

Симптоматическая терапия псориатического артрита

Частота поражения суставов при псориазе составляет от 13,5 до 47%. Дискутабельным до сих пор остается вопрос — является ли псориатический артрит особой формой псориаза или самостоятельной патологией. Спондилоартропатия является одним из наиболее тяжелых проявлений псориаза, часто приводящих к инвалидизации. Окончательные причины псориатического артрита до сих пор остаются неизвестными. Поэтому основная тактика в лечении отводится симптоматической терапии, направленной на замедление темпов прогрессирования заболевания и сохранение функциональной способности суставов.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, спондилоартропатия, нестероидные и базисные противовоспалительные препараты, внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов, ингибиторы фактора некроза опухоли-α, кетопрофен, Фламакс

Псориатический артрит (ПА) — гетерогенное, хроническое, системное воспалительное заболевание, при котором развиваются артрит периферических суставов, поражение позвоночника (сacroилеит и/или спондилит), остеоит, дактилит, энтезит, различные типы костной деструкции, внутрисуставной остеолит, периоститы и псориатические изменения кожи и ногтей.

ПА относится к группе серонегативных спондилоартритов [1]. Картина данного заболевания может быть разнообразной, напоминая анкилозирующий спондилит (АС) и ревматоидный артрит (РА). Однако для ПА характерно наличие своеобразных симптомов, что имеет большое значение при дифференциации с другими патологическими состояниями.

Исследования последних лет показали, что ПА имеет хроническое течение, не всегда доброкачественное. Было выявлено, что даже у больных, находящихся в течение длительного периода на базисной противовоспалительной терапии, наблюдается быстрое прогрессирование деструктивных изменений в суставах и нарастание функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата [2]. По таким параметрам, как степень нарушения качества жизни, стойкая утрата трудоспособности, тяжесть течения и исход, данное заболевание не уступает РА.

При ПА наблюдается повышение смертности: у мужчин на 59% и у женщин на 65% по сравнению с популяционным уровнем [3]. Уже в течение первых 2 лет от начала заболевания у половины больных выявляется прогрессирование поражения суставов. Причиной смерти у больных ПА часто являются сердечно-сосудистые заболевания, несколько реже — заболевания органов дыхания, травмы и непереносимость лекарственных препаратов. К предикторам повышенного

уровня смертности относятся высокий уровень скорости оседания эритроцитов, деструктивные изменения в суставах на ранних этапах развития заболевания. Несомненно, на исход заболевания и, в частности, выживаемость больных ПА влияет характер и объем терапевтических мероприятий [3].

В популяции псориаз встречается у 2—3%, а распространенность артрита среди больных псориазом колеблется от 13,5 до 47%. Наиболее часто ПА развивается у лиц молодого возраста независимо от пола. Этиология псориаза и ПА в настоящее время недостаточно изучена. В возникновении и прогрессировании заболевания играют роль генетические, иммунологические, внешнесредовые факторы. Считается, что основную роль в развитии ПА играют иммунопатологические механизмы, приводящие к повреждению синовиальной мембраны и развитию воспаления. Установлены ассоциации псориатического артрита с некоторыми антигенами тканевой совместимости: HLA-B27, HLA-B13, HLA-Cw6 и др.

В последние годы достигнут заметный прогресс в области понимания механизмов патогенеза ПА и созданы препараты, способные значительно изменить течение заболевания. Тем не менее решение о выборе варианта лечения для каждого конкретного больного ПА остается серьезной и сложной проблемой. Терапия при ПА направле-

на на уменьшение воспалительной активности заболевания, сохранение функциональной способности опорно-двигательного аппарата и замедление темпов прогрессирования деструктивных процессов в опорно-двигательном аппарате. При этом при назначении лечения следует учитывать необходимость купирования не только проявлений артрита или поражения позвоночника, но и кожных проявлений псориаза.

