

Что должен знать терапевт о ведении больного острым подагрическим артритом

В.Г. Барскова

ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Контакты: Виктория Георгиевна Барскова barskova@iramn.ru

Нам хотелось бы обратить внимание читателей на статью наших коллег из Иркутска М.В. Складной и А.Н. Калыгина «Первичная медико-санитарная помощь больным подагрой», опубликованную в данном номере журнала [1]. Это первая в нашей стране работа, авторы которой, базируясь на данных опроса 50 терапевтов, показали имеющиеся заблуждения в отношении диагностики и ведения подагры. По сути эти заблуждения не отличаются от таковых во всем мире. Так, авторы отметили сложности в верификации диагноза подагры с помощью выявления кристаллов моноурата натрия (МУН). Эта проблема — отнюдь не атрибут российской действительности. Если обратиться к публикациям американских специалистов, например Health Professional Follow-Up Study, то станет ясно, что диагноз подагры во многих исследованиях верифицирован лишь у небольшого количества больных (не более 7–10%) (!) [2]. Это глобальная проблема ведения больного подагрой, и она носит двойной характер. С одной стороны, это недооценка выявления кристаллов МУН. Многие доктора искренне полагают, что острый артрит, особенно I плюснефалангового сустава (I ПлФС), на фоне гиперурикемии (ГУ) является надежным признаком заболевания. В большинстве случаев это так. Тем не менее необходимо принимать во внимание данные исследований с более высоким доказательным уровнем. Проведение внешней валидации критериев (предварительных до сих пор!), когда 12 клинических признаков противопоставлялись выявлению кристаллов МУН, показало их чувствительность и специфичность на уровне 70–78,8% и 80–64% соответственно [3, 4]. Устраивает ли практических врачей ситуация, когда каждому 5–6-му больному будет поставлен неправильный диагноз, если они будут полагаться лишь на сочетание 6 из 12 клинических критериев?

Не секрет, что при создании классификационных критериев подагры, группами контроля служили больные с ревматоидным артритом, псевдоподагрой (не уточняется, что имеется в виду: болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция или артрит I ПлФС другого генеза) и септическим артритом [5]. **В группу контроля не входили больные с серонегативными артритами, остеоартрозом и т. д.** А ведь проведение дифференциальной диагностики подагры с псориатической артропатией, при которой вовлечение суставов нижних конечностей и ГУ являются обычными признаками, имеет особое значение, так как часто используется. **Все это означает, что данные критерии не годятся для проведения дифференциальной диагностики у пациентов с возможным остеоартрозом или псориатической артропатией, которые могут очень напоминать подагру (!).**

Во-вторых, в ряде регионов нет возможности, а чаще **не налажена** работа по правильной диагностике подагры. Ведь для этого необходимо отнюдь не дорогостоящее оборудование, а лишь световой микроскоп и сертификация/тренинг. Отсюда привычка докторов полагаться только на себя и свое клиническое мышление. **Что делать в данном случае? Помнить о перечисленных фактах и повысить настороженность в отношении дифференциального диагноза острых артритов.** Особая настороженность нужна в отношении серонегативных артритов, в частности псориатической артропатии, а также другой микрокристаллической патологии — болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция, при которой острый артрит практически не отличим от подагрического.

Второй глобальный вопрос поднимают авторы исследования: лечить или не лечить ГУ без подагры? Когда начинать лечить ГУ при очевидной подагре или бессимптомной ГУ?

