

БАЛАБАНОВА Р.М., ФЕДИНА Т.П., ЦУРКО В.В., МАЧ Э.С., ХИТРОВ Н.А., АГАПОВА Л.А., ОЛЮНИН Ю.А., ПУШКОВА О.В., АПЕНЬШЕВА Н.П.

ГУ «Институт ревматологии РАМН», ММА имени И.М. Сеченова, г. Москва, Россия

ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ СИНОВИТА ПОСЛЕ ВНУТРИСУСТАВНОГО ВВЕДЕНИЯ КСЕФОКАМА БОЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКОГО И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ)

Резюме. Цель исследования. Оценка эффективности внутрисуставного введения лорноксикама (Ксефокама) у больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Ксефокам вводили в коленные суставы 58 больных РА в дозе 8 мг 1 раз в неделю в течение 3 нед. При оценке эффекта лечения учитывали выраженность артралгий, болезненность суставов при пальпации, измеряли окружность коленных суставов на уровне верхнего края надколенника. До и после курса лечения проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) и термографию коленных суставов.

Результаты. После внутрисуставного введения Ксефокама существенное клиническое улучшение (уменьшение выраженности артралгий как минимум на 30 %) отмечено у 44 больных. У остальных пациентов динамика болевого синдрома была менее значительной. В целом по группе наблюдалось значительное уменьшение выраженности артралгий, болезненности суставов при пальпации и окружности суставов. По данным УЗИ зафиксировано достоверное уменьшение толщины синовиальной оболочки и количества экссудата.

Заключение. При отсутствии четких показаний для проведения локальной стероидной терапии внутрисуставное введение Ксефокама можно с успехом применять для подавления умеренно выраженных воспалительных изменений суставов у больных РА.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — наиболее широко применяемые средства для лечения больных хроническими артритами. Основой их лечебного действия является подавление синтеза медиаторов воспаления непосредственно в пораженном суставе. Поэтому концентрация препарата в очаге воспаления может играть решающую роль в снижении активности синовиита. Между тем традиционные способы применения НПВП обеспечивают их поступление в сустав лишь в довольно ограниченном количестве, а превышение общепринятой дозировки неприемлемо из-за высокого риска медикаментозных осложнений.

С целью ограничения нежелательных побочных действий НПВП были созданы их формы для чрескожного применения. Однако эффективность этих средств сравнительно невысока. При таком способе введения обеспечивается достаточно высокая концентрация в подкожной клетчатке, мышцах и фасциях. В полости же сустава она значительно ниже. Поэтому НПВП для наружного применения дают более благоприятные результаты при поражении внесуставных мягких тканей, тогда как при артропатиях их эффект не столь очевиден [1].

Внутримышечные инъекции НПВП довольно широко используют для системного лечения хронических воспалительных заболеваний суставов. Однако рас-

творы НПВП, предназначенные для парентерального применения, при непосредственном контакте с синовиальной оболочкой вызывают ее химическое раздражение. Поэтому эффективность внутрисуставного введения НПВП ранее не изучали. Однако появившиеся не так давно новые инъекционные формы НПВП не вызывают нежелательных реакций при введении в полость сустава, что позволяет использовать их для локального лечения артрита. Высокая концентрация препарата, которая создается при таком способе введения непосредственно в очаг воспаления, может обеспечить более выраженное клиническое улучшение, чем при системном лечении этими же препаратами.

В двойном слепом испытании сравнивали эффективность внутрисуставного и внутривенного введения теноксикама у 88 больных. Препарат вводили для подавления болевого синдрома после артроскопии коленных суставов, он был достоверно более эффективен при внутрисуставном, чем при внутривенном введении [2]. Преимущество локального введения новых НПВП (тенноксикама и кеторолака) по сравнению с системным было зафиксировано и в других исследованиях [3–5]. Новый инъекционный НПВП лорноксикам также с успехом использовали для обезболивания в послеоперационном периоде [6].

Целью настоящей работы являлась оценка эффективности внутрисуставного введения лорноксикама (Ксефокама Никомед) у больных ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы

Наблюдали 58 больных РА (55 женщин и 3 мужчин) с синовитом коленных суставов в возрасте 21 года — 68 лет (в среднем $49,9 \pm 9,4$ года). Давность заболевания составляла от 1 года до 30 лет (в среднем $8,6 \pm 6,7$ года). У одной больной была I, у 15 — II, у 28 — III и у 14 — IV стадия заболевания. Ревматоидный фактор выявили у 48 больных. Все больные получали внутрь НПВП. 14 больных получали сульфасалазин, 27 — метотрексат, 7 — аминохинолиновые препараты, 3 — азатиоприн, 1 — тауредон и 1 — хлорбутин, у 5 базисную терапию не проводили. 21 больной принимал внутрь преднизолон в дозе от 5 до 20 мг/сут. В период наблюдения системную терапию не меняли.