Для ранней и правильной постановки диагноза ПА в разные годы создавались различные диагностические критерии. В 2006 г. группой по изучению и оценке псориатического артрита GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) были разработаны классификационные критерии ПА CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), согласно которым диагноз ПА может быть установ-

■ Псориатический артрит как висцеральное проявление псориаза по клинической картине может маскироваться под анкилозирующий спондилит и ревматоидный артрит.

лен больному при наличии воспалительного заболевания опорно-двигательного аппарата и не менее трех из следующих критериев:

- псориаз (2 балла);
- псориаз в анамнезе (1 балл);
- псориаз в семье (в случае отсутствия или наличия псориаза в анамнезе) (1 балл);
- поражение ногтевых пластинок, дактилит, экстраартикулярные костные ремодуляции по данным рентгенографии и отсутствие ревматоидного фактора (каждый симптом — 1 балл).

Под патологией опорно-двигательного аппарата подразумевается наличие боли в суставах, позвоночнике и/или энтезит (воспаление в местах прикрепления сухожилий, фасций, связок или суставной капсулы к костям), сопровождающиеся покраснением, гипертермией, припухлостью пораженных суставов, наличием скованности по утрам и после отдыха. Один из характерных признаков ПА — поражение дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп, нередко сочетающееся с поражением ногтей, представленное на *рисунке 1*.

На основании анализа литературных данных, изучения мнения ведущих ревматологов и дерматологов были разработаны рекомендации по терапии ПА, согласно которым при лечении данного заболевания с различными клиническими проявлениями суставов следует назначать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов, базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), ингибиторы фактора некроза опухоли- α (ФНО- α).

Теоретически БПВП могут сохранять целостность сустава и функции, предотвращать суставную деструкцию, однако нет данных о том, что такие эффекты проявляются у пациентов с ПА на фоне терапии любым из доступных препаратов данной группы. Для лечения ПА применяют следующие БПВП: сульфасалазин, лефлуномид, метотрексат и циклоспорин. Не рекомендуется использовать соли золота, хлорохин и гидрохлорохин. Ингибиторы ФНО- α можно назначать пациентам с неудовлетворительным ответом как минимум на один стандартный препарат из группы БПВП или пациентам с плохим прогнозом.

При появлении признаков воспалительного поражения позвоночника,

ка, артрита, дактилита, энтезита в первую очередь назначают симптом-модифицирующие препараты, в т.ч. НПВП и глюкокортикостероиды. Следует учитывать, что системное назначение глюкокортикостероидов при псориазе не рекомендуется в связи с возможностью развития постстероидной вспышки заболевания. Таким образом, их применение может быть оправдано только в особых случаях.

Назначение НПВП при хронических артритах приводит к уменьшению выраженности боли в суставах, продолжительности и выраженности утренней скованности, припухлости в области суставов. Эти препараты не влияют на патогенетические процессы, протекающие при хроническом суставном воспалении. Обычно на фоне терапии НПВП не нормализуются острофазовые показатели воспаления, лабораторные параметры, отражающие аутоиммунные нарушения в сино-

ФЛАМАКС
кетопрофен

Снимает боль:
быстро —
надолго —
эффективно —

**Фламакс –
МАКСИМАЛЬНЫЙ удар по боли!**

Имеются противопоказания. Перед употреблением проконсультируйтесь со специалистом.
Регистрационный номер: ЛСР - 000012, ЛСР - 000013, ЛС - 000429

виальной оболочке [4]. НПВП способны привести к обострению кожного псориаза, что обусловлено их влиянием на продукцию лейкотриенов.