То, что 56% терапевтов не считают нужной медикаментозную коррекцию ГУ у пациента без подагры, отвечает современным подходам. 44% респондентов признают целесообразным назначение аллопуринола в данной ситуации. Обратите внимание: не коррекцию нарушений, приводящих к ГУ, не выявление ее причин, не выделение конкретных ситуаций (когда бесцельно, а когда и рационально), а огульно, глобально — «назначение». Осталось не ясным (в данной статье эта информация не приводится), те терапевты, которые желали лечить бессимптомную ГУ, также считали возможным назначение аллопуринола в острый период болезни? Авторы верно отмечают, что это ведет (практически всегда) к утяжелению артрита и негативному отношению больных к лечению аллопуринолом в дальнейшем и является типичной ошибкой при лечении подагры. Мы не задавались целью поднимать вопрос о лечении ГУ. Это отдельная тема, которую мы затронем в ближайших номерах журнала. Вопрос о терапии ГУ при подагре освящен достаточно хорошо, есть ряд разработанных показаний [6]. Самый простой способ — направить пациента к ревматологу, но не исключено, что и терапевт может назначить лечение такому пациенту при условии осведомленности о современных рекомендациях. Авторами было показано, что 10% участковых терапевтов никогда не назначают больным подагрой аллопуринол. Это, кстати, можно и не расценивать как ошибку. **При возможности это должен делать ревматолог, ведь показанием к антигиперурикемической терапии являются не собственно очевидность подагры, а особенности ее течения, симптомокомплексы, сопутствующие состояния и их лечение, пол, возраст, и др.** Гораздо большей «ошибкой» будет считать правомочным прекращение приема аллопуринола после дос-

тижения нормоурикемии (26% респондентов). На чем основано это мнение, не понятно. Но одна причина очевидна — незнание сути болезни. Ведь подагра — это метаболическая болезнь, которая стоит в одном ряду с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД). Разве есть такие рекомендации для коррекции АГ и гипергликемии? Через 4 дня уровень мочевой кислоты (МК) вновь поднимается, при этом возрастает риск развития артрита. Если врач не считает необходимой профилактику подагрического артрита, то не ясна цель назначения аллопуринола.

Что касается бессимптомной ГУ (вернее, «бесподагрической» ГУ), то ни одни рекомендации не поддерживают ее лечение, что не исключает отдельных случаев, когда это возможно. Как мы уже указали, мы готовим публикацию на эту тему, так как подобный вопрос постоянно возникает у врачей не ревматологов.

Что должен делать терапевт, наблюдая на приеме больного подагрическим артритом?

Подагрический артрит — крайне болезненный и острый, поэтому пациент, особенно впервые заболевший, не успевает «дойти» до ревматолога.

Что обычно предпринимает врач в надежде поставить диагноз в этот момент?

1. Рентгенологическое исследование воспаленного сустава.

2. Анализ сывороточного уровня МК.

Рентгенологическое исследование для диагностики ранней подагры бесполезно. Типичные признаки появляются позже, в среднем на 7–8-й год болезни, когда их диагностическое значение утеряно из-за наличия тофусов видимых локализаций. Поздние рентгенологические признаки представляют собой рентгенонегативные тофусы, которые носят название «симптом пробойника». Их наличие коррелирует с видимыми подкожными тофусами, и решающего значения они не имеют.

Уровень МК также не помогает поставить диагноз. ГУ — частый признак не только в общей популяции, но и у больных другими артритами, которые в начальных стадиях могут напоминать подагру (пирофосфатная артропатия, остеоартроз, псориатический артрит).

Основные терапевтические ошибки в острый период болезни

| Ошибка | Последствие |
|--|---|
| Назначение физиотерапии (любой, кроме криотерапии) | Неэффективность, часто ухудшение симптоматики |
| Назначение анальгетиков | Неэффективность при иммунном воспалении |
| Назначение мази | Неэффективность |
| Назначение аллопуринола в период приступа | Ухудшение течения артрита почти в 100% случаев |
| Отсутствие лечения* | Выраженная болезненность артрита, что может привести к гипертоническим кризам и т. д. |
| Длительное лечение НПВП при отсутствии эффекта | Возникновение НЯ. Другой диагноз |

Примечание. * — риск инфаркта миокарда (ИМ) возрастает при остром артрите и в течение 60 дней после его развития [7].

Единственно необходимая диагностическая процедура у больного с подозрением на подагру в момент артрита — пункция сустава и исследование синовиальной жидкости с помощью световой или поляризационной микроскопии.

В связи с острой и болезненностью подагрического артрита основная задача в данный период — быстро и безопасно его купировать. В таблице приведены основные ошибки, которые отмечаются при ведении больных острым подагрическим артритом.

