

Сравнительная оценка эффективности гранулированных форм НПВП для лечения острого подагрического артрита

Волкова М.В., Кундер Е.В., Буглова А.Е., Тябут Т.Д.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

Volkova M.V., Kunder E.V., Buglova A.E., Tyabut T.D.

Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

Comparative evaluation of the effectiveness of granular forms of NSAIDs for the treatment of acute gouty arthritis

Резюме. Купирование острого приступа подагры требует применения высокоэффективных лекарственных средств, которые имеют хороший профиль безопасности и переносимости и могут применяться пациентом самостоятельно. В данной работе проводили сравнение скорости развития противовоспалительного и анальгетического эффекта, а также переносимости двух НПВП (Аэртал (саше) и Нимесулид (саше)) при остром подагрическом артрите. Не было установлено значимых различий в эффективности лечения между пациентами, которые принимали Аэртал (саше) и Нимесулид (саше). Учитывая, что Аэртал не уступает Нимесулиду по анальгетическому и противовоспалительному действию и имеет лучший профиль безопасности по результатам международных клинических исследований и собственных наблюдений, он может быть рекомендован в качестве препарата выбора при купировании острого приступа подагры.

Ключевые слова: подагра, острый подагрический артрит, лечение, ацеклофенак, Аэртал (саше).

Медицинские новости. – 2018. – №9. – С.

Summary. The treatment of gout attack requires the highly effective medicines that have a good safety profile and can be used by the patient himself. The aim of the study is to compare the rate of development of an anti-inflammatory effect and pain relief of two NSAIDs (Nimesulide (sachet) and Aertal (sachet)). The study found no significant differences in treatment efficacy between patients who are take Aertal (sachet) and Nimesulide (sachet). Given that Aertal (sachet) is not inferior by the action of Nimesulide and has a better safety profile by the results of international clinic studies and our own data, it may be recommended as a drug of choice for the gout attack treatment.

Keywords: gout, acute gout attack, treatment, aceclofenac, Aertal (sachet).

Meditsinskie novosti. – 2018. – №9. – P.

Подагра – это системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия (МУН) и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. В развитии подагры выделяют четыре стадии: бессимптомная гиперурикемия с отсутствием депозитов МУН; бессимптомная гиперурикемия с наличием депозитов МУН, но без симптомов или анамнеза подагры (с отсутствием приступов и тофусов); депозиты МУН с текущим (острый подагрический артрит) или предшествующим эпизодом подагрического артрита (межприступный период при отсутствии артрита на текущий момент); хроническая тофусная подагра (пациенты с тофусами, хроническим артритом, эрозиями по данным радиологических методов, функциональными нарушениями).

Чаще всего пациент обращается к врачу во время острого приступа подагры. Классическим вариантом острого артрита является воспаление 1-го плюснефалангового сустава стоп, реже возникает поражение других суставов стоп, голеностопных, коленных суставов. Приступ сопровождается сильной болью, припухлостью, гиперемией и

гипертермией кожи, нарушением функции сустава. Для верификации острого подагрического артрита Американской ассоциацией ревматологов разработаны критерии, которые одобрены ВОЗ для использования в клинической практике. Классификационные критерии острого подагрического артрита включают:

- А) наличие характерных кристаллов МУН в суставной жидкости;
- Б) наличие тофусов, содержание кристаллов мочевой кислоты в которых подтверждено химически или поляризационной микроскопией;
- В) наличие не менее 6 из 12 нижеперечисленных признаков:
 - более одной атаки острого артрита в анамнезе;
 - воспаление сустава достигает максимума в первый день болезни;
 - моноартрит;
 - гиперемия кожи над пораженным суставом;
 - припухание и боль в 1-м плюснефаланговом суставе;
 - одностороннее поражение 1-го плюснефалангового сустава;
 - одностороннее поражение суставов стопы;
 - подозрение на тофусы;
 - гиперурикемия;

- ассиметричный отек суставов;
- субкортикальные кисты без эрозий (рентгенография);
- отрицательные результаты при посеве синовиальной жидкости.

Определенный диагноз «подагра» может быть выставлен при соблюдении любого из трех пунктов – А, Б или В, однако для диагностики острого приступа подагры в условиях общей врачебной практики особое внимание следует уделять пункту В, в котором учитываются клинические признаки, которые могут быть выявлены врачом любой специальности.

