висипів, свербіж, кропив'янку, пурпуру, ангіоневротичний набряк, ексфолиативний та бульозний дерматоз (включаючи епідермальний некроліз та мультиформну еритему), депресія, головний біль, запаморочення, безсоння, сплутаність свідомості, порушення свідомості, галюцинації, дезорієнтація, парестезія, тремор, слабкість, нервозність, збудження, судоми, кома, сонливість, зміна смаку, асептичний менінгіт (особливо у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями, такими як СЧВ, захворювання сполучної тканини) з такими симптомами, як ригідність м'язів потилиці, розлади очей (порушення зору), неврит зорового нерва, затуманення зору, фотофобія, кон'юнктивіт, шум у вухах, вертиго, глухота, набряки, АГ, аритмія, серцебиття, СН, васкуліт, припливи крові до обличчя, ризик розвитку судинних тромботичних явищ (ІМ, інсульт); пептична виразка, перфорація чи шлунково-кишкова кровотеча, іноді з летальним наслідком, особливо у пацієнтів літнього віку, нудота, блювання, діарея, диспепсія, біль в епігастрії, біль у животі, виразковий стоматит, запор, метеоризм, блювання кров'ю, мелена, виразки ШКТ, порушення травлення, печія, ректальна кровотеча, загострення коліту та хв. Крона, гастрит, панкреатит, глосит, спрага, сухість у роті, анорексія, відрижка, дуоденіт, езофагіт із стриктурами або кардіоспазмом чи без таких, порушення ф-ції печінки (білірубінурія), підвищення активності ферментів печінки, гепатит, холестатичний гепатит, жовтяниця, ПН, некроз печінки, бульозні р-ції, включаючи с-м Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз, фоточутливість, підвищене потовиділення, гіперпігментація, алопеція, лущення шкіри, екхімози, дизурія, почастішання сечовипускання, нефротоксичність у різних формах, включаючи інтерстиціальний нефрит, нефротичний с-м, НН, підвищення рівня сечовини, підвищення рівня креатиніну, папілярний некроз нирок, олігурія/поліурія, протеїнурія, гематурія, цистит, камені в нирках, інфільтрація легеневої системи з еозинофілією, бронхіт, фарингіт, риніт, синусит, пригнічення дихання, пневмонія, носова кровотеча, підвищена втомлюваність, слабкість, астенія, озноб, підвищення температури тіла, порушення водно-електролітного балансу, гіпернатріємія, гіперкаліємія, лейкоорея, нерегулярна маткова кровотеча, гіперглікемія у пацієнтів з контрольованим рівнем цукру у крові на ЦД, зміна маси тіла, інфекції, сепсис, летальні випадки.

Протипоказання до застосування ЛЗ: підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату; наявність в анамнезі р-цій гіперчутливості (нападів БА, кропив'янки, риніту, ангіоневротичного набряку) внаслідок прийому ацетилсаліцилової к-ти, ібупрофену або інших НПЗЗ; активна або рецидивна пептична виразка/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих підтверджених випадки виразки або кровотечі); шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, пов'язана з попередньою терапією НПЗЗ в анамнезі; цитопенія, тяжка печінкова, ниркова, СН; лікування болю при аортокоронарному шунтуванні.

Визначена добова доза (DDD): перорально — 0,4 г.

Торговельна назва: II. ЛЗ іноземного виробництва. ЕТОЛ ФОРТ (НОБЕЛ ІЛАЧ САНІ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш., Туреччина).

7.1.2. Похідні пропіонової кислоти

ІБУПРОФЕН (Ibuprofen) * [сусп. орал., сироп, капс., гель, крем, капс., табл., в/о]

Фармакотерапевтична група: M01AE01 — НПЗЗ та протиревматичні засоби. Похідні пропіонової кислоти.

Основна фармакотерапевтична дія: анальгезуюча, жарознижувальна, протизапальна; механізм дії полягає в інгібуванні синтезу простагландинів — медіаторів болю, запалення та температурної р-ції у тканинах шляхом пригнічення активності циклооксигенази (ЦОГ-1, ЦОГ-2); оборотно пригнічує агрегацію тромбоцитів.

Показання для застосування ЛЗ: симптоматичне лікування головного болю, мігрені, зубного болю, дисменореї, невралгії, болю у спині, суглобах, м'язах^{БНФ}, ревматичний біль^{вооз}^{БНФ}, біль низької та помірної інтенсивності при менструаціях, при легких формах артриту^{БНФ}, при ознаках застуди і грипу^{БНФ}, пропасниці, лихоманка^{БНФ}; РА^{БНФ}, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, неревматоїдні (серонегативні) артропатії, гарячка^{БНФ} у дітей від 6 міс. до 12 р. з масою тіла не менше 8 кг: гарячка після імунізації^{БНФ}, ГРВІ, грип, біль при прорізуванні зубів, біль після видалення зуба, зубний біль, головний біль, біль у горлі, вухах, суглобах та м'язах, біль при розтягненні зв'язок та інші види болю, у т.ч. запального генезу, набряку або запаленні м'яких тканин біля суглобів (при бурситі, тендиніті, тендовагініті, тендосиновіті, плечолопатковому періартриті, ураженні зв'язок і суглобової капсули), скютості рухів у ділянці плеча, болю у попереку, люмбаго, міалгії, при спортивних та інших травмах, таких як забій, перенапруження м'язів, розтягнення зв'язок та сухожилля^{БНФ}, післяопераційний біль.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: табл.: дорослим і дітям старше 12 років: разова доза 200–400 мг, потім, при необхідності, по 200–400 мг кожні 4–6 год, МДД 1200 мг; капс.: дорослим і дітям з масою тіла ≥ 40 кг початкова доза становить 200–400 мг кожні 4–6 год, МДД 1200 мг, дітям з масою тіла 30–39 кг рекомендована початкова доза 200 мг, МДД 800 мг, дітям з масою тіла 20–29 кг рекомендована початкова доза 200 мг, МДД 600 мг, приймати під час вживання їжі, не розжовуючи, запиваючи водою; капс. жув.: рекомендована добова доза 20–30 мг/кг, яку розподіляють на рівні дози, наприклад: діти 7–9 років: 2 капс. добова застосовувати 3 рази протягом 24 годин, діти 10–12 років: 3 капс. можна застосовувати 3 рази протягом 24 годин, приймати кожні 6–8 год (або змін. інтервалом 6 годин, якщо потрібно); сусп. (200 мг/5мл): добова доза 20–30 мг/кг маси тіла дитини, дітям віком від 6–12 міс. з масою тіла 8–10 кг — по 1,25 мл (50 мг) 3–4 р/добу; дітям 1–3 р. з масою тіла 10–15 кг — по 2,5 мл (100 мг) 3 р/добу; дітям 3–6 р. з масою тіла 15–20 кг — по 3,75 мл (150 мг) 3 р/добу; дітям 6–9 р. з масою тіла 20–30 кг — по 5 мл (200 мг) 3 р/добу; дітям 9–12 р. з масою тіла 30–40 кг — по 7,5 мл (300 мг) 3 р/добу; супоз.: максимальна разова доза не має перевищувати 10 мг/кг, інтервал дозування не повинен бути менше 6 год, МДД — 20–30 мг/кг маси тіла^{БНФ}, розподілена на 3–4 разові дози; сироп: діти віком від 12 років — 200–400 мг одноразово або за 3–4 р/добу, максимальна разова доза 400 мг, МДД 1200 мг, дітям з масою тіла більше 7 кг ДД 20 мг/кг розділена на 3–4 прийоми; гран. шип.: дорослі — рекомендована доза 1200–1800 мг/добу за 2–3 прийоми, МДД не більше 2400 мг за кілька прийомів.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: порушення кровотворення (анемія, включаючи апластичну та гемолітичну, лейкопенія, тромбоцитопенія, нейтропенія, панцитопенія та агранулоцитоз, першими ознаками таких порушень є пропасниця, біль у горлі, поверхневі виразки в ротовій порожнині, грипоподібні симптоми, тяжка форма виснаження, кровотечі (носова, шкірна) та гематоми невідомої етіології), ризик

виникнення артеріальних тромботичних ускладнень (ІМ, інсульт), р-ції гіперчутливості, що супроводжуються кропив'ячкою та свербжею, неспецифічні алергічні реакції та анафілаксія, анафілактичний шок; реактивність дихальних шляхів, БА, загострення БА, бронхоспазм та задишка, алергічний риніт, еозинофілія, пурпура, ангіоневротичний набряк, диспное, ексфолиативні та бульозні дерматози, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона та мультиформна еритема, DRESS-синдром, тяжкі р-ції гіперчутливості, симптоми яких можуть включати набряк обличчя, язика та гортані, тахікардію, артеріальну гіпотензію, тяжкий шок, головний біль, вертиго, асептичний менінгіт, риніт, ригідність потиличних м'язів, пропасниця, дезорієнтація, парестезії, сонливість, нервозність і дратівливість, СН, набряк, АГ, тахікардія, васкуліт, підвищення артеріального тиску, біль в животі, нудота, езофагіт, дуоденіт, диспепсія, діарея, метеоризм, запор, блювання, печія, виразкова хвороба шлунка та ДПК, шлунково-кишкова перфорація або шлунково-кишкова кровотеча, мелена, криваве блювання, іноді з летальним наслідком, виразковий стоматит, гастрит, панкреатит, загострення коліту і хв. Крона, локалізоване ректальне подразнення (супозиторії), короточасне відчуття печіння у ротовій порожнині або горлі, формування кишкових діафрагмоподібних стриктур, подразнення або сухість слизової оболонки ротової порожнини, виразки слизової оболонки ясен, афтозний стоматит, порушення ф-ції печінки, гепатит та жовтяниця, ПН, висипання на шкірі, бульозні р-ції, фоточутливість, алопеція, г. порушення ф-ції нирок, папілонекроз, сосочковий некроз, гіпернатріємія, підвищений рівень сечовини в плазмі/сироватці крові, зменшення екскреції сечовини, НН, нефротоксичність, включаючи інтерстиціальний нефрит, тубулоінтерстиціальний нефрит та нефротичний с-м, алергічний нефрит, гломерулонефрит, олігурія, поліурія, цистит, гематурія, психічні розлади, психотичні реакції, безсоння, збудження, депресія, тривожність, галюцинації, сплутаність свідомості, порушення зору, неврит зорового нерва, токсична нейропатія зорового нерва, нечіткий зір або двоїння в очах, скотома та подразнення очей, набряк кон'юнктиви та повік алергічного генезу, порушення (зниження) слуху, дзвін/шум у вухах та запаморочення, зниження Hb, нездужання, втома, роздратованість, психомоторне збудження, загострення запалення шкіри, пов'язаного з інфекцією (некротизуючий фасцит), на фоні вітряної віспи можуть виникати тяжкі шкірні інфекції та ускладнення з боку м'яких тканин.

Протипоказання до застосування ЛЗ: гіперчутливість до ібупрофену або до будь-якого з компонентів препарату; р-ції гіперчутливості (БА, бронхоспазм, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янка), які спостерігались раніше після застосування ібупрофену, ацетилсаліцилової к-ти або інших НПЗЗ, виразкова хвороба шлунка та ДПК/кровотеча в активній формі або рецидиви в анамнезі (два і більше виражених епізоди виразкової хвороби чи кровотечі); шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, пов'язана із застосуванням НПЗЗ, в анамнезі; запальне захворювання кишечника в активній формі, гострий або перенесений раніше виразковий коліт, хв. Крона; тяжке порушення функції печінки (ПН), нирок (НН), тяжка СН; останній триместр вагітності; цереброваскулярні або інші кровотечі, порушення кровотворення або згортання крові (геморагічний діатез); тяжке зневоднення, що виникло внаслідок блювання, діареї або недостатнього споживання рідини; с-м недостатнього всмоктування глюкози-галактози або дефіцит сахарози-ізомальтози, непереносимість фруктози, слід уникати одночасного застосування з іншими НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, діти з масою тіла менше 20 кг (капс.), діти з масою тіла менше 6 кг і віком до 3-х місяців (супоз.).

Визначена добова доза (DDD): перорально — 1,2 г, перорально — дитяча добова доза не визначено, вказана ціна упаковки, заявлена в реєстрі ОВЦ.

Торговельна назва: I. ЛЗ вітчизняного виробництва. БОФЕН (Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна); ІБУНОРМ (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна); ІБУНОРМ БЕБІ (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна); ІБУПРОФЕН (ПрАТ «Технолог», Україна; ПАТ «Вітаміни», Україна; Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична фірма «Вертекс» — виробництво з продукції in bulk Товариства з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна); ІБУПРОФЕН-ДАРНИЦЯ (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна); ІБУТАРД 300 (Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна). **II. ЛЗ іноземного виробництва.** АРОФЕН ДЛЯ ДІТЕЙ (Лабораторіос Бази — Індустрія Фармацевтика, С.А., Португалія); БРУФЕН® (Аббві С.р.л., Італія); ГОФЕН 200 (Мега Лайфсайенсіз Паблік Компані Лімітед, Таїланд); ЄВРОФАСТ (Марксанс Фарма Лтд, Індія); ІБУПРОМ (ТОВ ЮС Фармація, Польща); ІБУПРОМ ДЛЯ ДІТЕЙ (Фармасьєрра Мануфекчурін, С.Л. — виробництво, первинне та вторинне пакування, контроль якості, випуск серії готового лікарського засобу / Фамар Нідерленд Б.В. — виробництво, первинне та вторинне пакування, контроль якості, випуск серії готового лікарського засобу, Іспанія/Нідерланди/Іспанія/Польща/Іспанія); ІБУПРОМ МАКС (ТОВ ЮС Фармація — виробник, відповідальний за упаковку, контроль та випуск серії готового продукту / Шуефарм Сервісез Лтд — виробник, відповідальний за виробництво, контроль та випуск продукту in bulk, Польща/Велика Британія); ІБУТЕКС (Апотекс Недерланд Б.В., Нідерланди); ІБУФЕН® ДЛЯ ДІТЕЙ (Медана Фарма Акціонерне Товариство, Польща); ІМЕТ® (БЕРЛІН-ХЕМІ АГ — виробник, що виконує виробництво препарату «in bulk» та контроль серії, виробник, що виконує пакування, контроль та випуск серії / Адванс Фарма ГмбХ — виробник, що виконує виробництво препарату «in bulk», пакування та контроль серії / Менарін, Німеччина/Німеччина/Німеччина); ІМЕТ® (БЕРЛІН-ХЕМІ АГ — виробник, що виконує виробництво препарату «in bulk» та контроль серії, виробник, що виконує пакування, контроль та випуск серії / Адванс Фарма ГмбХ — виробник, що виконує виробництво препарату «in bulk», пакування та контроль серії / Менарін, Німеччина/Німеччина/Німеччина); КАФФЕТІН® ЛЕДІ (Алкалоїд Ад — Скоп'є, Республіка Македонія); МІНІДОЛ (Олів Хелскере, Індія); НЕОФЕН БЕЛУПО ФОРТЕ (Белупо, ліки та косметика, д.д., Хорватія); НУРОФЕН® (Рекітт Бенкізер Хелскер Інтернешнл Лімітед, Велика Британія); НУРОФЕН® ДЛЯ ДІТЕЙ (Рекітт Бенкізер Хелскер (Юкей) Лімітед, Велика Британія; Фамар А.В.Е. Завод Авлон, Греція); НУРОФЕН® ЕКСПРЕС (Рекітт Бенкізер Хелскер Інтернешнл Лімітед, Велика Британія); НУРОФЕН® ЛЕДІ (Рекітт Бенкізер Хелскер Інтернешнл Лімітед, Велика Британія); ОРАФЕН (ЛАБОРАТОРІО АЛЬДО-ЮНІОН, С.Л., Іспанія); ФАСПІК (Замбон Свіццерланд Лтд., Швейцарія; Замбон С.П.А., Італія).

7.1.3. Оксиками

МЕЛОКСИКАМ (Meloxicam) ^[ПМД]

Фармакотерапевтична група: M01AC06 — нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.