Необходимо констатировать также, что врачи до сих пор считают, что внутривенное или внутримышечное введение препаратов — самый быстрый способ воздействия на симптом, который к тому же позволяет избежать негативного влияния на желудочно-кишечный тракт. В 2000 г. ВОЗ опубликовала данные метаанализа, который показал, что способ введения (внутримышечный, или внутривенный, или ректальный, или пероральный) нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), витаминов, глюкокортикоидов (ГК) и антибиотиков не влияет на быстроту и выраженность эффекта, как и на частоту побочных эффектов, зарегистрированных для каждого класса препаратов [8]. По-видимому, свойства собственно молекулы имеют большее значение, чем форма введения. В связи с этим необходимо отдавать предпочтение препаратам, рекомендуемым для использования при острой боли.

Одним из новых препаратов для лечения острой боли, в том числе и острого подагрического приступа, является эторикоксид 120 мг.

Приведем 5 главных причин, которые обуславливают актуальность его применения при остром подагрическом артрите.

1. Быстрота эффекта и длительность действия однократной дозы.

Для больных острым артритом едва ли ни самым важным показателем является быстрота эффекта. В ряде исследований показано, что эторикоксид 120 мг характеризуется не только быстрым началом действия (в среднем — 24 мин до начала ощущаемой аналгезии), но и сохранением эффекта в течение 24 ч. Это крайне важный показатель для повышения комплаентности больных [9]. При изучении Кохрановской базы данных показано, что эторикоксид имеет самое

длительное время до повторного приема среди всех анализируемых препаратов (рофекоксид, дифлунизал, оксикодон+парацетамол, люмиракоксид, напроксен, целекоксид, ибупрофен, диклофенак, лорноксикам, парацетамол, кодеин и их возможные комбинации) [10].

Важно помнить! Повышение максимальной дозы любого НПВП, как и сочетание с другими НПВП и парацетамолом [11], неэффективно в отношении аналгезии, однако количество нежелательных явлений (НЯ) при этом растет.

2. Высокий потенциал проникновения в спинномозговую жидкость.

Неоднократно показано на различных моделях, что воспалительные нарушения на периферии (в результате

П И С Ь М О Р Е Д А К Т О Р А

травмы, хирургического вмешательства, артрита и др.) вызывают дизрегуляцию воспалительных простагландинов и циклооксигеназы 2 (ЦОГ 2) не только в месте поражения, но и в ЦНС. Это может вносить вклад в феномен гипералгезии. Поэтому проникновение молекул НПВП в спинномозговую жидкость может приносить дополнительную пользу для купирования болевых ощущений. Среди проанализированных селективных НПВП (вальдекоксиб, рофекоксиб и целекоксиб) эторикоксиб обладает наибольшим потенциалом проникновения в спинномозговую жидкость, и через 2 ч определяется самая высокая концентрация его молекул [12].

3. Количество больных, которых нужно пролечить препаратом для достижения 50% уменьшения боли в течение 4–6 ч у одного пациента.

NNT (number needed to treat – число больных, которых необходимо пролечить) является популярным показателем эффективности лечебных мероприятий. На основании NNT легко сравнивать различные препараты. NNT наиболее информативен в том случае, если его рассчитывают на основании результатов систематизированных обзоров рандомизированных контролируемых исследований, так как в подобных обзорах анализируются вся доступная информация и большое число больных. NNT – это лишь один из показателей, который учитывают при выборе препарата [13]. Существует еще много других факторов, в том числе риск НЯ, стоимость и т.п.

Эторикоксиб 120 мг по данному показателю недостоверно уступает только эторикоксибу в более высокой дозе (180–240 мг) и сочетанию оксикодона 10 мг и парацетамола 1000 мг. Этот показатель составил <2 больных. NNT для остальных препаратов, которые вошли в данный анализ, не превышал таковой эторикоксиба 120 мг [10].

4. Риск кардиоваскулярных катастроф.