Своевременная диагностика подагры позволяет начать правильное лечение и избежать необратимых структурных изменений со стороны опорно-двигательного аппарата, а также существенно снизить риски развития неблагоприятных состояний, в частности заболеваний сердечно-сосудистой системы. В 2016 году представлены обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры [2]. В них изложены основные принципы лечения заболевания с акцентом на стратегию T2T (Treat to Target) – лечение до достижения цели. основополагающим принципом успешной терапии является информированность пациента о патофизиологии заболевания,

наличии эффективных методов лечения, коморбидных заболеваниях, принципах лечения острого приступа артрита и элиминации кристаллов МУН путем пожизненного снижения сывороточного уровня мочевой кислоты ниже целевого уровня.

Успешное купирование острого суставного синдрома заключается в реализации концепции Pill in the Pocket – «пилюли в кармане». Для купирования острой подагрической атаки рекомендованы нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (ГКС) и колхицин. При тяжелых обострениях, а также при наличии противопоказаний к традиционным противовоспалительным препаратам перспективно применение блокаторов интерлейкина-1 (канакинумаб, рилонацепт).

Наиболее простыми и безопасными препаратами для самостоятельного купирования острого приступа подагры являются НПВП. Выбор конкретного лекарственного средства из данной группы обусловлен интенсивностью боли, степенью повреждения, длительностью действия повреждающего фактора, наличием сопутствующих заболеваний, коморбидных состояний или синдромов, характером проводимой терапии. Немаловажное значение имеет также психосоциальный и поведенческий статус пациента. На основании профиля эффективности и безопасности НПВП для

Таблица 1 Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

| Показатель | Группа 1 | Группа 2 |
|--|---------------------|---------------------|
| Количество пациентов, n | 20 | 20 |
| Пол, м/ж, n | 20/0 | 20/0 |
| Возраст, лет* | 46,50 (35,82–54,36) | 45,68 (33,64–52,54) |
| Длительность заболевания, лет* | 3,12 (1,55–7,91) | 2,85 (1,35–7,14) |
| Наличие тофусов, n (% пациентов) | 1 (5,00) | 2 (10,00) |
| СРБ, мг/мл* | 22,32 (10,11–42,79) | 22,45 (10,28–43,24) |
| СОЭ, мм/ч* | 28,00 (21,70–45,94) | 27,00 (20,65–46,56) |
| Уровень мочевой кислоты в день скрининга, ммоль/л* | 0,42 (0,38–0,57) | 0,41 (0,36–0,55) |
| Предшествующая терапия уратснижающими препаратами, n (%) | 2 (10,00) | 3 (15,00) |
| Аллопуринол, n (%) | 2 (5,00) | 2 (10,00) |
| Фебуксостат, n (%) | 0 (0,00) | 1 (5,00) |

Примечание: Здесь и в таблице 2 * – результаты представлены как 95% доверительный интервал для медианы.

и селективных НПВП продемонстрировали, что ацеклофенак умеренно ингибирует ЦОГ1 и ЦОГ2 с преимущественным угнетением экспрессии ЦОГ2, поэтому более безопасен в отношении развития побочных эффектов по сравнению с другими НПВП [5]. Данные мета-анализа относительного риска развития опасных желудочно-кишечных осложнений на фоне приема различных НПВП свидетельствуют о наилучшем профиле безопасности ацеклофенака

Отрицательной динамики показателей артериального давления в обеих группах зарегистрировано не было [8].

В данном исследовании сравнивали скорость развития противовоспалительного и анальгетического эффекта, а также переносимости двух НПВП (Аэртал (саше) и Нимесулид (саше)) при остром подагрическом артрите.

Критерии включения в исследование:

- 1) достоверный диагноз подагры по критериям EULAR/ACR-2015;
- 2) наличие приступа подагрического артрита, характеризующегося длительностью не более 24 часов и выраженным болевым синдромом в суставе(ах) (боль по ВАШ ≥ 7 баллов);
- 3) возраст пациента 18–75 лет включительно.