Основна фармакотерапевтична дія: протизапальна, анальгетична, антипіретична дії; ЛЗ класу енолієвої к-ти, що виявив високу протизапальну активність на всіх стандартних моделях запалення; механізм розвитку перелічених ефектів може полягати у здатності препарату інгібувати біосинтез простагландинів; селективно інгібує

ЦОГ-2 у порівнянні з ЦОГ-1; не виявляє негативного впливу на біосинтез цитопротективних ПГ у ШКТ та нирках, не пригнічує функціональну активність тромбоцитів, є хондронейтральним препаратом, не впливає на синтез протеоглікану хондроцитами суглобового хряща.

Показання для застосування ЛЗ: короткотривале симптоматичне лікування загострення остеоартрозу; довготривале симптоматичне лікування РА^{ПМА} та анкілозивного спондиліту^{БНФ}, короткотривале симптоматичне лікування г. нападу РА та анкілозивного спондиліту, коли р/ос та per rectum шляхи застосування не можуть бути застосовані.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: загострення остеоартрозу: 7.5 мг/добу, якщо необхідно, дозу можна збільшити до 15 мг/добу^{БНФ}; РА, анкілозивний спондиліт: 15 мг/добу. Згідно з терапевтичним ефектом дозу можна зменшити до 7.5 мг/добу^{БНФ}. Не перевищувати дозу 15мг/добу.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: анемія; відхилення показників аналізу крові від норми (включаючи зміну кількості лейкоцитів), лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, цитопенія, ризик розвитку судинних тромботичних явищ (ІМ, інсульт); АР, анафілактична р-ція, анафілактоїдна р-ція, анафілактичний шок; зміна настрою, нічні кошмари; сплутаність свідомості, дезорієнтація, безсоння; головний біль; запаморочення, сонливість; розлади функції зору (нечіткість зору); кон'юнктивіт; вертиго, шум/дзвін у вухах; відчуття серцебиття; СН; підвищення АТ, АГ, припливи, гіперемія; БА у пацієнтів з алергією на ацетилсаліцилову кислоту та інші НПЗЗ; інфекції ВДШ, кашель; диспепсія, нудота, блювання, біль у животі, запор, метеоризм, відрижка, діарея; прихована або макроскопічна шлунково-кишкова кровотеча, мелена, блювання кров'ю, виразковий стоматит, гастрит, відрижка; коліт, гастродуоденальна виразка, езофагіт; шлунково-кишкова перфорація, панкреатит, загострення коліту та хв. Крона; порушення показників ф-ції печінки (підвищення трансаміназ або білірубіну); гепатит; жовтяниця, ПН; ангіоневротичний набряк, свербіж, висипання; с-м Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, кропив'янка; бульозний дерматит, мультиформна еритема; р-ції фоточутливості, ексфолиативний дерматит; затримка натрію та води, гіперкаліємія, зміни показників ф-ції нирок (підвищення КлКр та/або сечовини сироватки крові); ГНН, інтерстиціальний нефрит, гострий тубулярний некроз, нефротичний синдром, папілярний некроз, ІСШ, порушення частоти сечовипускання, гостра затримка сечі; жіноче безпліддя, затримка овуляції, набряк, включаючи набряк нижніх кінцівок; грипоподібні симптоми; артралгія, біль у спині, ознаки та симптоми, пов'язані з суглобами, затвердіння та біль в місці ін'єкції (ін'єкц.), печіння, свербіж в аноректальній ділянці (супоз.). **Протипоказання до застосування ЛЗ:** гіперчутливість до складових ЛЗ, НПЗЗ, кислота ацетилсаліцилова; симптоми астми, носові поліпи, ангіоневротичний набряк або кропив'янка після прийому кислоти ацетилсаліцилової чи інших НПЗЗ в анамнезі; III триместр вагітності; шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, пов'язана з попередньою терапією НПЗЗ в анамнезі; активна або рецидивуюча пептична виразка/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих підтверджених випадки виразки або кровотечі); тяжка ПН; тяжка НН без застосування діалізу; шлунково-кишкова кровотеча, цереброваскулярна кровотеча в анамнезі або інші порушення згортання крові; розлади гемостазу або одночасне застосування антикоагулянтів; тяжка СН; лікування періопераційного болю при коронарному шунтуванні; вік пацієнта до 18 років (табл. та супоз. до 16 років); проктит в анамнезі та ректальна кровотеча (супоз.)

Визначена добова доза (DDD): перорально — 15 мг, парентерально — 15 мг, ректально — 15 мг.

Торговельна назва: I. ЛЗ вітчизняного виробництва. АЛГЕЗИКАМ® (Приватне акціонерне товариство «Лекхім — Харків», Україна); ІНФЛАМІН (Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків», Україна); МЕЛОКСИКАМ (Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків», Україна); МЕЛОКСИКАМ-БЕРКАНА (Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків», Україна); МЕЛОКСИКАМ-КВ (АТ «КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД», Україна); МЕЛСІ (ТОВ «АСТРАФАРМ», Україна); НОВОКСИКАМ (Товариство з обмеженою відповідальністю фірма «Новофарм-Біосинтез», Україна); РЕВМАЛГІН (ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП», Україна; ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП»/ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» — весь виробничий процес готового лікарського засобу, включаючи вторинне пакування, за винятком випуску серії та контролю якості, Україна/Україна); РЕВМОКСИКАМ® (ПАТ «Фармак», Україна; Приватне акціонерне товариство «Лекхім — Харків», Україна). **II. ЛЗ іноземного виробництва.** АЛГЕЗИКАМ® (КО «МАГІСТРА С енд С» Т. О. В., Румунія); АРОКСИКАМ (Ауробіндо Фарма Лімітед (Юніт III), Індія); АСПІКАМ (Біофарм Лтд, Польща); ЕКСИСТЕН- САНОВЕЛЬ (Сановель Іляч Санаі ве Тиджарет А.Ш., Туреччина); ЛОКСИДОЛ (К.О. Ромфарм Компані С.Р.Л., Румунія; УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина); МЕДИКСИКАМ (ХЕЛП С.А., Греція); МЕЛБЕК® (НОБЕЛ ІЛАЧ САНАІ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш., Туреччина); МЕЛОКС (Медокемі ЛТД, Ампульний Ін'єкційний Завод, Кіпр); МЕЛОКСА КСАНТІС (Санека Фармасьютикалз АТ, Словацька Республіка); МЕЛОКСАН (Апотекс Інк., Канада); МЕЛОКСИК (Фармацевтичний Завод «Польфарма» С. А., Польща); МЕЛОКСИКАМ-САНОФІ (ТОВ «Зентіва», Чеська Республіка); МЕЛОКСИКАМ-ТЕВА (Ципла Лімітед (виробництво продукції in bulk)/Меркле ГмбХ (первинна та вторинна упаковка, контроль якості, дозвіл на випуск серії), Індія/Німеччина; Хелп С.А., Греція); МІЛІКСОЛ (ХЕЛП С.А., Греція); МОВАЛГІН (Фармасайнс Інк., Канада); МОВАЛІС® (Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ/Берінгер Інгельхайм Еллас А.Е., Німеччина/Греція); МОВІКСИКАМ® (Хелп С.А., Греція); МОВІКСИКАМ® ОДТ (Алпекс Фарма СА — повний цикл виробництва / Ламп Сан Пресперо С.п.А. — первинне та вторинне пакування, Швейцарія/Італія); ПАРТІЯЛ (АНФАРМ ХЕЛЛАС С.А., Греція).

7.1.4. Фенамати (препарати мекфенамінової кислоти)

КИСЛОТА МЕФЕНАМІНОВА (Mefenamic acid) **

Фармакотерапевтична група: M01AG01- нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.

Основна фармакотерапевтична дія: механізм протизапальної дії обумовлений здатністю пригнічувати синтез медіаторів запалення, знижувати активність лізосомальних ферментів, які беруть участь у запальній р-ції; стабілізує білкові ультраструктури та мембрани клітин, зменшує проникність судин, порушує процеси окисного фосфорилування, пригнічує синтез мукopolісахаридів, гальмує проліферацію клітин у вогнищі запалення, підвищує резистентність клітин та стимулює загоєння ран; жарознижувальні властивості пов'язані зі здатністю гальмувати синтез простагландинів та впливати на центр терморегуляції; у механізмі знеболювальної дії, поряд із впливом на центральні механізми больової чутливості, істотну роль відіграє місцевий вплив на вогнище запалення та здатність гальмувати утворення альгогенів (кініни, гістамін, серотонін); стимулює утворення інтерферону.

Показання для застосування ЛЗ: ГРВІ та грип, біль низької та середньої інтенсивності^{БНФ}: м'язовий, суглобовий, травматичний, зубний, головний біль різної етіології, післяопераційний^{БНФ} і післяпологовий біль, первинна дисменорея, дисфункціональні

менорагії^{БНФ}, у т.ч. спричинені наявністю внутрішньоматкових контрацептивів, за відсутності патології тазових органів; запальні захворювання опорно-рухового апарату: РА^{БНФ}, ревматизм, хв. Бехтерева.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: дорослим і дітям старше 12 років — 250-500 мг 3-4 р/день; ^{БНФ} за показаннями та при хорошій переносимості дозу підвищують до МДД — 3000 мг, після досягнення терапевтичного ефекту дозу знижують до 1000 мг/добу; дітям 5-12 років по 250 мг 3-4 р/день; курс лікування при захворюваннях суглобів може тривати від 20 днів до 2-х місяців і більше. При лікуванні больового синдрому курс лікування триває до 7 днів.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: біль в епігастральній ділянці, анорексія, печія, нудота, метеоризм, блювання, ентероколіт, коліт, загострення коліту та хв. Крона, гастрит, гепатотоксичність, стеаторея, холестатична жовтяниця, гепатит, панкреатит, гепаторенальний с-м, геморагічний гастрит, пептична виразка, з кровотечею чи без такої, шлунково-кишкові кровотечі, диспепсія, запор, діарея, перфорація або шлунково-кишкова кровотеча, іноді з летальним наслідком, особливо у пацієнтів літнього віку; підвищення рівня печінкових ферментів у плазмі крові; АГ, аритмія, застійна СН, периферичні набряки, синкопе, артеріальна гіпотензія, серцебиття, задишка, тромботичні ускладнення (наприклад, ІМ або інсульт); диспное, бронхоспазм; дизурія, цистит; порушення ф-ції нирок, альбумінурія, гематурія, олігурія або поліурія, НН, включаючи некроз сосочків, г. інтерстиціальний нефрит, нефротичний с-м, алергічний гломерулонефрит, гіпонатріємія, гіперкаліємія; апластична анемія, аутоімунна гемолітична анемія, подовження часу кровотечі, еозинфілія, тромбоцитопенія, зниження гематокриту, тромбоцитопенічна пурпура, агранулоцитоз, нейтропенія, панцитопенія, гіпоплазія кісткового мозку; сонливість або безсоння, слабкість, дратівливість, збудження, головний біль, затуманення зору, судими, сплутаність свідомості, депресія, галюцинації, неврит зорового нерва, парестезії, запаморочення, ригідність потиличних м'язів, лихоманка, втрата орієнтації; дзвін у вухах, оталгія, порушення зору, оборотна втрата здатності розрізняти кольори, подразнення очей; пурпура, р-ції гіперчутливості, шкірні висипання, шкірний свербіж, набряк обличчя, алергічний риніт, ангіоневротичний набряк, набряк гортані, с-м Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, кропив'янка, бульозний пемфігус, фоточутливість, БА, анафілаксія; порушення толерантності до глюкози у пацієнтів, хворих на ЦД, асептичний менінгіт, пітливість, підвищена втомлюваність, нездужання, поліорганна недостатність, гіпертермія, позитивна р-ція у деяких тестах на наявність мевенамінової кислоти та її метаболітів у жовчі та сечі.

Протипоказання до застосування ЛЗ: гіперчутливість до компонентів препарату; бронхоспазм, набряк Квінке, риніт, БА або кропив'янка в анамнезі, що виникли після застосування ацетилсаліцилової к-ти або інших НПЗЗ; одночасний прийом специфічних інгібіторів ЦОГ-2; виразкова хвороба шлунка та ДПК, у т.ч. в анамнезі, запальні захворювання кишечника, захворювання органів кровотворення, тяжка СН, тяжкі порушення ф-ції печінки або нирок, шлунково-кишкові кровотечі або перфорації, спричинені прийомом НПЗЗ.

Визначена добова доза (DDD): перорально — 1 г.

Торговельна назва: *І. ЛЗ вітчизняного виробництва*. АМІФЕНА ІС (Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ», Україна); МЕФЕНАМІНКА® (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна); МЕФЕНАМІНОВА КИСЛОТА (ПрАТ «ФІТОФАРМ», Україна); МЕФЕНАМІНОВА КИСЛОТА- ДАРНИЦЯ (ПрАТ «Фармацевтична фірма

«Дарниця», Україна). **II. ЛЗ іноземного виробництва.** МЕФЕНАМІНОВА КИСЛОТА (Фламінго Фармасьютикалс Лтд., Індія).

7.1.5. Коксиби

ЦЕЛЕКОКСИБ (Celecoxib) ^[ПМД]

Фармакотерапевтична група: M01AH01 — протизапальні та антиревматичні ЛЗ.
Коксиби.

Основна фармакотерапевтична дія: протизапальна, анагетична, антипіретична дія; механізм дії полягає в пригніченні синтезу простагландинів, головним чином шляхом пригнічення циклооксигенази-2 (ЦОГ-2).

Показання для застосування ЛЗ: симптоматичне лікування остеоартриту ^{БНФ}, РА ^{ПМД}, ^{БНФ} та анкілозивного спондиліту ^{БНФ}; г. біль у дорослих; первинна дисменорея.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: остеоартрит: 200 мг/добу за 1-2 прийоми; РА: 100-200 мг 2 р/добу; анкілозивний спондиліт: 200 мг/добу за 1-2 прийоми ^{БНФ}, за відсутності ефекту ч/з 6 тижн. лікування варто спробувати 400 мг/добу ^{БНФ}, за відсутності ефекту ч/з 6 тижн. застосування в дозі 400 мг/добу ^{БНФ}, розглянути можливість застосування альтернативних видів лікування; г. біль і первинна дисменорея: початкова рекомендована доза 400 мг; за необхідності у перший день застосувати додаткову дозу 200 мг, у наступні дні рекомендована доза 200 мг 2 р/добу за потреби.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: біль у животі/шлунку; діарея; диспепсія; метеоризм; нудота; біль у спині; випадкове ушкодження; периферичні набряки; запаморочення; головний біль; безсоння; фарингіт; риніт; синусит; інфекція ВДШ; висипання, запор, дивертикуліт, дисфагія, відрижка, езофагіт, гастрит, гастроентерит, гастроєзофагеальний рефлюкс, геморої, хітальна грижа, мелена, сухість у роті, стоматит, тенезми, блювання; гіпертермія; погіршення перебігу АГ, стенокардія (в т.ч. нестабільна), функціональна недостатність аортального клапану, атеросклероз коронарної артерії, синусова брадикардія, гіпертрофія шлуночка, ІХС, ІМ; ішемічний інсульт; тромбоз глибоких вен, васкуліт; помутніння склоподібного тіла, крововилив у кон'юнктиву; анорексія, стривоженість, підвищений апетит, депресія, нервозність, сонливість, бронхіт, бронхоспазм, посилення бронхоспазму, кашель, задишка, ларингіт, назофарингіт, пневмонія, алопеція, дерматит, р-ції фоточутливості, свербіж, еритематозні висипання, макуло-папульозні висипання, захворювання шкіри, сухість шкіри, підвищена пітливість, кропив'янка, панікуліт, контактний дерматит, альбумінурія, цистит, дизурія, гематурія, часте сечовипускання, СКХ; анемія (в т.ч. апластична), агранулоцитоз, панцитопенія, лейкопенія; екхімоз, носова кровотеча, тромбоцитемія; тромбоцитопенія; непритомність, застійна СН, фібриляція шлуночків, тромбоемболія легеневої артерії, г. порушення мозкового кровообігу, периферична гангрена, тромбофлебіт, непрохідність кишечника, перфорація кишки, шлунково-кишкова кровотеча, коліт з кровотечею, перфорація стравоходу, панкреатит, кишкова непрохідність, сепсис, раптовий летальний наслідок, холелітіаз, некроз печінки, гепатит, жовтяниця, печінкова недостатність, атаксія, суїцид, ГНН, інтерстиціальний нефрит, підвищення рівня азоту сечі, нефролітіаз, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові, гіперхолестеринемія, гіперглікемія, гіпоглікемія, гіпонатріємія, гіпокаліємія, підвищення рівня небілкового азоту, підвищення рівня креатиніну, підвищення рівня лужної фосфатази, збільшення маси тіла, відчуття серцебиття, тахікардія, підвищення рівнів печінкових ферментів (у т.ч. аспартаттрансамінази та аланінтрансамінази); реакції гіперчутливості, АР, анафілактоїдна реакція, ангіоневротичний

набряк; біль у грудях, кіста (без додаткових уточнень), генералізований набряк, набряк обличчя, підвищена втомлюваність, гарячка, припливи, грипоподібні симптоми, біль, периферичний біль; судоми ніг, гіпертонія, гіпестезія, мігрень, парестезія, вертиго; глухота, шум у вухах, лабіринтит; артралгія, артроз, міалгія, синовіт, тендиніт, епікондиліт, розрив сухожилля; кіста яєчника; підвищений рівень калію в крові, підвищений рівень натрію в крові, підвищений рівень тестостерону в крові; асептичний менінгіт, агевзія, аносмія, летальний внутрішньочерепний крововилив.