Ксефокам вводили в коленные суставы в дозе 8 мг 1 раз в неделю в течение 3 нед. Предварительно у всех больных выполняли клиническое и иммунологическое исследование крови. Перед каждой инъекцией и через 28 дней от начала лечения проводили клиническое обследование больных. При этом учитывали выраженность артралгий по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), болезненность суставов при пальпации в баллах (0 — пальпация безболезненна, 1 — слабая, 2 — умеренная и 3 — сильная болезненность), измеряли окружность коленных суставов на уровне верхнего края надколенника.

Для объективной оценки влияния Ксефокама на воспаленный сустав у 28 больных выполняли в динамике ультразвуковое исследование (УЗИ) коленных суставов на аппарате Sonodiagnost-360 фирмы Philips линейным датчиком 7,5 МГц. Выраженность УЗ-признаков активности воспаления исследовали до лечения и через сутки после третьей инъекции препарата. Изучали влияние локальной терапии на толщину (в миллиметрах) синовиальной оболочки и экссудативные изменения в суставах. Количество воспалительного экссудата в полости сустава оценивали в баллах (1 — незначительное, 2 — умеренное, 3 — большое и 4 — очень большое).

Определяли также содержание синовиальной жидкости в супрапателлярной синовиальной сумке (по ее площади), под коллатеральными связками, а также в нижних и задних заворотах (по расстоянию в миллиметрах между соответствующими костными и мягкотканым элементами). Кроме того, регистрировали наличие и размеры подколенных синовиальных кист.

До лечения и через сутки после третьей инъекции Ксефокама выполняли термографию 26 коленных суставов. Оценивали интенсивность теплового излучения в области коленных суставов и размеры очагов гипертермии.

Статистическую обработку проводили с использованием парного критерия *t* Стьюдента.

Результаты и обсуждение

После введения Ксефокама в воспаленные коленные суставы артралгии существенно уменьшились (не менее чем на 30 %) у 44 больных. У остальных пациентов динамика болевого синдрома была менее значимой. Обычно спустя 12–18 ч после инъекции больные отмечали существенное улучшение самочувствия, которое в большинстве случаев сохранялось в течение первой недели наблюдения. Через неделю после первой инъекции интенсивность болей в коленных суставах у 9 больных вернулась к исходной. Однако в целом по группе артралгии к этому времени были значительно менее выражены, чем до лечения. Они снижались по ВАШ в среднем с $53,96 \pm 13,25$ до $29,37 \pm 13,86$ мм ($p < 0,01$). Отмечалось также достоверное уменьшение болезненности суставов при пальпации (с $1,73 \pm 0,77$ до $0,98 \pm 0,83$ балла, $p < 0,01$) и окружности суставов (с $42,19 \pm 3,79$ до $40,76 \pm 3,36$ см, $p < 0,01$).

Учитывая практически полное исчезновение воспалительных изменений коленных суставов, 5 больным Ксефокам повторно не вводили. У 53 больных выполнили 2 и у 44 — 3 внутрисуставные инъекции. Повторное введение препарата позволяло сохранить достигнутое в начале курса лечения клиническое улучшение. В течение первых 28 дней наблюдения выраженность клинических показателей активности синовита коленных суставов была достоверно ниже, чем до лечения (табл. 1).

Таблица 1. Динамика основных показателей активности синовита коленных суставов при лечении Ксефокамом ($M \pm \sigma$)

Время исследования	Боль по ВАШ, мм	Болезненность при пальпации, баллы	Окружность суставов, см	Толщина синовиальной оболочки, мм	Количество экссудата, баллы
До лечения	$53,96 \pm 13,25$	$1,73 \pm 0,77$	$42,19 \pm 3,70$	$3,67 \pm 0,48$	$1,89 \pm 0,91$
После 7 дней лечения	$29,37 \pm 13,86^*$	$0,98 \pm 0,83^*$	$40,76 \pm 3,36^*$		
После 14 дней лечения	$24,32 \pm 12,52^*$	$0,77 \pm 0,92^*$	$41,13 \pm 3,61^*$	$3,29 \pm 0,25^*$	$1,56 \pm 0,75^*$
После 28 дней лечения	$21,34 \pm 12,24^*$	$1,05 \pm 0,60^*$	$40,36 \pm 3,10^*$		

Примечание: * — $p < 0,01$.