Не включали в исследование при наличии следующих критериев:

- 1) наличие (в настоящее время или в анамнезе) воспалительного заболевания суставов, не относящегося к подагре;
- 2) установленный диагноз острой или обострения хронической инфекции (сепсис, абсцессы, инвазивные формы микозов, гистоплазмоз) на момент скрининга;
- 3) наркомания, алкоголизм;
- 4) хронические неинфекционные заболевания: острая язва желудка / двенадцатиперстной кишки, обострение язвенной болезни желудка / двенадцатиперстной кишки на момент скрининга, перенесенные осложнения (кровотечение, перфорация) язвенной болезни желудка / двенадцатиперстной кишки

Аэртал (саше) не уступает Нимесулиду по анальгетическому и противовоспалительному действию и имеет лучший профиль безопасности, поэтому может быть рекомендован в качестве препарата выбора при купировании острого приступа подагры

купирования острого приступа подагры определенные преимущества имеют преимущественно и избирательно селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). В настоящее время накоплен большой опыт по использованию гранулированной формы Нимесулида для купирования острого подагрического артрита [3, 4].

Одним из новых, перспективных для купирования острого подагрического артрита НПВП является ацеклофенак – дериват фенилуксусной кислоты с коротким периодом полувыведения. Данный препарат обладает выраженным противовоспалительным эффектом, обусловленным подавлением синтеза интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли α (ФНО- α), оксида азота (NO). Проведенные сравнительные исследования ацеклофенака

[6]. В клиническом исследовании, проведенном в Европе, зафиксирован быстрый и продолжительный анальгетический эффект ацеклофенака у пациентов с различными ревматическими заболеваниями [7].

По результатам российского сравнительного исследования АЭРОПЛАН (анализ эффективности и риска осложнений при лечении артрита (ацеклофенаком и нимесулидом)) у 60 больных ревматоидным артритом в течение четырех недель терапия ацеклофенаком (препарат Аэртал®) вызвала нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в два раза реже, чем терапия Нимесулидом (при сопоставимой эффективности). По данным эндоскопического исследования, эрозивно-язвенные изменения наблюдались достоверно чаще в группе Нимесулида.

в течение 1 года до момента скрининга, тяжелые, резистентные к лечению формы сахарного диабета, артериальной гипертензии; декомпенсированные формы заболеваний сердца, в том числе декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность (III и IV функциональный класс по классификации NYHA, 1994), печени (АЛТ, АСТ, билирубин больше трех границ нормы), почек (уровень креатинина – 133 мкмоль/л и выше); нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда, перенесенный менее чем за 1 год до скрининга, декомпенсированные формы дыхательной недостаточности;

- 5) трансплантация органа в анамнезе;
- 6) беременность.

В исследование было включено 40 пациентов. Рандомизация осуществлялась следующим образом: пациенты, включенные в исследование, с нечетным скрининговым номером были отнесены в группу 1, с четным – в группу 2. Основные демографические и клинические сведения пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Пациентам из группы 1 был назначен Аэртал (саше) в дозе 200 мг в сутки, пациентам из группы 2 – гранулированная форма Нимесулида в дозе 200 мг в сутки.

Лечение проводилось в течение 7 дней или до полного купирования болевого синдрома (ВАШ<1).

Анальгезирующий и противовоспалительный эффект препаратов оценивался на 1-е, 3-и, 5-е и 7-е сутки лечения с использованием оценки боли по ВАШ в мм.

Оценка переносимости осуществлялась также на 1-е, 3-и, 5-е и 7-е сутки лечения. Общая оценка переносимости терапии производилась пациентом, исходя из четырех возможных вариантов: плохо, удовлетворительно, хорошо, отлично.

Переносимость терапии со стороны ЖКТ с учетом оценки симптомов (тошнота, боли в животе, диарея, метеоризм и др.), которые возникли / не возникли у пациента в ходе лечения.

Пациенты в обеих группах отмечали значительное уменьшение болевого синдрома уже через 1 сутки лечения. Значения интенсивности боли по ВАШ не различались ($p>0,05$) между группами во всех временных точках. Динамика болевого синдрома представлена в таблице 2.

Большинство пациентов оценили переносимость лечения как «хорошо» и «отлично».