Протипоказання до застосування ЛЗ: гіперчутливість (анафілактичні р-ції та серйозні шкірні р-ції) до цефекоксибу або до будь-яких компонентів ЛЗ; з наявністю в анамнезі БА, випадків кропив'янки або інших р-цій алергічного типу після застосування ацетилсаліцилової к-ти або інших НПЗЗ, у таких пацієнтів були зареєстровані тяжкі, інколи летальні, анафілактичні р-ції на НПЗЗ; після проведення хірургічної операції з аортокоронарного шунтування; в яких були зареєстровані р-ції алергічного типу до сульфаніламідних препаратів.

Визначена добова доза (DDD): перорально — 0,2 г.

Торговельна назва: *I. ЛЗ вітчизняного виробництва.* РЕВМОКСИБ (ПАТ «Київ-медпрепарат», Україна); ФЛОГОКСИБ- ЗДОРОВ'Я (Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я» — всі стадії виробництва, контроль якості, випуск серії / Товариство з обмеженою відповідальністю «ФАРМЕКС ГРУП» — всі стадії виробництва, контроль якості), Україна/Україна); *II. ЛЗ іноземного виробництва.* ДІЛАКСА® (КРКА, д.д., Ново место (повний цикл виробництва; контроль серії), Словенія); РАНСЕЛЕКС (Сан Фармасьютікал Індастріз Лімітед, Індія); ЦЕЛЕБРЕКС® (Неолфарма Інк. — виробництво препарату in bulk / Пфайзер Фармасютікалз ЛЛС — виробництво препарату in bulk / Р-Фарм Джермані ГмБХ — випуск серії, пакування, маркування, контроль якості при випуску, США/США/Німеччина).

ПАРЕКОКСИБ (Parecoxib)

Фармакотерапевтична група: M01AH04 — нестероїдні протизапальні та протиревматичні ЛЗ. Коксиби.

Основна фармакотерапевтична дія: протизапальна, анальгетична, антипіретична дія; є селективним інгібітором циклооксигенази-2 (ЦОГ-2).

Показання для застосування ЛЗ: короткотривале лікування післяопераційного болю^{БНФ}; рішення щодо призначення селективного інгібітору ЦОГ-2 повинно базуватися на індивідуальній оцінці всіх факторів ризику пацієнта.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: рекомендована доза — 40 мг, в/в або в/м, з подальшим введенням, якщо необхідно, 20 мг або 40 мг кожні 6-12 год, не перевищувати дозу 80 мг/добу^{БНФ}; проводити якнайкоротший курс терапії та застосовувати найнижчу ефективну добову дозу.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: фарингіт, альвеолярний остейт (суха лунка); патологічні серозні виділення з рани у ділянці грудини, інфікування рани; післяопераційна анемія; тромбоцитопенія; анафілактоїдна р-ція; гіпокаліємія; гіперглікемія, анорексія; збудження, безсоння; гіпестезія, запаморочення; цереброваскулярний розлад; біль у вухах; ІМ, інсульт, транзиторна ішемічна атака, тромбоз глибоких вен, брадикардія; судинний колапс, застійна СН, тахікардія; АГ, артеріальна гіпотензія; ортостатична гіпотензія; дихальна недостатність; тромбоемболія легеневої артерії; задишка, бронхоспазм; нудота; біль у животі, блювання, запор, диспепсія, метеоризм; виразки шлунка та ДПК, ГЕРХ, сухість у роті, патологічні звуки у ШКТ; панкреатит, езофагіт,

гепатит, періоральний набряк; свербіж, гіпергідроз; екхімоз, висипання, кропив'янка; тяжкі шкірні реакції, с-м Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, ексфолювативний дерматит; біль у спині; артралгія; олігурія; ГНН; НН; периферичні набряки; астения, біль у місці ін'єкції, р-ції у місці ін'єкції; р-ції гіперчутливості, зокрема анафілаксія та ангіоневротичний набряк; збільшення вмісту креатиніну у крові; підвищення рівня креатинфосфокінази, лактатдегідрогенази, АСТ, АЛТ та азоту сечовини крові; ускладнення після процедури (шкірні).

Протипоказання до застосування ЛЗ: гіперчутливість до діючої речовини або допоміжних речовин або сульфонамідів; попередні тяжкі АР будь-якого типу на препарат у анамнезі, особливо шкірні р-ції (с-м Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема), активна пептична виразка або шлунково-кишкова кровотеча; пацієнти, у яких спостерігався бронхоспазм, г. риніт, носові поліпи, ангіоневротичний набряк, кропив'янка або інші типи АР після застосування ацетилсаліцилової к-ти або НПЗЗ, зокрема інгібіторів циклооксигенази-2; III триместр вагітності або годування груддю, тяжка ПН (альбумін у сироватці крові <25 г/л або показник за шкалою Чайлда-П'ю >10); запальні захворювання кишечника; застійна СН (NYHA II-IV); лікування післяопераційного болю при проведенні операції аортокоронарного шунтування; встановлена ІХС, захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярна хвороба.

Визначена добова доза (DDD): парентерально — 40 мг.

Торговельна назва: *II. ЛЗ іноземного виробництва.* ДИНАСТАТ (Пфайзер Меню-фекчуринг Бельгія НВ — вторинне пакування, випуск серії)/Фармація і Апджон Компані ЛЛС — виробництво in bulk, первинне пакування, Бельгія/США).

РОФЕКОКСИБ (Rofecoxib) ^(ПМД)

Фармакотерапевтична група: M01AH02 — нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Коксиби.

Основна фармакотерапевтична дія: високоселективний інгібітор циклооксигенази-2; має знеболювальні, жарознижувальні, протизапальні властивості; протизапальна дія здійснюється за рахунок пригнічення синтезу простагландинів шляхом інгібування ЦОГ-2; в терапевтичних к-цях не пригнічує циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1); не чинить впливу на простагландини, які синтезуються за рахунок активації ЦОГ-1, і ч/з це не перешкоджає нормальним фізіологічним процесам, пов'язаним з ЦОГ-1 в тканинах, особливо в ШКТ та тромбоцитах.

Показання для застосування ЛЗ: остеоартрит, РА ^(ПМД), г. больовий с-м різного ґенезу, альгодисменорея, зубний біль, у післяопераційному періоді з приводу хірургічних втручань та у стоматології.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: р/ос при лікуванні больового с-му та первинної дисменореї рекомендована доза 50 мг 1 р/добу, наступні дози — 25 мг або 50 мг 1 р/добу у разі необхідності, МДД — 50 мг; лікування проводити до зникнення г. больового с-му, але не більше 2 тижн.; остеоартрит і РА: рекомендована початкова доза — 12,5 мг 1 р/добу, яку можна збільшити до 25 мг 1 р/добу, що є максимальною рекомендованою добою дозою, призначати курси по 4-6 тижнів.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: застійна СН, набряки нижніх кінцівок, порушення мозкового та коронарного кровообігу, біль за грудиною, в/черепний крововилив із летальним наслідком, крововилив в око, оклюзія артерій або вен сітківки, інсульт, ІМ, порушення ритму серцевих скорочень (брадикардія, миготлива аритмія, поява передчасного шлуночкового комплексу, тахікардія), г. СН, раптова зупинка серця,

емболія легеневої артерії, нестабільна стенокардія, набряк легень; АГ; ангіоневротичний набряк, алергічний риніт, васкуліт, анафілактичний шок, анафілаксія, шкірні висипання, у т.ч. висипання еритематозного типу, бульозний висип, ексфолювативний дерматит, мультиформна еритема, токсичний епідермальний некроліз, г. генералізований екзантематозний пустульоз, фоточутливість, с-м Стівенса-Джонсона, кропив'янка, atopічний дерматит, свербіж, екхімоз, алопеція, диспепсія, печія, дискомфорт/біль в епігастральній ділянці, нудота; афтозний стоматит, виразки шлунка, кишечнику; шлунково-кишкова кровотеча., діарея, метеоризм, блювання, дисфагія, запор, відрижка, гастрит, загострення запальних захворювань ШКТ, перфорація шлунку/кишечнику, езофагіт, мелена, панкреатит, коліт/загострення коліту; збільшення активності АЛТ, АСТ, гепатит, у т.ч. блискавичний, печінкова недостатність, некроз печінки; інфікування ВДШ, синусити, бронхіти, грипоподібні симптоми, фарингіт, риніт, кашель, задишка, бронхоспазм; сонливість, ослаблення швидкості мислення, запаморочення, головний біль, неспокій, депресія; гіперестезія (парестезія), безсоння, виснаження, втомлюваність, асептичний менінгіт, марення, судоми ніг, тривожність, сплутаність свідомості, галюцинації, атаксія, зміна смакових відчуттів, загострення епілепсії, агевзія, аносія; нечіткість зору, кон'юнктивіт, отит, дзвін у вухах; ниркова недостатність, підвищення рівня креатиніну, підвищення рівня азоту сечовини крові, інтерстиціальний нефрит, гіпонатріємія, ІСШ, агранулоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія, панцитопенія, артралгія, міозит, порушення менструального циклу, гіперкаліємія.

Протипоказання до застосування ЛЗ: підвищена чутливість до препарату та інших НПЗЗ, астма, особливо, викликана ацетилсаліциловою к-тою; активна пептична виразка або кровотеча ШКТ, г. риніт, поліпи носа, ангіоневротичний набряк, кропив'янка або інші АР після прийому ацетилсаліцилової к-ти або НПЗЗ, включаючи ЦОГ-2 в анамнезі; жінки репродуктивного віку, які можуть завагітніти і які не застосовують ефективну контрацепцію; порушення ф-ції печінки тяжкого ступеня (рівень альбуміну у сироватці крові <25 г/л або оцінка за шкалою Чайлд-П'ю ≥ 10), пацієнти зі встановленим КлКр <30 мл/хв.; запальні захворювання кишечнику; застійна СН (клас II-IV за критеріями NYHA); діагностована ІХС; облітеруючі захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярні захворювання; при лікуванні онкологічних хворих та пацієнтів, які належать до групи підвищеного ризику з боку ССС (перенесеними інфарктами, інсультами, АГ(III ст), прогресуючими клінічними формами атеросклерозу); у пацієнтів старше 65 років.

Торговельна назва: *II. ЛЗ іноземного виробництва.* ДЕНЕБОЛ (Мепро Фарма-сьютікалс Приват Лімітед, Індія).

ЕТОРИКОКСИБ (Etoricoxib) [ПМД]

Фармакотерапевтична група: M01AH05 — нестероїдні протизапальні та протиревматичні ЛЗ. Коксиби.

Основна фармакотерапевтична дія: селективний інгібітор циклооксигенази-2 у межах клінічного діапазону доз; циклооксигеназа відповідає за утворення простагландинів; ідентифіковано дві ізоформи — ЦОГ-1 та ЦОГ-2. ЦОГ-2 є ізоформою ензиму, що індукується імпульсом прозапалення та розглядається як основний фактор, що відповідає за синтез простаноїдних медіаторів болю, запалення та лихоманки.

Показання для застосування ЛЗ: остеоартрит, РА, анкілозуючий спондиліт, біль та ознаки запалення, пов'язані з г. подагричним артритом^{БНФ}; нетривале лікування помірного післяопераційного болю, пов'язаного зі стоматологічними операціями.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: остеоартрит: 30 мг 1 р/добу, у деяких пацієнтів з недостатнім послабленням симптомів збільшення дози до 60 мг 1 р/добу може підвищити ефективність, але не повинна перевищувати 60 мг/добу^{БНФ}; РА: 60 мг 1 р/добу; анкілозуючий спондиліт: 60 мг 1 р/добу, у разі появи г. болю застосовують лише у г. симптоматичний період; доза при РА та анкілозуючому спондиліті не повинна перевищувати 90 мг/добу;^{БНФ} г. подагричний артрит: 120 мг 1 р/добу, доза не повинна перевищувати 120 мг/добу, максимальний період лікування 8 днів^{БНФ}; післяопераційний біль, пов'язаний із стоматологічним оперативним втручанням: 90 мг 1 р/добу — максимум 3 дні.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: альвеолярний остит; гастроентерит, інфекції ВДШ, ІСШ; анемія (переважно в результаті шлунково-кишкової кровотечі), лейкопенія, тромбоцитопенія; гіперчутливість; ангіоневротичний набряк/ анафілактична/ анафілактоїдні р-ції, у т.ч. шок; набряки/затримка рідини; зниження або повне відсутня апетиту, збільшення маси тіла; тривожність, депресія, погіршення розумової діяльності, галюцинації; сплутаність свідомості, неспокійний стан; запаморочення, головний біль; дисгевзія, безсоння, парестезія/гіпестезія, сонливість; нечіткість зору, кон'юнктивіт; шум у вухах, запаморочення; серцебиття, аритмія; фібриляція передсердь, тахікардія, застійна СН, неспецифічні зміни на ЕКГ, стенокардія, ІМ; гіпертензія; припливи крові, інсульт, транзиторна ішемічна атака, гіпертонічний криз, васкуліт; бронхоспазм; кашель, диспное, носова кровотеча; біль у животі; запор, метеоризм, гастрит, печія/кислотний рефлюкс, діарея, диспепсія/дискомфорт в ділянці епігастрію, нудота, блювання, езофагіт, виразки в ротовій порожнині; здуття живота, зміна характеру перистальтики кишечника, сухість у роті, гастродуоденальні виразки, пептичні виразки, у т.ч. перфорація і кровотеча ШКТ, с-м подразненого кишечника, панкреатит; підвищення АЛТ, підвищення АСТ; гепатит; ПН, жовтяниця; екхімоз; набряк обличчя, свербіж, висип, еритема, кропив'янка; с-м Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, стійка медикаментозна еритема; спазми/судоми м'язів, скелетно-м'язовий біль/скутість; протеїнурія, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, НН/ дисфункція; астенія/втома, грипopodobні симптоми; біль у грудній клітці; підвищення рівня азоту сечовини крові, підвищення рівня креатинфосфокінази, гіперкаліємія, підвищення рівня сечової к-ти; зниження рівня натрію в крові.

Протипоказання до застосування ЛЗ: гіперчутливість до будь-якого компонента препарату; активна пептична виразка або активна шлунково-кишкова кровотеча; пацієнтам, у яких виникав бронхоспазм, г. риніт, назальні поліпи, ангіоневротичний набряк, кропив'янка або інші АР після застосування ацетилсаліцилової к-ти або НПЗЗ, включаючи інгібітори ЦОГ-2; вагітність, годування груддю; тяжкі порушення ф-ції печінки (альбумін сироватки крові <25 г/л або ≥10 балів за шкалою Чайлда-П'ю); КпКр <30 мл/хв; діти до 16 років; запальні захворювання кишечника; застійна СН (NYHA II-IV); пацієнтам з АГ, у яких показники АТ постійно вищі за 140/90 мм рт.ст. та недостатньо контролюються; діагностована ІХС, захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярних захворюваннях.