По данным УЗИ, после трех внутрисуставных инъекций Ксефокама было зафиксировано достоверное уменьшение толщины синовиальной оболочки (в среднем с $3,67 \pm 0,48$ до $3,29 \pm 0,25$ мм, $p < 0,01$). Объем воспалительного экссудата в полости коленных суставов сократился в среднем с $1,89 \pm 0,92$ до $1,55 \pm 0,75$ балла ($p < 0,01$). Эта динамика сопровождалась значительным уменьшением площади супрапателлярной синовиальной сумки (в среднем с $187,27 \pm 102,97$ до $147,44 \pm 92,02$ мм², $p < 0,05$) и количества синовиальной жидкости под коллатеральными связками коленных суставов (с $3,85 \pm 1,11$ до $3,07 \pm 1,30$ мм, $p < 0,01$). Содержание воспалительного экссудата в других отделах сустава также уменьшалось, однако эти изменения не достигали статистической достоверности.

До лечения при термографии 8 коленных суставов была зафиксирована выраженная, 10 — умеренная и 6 — слабая гипертермия. Температура кожи в области 2 суставов была нормальной. Снижение интенсивности теплового излучения и уменьшение размеров очагов гипертермии кожи после введения Ксефокама отмечалось в 12 суставах. Отрицательная динамика этих показателей зафиксирована в 4 суставах, в 10 суставах тепловизионная картина не претерпела существенных изменений. После лечения выраженная гипертермия наблюдалась в 7, умеренная — в 6, слабая — в 10 суставах. Температура 3 суставов была нормальной.

Наиболее часто применяемым средством локальной терапии хронического артрита является внутрисуставное введение глюкокортикостероидов (ГКС). Как правило, оно обеспечивает быстрое и значительное клиническое улучшение. ГКС уверенно занимают ведущее место среди противовоспалительных медикаментов, их очень широко используют при комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний суставов. В то же время побочные действия, свойственные данному классу медикаментов, накладывают определенные ограничения на их использование. В силу различных причин внутрисуставное введение ГКС в целом ряде случаев оказывается нежелательным. Поэтому поиск дополнительных средств локальной терапии хронического артрита является актуальной задачей.

У большинства больных, включенных в настоящее исследование, введение Ксефокама в воспаленные коленные суставы уже в первые сутки после инъекции обеспечивало существенное уменьшение выраженности локального болевого синдрома. В отдельных случаях клиническое улучшение, достигнутое после первого введения препарата, было настолько существенным, что необходимости в повторных инъекциях не возникло. Однако у большинства больных мы не наблюдали полного исчезновения местных воспалительных изменений. Явления синовита в определенной степени сохранялись, несмотря на повторные внутрисуставные инъекции Ксефокама. Тем не менее их выраженность значительно уменьшалась.

Введение препарата в воспаленный сустав обеспечивало существенное и довольно продолжительное

уменьшение болей в пораженных суставах. Достоверно уменьшались также их окружность и болезненность при пальпации. Отчетливое снижение активности локального воспалительного процесса было зафиксировано при проведении УЗИ коленных суставов. По сравнению с исходными показателями через сутки после последней инъекции Ксефокама отмечалось достоверное уменьшение толщины синовиальной оболочки и количества воспалительного экссудата в полости суставов.

Клиническое улучшение, достигнутое на фоне локальной терапии Ксефокамом, в целом сохранялось и к 28-му дню от начала лечения (т.е. через 2 недели после последней инъекции препарата). Обычно продолжительность эффекта НПВП после приема внутрь или внутримышечного введения не превышает нескольких часов. Полученные нами данные позволяют говорить о возможности значительного повышения эффективности препаратов этого класса при введении их непосредственно в полость воспаленного сустава. Конечно, подобный метод нельзя рассматривать как альтернативу локальной стероидной терапии, поскольку возможности этих медикаментов несопоставимы. Однако внутрисуставное введение Ксефокама можно, на наш взгляд, использовать при хроническом артрите как вспомогательное средство наряду с физиолечением. При отсутствии четких показаний для проведения локальной стероидной терапии внутрисуставное введение Ксефокама может быть с успехом использовано для подавления умеренно выраженных воспалительных изменений суставов у больных РА.