Таблица 2 Динамика интенсивности боли у пациентов с острым приступом подагры

| Показатель | Боль (мм) ВАШ | | | |
|---------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|
| | до лечения | через 1 день лечения | через 3 дня лечения | через 7 дней лечения |
| Группа 1* | 82,50 (79–87,55) | 36,50 (32,44–44,55) | 13,50 (10,00–21,87) | 0,00 (0,00–0,00) |
| Группа 2* | 80,00 (78,44–87,55) | 39,00 (35,89–48,00) | 18,00 (15,00–23,21) | 0,00 (0,00–4,98) |
| Значимость различий | $p=0,66$ | $p=0,28$ | $p=0,06$ | $p=0,60$ |

Таблица 3 Оценка переносимости лечения пациентами, включенными в исследование

| Показатель | Удовлетворительно, % пациентов | Хорошо, % пациентов | Отлично, % пациентов |
|------------|-----------------------------------|------------------------|-------------------------|
| Группа 1 | 10,00 | 30,00 | 60,00 |
| Группа 2 | 15,00 | 50,00 | 35,00 |

Переносимость не отличалась между исследуемыми группами ($p>0,05$) в динамике лечения во всех временных точках. В таблице 3 приведены результаты оценки переносимости пациентами на 7-й день лечения.

При оценке переносимости со стороны ЖКТ отмечена боль в животе у 1 пациента в группе 1, а также боль в животе у 2 пациентов в группе 2 и тошнота у 1 пациента в группе 2.

Таким образом, нами не установлено значимых различий в эффективности лечения между исследуемыми группами, что может свидетельствовать о возможности использования для купирования острого приступа подагры как гранулированной формы Нимесулида, так и препарата Аэртал (саше). Поскольку Аэртал (саше) имеет лучший профиль безопасности, он может быть рекомендован пациенту в качестве «пилюли в кармане» для купирования острой подагрической атаки. Учитывая важность обучения пациента принципам самостоятельного купирования острого приступа, следует информировать его о необходимости приема НПВП в максимально ранний период от первых симптомов острого артрита. Пациентам, которые ощущают «ауру» – индивидуальные предвестники приступа, начинать лечение следует на этом этапе. Врач, осуществляющий диспансерное наблюдение пациентов с подагрой, должен контролировать эффективность купирования острого подагрического артрита и обеспечить комплекс мероприятий по профилактике обострений и развития хронического подагрического артрита, а также проводить коррекцию факторов риска сердечно-сосудистых и других заболеваний.

Заключение

Учитывая, что Аэртал (саше) не уступает Нимесулиду по анальгетическому и противовоспалительному действию и имеет лучший профиль безопасности по результатам международных клинических исследований и собственных наблюдений, он может быть рекомендован в качестве препарата выбора при купировании острого приступа подагры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российские клинические рекомендации. Ревматология / Под редакцией Е.Л. Насонова. – М., 2017. – 253 с.
2. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout / P. Richette, M. Doherty, E. Pascual, et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2017. – Vol.76, N1. – P.29–42.
3. Эффективность и безопасность применения нимесила при подагрическом артрите / В.Г. Барскова, В.А. Насонова, Т.Н. Цаплина и др. // Клини. мед. – 2004. – Т.82 (12). – С.49–54.
4. Сравнение скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов различных форм нимесулида и диклофенака натрия при подагрическом артрите / Ф.М. Кудяева, М.С. Елисеев, В.Г. Барскова и др. // Тер. Архив – 2007. – Т.5. – С.35–40.
5. Каратеев А.Е. // Современная ревматология. – 2013. – №2. – С.88–94.
6. Variability of risk of upper gastrointestinal bleeding among nonsteroidal antiinflammatory drugs / E. Gonzalez, P. Patrignani, S. Tacconelli, L. Rodriguez // Arthr Rheum. – 2010. – Vol.62, N6. – P.1592–1601.
7. Legrand E. // Expert Opin. Pharmacother. – 2004. – Vol.5. – P.1347–1357.
8. Результаты клинического исследования АЭРО-ПЛАН (анализ эффективности и риска осложнений при лечении артрита ацеклофенаком и нимесулидом) / А.Е. Каратеев, Л.Н. Денисов, Е.И. Маркелова и др. // Consilium medicum. – 2013. – Т.15, №2. – С.48–53.

Поступила 14.05.2018 г.

Статья размещена на сайте www.mednovosti.by (Архив МН) и может быть скопирована в формате Word.