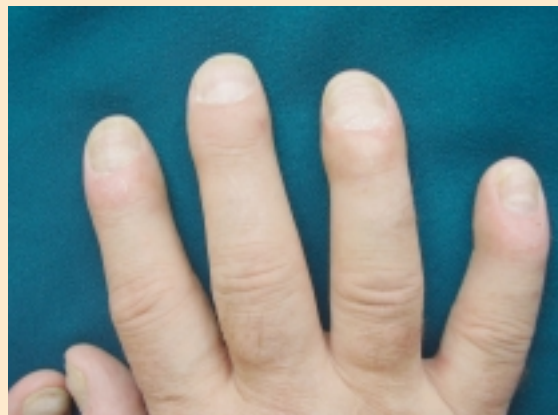
В основе противовоспалительного действия НПВП лежит подавление синтеза простагландинов (ПГ), являющихся важными медиаторами боли и воспаления. Анальгетический и противовоспалительный эффекты НПВП обусловлены ингибированием изофермента циклооксигеназы (ЦОГ) — ЦОГ-2, а ингибирование ЦОГ-1 способствует развитию побочных реакций [5]. С учетом этих данных были созданы «селективные» ингибиторы ЦОГ-2, эффективно воздействующие на боль и воспаление, но реже вызывающие такие нежелательные явления, как поражения желудочно-кишечного тракта.

Однако при высокой степени активности воспалительного процесса ингибиторы ЦОГ-2 эффективны при применении только в очень высоких дозах, при этом блокирующих активность не только ЦОГ-2, но и ЦОГ-1. Кроме того, они, в отличие от «неселективных», НПВП не влияют на лейкоцитарную инфильтрацию в зоне воспаления. «Неселективные» НПВП оказывают более выраженное анальгетическое воздействие по сравнению с «селективными» ингибиторами ЦОГ-2 благодаря эффектам, не связанным с ингибированием ЦОГ [6]. К этим дополнительным механизмам противовоспалительной и анальгетической активности относят подавление функции нейтрофилов и взаимодействие лейкоцитов с эндотелием сосудов, ингибирование фактора транскрипции NF- κ B, центральные антиноцицептивные и опиоподобные эффекты.

Подавление активности ЦОГ-1 приводит к снижению выработки физиологически необходимых простагландинов, обеспечивающих нормальное функционирование слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, микрососудов, интерстиция почек, клеток печени, агрегацию тромбоцитов [7]. Довольно часто основанием для прерывания лечения НПВП являются боли в животе, диспепсия и другие желудочно-кишечные расстройства. Было установлено, что эти симптомы одинаково часто развиваются у пациентов, принимающих «селективные» ингибиторы ЦОГ-2 и «неселективные» [8]. Больным, имеющим высокий риск осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (эрозивно-язвенные поражения, кровотечения), необходимо проводить интенсивную профилактику — назначать блокаторы протонной помпы, мизопростол независимо от принимаемого НПВП.

Среди неселективных НПВП наиболее хорошей переносимостью обладают производные пропионовой кислоты, например ибупрофен и флурбипрофен [9]. Кетопрофен (Фламакс) также относится к группе производных пропионовой кислоты. Он обладает, как и другие представители этой группы, коротким периодом полувыведения — около 1–2 часов. Данный препарат превосходит селективные ингибиторы ЦОГ-2 по эффективности и лишь незначительно уступает им по безопасности. Выраженный анальгетический эффект кетопрофена заставляет предполагать, что это лекарственное средство обладает чрезвычайной степенью подавления не только ЦОГ-2, но и ЦОГ-1. В результате его стали использовать для купирования острого болевого синдрома в хирургической практике.

Рисунок 1. Псориатическое поражение ногтевых пластинок. Артрит дистальных межфаланговых суставов



Кетопрофен показал свою высокую эффективность и хорошую переносимость даже у пожилых больных. При лечении острой боли при бурситах, тендинитах, появлении боли в спине кетопрофен оказался более эффективным, чем другие НПВП (в т.ч. ибупрофен и диклофенак). При назначении в послеоперационном периоде данный препарат продемонстрировал обезболивающий эффект, сопоставимый с опиоидами [10].