Известно, что риск смерти от любой причины у больных с подагрическим артритом (особенно старше 66 лет) высокий, независимо от наличия кардиоваскулярных заболеваний (КВЗ) и проводимого лечения. При этом риск развития ИМ высок в течение 60 дней. Интересным представляется исследование американских авторов, которые показали, что риск смерти от любой причины у больных, обратившихся в пункт скорой помощи с острым подагрическим артритом, высокий, чего не наблюдается в госпиталях [7]. Возможно, данный факт обусловлен степенью контроля за пациентом и риском КВЗ.

Представляется крайне важным учет риска возникновения НЯ при приеме НПВП. Один из последних метаанализов кардиоваскулярных рисков объединил 31 исследование, 116 429 больных и более чем 115 000 человеко-лет наблюдения [14]. Проанализированы следующие препараты: эторикоксиб, диклофенак, напроксен, целекоксиб, люмиракосиб, ибупрофен, рофекоксиб и плацебо. Доказательная база, достаточная для включения в данный метаанализ, для других препаратов отсутствовала. В итоге все препараты находились в зоне повышенного риска развития различных КВЗ. Риск развития ИМ при приеме эторикоксиба был невысоким и не превосходил таковой диклофенака и напроксена.

5. Безопасность у больных подагрой.

Было проведено 2 двойных слепых, рандомизированных, 7-дневных контролируемых исследования, в которых сравнивали эторикоксиб и индометацин у пациентов с атакой острого подагрического артрита [15, 16]. В первое ис-

следование вошло 150 пациентов (11 стран), во второе – 189 (8 стран). Сравнивали следующие дозы: эторикоксиб 120 мг 1 раз в день или индометацин 50 мг 3 раза в день. Эффективность препаратов была одинаковой, однако НЯ, связанные с приемом препарата, отмечались в 2 раза чаще у больных, получавших индометацин, по сравнению с леченными эторикоксибом. Отмена препарата также чаще наблюдалась в группе индометацина.

Учитывая эти данные, представляется рациональным использовать эторикоксиб 120 мг для купирования острого подагрического артрита.

Применение ГК

при остром подагрическом артрите

Внутрисуставное введение ГК при подагрическом артрите в амбулаторном режиме – хорошо известный подход, рекомендуемый EULAR. Однако хотелось бы напомнить, что применение ГК у больных подагрой может вызвать ряд НЯ, причем видимые осложнения (например, гиперемия лица) не так опасны, как те, что мы не диагностируем при поликлиническом приеме. Так, в нашем исследовании было показано, что подъем уровня артериального давления (АД), глюкозы и липидов – нередкое явление у больных подагрой, при этом у каждого 5-го пациента развивается бессимптомная ишемия миокарда [17, 18]. Таким образом, назначение амбулаторным больным ГК в любом виде требует тщательного мониторинга.

Основные последствия бесконтрольного применения ГК:

- возникновение метаболических нарушений и усугубление имеющихся (АД, СД 2-го типа, дислипидемии), развитие остеопороза;
- снижение эффективности терапии, через 1 год ГК сопоставимы по действию с НПВП;
- развитие надпочечниковой недостаточности при отмене лечения;
- рост подкожных тофусов при длительном применении.

Колхицин

В настоящее время в России колхицин практически не доступен. Однако больные могут привозить его из других стран. Поэтому необходимо знать, что принятые ранее схемы лечения (до развития диареи) сегодня неактуальны. Показано, что низкие дозы колхицина вполне достаточны для достижения хорошего результата, а вот побочные эффекты – дозозависимы.

Общие рекомендации для больного с острым подагрическим артритом:

- исключить употребление алкоголя во время приступа (алкоголь продлевает приступ, вступает в нежелательное взаимодействие с лекарствами);
- пить больше жидкости (зеленый чай, минеральная вода, ягодные несладкие морсы);
- соблюдать домашний режим (из-за выраженной боли может подниматься АД);
- придерживаться строгой диеты;
- не ждать саморазрешения приступа, начинать эффективную терапию.

Зачем направлять больного подагрой к ревматологу?