Торговельна назва: I. ЛЗ вітчизняного виробництва. ЕТОРИКОКСИБ-ЗДОРОВ'Я (Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна). **II. ЛЗ іноземного виробництва.** АРКОКСІЯ® (Мерк Шарп і Доум Б.В. (пакування, випуск серії)/ Фросст Іберика, С.А. (виробник нерозфасованої продукції, контроль якості, пакування), Нідерланди/Іспанія); КОСТАРОКС (Каділа

Фармасьютікалз Лімітед — виробництво «in bulk», первинне та вторинне пакування) / Фармакер Преміум Лтд. — тестування / Салютас Фарма ГмбХ — випуск серій, Індія/ Мальта/Німеччина); ОРОТИКС (Фарма Інтернешенал, Йорданія).

7.1.6. Інші нестероїдні протизапальні/протиревматичні засоби

НІМЕСУЛІД (Nimesulid) ^[ПМД] [гель та гранули]

Фармакотерапевтична група: M01AX17 — нестероїдні протизапальні препарати та протиревматичні препарати; M02AA26 — нестероїдні протизапальні та протиревматичні препарати для місцевого застосування.

Основна фармакотерапевтична дія: протизапальна, анагетична, антипіретична дії; діє як селективний інгібітор циклооксигенази-2, що призводить до пригнічення синтезу простагландинів, які беруть участь у формуванні набряку та болю при запаленні, пригнічує фактор активізації тромбоцитів, фактор некрозу пухлин α , вивільнення протейназ та гістаміну, утворення вільних кисневих радикалів, при зовнішньому застосуванні спричиняє зменшення або зникнення болю у ділянці нанесення.

Показання для застосування ЛЗ: лікування г. болю ^{ПМД}; первинної дисменореї; місцеве лікування патологічних станів опорно-рухового апарату, що характеризується болем, запаленням та скутістю рухів, таких як остеоартрит, періартрит, посттравматичний тендиніт, тендосиновіти, розтягнення м'язів, тяжкі фізичні навантаження на суглоби.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: максимальна тривалість курсу лікування — 15 діб; дорослі та діти від 12 років: 100 мг 2 р/добу (добова доза — 200 мг); місцево: 3 см гелю наносять на уражену ділянку і злегка втирають 3-4 р/добу, тривалість терапії не >4 тижнів.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура, підвищена чутливість, анафілаксія, гіперкаліємія, відчуття страху, нервозність, нічні жахливі сновидіння, запаморочення, головний біль, сонливість, енцефалопатія (с-м Рейє), нечіткий зір, розлади зору, вертиго, тахікардія, АГ, геморагія, лабільність АТ, припливи, підвищення ризику виникнення артеріальних тромботичних ускладнень (ІМ, інсульт), СН, задишка, астма, ядуха, бронхоспазм, діарея, нудота, блювання (в т.ч. криваве блювання), запор, метеоризм, гастрит, кровотечі у травному тракті, виразка та перфорація ДПК або шлунка, біль у животі, диспепсія, стоматит (в т.ч. виразковий), мелена, збільшення рівня ферментів печінки, гепатит, миттєвий (фульмінантний) гепатит, із летальним наслідком, жовтяниця, холестаза, АР, реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичні реакції, свербіж, висип, підвищена пітливість, еритема, лущення шкіри, дерматит, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, вазомоторний риніт, еритема поліформна, бульозні реакції, в т.ч. с-м Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, дизурія, гематурія, затримка сечовипускання, НН, олігурія, інтерстиціальний нефрит, набряк, нездужання, астенія, гіпотермія, загострення колітів та хв. Крона.

Протипоказання до застосування ЛЗ: відома підвищена чутливість до німесулідіу або до будь-якого компонента препарату чи будь-якого іншого НПЗЗ; гіперергічні р-ції, в анамнезі (бронхоспазм, риніт, кропив'янка) у зв'язку з застосуванням ацетилсаліцилової к-ти чи інших НПЗЗ, гепатотоксичні р-ції на німесулід в анамнезі; виразка шлунка чи ДПК у фазі загострення, рецидивуючі виразки, перфорації чи кровотечі з ШКТ, шлунково-кишкові кровотечі або перфорації в анамнезі, пов'язані з попереднім застосуванням

НПЗЗ, цереброваскулярні кровотечі або інші ураження, які супроводжуються кровотечами; тяжкі порушення згортання крові; тяжка СН, тяжке порушення функції нирок, порушення функції печінки; підвищена t° тіла та грипоподібні симптоми; супутнє застосування інших речовин із потенційною гепатотоксичністю; алкоголізм та наркотична залежність; дитячий вік до 12 років; III триместр вагітності та період годування груддю; для гелю — дерматити, інфекційні захворювання шкіри, ушкодження епідермісу.

Визначена добова доза (DDD): перорально — 0,2 г., Зовнішньо — не визначено, вказана ціна упаковки, заявлена в реєстрі ОВЦ.

Торговельна назва: I. ЛЗ вітчизняного виробництва. НІМЕДАР (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна); НІМЕЛГАН (ТОВ «АСТРАФАРМ», Україна); НІМЕСУЛІД (ПАТ «Лубнифарм», Україна); НІМЕСУЛІД-АСТРАФАРМ (ТОВ «АСТРАФАРМ», Україна); НІМЕСУЛІД-ДАРНИЦЯ (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна); НІМЕСУЛІД-ФІТОФАРМ (ПрАТ «ФІТОФАРМ», Україна); НІМІД® (КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД/ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Індія/Україна); РЕМЕСУЛІД® (ПАТ «Фармак», Україна); РЕМІСІД (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна). **II. ЛЗ іноземного виробництва.** АПОНІЛ (Медокемі ЛТД, Центральний Завод / Медокемі ЛТД, Завод AZ, Кіпр/Кіпр); АФФИДА ФОРТ-НІМЕСУЛІД (Файн Фудс енд Фармасьютикалз Н.Т.М. С.П.А., Італія); НАЙЗ® (Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Виробнича дільниця — ІІ/Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Виробнича дільниця — VI, Індія/Індія); НІМЕСИЛ® (Лабораторіос Менаріні С.А. — виробництво «in bulk», первинне та вторинне пакування, контроль та випуск серій)/ Файн Фудс енд Фармасьютикалз Н.Т.М. С.П.А. — виробництво «in bulk», первинне та вторинне пакування, контроль та випуск серій, Іспанія/Італія); НІМЕСИН® (Евертоджен Лайф Саенсиз Лімітед, Індія); НІМІД® (КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД, Індія).

ДІАЦЕРЕЇН (Diacerein)

Фармакотерапевтична група: M01AX21 — нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби.

Основна фармакотерапевтична дія: має анагетичні, антипіретичні і протизапальні властивості, але не інгібує синтез простагландинів і не має гастродуоденальних побічних ефектів; пригнічує синтез та вивільнення різних прозапальних цитокінів (інтерлейкіну 1, інтерлейкіну 6, інтерлейкіну 18 і фактору некрозу пухлини альфа), протеолітичних ферментів (наприклад, колагенази стромелізіну), вільних радикалів кисню та інших факторів, які беруть участь у запальному процесі суглоба; стимулює синтез протеогліканів, глікозаміногліканів і гіалуронової кислоти, які є основними компонентами хряща; уповільнює прогресування деструкції синовіальної речовини і суглобів.

Показання для застосування ЛЗ: лікування пацієнтів із симптомами остеоартриту стегна або коліна, з відкладеним ефектом.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: дорослі: перші 2-4 тижн. лікування по 50 мг разом з вечірнім прийомом їжі, запиваючи водою; починаючи з 2-4-го тижня лікування, дозу препарату збільшувати до 100 мг/добу в 2 прийоми

(вранці і ввечері під час їжі); позитивна симптоматична дія зберігається протягом 3-х міс. після періоду застосування; враховуючи природу захворювання, рекомендовано тривалий курс лікування не менше 3 міс., який може бути повторений, якщо з'являються симптоми.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: диспептичні порушення, діарея, біль в животі, часті випорожнення, метеоризм, пігментація слизової оболонки кишечника (псевдомеланоз), випадки підвищення рівня печінкових ферментів у сироватці крові,

забарвлення сечі, свербіж, висипи, екзема, головний біль, випадки г. ураження печінки, випадки гепатиту, зневоднення, порушення водно-електролітного балансу.

Протипоказання до застосування ЛЗ: підвищена чутливість до компонентів ЛЗ або до похідних антрахінону в анамнезі, хвороби печінки наявні або в анамнезі, запальні кишкові захворювання (неспецифічний виразковий коліт, хв. Крона), кишкова непрохідність або псевдонепрохідність, біль у животі невизначеного походження, період вагітності або годування груддю.

Визначена добова доза (DDD): перорально — не визначено, вказана ціна упаковки, заявлена в реєстрі ОБЦ.

Торговельна назва: *І. ЛЗ вітчизняного виробництва.* ДІАМАКС® (ТОВ «ФАР-

МЕКС ГРУП», Україна); ФЛЕКСЕРИН (АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД», Україна).

II. ЛЗ іноземного виробництва. АРТРОДАР® (ТРБ Фарма С.А., Аргентина); ОРЦЕРИН (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія).

7.1.7. Специфічні протиревматичні засоби

ПЕНИЦИЛАМІН (Penicillamine) *

Фармакотерапевтична група: M01CC01 — специфічні протиревматичні засоби.

Основна фармакотерапевтична дія: протиуролітична, дезінтоксикаційна по відношенню до важких металів; має високу комплексоутворюючу активність щодо іонів міді, ртуті, свинцю, заліза та кальцію; здатність препарату утворювати хелатні сполуки з міддю робить його засобом вибору для лікування гепатолентикулярної дегенерації (хв. Вільсона); знижує резорбцію міді із їжі і сприяє видаленню її з тканин організму; є ефективним засобом при тяжкій формі свинцевого отруєння, при отруєнні іншими тяжкими металами — залізом, ртуттю; механізм дії пеніциламіну при ревматоїдному запаленні суглобів не вивчений, але ймовірно препарат підвищує активність лімфоцитів, знижує к-цію ревматоїдного фактора (IgM) і комплексів Ig у сироватці і суглобовій рідині з незначним зниженням загальної к-ції Ig у сироватці, гальмує активність Т-лімфоцитів, не впливаючи на В-лімфоцити; у хворих на цистинурію пеніциламін утворює комплекси із циститом, в результаті цього к-ція цистину в сечі значно зменшується, що має велике значення у профілактиці цистонових каменів.

Показання для застосування ЛЗ: тяжкий активний РА; хвороба Вільсона (гепатолентикулярна дегенерація)^{БНФ, ВООЗ}; цистинурія^{БНФ}; отруєння свинцем^{ВООЗ}.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: РА та ювенільний РА: дорослим — 125-250 мг/добу протягом 1-го місяця застосування, потім дозу підвищують кожні 4-12 тиж. на 125-250 мг до досягнення ремісії хвороби, після чого застосовують мінімальну ефективну дозу, якщо протягом 12 міс. застосування терапевтичний ефект не досягається, лікування припинити, підтримуюча доза 500-750 мг/добу, МДД 1,5 г^{ВООЗ БНФ}, після досягнення ремісії хвороби, що продовжується 6 міс., дозу поступово зменшувати на 125-250 мг кожні 12 тижн., пацієнтам літнього віку початкова доза не має перевищувати 125 мг/добу протягом 1-го місяця застосування, потім дозу можна збільшувати кожні 4-12 тижд. на 125 мг до досягнення ремісії хвороби, МДД 1 г, дітям — 15-20 мг/кг маси тіла/добу, початкова доза 2,5-5 мг/кг маси тіла/добу, її можна підвищувати поступово кожні 4 тижд. протягом 3-6 міс. до досягнення мінімальної ефективної дози^{ВООЗ}; хв. Вільсона: дорослим — 1,5-2 г/добу за кілька прийомів, після досягнення ремісії хвороби дозу можна зменшити до 0,75 г-1,0 г/добу^{БНФ}, пацієнтам із негативним балансом міді застосовувати мінімальну ефективну дозу, дозу 2 г/добу застосовувати протягом не більше 1 року^{БНФ}, пацієнтам

літнього віку — 20 мг/кг маси тіла/добу за кілька прийомів^{БНФ}, дозу підібрати так, щоб досягти ремісії хвороби і утримати негативний баланс міді, дітям — 20 мг/кг маси тіла/добу за 2-3 прийоми за 1 год до прийому їжі^{БНФ}, мінімальна доза — 500 мг/добу; цистинурія: встановити мінімальну ефективну дозу після кількісного визначення к-ції амінокислот у сечі хроматографічним методом; розчинення цистинових каменів: дорослим — 1-3 г/добу за кілька прийомів, утримувати к-цію цистину у сечі нижче 200 мг/л; профілактика цистинових каменів: дорослим — 0,5-1 г/добу до моменту досягнення к-ції цистину у сечі нижче 300 мг/л, хворим літнього віку призначають мінімальну дозу до моменту досягнення к-ції цистину у сечі нижче 200 мг/л^{БНФ}, дітям — 20-30 мг/кг/добу за 2-3 прийоми, за 1 год до прийому їжі^{БНФ}, дозу коригувати до досягнення к-ції цистину в сечі нижче 200 мг/л; отруєння свинцем: дорослим — 1-1,5 г/добу за кілька прийомів до зниження рівня свинцю в сечі до 0,5 мг/добу^{ВООЗ}, пацієнтам літнього віку — 20 мг/кг маси за кілька прийомів до зниження рівня свинцю в сечі до 0,5 мг/добу, дітям застосовувати, якщо к-ція свинцю в крові становить < 45 мг/дл. Загальна добова доза 15-20 мг/кг за 2-3 прийоми.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: бронхіт, холестатична жовтяниця, шум у вухах, р-ції гіперчутливості, артралгія, міастенія гравіс, вовчакоподібний с-м, тромбоцитопенія, збільшення лімфатичних вузлів, агранулоцитоз, апластична анемія, гемолітична анемія, лейкопенія, пошкодження ниркових клубочків, інфекція сечовивідних шляхів, с-м Гудпасчера, висипання, кропив'янка, еритема, свербіж, ексофоліативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз (с-м Лайелла), пухирчатка, набряк, неврит зорового нерва, стоматит, панкреатит, рецидив виразкової хвороби шлунка, гарячка, запалення бронхів, виразки ротової порожнини, анорексія, нудота, блювання, діарея, афтозний стоматит, глосит, повна втрата або спотворення смакових відчуттів, г. коліт, ілеальні виразки, стеноз, еластоз, еластична псевдоксантома, слабкість шкіри, пеніцилініндукований червоний вовчак, порушення обміну колагену і еластину (пемфігоїд, дерматоміозит, негативний вплив на волосся, збільшення ламкості шкіри, геморагічне ураження, зморшки і в'ялість шкіри), оральний червоний плоский лишай, алопеція, с-м Стівенса-Джонсона, бульозний епідермоліз, вовчакоподібні р-ції (еритематозний висип, поява антинуклеарних антитіл до ДНК), РА, септичний артрит, біль у попереку, спині, поліміозит (рідко з залученням серця), дерматоміозит, агранулоцитоз і апластична анемія з летальним наслідком, мієлотоксичність та мієлосупресія, тромбоцитопенічна пурпура, еозинофілія, погіршення неврологічних симптомів Вільсона (дистонія, ригідність, дизартрія), зворотний поліневрит (пов'язаний з дефіцитом піридоксину), поліневрит, сенсорні і моторні невропатії, міастенія (птоз, диплопія, загальна слабкість, слабкість дихальних м'язів), внутрішньопечінковий холестаза, гепатотоксичність, нефрит, гематурія, протеїнурія, гломерулонефрит, нефротичний с-м, алергічний альвеоліт, інтерстиціальний пневмоніт, дифузний фіброзний альвеоліт, легеневі кровотечі, риніт, синусит, блокада серця, с-м Адама-Стокса, міокардит з летальним наслідком, збільшення молочних залоз з розвитком галактореї (у жінок), блефарит.