Кетопрофен (Фламакс) широко используется в ревматологической практике. Его эффективность при таких заболеваниях, как РА, остеоартроз (ОА) и АС, была продемонстрирована в многочисленных открытых и контролируемых исследованиях. Установлено, что кетопрофен при применении в стандартных дозах (200–300 мг/сут) не уступает по противовоспалительной и анальгетической активности таким широко применяемым НПВП, как индометацин (150 мг/сут), пироксикам (20 мг/сут), диклофенак (100 мг/сут), и достоверно превосходит ибупрофен (>1200 мг/сут).

Исследователи отмечают высокий процент больных, у которых на фоне терапии кетопрофеном наблюдается положительный эффект — уменьшение болевого и воспалительного синдромов. Кетопрофен быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, легко проникает в полость сустава и длительно сохраняется в синовиальной жидкости, что в сочетании с коротким периодом полувыведения (до 2 часов) и быстрой элиминацией препарата снижает риск развития серьезных побочных проявлений [11]. По данным метаанализа зарубежных исследований, в которых принимало участие около 20 000 больных, препарат обладает довольно низким риском развития осложнений со стороны органов желудочно-кишечного тракта [12]. Такие же данные были получены в исследовании Н.В.Чичасовой и соавт. [13]. Несмотря на высокую эффективность, частота образования язв верхних отделов желудочно-кишечного тракта при многомесячном использовании кетопрофена оказалась низкой и не отличалась от таковой при применении целекоксиба (селективного ингибитора ЦОГ-2). По данным, полученным Н.А.Шостак после анализа историй болезни пациентов, поступивших в стацио-

нар с желудочно-кишечным кровотечением, кетопрофен сопоставим по переносимости с селективными ингибиторами ЦОГ-2 [14].

Клинические испытания кетопрофена, проведенные у больных РА, продемонстрировали не только хороший анальгетический, но и противовоспалительный эффект, что проявлялось в достоверном уменьшении суставного индекса, индекса припухлости, продолжительности утренней скованности. Кетопрофен оказывает выраженный эффект не только при приеме в таблетированной форме. Проведенное 2-недельное исследование внутримышечного введения 200–300 мг/сут кетопрофена в сравнении с внутримышечным введением 150 мг/сут диклофенака показало большую эффективность кетопрофена в сопоставимых группах больных [15].

При длительном (до 3 месяцев) приеме кетопрофена в максимальной терапевтической дозе 300 мг у больных активным РА частота образования язв желудка оказалась в 3–4 раза ниже, чем при применении других неселективных НПВП, что идентично таковой при приеме селективных ингибиторов ЦОГ-2. Эффективность кетопрофена доказана не только достоверным подавлением воспалительно-экссудативных проявлений синовита, но и достоверно положительным влиянием на дезорганизацию соединительной ткани, а у «ответчиков» на терапию данным препаратом — подавлением иммуноморфологических проявлений ревматоидного синовита.

В настоящее время имеется лишь небольшое число работ по сравнительной оценке эффективности и безопасности применения традиционных НПВП и селективных ингибиторов ЦОГ-2 при псориатическом артрите [18], поэтому делать конкретные выводы из этих исследований пока трудно.

Немаловажное значение имеет тот факт, что не обнаружено значимых лекарственных взаимодействий кетопрофена с антацидами и блокаторами H₂-рецепторов, непрямыми ан-

тикоагулянтами, антидиабетическими средствами. Приемлемая безопасность кетопрофена подтверждается данными Комитета по контролю над безопасностью препаратов в Великобритании (1986 г.) и в США (1997 г.) [16, 17].

Начинать лечение НПВП, особенно у больных пожилого и старческого возраста, с сопутствующими заболеваниями и наличием язвенного анамнеза, следует с наименее токсичных препаратов. К относительно безопасным «стандартным» НПВП относятся короткоживущие (быстрорасщепляющиеся и быстроэлиминирующиеся) препараты, которые не аккумулируются при нарушении метаболических процессов у пожилых больных. К ним относятся производные пропионовой кислоты (ибупрофен, кетопрофен), диклофенак, а также ингибитор ЦОГ-2 — мелоксикам.