- достоверный диагноз ревматических болезней может поставить только ревматолог;

П И С Ь М О Р Е Д А К Т О Р А

- лечение хронического подагрического артрита должно проводиться в стационаре ревматологического отделения;
- подбор антигиперурикемической терапии возможен только при участии специалиста-ревматолога.

Лечение сопутствующих состояний

Известно, что подагра отличается выраженной коморбидностью, поэтому терапевтам необходимо учитывать влияние некоторых препаратов на уровень МК. Основная проблема, которую врач решает практически ежедневно, – это применение диуретиков при подагре и/или ГУ.

Важно знать!

1. Все диуретики способствуют повышению уровня МК.
2. Диуретики, назначенные по жизненным показаниям (сердечная недостаточность), у больных подагрой необходимо компенсировать приемом аллопуринола, поэтому пациента следует направить к ревматологу для титрования дозы.

3. Если у больного неосложненная АГ, то желательно отменить диуретики. Если с помощью других групп препаратов не удается достичь целевого уровня АД, то требуются совместное ведение больного с ревматологом и подбор дозы аллопуринола.

Практически такая же тактика лечения антикоагулянтами, которые также способствуют повышению уровня МК. Но здесь необходимо помнить, что **аллопуринол может усиливать действие антикоагулянтов**, впрочем, подобный эффект может быть отмечен при сочетании со многими препаратами (см. инструкцию), в том числе с НПВП. В связи с этим необходим тщательный контроль международного нормализованного отношения – МНО.

Назначение препаратов, способствующих выведению МК (лозартан, метформин, фенофибрат, витамин С), должно проводиться в соответствии с показаниями к их применению.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Складнова М.В., Калягин А.Н. Первичная медико-санитарная помощь больным подагрой. *Совр ревматол* 2012;3:52–5.
2. Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W. et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet* 2004;363(9417):1277–81.
3. Janssens H.J., Janssen M., van de Lisdonk E.H. et al. Limited validity of the American College of Rheumatology criteria for classifying patients with gout in primary care. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):1255–6.
4. Malik A., Schumacher H.R., Dinnella J.E. et al. Clinical diagnostic criteria for gout: comparison with the gold standard of synovial fluid crystal analysis. *Clin Rheum* 2009;15(1):22–4.
5. Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthr Rheum* 1977;20(3):895–900.
6. 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 (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65(10):1312–24.
7. Thanassoulis G., Brophy J.M., Richard H. et al. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch Int Med* 2010;170(15):1358–64.
8. Reeler A.V. Anthropological perspectives on injections: a review. *Bull WHO* 2000;78(1):135–43.
9. Malmstrom K., Sapre A., Coughlin H. et al. Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study. *Clin Ther* 2004;26(5):667–79.
10. Moore R.A., Derry S., McQuay H.J. et al. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(9):CD008659.
11. Doherty M., Hawkey C., Goulder M. et al. A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. *Ann Rheum Dis* 2011;70(9):1534–41.
12. Renner B., Zacher J., Buvanendran A. et al. Absorption and distribution of etoricoxib in plasma, CSF, and wound tissue in patients following hip surgery – a pilot study. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2010;381(2):127–36.
13. Moore A., McQuay H. Numbers needed to treat derived from meta analysis. NNT is a tool, to be used appropriately. *BMJ* 1999;319(7218):1200.
14. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:7086.
15. Schumacher H.R. Jr., Boice J.A., Daikh D.I. et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002;324(7352):1488–92.
16. Rubin B.R. et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial. *Arthr Rheum* 2004;50:598–606.
17. Федорова А.А., Барскова В.Г., Якунина И.А. и др. Кратковременное применение глюкокортикоидов у больных с затяжным и хроническим подагрическим артритом. Часть I: предикторы эффективности терапии. *Науч-практич ревматол* 2008;3:62–7.
18. Федорова А.А., Барскова В.Г., Якунина И.А. и др. Кратковременное применение глюкокортикоидов у больных с затяжным и хроническим подагрическим артритом. Часть II: сравнение эффективности различных лекарственных форм. *Науч-практич ревматол* 2008;5:72–5.