Протипоказання до застосування ЛЗ: гіперчутливість до будь-якого компонента препарату, СЧВ, вагітність (крім випадків наявності у вагітної хв. Вільсона), період годування груддю, апластична анемія або агранулоцитоз в анамнезі, пов'язані із пеніциламіном, ревматоїдне запалення суглобів із одночасно або наявною в анамнезі дисфункцією нирок, ч/з можливість негативного впливу пеніциламіну на нирки, хр. отруєння свинцем у разі рентгенологічно підтвердженої наявності свинцю у травному тракті, одночасне застосування препаратів золота, протималарійних засобів, цитостатиків,

оксифенілбутазону, які викликають побічні р-ції з боку кровотворної системи і нирок, помірна або тяжка НН, тяжка тромбоцитопенія, пов'язана з пеніциламіном.

Визначена добова доза (DDD): перорально — 0,5 мг.

Торговельна назва: *II. ЛЗ іноземного виробництва*. КУПРЕНІЛ® (ТОВ Тева Оперейшенз Поланд — виробництво за повним циклом, Польща).

7.1.8. Інші лікарські засоби для лікування м'язово-скелетної системи

КИСЛОТА ГІАЛУРОНОВА (Hyaluronic acid)

Фармакотерапевтична група: M09AX01 — засоби, що застосовуються при патології опорно-рухового апарату. **Основна фармакотерапевтична дія:** компонент, наявний у високих к-ціях у складі суглобового хряща та синовіальної рідини, ендогенна гіалуринова к-та забезпечує в'язкість та еластичність синовіальної рідини, також вона необхідна для формування протеогліканів у суглобовому хрящі; завдяки нормалізації якості синовіальної рідини та активації процесів оновлення тканин у суглобовому хрящі поліпшує ф-цію суглобів; чинить протизапальну дію на епітелій суглоба, стимулює природне утворення гіалуринової к-ти всередині суглоба.

Показання для застосування ЛЗ: травматична та дегенеративна патологія суглобів; допоміжний засіб при ортопедичній хірургії. Артрита колінних суглобів легкого та помірного ступеня тяжкості.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: дорослим — по 2 мл (20 мг) шляхом внутрішньосуглобового введення 1 р/тижд. від 3 до 5 тижнів.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: р-ції у місці ін'єкції, включаючи дискомфорт, біль, набряк, почервоніння, подразнення, висипання, вузлики, пустули, везикули, геморагії, екхімоз, свербіж, запалення суглобів, синовіт, суглобовий випіт, скутість суглобів, порушення рухливості суглобів; р-ції гіперчутливості, включаючи анафілактоїдні р-ції, ангіоневротичний набряк, шкірні р-ції, включаючи висип, свербіж, еритема, екзема, дерматит, кропив'янка; анафілактичний шок без летальних наслідків; сироваткова хвороба; гарячка, відчуття жару, головний біль, парестезії; випадки бактеріального артриту та реактивного артриту у місці внутрішньосуглобової ін'єкції.

Протипоказання до застосування ЛЗ: гіперчутливість до складових компонентів препарату, наявність в анамнезі алергії на білки домашньої птиці; тяжкі порушення ф-ції печінки; внутрішньосуглобові ін'єкції протипоказані у випадку існуючої інфекції або захворювань шкіри ділянки місця ін'єкції з метою зменшення потенційного розвитку септичного артриту.

Визначена добова доза (DDD): парентерально (внутрішньосуглобово) — 3,6 мг.

Торговельна назва: *II. ЛЗ іноземного виробництва*. ГІАЛГАН (Фідія Фармацевтика С.п.А., Італія); ХІАЛУБРИКС (Фідія Фармацевтика С.п.А., Італія).

7.2. Засоби, що застосовуються для лікування подагри

АЛОПУРИНОЛ (Allopurinol)*

Показання для застосування ЛЗ: підвищення рівня сечової к-ти в крові та утворенням уратних/оксалатних каменів ^{БНФ} (подагра ^{БНФ} ^{ВООЗ}, г. уратна нефропатія та уратна СКХ), лікування злоякісних новоутворень, що потенційно призводять до загострення

усіх форм гіперурикемії^{БНФ} ^{ВООЗ}, а саме при різних гемобластозах (г. лейкози, хр. мієлолейкози, лімфосаркоми), уратній нефропатії, яка виникла внаслідок лікування лейкомії; вроджена ферментативна недостатність, с-м Леша-Ніхана (частковий або повний дефіцит гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази) та дефіцит аденін-фосфорибозилтрансферази; лікування захворювань, спричинених недостатньою активністю аденін-фосфорибозилтрансферази та утворенням 2,8-дигідроксиаденінових каменів у нирках; лікування захворювань, спричинених утворенням змішаних кальцій-оксалатних каменів у нирках при гіперурикозурії, що не контролюються дієтою.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: дорослим добова доза визначається індивідуально залежно від рівнів сечової к-ти у сироватці крові і становить від 100 мг/добу^{ВООЗ} ^{БНФ}; підвищувати дозування тільки у випадку, якщо рівень сечової к-ти в сироватці крові знижується недостатньо; рекомендуються наступні режими дозування: при легких станах — від 100 мг до 200 мг/добу^{ВООЗ} ^{БНФ}; при помірно тяжких станах — від 300 мг до 600 мг/добу^{ВООЗ} ^{БНФ}; при тяжких станах: від 700 мг до 900 мг/добу^{ВООЗ} ^{БНФ}; при розрахунку дози препарату на масу тіла пацієнта застосовувати дози 2-10 мг/кг/добу.

[додатково див. «Інструкцію для медичного застосування»]

7.3. Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток

7.3.1. Бісфосфонати

КИСЛОТА АЛЕНДРОНОВА (Alendronic acid)

Фармакотерапевтична група: M05BA04 — засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток.

Основна фармакотерапевтична дія: пригнічує остеокластну резорбцію кісток без будь-якого прямого ефекту на їх формування (остеогенез); належить до групи амінобісфосфонатів, є синтетичним аналогом природного пірофосфату; пригнічує преципітацію кальцію фосфату, блокує його трансформацію у гідроксіапатит, затримує агрегацію кристалів апатиту з утворенням більших кристалів і прискорює зворотне розчинення цих кристалів; селективна дія зумовлена високим спорідненням бісфосфонатів із мінеральними компонентами кісток; діє як ефективний негормональний специфічний інгібітор остеокластопосередкованої кісткової резорбції, точні механізми цього процесу з'ясовані не до кінця; відновлює позитивний баланс між резорбцією та відновленням кістки, збільшує мінеральну щільність кісток хребта, таза тощо, сприяє формуванню кісткової тканини з нормальною гістологічною структурою, запобігає появі нових переломів кісток, знижує рівень кальцію в сироватці крові за рахунок гальмування кісткової резорбції та зменшення вивільнення кальцію з кісткової тканини.

Показання для застосування ЛЗ: лікування постменопаузального остеопорозу; зменшення ризику переломів стегон і вертебральних переломів^{БНФ}; глюкокортикоїдного остеопорозу; лікування остеопорозу у чоловіків з метою попередження переломів.^{БНФ}

Спосіб застосування та дози ЛЗ: рекомендована доза для дорослих 70 мг 1 р/тиждень; 10 мг 1 р/добу. Приймати принаймні за півгодини до першого прийому їжі, рідини або ліків, запиваючи лише простою водою; після цього пацієнтам не лягати протягом 30 хв^{БНФ}. Тривалість лікування залежить від перебігу та тривалості захворювання і визначається лікарем індивідуально для кожного хворого.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: головний біль, запаморочення, порушення смаку, увеїт, склерит, епісклерит, вертиго, біль у животі, диспепсія, запор, діарея, метеоризм, виразки стравоходу, дисфагія, напруження стінки черевної порожнини, печія, регургітація шлункового вмісту, нудота, блювання, гастрит, езофагіт, ерозія стравоходу, мелена, езофагеальні стриктури, виразки ротової порожнини/горла, ураження верхньої частини ШКТ (перфорація, виразка, кровотеча), висипання, свербіж, еритема, висипання, що підсилюються під впливом світла, с-м Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, випадання волосся, кістково-м'язовий біль, остеонекроз, стресові переломи проксимального відділу стегна, набряк суглоба, симптоматична гіпокальціємія, часто у зв'язку з наявністю провокуючих факторів, біль у м'язах, нездужання, гарячка, астенія, периферичний набряк, АР (кропив'янка, ангіоневротичний набряк, загострення астми).

Протипоказання до застосування ЛЗ: патології стравоходу (стриктура або ахалазія), які спричиняють затримку евакуації вмісту стравоходу; неспроможність стояти або сидіти з прямою спиною впродовж щонайменше 30 хв; гіперчутливість до алендронату або допоміжних речовин препарату; гіпокальціємія; вагітність, годування груддю; тяжка НН; одночасне застосування інших бісфосфонатів.

Визначена добова доза (DDD): перорально — 10 мг.

Торговельна назва: II. ЛЗ іноземного виробництва. АЛЕНДОН-10 (Мікро Лабс Лімітед, Індія); АЛЕНДРА® (КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД, Індія); ОСТЕМАКС (Фармацевтичний завод «ПОЛЬФАРМА» С.А., Польща).

КИСЛОТА ІБАНДРОНОВА (ibandronic acid)

Показання для застосування ЛЗ: постменопаузальний остеопороз^{БНФ}, з метою попередження переломів.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: рекомендована доза 1 табл. 150 мг 1 р/місяць^{БНФ}, за 60 хв до першого прийому їжі чи рідини (окрім води) в день чи інших р/ос ЛЗ чи добавок (включаючи кальцій), приймати в один і той же день щомісячно, якщо щомісячна доза була пропущена, пацієнтові слід одразу прийняти її наступного ранку, якщо тільки день прийому наступної запланованої дози не припадає на період найближчих 7 днів, наступні дози приймати у раніше встановлений день місяця, якщо день прийому наступної запланованої дози припадає на період найближчих 7 днів, то слід пропустити прийом і наступну дозу приймати у запланований день; не приймати 2 табл. по 150 мг протягом одного тижня; парентерально: 1 в/в ін'єкція 3 мл р-ну (3 мг) тривалістю 15-30 секунд кожні 3 міс.^{БНФ}, додатково приймати кальцій та вітамін D, якщо планову дозу пропущено, ін'єкцію препарату слід зробити одразу, як тільки це буде можливо, в подальшому ін'єкції потрібно робити кожні 3 місяці з моменту останнього введення препарату.

Визначена добова доза (DDD): перорально — 5 мг, парентерально — 6 мг (курсдова доза).

Торговельна назва: I. ЛЗ вітчизняного виробництва. ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА — ФАРМЕКС (ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП», Україна). **II. ЛЗ іноземного виробництва.** БОНВІВА® (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд — виробництво нерозфасованої продукції, випробування контролю якості, випуск серії, первинне та вторинне пакування / Іверс-Лі АГ — первинне та вторинне пакування / Пенн Фармасьютікал Сервісез Лтд — виробництво нерозфасованої продукції, Швейцарія/Швейцарія/ Велика Британія); БОНЕВІСТА (Евер Фарма Джен ГмбХ — виробництво bulk, первинне та вторинне пакування /

Енестія Белджиум Н.В. — вторинне пакування / Сінтон Хіспанія, С.Л. — випуск серії, Німеччина/Бельгія/ Іспанія); ВІВАНАТ РОМФАРМ (К.Т. РОМФАРМ КОМПАНІ С.Р.Л., Румунія); ІБАНДРОНОВ А КИСЛОТА- ВІСТА 150 мг (Сінтон Хіспанія, С.Л., Іспанія); РЕЗЕРБАН (МАЙЛАН ЛАБОРАТОРІЗ ЛІМІТЕД — дільниця стерильних лікарських засобів, Індія).

[*додатково див. «Інструкцію для медичного застосування»*]

КИСЛОТА ЗОЛЕДРОНОВА (Zoledronic acid)

Показання для застосування ЛЗ: остеопороз у жінок у постменопаузному періоді та у чоловіків при підвищеному ризику переломів^{БНФ}, включаючи осіб з недавнім низькотравматичним переломом стегна; остеопороз, пов'язаний з довгостроковою системною ГК терапією у жінок у постменопаузному періоді та у чоловіків при підвищеному ризику переломів^{БНФ}; лікування кісткової хвороби Педжета у дорослих^{БНФ}.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: постменопаузний остеопороз, остеопороз у чоловіків, остеопороз, пов'язаний з довгостроковою системною ГК терапією: рекомендована доза — 1 в/в інфузія 5 мг на рік^{БНФ}; оптимальна тривалість лікування остеопорозу бісфосфонатами не встановлена; необхідність продовження лікування періодично переглядати, оцінюючи користь і ризик індивідуально для кожного пацієнта, особливо після 5 або більше років застосування препарату; пацієнтам з недавнім низькотравматичним переломом стегна — введення ч/з 2 або більше тижнів після операції з приводу перелому стегна, пацієнтам з недавнім низькотравматичним переломом стегна перед першим введенням рекомендується застосування вітаміну D в ударній дозі від 50000 до 125000 МО р/ос або в/м^{БНФ}; лікування хвороби Педжета: рекомендована доза — 1 в/в інфузія 5 мг^{БНФ}; повторне лікування хвороби Педжета: після початку лікування спостерігається тривалий період ремісії у пацієнтів, які відповідають на лікування, повторне лікування включає додаткову в/в інфузію 5 мг пацієнтам, які мали рецидив, з інтервалом 1 рік або довше після початку лікування; інфузії проводять за умови адекватної гідратації, особливо пацієнтів літнього віку та пацієнтів, які отримують діуретики, рекомендується адекватний прийом кальцію і вітаміну D, пацієнти з хворобою Педжета потребують застосування кальцію додатково, принаймні 500 мг елементарного кальцію 2 р/добу протягом щонайменше 10 діб після введення к-ти золендронової^{БНФ}.

Торговельна назва: *II. ЛЗ іноземного виробництва.* АКЛАСТА (Новартіс Фарма Штейн АГ — виробництво за повним циклом / Фрезеніус Кабі Австрія ГмБХ — виробництво, первинне пакування; контроль якості за показником «Бактеріальні ендотоксини» / АГЕС ГмБХ ІМЕД — контроль якості за показником «Стерильність», Швейцарія/Австрія/Австрія); ЗОЛТОНАР (Ідол Ілач Долум Сан. ве Тідж. А.Ш., Туреччина).

[*додатково див. «Інструкцію для медичного застосування»*]

7.3.2. Інші лікарські засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток

СТРОНЦІЮ РАНЕЛАТ (Strontium ranelate)

Фармакотерапевтична група: M05BX03 — ЛЗ для лікування захворювань кісток.
Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток.

Основна фармакотерапевтична дія: збільшує утворення кістки у культурі кісткової тканини, а також розмноження попередників остеобластів і синтез колагену у культурі клітин кістки; зменшує резорбцію кісткової тканини за рахунок зменшення диференціації остеокластів і зниження їхньої резорбційної активності; подвійний механізм дії призводить до ребалансування обмінних процесів у кістковій тканині на користь остеогенезу; підвищує трабекулярну кісткову масу, кількість трабекул і їхню товщину; збільшує міцність кістки; у кістковій тканині стронцій в основному адсорбується на поверхні кристалів апатиту й тільки у незначній кількості замінює кальцій у кристалах апатиту у наново сформованій кістковій тканині; стронцію ранелат не змінює характеристики кристалів кісток. In vitro стронцію ранелат: стимулює формування хрящового матриксу в здоровому та пошкодженому остеоартрозом суглобі людини без стимуляції резорбції хряща; зменшує активність резорбції кісткової тканини в субхондральній кістці людини. In vivo: зменшує розвиток макроскопічних пошкоджень виростків стегна та верхньої суглобової поверхні великогомілкової кістки, а також вираженість синовіту та склерозу субхондральної кістки; призводить до позитивного впливу стронцію ранелату як на суглобовий хрящ, так і на субхондральну кістку.