При одновременном приеме кетопрофена с диуретическими и гипотензивными препаратами может отмечаться снижение диуретического и гипотензивного эффектов последних. При приеме кетопрофена, диуретиков или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента возрастает риск нарушения функции почек. При совместном приеме кетопрофена с сердечными гликозидами, препаратами лития, циклоспином и метотрексатом возрастает их токсичность, что обусловлено замедлением их выведения. Ацетилсалициловая кислота снижает степень связывания кетопрофена с белками плазмы крови, что уменьшает его эффекты. Также следует избегать сочетанного применения кетопрофена с другими салицилатами.

Таким образом, кетопрофен проявляет себя как высокоэффективный нестероидный противовоспалительный препарат, обладающий не только выраженной анальгетической, но и противовоспалительной активностью, сопоставимой и даже превышающей по ряду параметров таковую при использовании других НПВП.



ЛИТЕРАТУРА

1. Бадюкин В.В. Псориатический артрит. В кн.: Псориаз и псориатический артрит. Под ред. В.А.Молочкова. Товарищество научных изданий КМК. Авторская академия. М., 2007. С. 197–276.
2. Gladman D.D. Psoriatic arthritis. In Oxford textbook of rheumatology. Eds. Maddison P.J., Isenberg D.A., Woo P., Glass D.N. New-York: Oxford University Press, 1998: 1071–84.
3. Gladman D.D. Mortality in psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2008; 26 (5 Suppl 51): S. 62–5.
4. Чичасова Н.В., Каневская М.З., Имамединова Г.Р. и др. Кетопрофен в лечении хронических воспалительных заболеваний суставов. Consilium Medicum. 2007; 9, №8: 124–8.
5. Насонов Е.Л. Специфические ингибиторы ЦОГ-2: решенные и нерешенные проблемы. Клин. фармакология и терапия. 2000; 1: 57–64.
6. McCormack K., Urquhart E. Correlation between nonsteroidal antiinflammatory drug efficacy in a clinical pain model and the dissociation of their antiinflammatory and analgesic properties in animal model. Clin. Drug. Invest. 1995; 9: 88–97.
7. Насонова В.А. Клиническая оценка нестероидных противовоспалительных препаратов в конце XX века. РМЖ. 2000; 8 (17): 714–7.
8. Simon L.S., Smolen J.S., Abramson S.B. et al. Controversies in COX2 selective inhibition. J. Rheumatology 2002; 29: 1501–1510.
9. Singh G., Ramey D.R., Morfield D. et al. Gastrointestinal tract complications on nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. Arch Intern Med 1996; 156: 1530–6.
10. Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Lanata L. et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? Reumatismo. 2010; 62(3):172–88.
11. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В. Кетопрофен: новые перспективы применения в ревматологии. Рос. ревматол. 1999; 3: 8–14.
12. Veys B.M. 20 years experience with ketoprofen. Scand J Rheum. 1993; Suppl. 90: 1–44.
13. Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Каратеев А.Е. и др. Эффективность и безопасность кетопрофена (Кетонала) при ревматоидном артрите (клинико-эндоскопическое исследование). Научно-практич. ревматол. 2001; 1: 47–52.
14. Шостак Н.А., Рябкова А.А., Бабадаева Н.М. Сравнительная эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов при болях в спине. РМЖ. 2003; 11 (15): 860–3.
15. Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Иголкина Е.В., Насонов Е.Л. Кетонал (кетопрофен) в практике ревматолога и терапевта. РМЖ. 2003; 11, 23 (195): 1288–90.
16. Adams S.S. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, plasma half-life and adverse reactions. Lancet. 1987; 2: 1204–1205.
17. Singh G., Terry R., Ramey D.R., et al. Comparative GI toxicity of NSAIDs. Arthritis Rheum. 1997; 40 (Suppl.): S115.
18. Sarzi-Puttini P., Santandrea S., Boccassini L., et al. The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. Clin Exp Rheumatol. 2001; 19: S. 17–20.