Список литературы

1. Vaile J.H., Davis P. *Topical NSAIDs for musculoskeletal conditions. A review of the literature // Drugs.* — 1998. — 56 (5). — 783-799.
2. Colbert S.T., Curran E., O'Hanlon D.M. et al. *Intra-articular tenoxicam improves postoperative analgesia in knee arthroscopy // Can. J. Anaesth.* — 1999. — 46 (7). — 653-657.
3. Convery P.N., Miligan K.R., Quinn P. et al. *Low-dose intraarticular ketorolac for pain relief followings arthroscopy of the knee joint // Anaesthesia.* — 1998. — 53 (11). — 1125-1129.
4. Elhakim M., Nafie M., Eid A., Hassin M. *Combination of intraarticular tenoxicam, lidocaine, and pethidine for outpatient knee arthroscopy // Acta Anaesthesiol. Scand.* — 1999. — 43 (8). — 803-808.
5. Reuben S.S., Connelly N.R. *Postoperative analgesia for outpatient arthroscopic knee surgery with intraarticular bupivacaine and ketorolac // Anesth. Analg.* — 1995. — 80 (6). — 1154-1157.
6. Rosenow D.E., Albrechtsen M., Siolke D.A. *A comparison of patient-controlled analgesia with lornoxicam versus morphine in patients undergoing lumbar disk surgery // Ibid.* — 1998. — 86 (5). — 1045-1050.

Впервые опубликовано
в «Терапевтическом архиве», 2003, № 5 □

Балабанова Р.М., Федіна Т.П., Цурко В.В., Мач Е.С.,
Хітров Н.А., Агапова Л.А., Олюнін Ю.А., Пушкова О.В.,
Апенишева Н.П.
ДУ «Інститут ревматології РАМН», ММА імені І.М. Сеченова,
м. Москва, Росія

**ДИНАМІКА АКТИВНОСТІ СИНОВІТУ
ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОСУГЛОБОВОГО ВВЕДЕННЯ
КСЕФОКАМУ ХВОРИМ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ
(ДАНІ КЛІНІЧНОГО Й ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ
ДОСЛІДЖЕННЯ)**

Резюме. Мета дослідження. Оцінка ефективності внутрішньосуглобового введення лорноксикаму (Ксефокаму) у хворих на ревматоїдний артрит (РА).

Матеріал і методи. Ксефокам вводили в колінні суглоби 58 хворих на РА в дозі 8 мг 1 раз на тиждень протягом 3 тижнів. Оцінюючи ефект лікування, враховували вираженість артралгій, болісність суглобів при пальпації, вимірювали окружність колінних суглобів на рівні верхнього краю надколінка. До та після курсу лікування проводили ультразвукове дослідження (УЗД) й термографію колінних суглобів.

Результати. Після внутрішньосуглобового введення Ксефокаму істотне клінічне поліпшення (зменшення вираженості артралгій як мінімум на 30 %) відмічено в 44 хворих. В інших пацієнтів динаміка больового синдрому була менш значною. Взагалі по групі спостерігалось значне зменшення вираженості артралгій, болісності суглобів при пальпації й окружності суглобів. За даними УЗД зафіксовано вірогідне зменшення товщини синовіальної оболонки й кількості ексудату.

Висновок. За відсутності чітких показників для проведення локальної стероїдної терапії внутрішньосуглобове введення Ксефокаму можна з успіхом використовувати для пригнічення помірно виражених запальних змін суглобів у хворих на РА.

Balabanova R.M., Fedina T.P., Tsurko V.V., Mach E.S., Khitrov N.A.,
Agapova L.A., Olyunin Yu.A., Pushkova O.V., Apenysheva N.P.
State Institution «Institute of Rheumatology of Russian
Academy of Medical Sciences», Moscow Medical Academy
named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

**DYNAMICS OF SYNOVITIS ACTIVITY
AFTER INTRAARTICULAR INTRODUCTION OF XEFOCAM
TO THE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS
(DATA FROM CLINICAL AND INSTRUMENTAL
DIAGNOSTIC TECHNIQUES)**

Summary. Aim of the study. Evaluating the effectiveness of intraarticular administration of lornoxicam (Xefocam) in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. Xefocam was injected into the knee joints of 58 patients with RA at a dose 8 mg 1 time a week for 3 weeks. In assessing the effect of the treatment severity of arthralgia, palpatory tenderness of joints were considered, the circumference of the knee at the top of the patella was measured. Before and after treatment ultrasonography (US) and thermography of the knee joints were carried out.

Results. After intraarticular administration of Xefocam significant clinical improvement (decrease of arthralgias severity at least by 30 %) was observed in 44 patients. In the remaining patients the dynamics of pain was less significant. In the whole group there was a significant decrease in the severity of arthralgia, palpatory tenderness and circumference of the joints. According to the US a significant decrease in synovial membrane thickness and amount of exudates was noted.

Conclusion. In the absence of clear indications for the local intraarticular injection of steroid therapy Xefocam can be used successfully to suppress moderate inflammatory changes in the joints of RA patients.