Показання для застосування ЛЗ: лікування тяжкого остеопорозу з високим ризиком виникнення переломів: у жінок у постменопаузальному періоді; у дорослих чоловіків, за умови, якщо не може бути призначена інша терапія для лікування остеопорозу внаслідок непереносимості, протипоказань; у жінок у постменопаузальному періоді зменшує ризик виникнення переломів стегна та хребців; рішення щодо призначення має базуватися на індивідуальній оцінці сукупних ризиків кожного пацієнта.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: рекомендована добова доза 2 г/добу, перед застосуванням розчинити у 1/3 склянки води (мінімум 30 мл); приймати перед сном, бажано не раніше ніж ч/з 2 год після прийому їжі ^{БНФ}; призначений для довготривалого застосування.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: лімфоаденопатія (одночасно з проявами р-цій гіперчутливості з боку шкіри), пригнічення ф-ції кісткового мозку; еозинофілія (одночасно з проявами р-цій гіперчутливості з боку шкіри); гіперхолестеринемія; безсоння, сплутаність свідомості, головний біль, порушення свідомості, втрата пам'яті, запаморочення, парестезія, судоми, вертиго, ІМ, венозна тромбоемболія, гіперреактивність бронхів, нудота, діарея та рідкі випорожнення, блювання, біль у абдомінальній ділянці, шлунково-кишковий біль, ГЕРХ, диспепсія, запор, метеоризм, подразнення слизової оболонки порожнини рота, включаючи стоматити та/або утворення виразок, сухість у роті, гепатит, підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові (одночасно з проявами р-цій гіперчутливості з боку шкіри), прояви р-цій гіперчутливості з боку шкіри (висипання, свербіж, кропив'янка, ангіоедема), екзема, дерматит, алопеція, р-ції, що супроводжуються еозинофілією та виникненням системних симптомів (DRESS-синдром), с-м Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, скелетно-м'язовий біль (спазми м'язів, міалгія, біль у кістках, артралгія та біль у кінцівках), периферичні набряки, підвищення t° тіла (одночасно з проявами р-цій гіперчутливості з боку шкіри), нездужання, підвищення рівня КФК.

Протипоказання до застосування ЛЗ: гіперчутливість до будь-якої з речовин препарату; венозна тромбоемболія, включаючи тромбоз глибоких вен та тромбоемболію легеневої артерії, у т.ч. в анамнезі; тимчасова або довготривала іммобілізація

(післяопераційний період або тривалий постільний режим); встановлена ІХС (у т.ч. в анамнезі), захворювання периферійних артерій та/або цереброваскулярні захворювання, неконтрольована АГ.

Торговельна назва: *ІІ. ЛЗ іноземного виробництва*. БІВАЛОС® (Лабораторії Серв'є Індастрі, Франція).

ДЕНОСУМАБ (Denosumab)

Фармакотерапевтична група: M05BX04 — ЛЗ для лікування захворювань кісток, інші ЛЗ, що впливають на структуру та мінералізацію кісток.

Основна фармакотерапевтична дія: моноклональне антитіло людини (IgG2), мішенню для якого є RANKL, з яким препарат зв'язується з високою афінністю та специфічністю, запобігаючи активації його рецептора RANK на поверхні прекурсорів остеокластів та остеокластів. Запобігання взаємодії RANKL/RANK пригнічує утворення остеокластів, погіршує їх функціонування та життєздатність, таким чином зменшуючи резорбцію як трубчастих, так і губчастих кісток; швидко зменшує рівень кісткового ремоделювання, досягаючи найнижчого рівня сироваткового маркера резорбції кісток — С-телопептидів колагену 1 типу (СТХ) (85% зменшення) — через 3 дні та утримується протягом усього інтервалу між дозами, в кінці кожного періоду після введення дози препарату ефект зниження рівня СТХ був частково послаблений: з максимального зниження більш ніж на 87% до зниження приблизно більш ніж на 45% (у діапазоні від 45 до 80%), що відображає зворотність ефектів деносумабу відносно ремоделювання кісткової тканини після зниження сироваткового рівня препарату.

Показання для застосування ЛЗ: лікування остеопорозу у жінок у постменопаузальному періоді та у чоловіків із підвищеним ризиком переломів^{БНФ}; у жінок у постменопаузальному періоді значно зменшує ризик переломів хребців, переломів нехребцевої локалізації та переломів стегна; лікування втрати кісткової маси у чоловіків з підвищеним ризиком переломів хребців, які отримують гормоносупресивну терапію у зв'язку з раком передміхурової залози^{БНФ}; у чоловіків з раком передміхурової залози, які отримують гормоносупресивну терапію, значно знижує ризик переломів хребців, попередження кісткових подій (патологічний перелом, опромінення кісток, компресія спинного мозку або хірургічне втручання на кістках) у дорослих пацієнтів із метастатичним ураженням кісток солідними пухлинами^{БНФ}; лікування дорослих та підлітків з дозрілою кістковою системою, які мають гігантклітинну пухлину кісток, що не може бути видалена або якщо хірургічна резекція, найімовірніше, призведе до тяжких наслідків^{БНФ}.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: р-н д/ін'єк. (60 мг/мл) — п/ш ін'єкція вводиться^{БНФ} у стегно, живіт або зовнішню поверхню плеча 60 мг 1 р/6 міс.^{БНФ}; р-н д/ін'єк. (70 мг/мл) — п/ш ін'єкція 120 мг 1 раз кожні 4 тижні^{БНФ}, що вводиться у стегно, живіт або зовнішню поверхню плеча, пацієнти як доповнення повинні отримувати препарати та харчові добавки, що містять кальцій та вітамін D:^{БНФ} при гігантклітинній пухлині кісток додатково призначають по 120 мг на 8 та 15 дні лікування.^{БНФ}

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: інфекції сечовидільної системи, інфекції верхніх відділів дихальної системи, дивертикуліт, целюліт, інфекції вуха, гіпокальціємія, ішіас, запор, висипання, екзема, біль у кінцівках, остеонекроз щелепи, атипові переломи стегна, підвищена чутливість до препарату, р-ції гіперчутливості, медикаментозна гіперчутливість, лишаєподібні висипання, випадки

тяжкої симптоматичної гіпокальціємії, включаючи пролонгацію інтервалу QT, тетанію, судоми та порушення психічного стану (в т.ч. кому), парестезію або ригідність м'язів, м'язові посмикування, спазми, анафілактична р-ція, остеонекроз зовнішнього слухового каналу, скелетно-м'язовий біль, видалення зубів, діарея, диспное, гіпофосфатемія, гіпергідроз, гіперкальціємія після припинення лікування у пацієнтів із гігантоклітинною пухлиною кісток, нове первинне злоякісне новоутворення.

Протипоказання до застосування ЛЗ: гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів препарату; гіпокальціємія; ураження після стоматологічних або хірургічних втручань в ротовій порожнині, що не загоюються.

Визначена добова доза (DDD): парентерально — 0,33 мг.

Торговельна назва: *II. ЛЗ іноземного виробництва.* ІКСДЖЕВА® (Амджен Мануфекчурінг Лімітед (виробник нерозфасованої продукції, первинне пакування)/Амджен Європа Б.В. (вторинне пакування та випуск серії), США/Нідерланди); ПРО-ЛІА® (Амджен Мануфекчурінг Лімітед (виробник нерозфасованої продукції)/Амджен Європа Б.В. (виробник для пакування та випуску серії), США/Нідерланди).

7.3.3. Препарати вітаміну Д

ЕРГОКАЛЬЦИФЕРОЛ (Ergocalciferol) [додатково див. «Інструкцію для медичного застосування»]

АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛ (Alfacalcidol) [додатково див. «Інструкцію для медичного застосування»]

ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛ (Colecalciferol) [додатково див. «Інструкцію для медичного застосування»]

7.3.4. Препарати кальцію

КАЛЬЦІЮ ГЛЮКОНАТ (Calcium gluconate)* тільки таблетки [додатково див. «Інструкцію для медичного застосування»]

7.4. Інші засоби, які застосовуються для лікування опорно-рухового апарату

АЛПРОСТАДИЛ (AlprostadiI). Показання для застосування ЛЗ: хр. облітеруючі захворювання артерій III та IV ст. (за класифікацією Фонтейна), які не підлягають реваскуляризації або в яких реваскуляризація не мала успіху.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: д/р-ну д/інфуз. вводять шляхом в/в інфузії 60 мкг 1 р/добу, інфузійний р-н готують безпосередньо перед інфузією, розчиняючи вміст 1 ампл. у 50-250 мл 0,9% р-ну натрію хлориду, тривалість інфузії 2 год, р-н готують безпосередньо перед інфузією, ампулу відкривають звичайним способом; конц. д/р-ну д/інфуз. — рекомендована доза 50-200 мкг/добу в/в за 1 чи 2 інфузії, кожна з яких тривалістю щонайменше 2 год., розчинники: фіз. р-н, 5% чи 10% р-н глюкози, р-н готують безпосередньо перед інфузією, курс лікування не < 2 тижн., у разі позитивного ефекту лікування продовжують ще 7-14 днів, (але не > 4 тижн.), препарат відмінити, якщо не досягається бажаного ефекту у перші 2 тижн. лікування.

[додатково див. «Інструкцію для медичного застосування»]

7.5. Анальгетики

7.5.1. Опіюди

ТРАМАДОЛ (Tramadol) [додатково див. «Інструкцію для медичного застосування»]

7.5.2. Інші анальгетики та антипіретики

ПАРАЦЕТАМОЛ (Paracetamol) * [окрім розчину для інфузій]

Фармакотерapeutична група: N02BE01 — анальгетики та антипіретики.

Основна фармакотерapeutична дія: знеболювальна, жарознижувальна, проти-запальна; механізм дії зумовлений пригніченням синтезу ПГ та переважним впливом на центр терморегуляції у гіпоталамусі.

Показання для застосування ЛЗ: симптоматичне лікування болю слабкої та помірної інтенсивності^{ВООЗ, БНФ} та/або підвищення t° тіла^{ВООЗ, БНФ}; від 2 місяців: біль під час прорізування зубів, зубний біль, біль у горлі, гарячка при застуді, грипі та дитячих інфекціях (вітрянка, коклюш, кір, паротит), лікування поствакцинальної гіпертермії у немовлят віком 2-3 місяці^{БНФ}; головний біль, включаючи мігрень та головний біль напруги; біль у спині; ревматичний біль; біль у м'язах; періодичні болі у жінок; невралгії; біль після стоматологічних процедур або видалення зуба; полегшення симптомів застуди та грипу, таких як гарячка, ломота, біль, помірний біль при артритах, остеоартритах; короткочасне лікування больового синдрому середньої інтенсивності, особливо у післяопераційний період, та короткочасне лікування гіпертермічних реакцій, коли в/в застосування є клінічно обґрунтованим або інші способи застосування неприйнятні.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: табл.: дорослим та дітям від 12 р.: по 500-1000 мг до 4 р/добу^{БНФ}, МДД — 4000 мг^{БНФ}, дітям 6-11 р.: по 250-500 мг до 4 р/добу, разова доза парацетамолу — 10-15 мг/кг маси тіла, максимальна добова доза — 60 мг/кг маси тіла; р-н оральний: для дітей з масою тіла 4-32 кг (від 1 міс. до 12 р.), разова доза 15 мг/кг маси тіла, МДД — 60 мг/кг маси тіла: 1-2 міс. (4 кг) — 60 мг/прийом — 240 мг/добу, 3-5 міс. (6 кг) — 90 мг/прийом — 360 мг/добу, 6-10 міс. (8 кг) — 120 мг/прийом — 480 мг/добу, 11-12 міс. (10 кг) — 150 мг/прийом — 600 мг/добу, 2 р. (12 кг) — 180 мг/прийом — 720 мг/добу^{БНФ}, 3 р. (14 кг) — 210 мг/прийом — 840 мг/добу, 4-5 р. (16 кг) — 240 мг/прийом — 960 мг/добу^{БНФ}, 6-7 р. (20-24 кг) — 300-360 мг/прийом — 1200-1440 мг/добу, 8-9 р. (26-30 кг) — 390-450 мг/прийом — 1560-1800 мг/добу, 10-12 р. (30-32 кг) — 450-480 мг/прийом — 1800-1920 мг/добу, інтервал між прийомами не менше 6 год; сусп. орал.: діти 2-3 міс.: поствакцинальна гіпертермія разова доза 2,5 мл, її можна повторити через 4-6 год, більше 2 доз не давати, діти від 3 міс. до 12 р.: 2-3 міс. 2,5 мл сусп., 3-6 міс. 2,5 мл сусп., 6-24 міс. 5,0 мл сусп., 2-4 р. 7,5 мл сусп., 4-8 р. 10,0 мл сусп., 8-10 р. 15,0 мл сусп., 10-12 років 20,0 мл сусп.; сироп д/дітей 120 мг/5 мл — разова доза 15 мг/кг маси тіла, МДД — 60 мг/кг маси тіла: 6-24 міс. 5,0 мл, 2-4 р. 7,5 мл, 4-8 р. 10,0 мл, 8-10 р. 15,0 мл, 10-12 років 20,0 мл; суп. рект.: 60 мг/кг маси тіла/добу, за 4 прийоми, тобто 15 мг/кг маси тіла кожні 6 год^{БНФ}, суп. рект. по 80 мг призначені для дітей з масою тіла 4-6 кг, суп. рект. по 150 мг — для дітей 8-12 кг, суп. рект. по 300 мг — для дітей 15-24 кг; р-н д/інф.: маса тіла — ≤ 10 кг, одноразова доза — 7,5 мг/кг, об'єм на один прийом — 0,75 мл/кг, максимальний об'єм на один прийом — 7,5 мл, МДД — 30 мг/кг; маса тіла — >10 кг — ≤ 33 кг, одноразова доза — 15 мг/кг, об'єм на один прийом — 1,5 мл/кг, максимальний об'єм на один прийом — 49,5 мл, МДД — 60 мг/кг, не перевищуючи 2 г; маса тіла — >33 кг — ≤ 50 кг, одноразова

доза — 15 мг/кг, об'єм на один прийом — 1,5 мл/кг, максимальний об'єм на один прийом — 75 мл, МДД — 60 мг/кг, не перевищуючи 3 г; маса тіла — > 50 кг, за наявності факторів ризику розвитку гепатотоксичності, одноразова доза — 1 г, об'єм на один прийом — 100 мл, максимальний об'єм на один прийом — 100 мл, МДД — 3 г^{БНФ}; маса тіла — > 50 кг, при відсутності факторів ризику розвитку гепатотоксичності, одноразова доза — 1 г, об'єм на один прийом — 100 мл, максимальний об'єм на один прийом — 100мл, МДД — 4 г^{БНФ}.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: анафілаксія, анафілактичний шок, р-ції гіперчутливості, включаючи шкірний свербіж, висип на шкірі і слизових оболонках (генералізований висип, еритематозний, кропив'янка), еритема, ангіоневротичний набряк, мультиформна ексудативна еритема (у т.ч. с-м Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз (с-м Лайєлла); нудота, біль в епігастрії, г. панкреатит; гіпоглікемія, аж до гіпоглікемічної коми; тромбоцитопенія, лейкопенія, нейтропенія, панцитопенія, агранулоцитоз, анемія, сульфгемоглобінемія і метгемоглобінемія (ціаноз, задишка, болі в серці), гемолітична анемія, апластична анемія, синці чи кровотечі (в т.ч. носова кровотеча, кровоточивість ясен); бронхоспазм у пацієнтів, чутливих до аспірину та до інших НПЗЗ; порушення ф-ції печінки, підвищення активності печінкових ферментів, без розвитку жовтяниці, нездужання, зниження АТ, ниркова коліка, інтерстиціальний нефрит, папілярний некроз, гепатонекроз (дозозалежний ефект); асептична піурія, препарат може мати незначний проносний ефект, подразнення прямої кишки та анального отвору (супоз.), артеріальна гіпотензія, запаморочення, психомоторне збудження, порушення орієнтації, біль та печіння в місці введення (р-н д/нфуз.), тахікардія.

Протипоказання до застосування ЛЗ: гіперчутливість до препарату; тяжкі порушення ф-ції печінки та/або нирок; непереносимість фруктози; вроджена гіпербілірубінемія (с-м Дубіна-Джонсона, Ротора), дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, алкоголізм, захворювання крові, с-м Жильбера, виражена анемія, лейкопенія; гепатоцелюлярна недостатність; для твердих лікарських форм діти вік до 6 років, для рідких (педіатричних лікарських форм) — діти до 2 міс.; супоз. — запалення слизової оболонки прямої кишки та порушення ф-ції ануса, ректальна кровотеча, дитячий вік до 1 міс.(маса тіла дитини до 4 кг), діарея.

Визначена добова доза (DDD): перорально — 3 г., парентерально — 3 г., перорально/ректально (дитяча доза) — не визначені, вказана ціна упаковки, заявлена в реєстрі ОВЦ.

Торговельна назва: I. ЛЗ вітчизняного виробництва. ІНФУЛГАН (ТОВ «Юрія-Фарм», Україна); ПАРАЦЕТАМОЛ (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» — всі стадії виробництва, контроль якості, випуск серії / ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП» — всі стадії виробництва, контроль якості, Україна/Україна; ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП», Україна; ТОВ «Юрія-Фарм», Україна; ПАТ «Лубнифарм», Україна; ПАТ «Монфарм», Україна; ПАТ «Галичфарм» / ПАТ «Київмедпрепарат», Україна); ПАРАЦЕТАМОЛ БЕБІ (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна); ПАРАЦЕТАМОЛ ДЛЯ ДІТЕЙ (Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна); ПАРАЦЕТАМОЛ СОЛЮБЛ (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна); ПАРАЦЕТАМОЛ-ВІШФА (ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна); ПАРАЦЕТАМОЛ-ДАРНИЦЯ (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна); ПІАРОН (ТОВ «Кусум Фарм», Україна). **II. ЛЗ іноземного виробництва.** АНАПІРОН (Євролайф Хелткеар Пвт. Лтд., Індія); БЛІМОЛ («Юнік Фармасьютикал Лабораторіз» (відділення фірми «Дж. Б. Кемікалз енд Фармасьютикалз Лтд.»), Індія);

ГРИПОСТАД® ГАРЯЧИЙ НАПІЙ (СТАДА Арцнайміттель АГ — випуск серій / Алфамед ФАРБІЛ Арцнайміттель ГмБХ — виробництво нерозфасованого продукту, первинне та вторинне пакування, контроль серій, Німеччина / Німеччина); ЕЛГАН (Алкон Парентералс (Індія) Лтд, Індія); ЕФЕРАЛГАН (УПСА САС, Франція); ПАНАДОЛ® (ГлаксоСмітКлайн Дангарван Лімітед — виробництво лікарського засобу, первинне та вторинне пакування, контроль якості, випуск серії / СмітКляйн Бічем С.А. — первинне та вторинне пакування, контроль якості, випуск серії, Ірландія / Іспанія); ПАНАДОЛ® БЕБІ (Фармаклер, Франція); ПАНАДОЛ® ЕДВАНС (ГлаксоСмітКлайн Дангарван Лімітед, Ірландія); ПАНАДОЛ® СОЛЮБЛ (Фамар А.В.Е. Антоса плант/ГлаксоСмітКлайн Дангарван Лімітед, Греція/Ірландія); ПАРАФУЗІВ (С.М. Фармачеутічі С.Р.Л., Італія); ПАРАЦЕТАМОЛ Б. БРАУН 10 МГ/МЛ (Б. Браун Медікал СА, Іспанія); ПАРАЦЕТАМОЛ ЄВРО (Ес.Сі. Інфомед Флуїдс С.Р.Л., Румунія).

МЕТАМІЗОЛ НАТРІЮ (Metamizole sodium) ** [тільки таблетки] [додатково див. «Інструкцію для медичного застосування»]

7.6. Глюкокортикоїди для системного та локального застосування

БЕТАМЕТАЗОН (Betamethasone) *

Показання для застосування ЛЗ: РА, остеоартрити, бурсити, тендосиновііти, тендиніти, перитендиніти, анкілозивний спондиліт, епікондиліт, радикуліт, кокцидинія, ішіас, люмбаго, кривошия, гангліозна кіста, екзостоз, фасциїт, г. подагричний артрит, синовіальні кісти, хв. Мортон, запалення кубовидної кістки, захворювання стоп, бурсит на тлі твердого мозоля, шпори, тугорухливість великого пальця стопи, СЧВ, склеродермія, дерматоміозит, вузликівий періартеріт.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: початкова доза препарату у більшості випадків дорівнює 1-2 мл, введення повторюють за необхідності, залежно від стану хворого; вводять глибоко в/м у сідницю: при тяжких станах (СЧВ), які потребують екстрених заходів, початкова доза — 2 мл; при г. та хр.бурситах доза для в/м введення — 1-2 мл, за необхідності проводять декілька повторних введень; при г. бурситах (субдельтоподібному, підлопатковому, ліктьовому та передньонадколінному) введення 1-2 мл препарату у синовіальну сумку може полегшити біль та повністю відновити рухливість за декілька годин; при г. тендосиновіітах, тендинітах та перитендинітах одна ін'єкція препарату полегшує стан хворого, при хр. — повторити ін'єкцію препарату залежно від р-ції. При РА та остеоартриті в/суглобове введення препарату в дозі 0,5-2 мл зменшує біль, болючість та тугорухливість суглобів протягом 2-4 год після введення. Рекомендовані дози препарату при введенні у великі суглоби — 1-2 мл; у середні — 0,5-1 мл; у малі — 0,25-0,5 мл. Рекомендовані разові дози препарату (з інтервалами між уведеннями 1 тижд.): при бурситі під мозолем — 0,25-0,5 мл; при п'яточній шпорі — 0,5 мл; при тугорухливості великого пальця стопи — 0,5 мл; при варусному малому пальці стопи — 0,5 мл; при синовіальній кісті — від 0,25 до 0,5 мл; при тендосиновііті — 0,5 мл; при запаленні кубовидної кістки — 0,5 мл; при г. подагричному артриті — від 0,5 до 1 мл, при метатарзалгії Мортон — 0,25-0,5 мл.

[додатково див. «Інструкцію для медичного застосування»]

МЕТИЛПРЕДНІЗОЛОН (Methylprednisolone) * [ПМД]

Показання для застосування ЛЗ: як додаткова терапія для короткотривалого застосування (при загостренні процесу) при псоріатичному артриті; РА, включаючи ЮРА (в окремих випадках може бути потрібною підтримуюча терапія низькими дозами); анкілозуючому спондиліті; г. і підгострому бурситі; г. неспецифічному тендосиновіті; г. подагричному артриті; посттравматичному остеоартриті; синовіті при остеоартриті; епікондильті; СЧВ; системному дерматоміозиті (поліміозиті); г.ревмокардиті; ревматичній поліміалгії при гігантоклітинному артеріті ^{БНФ}, вузликівому періартеріті, с-мі Гудпасчера.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: табл.: початкова доза може варіювати і її слід підбирати індивідуально, залежно від характеру захворювання та реакції пацієнта на терапію, якщо через належний період часу задовільного клінічного ефекту не досягнуто терапію слід поступово відмінити та призначити пацієнту альтернативну терапію; р-н д/ін'єкц.: рекомендована доза — 30 мг/кг маси тіла при введенні в/в протягом 30 хв, можна вводити повторно в умовах стаціонару кожні 4-6 год протягом 48 год залежно від клінічної необхідності; РА: 1 г/добу в/в протягом 1, 2, 3 чи 4 днів або 1 г/міс в/в протягом 6 міс; при інших показаннях початкова доза від 10 до 500 мг залежно від клінічного стану пацієнта та виду захворювання, початкову дозу до 250 мг включно потрібно вводити в/в протягом щонайменше 5 хв, а дози, які перевищують 250 мг, вводити протягом 30 хв; сусп. д/ін'єкц.: вводять в/м, внутрішньосуглобово, періартикулярно, інтрабурсально, в м'які тканини чи в патологічний осередок, для підтримуючої терапії пацієнтів з РА вводять 40-120 мг 1 р/тижд. в/м, внутрішньосуглобове введення залежить від розміру суглоба та тяжкості захворювання — великі (колінний, гомілко-востопний, плечовий) від 20 мг до 80 мг, середні (ліктьовий, променезап'ястковий) від 10 мг до 40 мг, малі (п'ястково-фаланговий, міжфаланговий, груднино-ключичний, акроміально-ключичний) від 4 мг до 10 мг з інтервалом від 1 до 5 (або більше) тижнів залежно від ступеня полегшення, спричиненого першою ін'єкцією; при інших захворюваннях: ганглії, тендиніти, епікондильт рекомендована доза від 4 мг до 30 мг відповідно до тяжкості захворювання, при рецидивуючих або хронічних захворюваннях можливе проведення повторних ін'єкцій.

[додатково див. «Інструкцію для медичного застосування»]

ПРЕДНІЗОЛОН (Prednisolone) * [додатково див. «Інструкцію для медичного застосування»]

7.7. Міорелаксанти

7.7.1. Міорелаксанти з центральним механізмом дії

ТОЛПЕРИЗОН (Tolperisone)

Фармакотерапевтична група: М03ВХ04 — міорелаксанти центральної дії.

Основна фармакотерапевтична дія: міорелаксант центральної дії, механізм дії повністю не з'ясований; внаслідок мембраностабілізуючої та місцевоанестезуючої дії перешкоджає проведенню збудження в первинних аферентних волокнах, блокуючи моно- і полісинаптичні рефлекси спинного мозку; вторинний механізм дії полягає в блокуванні вивільнення трансмітера шляхом блокади надходження іонів кальцію в синапси; знижує рефлекторну готовність у ретикулоспінальних шляхах стовбура

мозку; підсилює периферичний кровообіг, що обумовлено слабкою спазмолітичною і антиадренергічною дією толперизону.

Показання для застосування ЛЗ: симптоматичне лікування м'язового спазму у дорослих після перенесеного інсульту.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: дорослим залежно від індивідуальної потреби й переносимості р/ос по 150-450 мг/добу, розподіливши на 3 прийоми.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: анемія, лімфаденопатія, р-ція гіперчутливості, анафілактична р-ція; анафілактичний шок, анорексія, полідипсія, безсоння, порушення сну; зниження активності, депресія; сплутаність свідомості, головний біль, запаморочення, сонливість; порушення уваги, тремор, судоми, гіпестезія, парестезія, летаргія, порушення зору; шум у вухах, вертиго (запаморочення); стенокардія, тахікардія, прискорене серцебиття, зниження АТ; брадикардія, гіпотонія; гіперемія шкіри; утруднення дихання, носова кровотеча, задишка; відчуття дискомфорту в животі, діарея, сухість слизової оболонки порожнини рота, диспепсія, нудота; болі в епігастрії, запор, метеоризм, блювання; пошкодження печінки легкого ступеня; алергічний дерматит, гіпергідроз, свербіж, кропив'янка, висип; м'язова слабкість, міалгія, болі в кінцівках; відчуття дискомфорту в кінцівках, остеопенія, енурез, протеїнурія, почервоніння у місці введення; астенія, дискомфорт, підвищена стомлюваність; відчуття сп'яніння, відчуття жару, дратівливість, спрага; відчуття дискомфорту в грудях, підвищення к-ції білірубину в крові, зміна активності печінкових ферментів, зниження кількості тромбоцитів, лейкоцитоз; підвищення к-ції креатиніну в крові.

Протипоказання до застосування ЛЗ: гіперчутливість до препарату або подібного з ним за хімічним складом еперизону, або до будь-якої з допоміжних речовин, міастенія гравіс, період годування груддю.

Визначена добова доза (DDD): перорально — 0,2 г.

Торговельна назва: I. ЛЗ вітчизняного виробництва. МІДОСТАД (ПрАТ «Технолог», Україна); ТОККАТА® (ПАТ «Фармак», Україна); ТОЛПЕРІЛ-ЗДОРОВ'Я (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» — всі стадії виробництва, контроль якості, випуск серії / ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП» — всі стадії виробництва, контроль якості, Україна / Україна). **II. ЛЗ іноземного виробництва.** МІДОКАЛМ (ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина).

7.7.2. Інші міорелаксанти центральної дії

ТИЗАНІДИН (Tizanidine)

Фармакотерапевтична група: M03BX02 — міорелаксант центральної дії.

Основна фармакотерапевтична дія: релаксант скелетної мускулатури центральної дії; стимулюючи пресинаптичні α_2 -адрено-рецептори, він пригнічує вивільнення збуджуючих амінокислот, які стимулюють рецептори N-метил-D-аспартату (NMDA-рецептори), внаслідок чого на рівні проміжних нейронів СМ відбувається пригнічення синаптичної передачі збудження; оскільки саме цей механізм відповідає за надмірний м'язовий тонус, при його пригніченні м'язовий тонус знижується; препарат виявляє також центральний помірно виражений анальгезуючий ефект; ефективний як при г. болісному м'язовому спазмі, так і при хр. спастичності спінального і церебрального ґенезу; знижує опір пасивним рухам, зменшує спазми і клонічні судоми, а також підвищує силу мимовільних скорочень.

Показання для застосування ЛЗ: болісний м'язовий спазм; спастичність внаслідок розсіяного склерозу^{БНФ}; спастичність внаслідок ушкодження спинного мозку; спастичність внаслідок ушкодження головного мозку.

Спосіб застосування та дози ЛЗ: полегшення болісних м'язових спазмів: 2-4 мг 3 р/добу, у тяжких випадках перед сном прийняти додаткову дозу 2 або 4 мг^{БНФ}; спастичність при неврологічних порушеннях: початкова добова доза не повинна перевищувати 6 мг, за 3 прийоми, її можна підвищувати поступово до 2-4 мг 2 рази поступово з інтервалами 3-7 днів, оптимальний терапевтичний ефект досягається при добовій дозі 12-24 мг, за 3-4 прийоми, МДД 36 мг.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні ЛЗ: безсоння, порушення сну; сонливість, слабкість, запаморочення, брадикардія, гіпертензія, незначне зниження АТ, гастроінтестинальні розлади, сухість у роті; нудота, підвищені рівні трансаміназ сироватки крові, м'язова слабкість, підвищена втомлюваність, р-ції підвищеної чутливості (включаючи анафілаксію, набряк горла, задишку і кропивницю), галюцинації, сплутаність свідомості, вертиго, синкопе, затуманення зору, гепатит, печінкова недостатність, висипи, еритема, свербіж, дерматит, астенія, с-м відміни.

Протипоказання до застосування ЛЗ: гіперчутливість до препарату, виражені порушення ф-ції печінки, одночасне застосування тизанідину з потужними інгібіторами СYP1A2, такими як флувоксамін або ципрофлоксацин.

Визначена добова доза (DDD): перорально — 12 мг.

Торговельна назва: *І. ЛЗ вітчизняного виробництва*. ТІЗАЛУД (АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД», Україна).

АРТРОН® КОМПЛЕКС ПЛЮС / ARTHRON® COMPLEX PLUS

Дієтична добавка

Склад: глюкозаміну сульфат 2КСІ (із ракоподібних), натрієва сіль хондроїтину сульфату, L-цистеїну гідрохлориду моногідрат, наповнювач — мікрокристалічна целюлоза, стабілізатор — полівінілполіпіролідон, натрію кроскармелоза, декстроза, мальтодекстрин, антиспікаючі агенти — магнію стеарат, кремнію діоксид, оболонка таблетки (глазуруючий агент — полівініловий спирт, барвник — титану діоксид, глазуруючий агент — поліетиленгліколь, антиспікаючий агент — тальк, барвники — заліза оксид жовтий, заліза оксид червоний, заліза оксид чорний).

Форма випуску: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, масою 1,52 г. По 60 таблеток у флаконі. 1 таблетка містить: глюкозаміну сульфат 500 мг, хондроїтину сульфат 300 мг, L-цистеїн 100 мг.

Артрон® Комплекс Плюс містить хондроїтину сульфат, глюкозаміну сульфат, L-цистеїн.

Хондроїтин є головним компонентом хряща. Хрящ, в якому міститься необхідна кількість хондроїтину, має правильну еластичність і механічні властивості.

У здоровому організмі в достатній кількості наявний глюкозамін, який сприяє утворенню синовіальної рідини та підтриманню її необхідного рівня.

L-цистеїн — це сірковмісна амінокислота, яка сприяє формуванню колагену — основи сполучної тканини організму.

Глюкозамін і хондроїтин є натуральними компонентами, присутніми в організмі людини, головними складовими хрящової тканини.

L-цистеїн. Амінокислота, що природно синтезується в організмі.

Рекомендації до споживання: може бути рекомендована для корекції раціонів харчування дорослих, як додаткове джерело хондроїтину, глюкозаміну та L-цистеїну.

Застереження до споживання: не слід застосовувати в людей, які мають індивідуальну непереносимість компонентів продукту, дітям, вагітним жінкам або жінкам, які годують груддю. Особам, що мають захворювання щитоподібної залози, слід проконсультуватися з лікарем-ендокринологом. Цей продукт не призначений для діагностики, лікування або попередження будь-яких хвороб, не повинен використовуватися як замітник різних дієт.

Не перевищуйте рекомендовану добову дозу. Не вживайте після строку придатності, зазначеного на упаковці. Перед споживанням рекомендована консультація лікаря.

Не є лікарським засобом.

Спосіб споживання та рекомендована добова доза: дорослим по 2 таблетки на добу, запиваючи склянкою води.

Термін споживання: узгоджується з лікарем.

Умови зберігання: Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в захищеному від вологи місці.

Строк придатності: 2 роки.

Найменування та місцезнаходження імпортера (прийняття претензій від споживачів): ТОВ «Такеда Україна», 03110, Україна, м. Київ, вул. Солом'янська, 11. Контактний номер телефону: +38 (044) 390 09 09.

Найменування та місцезнаходження виробника: «SENSILAB Polska Sp. z o.o. — S.K.A.», 58 gen. Mariana Langiewicza Street, 95-050 Konstanyńów Łódzki, Poland.

КАЛЬЦІЙ-Д₃ НІКОМЕД ОСТЕОФОРТЕ (CALCIUM-D₃ NYCOMED OSTEOPORTE)

Склад: діюча речовина: calcium carbonate, cholecalciferol; 1 таблетка містить: кальцію карбонату 2500 мг, що еквівалентно 1000 мг кальцію, холекальциферолу (вітаміну D₃) — 20 мкг (800 МО) у вигляді концентрату холекальциферолу 8 мг; допоміжні речовини: ксиліт (Е 967), сахаралоза (Е 955), повідон, магнію стеарат, лимонний ароматизований гранулят (ізомальт (Е 953), лимонний ароматизатор, моно- і дигліцериди жирних кислот).

Лікарська форма: таблетки жувальні.

Фармакотерапевтична група. Мінеральні домішки. Кальцій, комбінації з вітаміном D та/або іншими препаратами. Код АТХ А12А Х.

Показання. Профілактика та лікування дефіциту кальцію та вітаміну D у дорослих пацієнтів із виявленим ризиком. Додаткове застосування вітаміну D та кальцію як доповнення до специфічної терапії остеопорозу в пацієнтів із ризиком розвитку дефіциту кальцію та вітаміну D.

Спосіб застосування та дози. Препарат призначений для перорального застосування. Таблетку слід розжувати або розсмоктати. *Дорослі та пацієнти літнього віку:* 1 таблетка 1 раз на добу. *Пацієнти з печінковою недостатністю* не потребують коригування дози. *Пацієнтам із тяжким ступенем ниркової недостатності* не слід застосовувати препарат (див. розділ «Протипоказання»). *Діти.* Препарат не призначений для застосування дітям та підліткам.

Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату; тяжкий ступінь ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв/1,73 м²); захворювання та/або стани, пов'язані з гіперкальціємією та/або гіперкальціурією; сечокам'яна хвороба (нефролітіаз); гіпервітаміноз D.

Побічні реакції. Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують таким чином: нечасто ($\geq 1/1000$, <1/100), рідко ($\geq 1/10000$, <1/1000), дуже рідко (<1/10000), невідомо (частота не визначена за наявними даними). *З боку імунної системи.* Невідомо: реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, набряк гортані. *З боку обміну речовин.* Нечасто: гіперкальціємія, гіперкальціурія.

Особливі групи пацієнтів. Пацієнти з нирковою недостатністю: можливий ризик розвитку гіперфосфатемії, нефролітіазу та нефрокальцинозу.

Фармакологічні властивості. *Фармакодинаміка.* Вітамін D₃ збільшує всмоктування кальцію в кишечнику. Застосування кальцію та вітаміну D₃ перешкоджає підвищенню рівня паратиреоїдного гормону (ПТГ), яке спричинене дефіцитом кальцію та призводить до підсилення кісткової резорбції (вимивання кальцію з кісток). Клінічне дослідження в госпіталізованих пацієнтів із дефіцитом вітаміну D показало, що щоденний прийом таблеток кальцію по 1000 мг та вітаміну D у дозі 800 МО протягом 6 місяців нормалізував рівень 25-гідроксильованого метаболіту вітаміну D₃ і зменшував прояви вторинного гіперпаратиреозу та рівень лужних фосфатаз.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. Такеда АС, Норвегія/Takeda AS, Norway.

Реєстраційне посвідчення: № UA/12922/01/01 від 16.08.2018

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики.

МЕЛБЕК® (Melbec) Мелоксикам

Розчин для ін'єкцій 15 мг; ампула 1,5 мл, № 3.

Таблетки по 7,5 мг, № 30. Таблетки по 15 мг, № 30.

Мелоксикам — нестероїдний протизапальний і протиревматичний засіб. Оксикам — селективний інгібітор ЦОГ-2, має протизапальну, безпобічною та жарознижувальну дію. Механізм дії лікарського засобу полягає в здатності пригнічувати біосинтез простагландинів, що є медіаторами запалення, завдяки селективному інгібуванню ЦОГ-2.

Механізм дії пов'язується із селективним інгібуванням ЦОГ-2 порівняно із ЦОГ-1. Порівняно з неселективними інгібіторами ЦОГ, мелоксикам рідше спричиняє побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту і нирок. Мелоксикам не впливає на агрегацію тромбоцитів і час кровотечі.

Всмоктування. Мелоксикам добре всмоктується зі шлунково-кишкового тракту незалежно від прийому їжі. Біологічна доступність лікарського засобу становить 89%. Рівноважна концентрація досягається на 3-5-й день лікування.

Виведення. Екскреція мелоксикаму відбувається загалом у формі метаболітів. Період напіввиведення лікарського засобу становить 20 годин.

Показання. Розчин для ін'єкцій: Початкове та короткочасне симптоматичне лікування ревматоїдного артриту, болю при остеоартритах (артрози, дегенеративні захворювання суглобів), анкілозивного спондиліту. Таблетки: короткотривале симптоматичне лікування загострення остеоартрозу. Довготривале симптоматичне лікування ревматоїдного артриту та анкілозивного спондиліту.

Спосіб застосування та дози. *Розчин для ін'єкцій:* 1 ампула 15 мг/добу. *Таблетки:* 1 таблетка 7,5 мг або половина таблетки 15 мг/добу. Якщо необхідно, дозу можна збільшити до 15 мг/добу. Не перевищувати дозу 15 мг/добу.

Протипоказання. Гіперчутливість до мелоксикаму; III триместр вагітності; вік пацієнта до 16 років; шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, пов'язана з попередньою терапією НПЗП, в анамнезі; активна або рецидивуюча пептична виразка/кровотеча в анамнезі, тяжка печінкова недостатність; тяжка ниркова недостатність без застосування діалізу; цереброваскулярна кровотеча в анамнезі або інші порушення згортання крові; тяжка серцева недостатність; протипоказано для лікування періопераційного болю при коронарному шунтуванні (АКШ). Не рекомендується комбінація з іншими НПЗП, включаючи ацетилсаліцилову кислоту в протизапальних дозах (≥ 1 г — разова доза або ≥ 3 г — загальна добова доза). Протипоказаний дітям віком до 15 років.

Особливості застосування. Побічні реакції можна мінімізувати шляхом застосування найменшої ефективною дози протягом найкоротшої тривалості лікування, необхідної для контролю симптомів.

Побічні реакції: диспепсія, нудота, блювання, біль у животі, закріп, метеоризм, діарея тощо. За рецептом.

Виробник. Нобел Ілач Санаї ве Тіджарет А.Ш., Туреччина.

Р. п. № UA/3933/02/01 від 08.11.2017, Р. п. № UA/3933/01/01 від 25.08.2020, Р. п. № UA/3933/01/02 від 25.08.2020.

ТІЙОЗИД (TIYOZID)

1 таблетка Тійозиду містить тіокопхкозиду 8 мг; 2 білєстери в упаковці по 10 таблеток.

Тіокопхкозид — міорелаксант із центральним механізмом дії. Тіокопхкозид — напівсинтетичний міорелаксант, який одержують із глікозиду копхкозиду. Проявляє селективну афінність до гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) і гліцинових рецепторів. Міорелаксуючий ефект проявляється переважно на супраспінальному рівні за рахунок складних регуляторних механізмів, не виключений також гліцинергічний механізм дії. **Тіокопхкозид (ТІЙОЗИД) та його похідні не мають седативного ефекту.**

Всмоктування. Після прийому одноразової дози 8 мг тіокопхкозиду максимальна концентрація (C_{max}) досягається протягом 30 хвилин. Максимальна концентрація в плазмі крові метаболітів тіокопхкозиду досягається через 60 хвилин.

Виведення. Після перорального застосування 14С-тіокопхкозид виділяється з калом (79%), а із сечею — лише 20%.

Показання. Симптоматичне лікування болючих контрактур м'язів при патологіях спинного мозку.

Рекомендована доза ТІЙОЗИДУ (тіокопхкозиду) становить 8 мг кожні 12 годин (добова доза — 16 мг). Тривалість терапії має становити до 7 днів поспіль.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або інших компонентів препарату; період вагітності та годування груддю; застосування жінками дітородного віку, які не використовують контрацепцію.

Даних про лікарську взаємодію немає. Рекомендується дотримуватися обережності при одночасному прийомі з іншими міорелаксантами.

При одночасному застосуванні з препаратами, що пригнічують центральну нервову систему, зокрема з алкоголем, антигіпертензивними засобами, курареподібними препаратами, можливе посилення міорелаксації, пригнічення ЦНС, розвиток гіпотонії.

При одночасному застосуванні з антикоагулянтами підвищується ризик кровотеч.

Особливості застосування. Тіокопхкозид не рекомендується застосовувати дітям віком до 16 років. У разі виникнення нудоти дозу препарату слід знизити. Тіокопхкозид може спричинити судоми в пацієнтів зі схильністю до виникнення судом або з епілепсією.

Відомо, що метаболіт тіокопхкозиду (SL59.0955) індукує анеуплоїдію. Тому слід уникати застосування препарату в дозах, що перевищують рекомендовані, та протягом тривалого часу. Жінки дітородного віку повинні бути поінформовані про потенційний ризик у період вагітності та необхідність застосування ефективних засобів контрацепції. Препарат протипоказаний під час вагітності та в період годування груддю. Можливі побічні реакції: сонливість, млявість, діарея, біль у шлунку, блювання, нудота. Дані про передозування відсутні. Відпускається за рецептом.

У період лікування необхідно дотримуватися обережності під час керування автотранспортом, займаючись іншими потенційно небезпечними видами діяльності, що потребують підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій, через можливість виникнення сонливості.

Виробник. Нобел Ілач Санаї ве Тіджарет А.Ш., Туреччина.

Реєстраційне посвідчення № UA 17844/01/01 від 27.12.2019.

ВОБЕНЗИМ*

Склад: панкреатин — 300 Прот. од. (100 мг); папаїн — 90 FIP-Од. (18 мг); бромелаїн — 225 FIP-Од. (45 мг); триацилгліцеролліпаза — 34 FIP-Од. (10 мг); амілаза — 50 FIP-Од. (10 мг); трипсин — 360 FIP-Од. (12 мг); хімотрипсин — 300 FIP-Од. (0,75 мг); рутозид — 50 мг.

Фармакологічні властивості.

Суміш компонентів Вобензиму, а також окремі його ферменти — бромелаїн, папаїн, трипсин, хімотрипсин і панкреатин — зменшують набряки запального походження та набряки, спричинені травмами (спорт, хірургія). Вони допомагають розщеплювати білки плазми, що проникають в інтерстицій під час гострого запалення, і сприяють виведенню продуктів розщеплення. Це стосується також медіаторів запалення, таких як, наприклад, брадикінін.

Вобензим викликає активацію фібринолізу шляхом активації плазміногену, розчиняє мікротромби, відкриває фізіологічні канали дренажу, зменшує в'язкість крові.

Комбіновані ферментні препарати можуть покращити кліренс імунних комплексів за рахунок підвищення гідролітичної активності сироватки крові та стимулювання ефективності фагоцитозу, руйнують циркулюючі та фіксовані тканинами імунні комплекси, а також пригнічують утворення патогенних імунних комплексів.

Протеїнази вибірково впливають на експресію деяких поверхневих адгезійних молекул різних клітин (наприклад, CD4, CD44, B7-1) і тим самим можуть втручатися в перебіг багатьох процесів, які відбуваються в організмі.

Ферменти можуть демонструвати вторинний знеболювальний ефект, пригнічуючи больові медіатори, знижуючи онкотичний тиск і напругу тканин.

Показання. Як допоміжну терапію Вобензим у ревматології можна застосовувати при: ревматоїдному артриті, ревматизмі м'яких тканин, остеоартриті, васкуліті.

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-яких діючих речовин або до будь-яких допоміжних речовин. Підвищена чутливість до фруктів, таких як ананас або папая. Вроджені або набуті порушення коагуляції, такі як гемофілія або тромбоцитопенія. Гострий панкреатит, кишкова непрохідність.

Спосіб застосування та дози.

Доза для дорослих становить від 3 до 10 таблеток кишковорозчинних 3 р.д. Підтримуюча доза — від 3 до 5 таблеток 3 р.д. Для дітей віком від 6 років — 1 таблетка Вобензиму на 6 кг маси тіла на добу.

Середня тривалість лікування — від 2 тижнів до 3 місяців (після консультації з лікарем).

Таблетки рекомендується приймати не менш ніж за 30 хвилин до їди, не розжовуючи, запиваючи великою кількістю води (250 мл).

Побічні реакції.

Іноді надходять повідомлення про такі побічні реакції, як відсутність апетиту, нудота, діарея, зміни консистенції, запаху та кольору випорожнень (без клінічного значення) та метеоризм (особливо при більш високих дозах). Можуть виникати одиничні тяжкі анафілактичні реакції.

Виробник: МУКОС Емульсіонсгезелльшафт мБХ, Німеччина.

* Повний текст Інструкції www.wobenzym.com.ua

Навчальне видання

Журавльова Лариса Володимирівна

Олійник Марія Олександрівна

Сікало Юлія Костянтинівна

Федоров Володимир Олександрович

ОСНОВИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СУГЛОБІВ

Навчальний посібник для лікарів

Видавець: ТОВ «Видавничий дім Медкнига», Київ, 2020

*Свідцтво про внесення суб'єкта видавничої справи в державний реєстр видавців,
виготовлювачів та розповсюджувачів видавничої продукції ДК 5123 від 10.06.2016*

Спеціалізоване видання, призначене для лікарів та медичних установ.

*За достовірність фактів, цитат, імен, посилань, використання спеціальних термінів,
географічних та інших назв несуть відповідальність автори.*

*Правову відповідальність за розміщення, зміст, достовірність та графічне відтворення
рекламно-інформаційних матеріалів про лікарські засоби чи пристрої несе виробник,
дистриб'ютор або інша структура, яка надала відповідні матеріали.*

www.medknyha.com.ua

Шеф-редактор О. Влас, тел. +38 066 785 11 56, e-mail: zdovado@ukr.net

Керівник відділу маркетингу П. Сивківський тел. +38 066 173 75 79

Відділ маркетингу Т. Овчаренко, тел. +38 066 753 81 78

Відділ додрукарської підготовки В. Макарович

Підписано до друку 10.11.2020. Друк офсетний.

Відгуки та пропозиції надсилайте на адресу: а/с-18, м. Київ-108, 04108



9 789661 597784