

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КЕТОПРОФЕНА ПРИ ОСТРОМ ПОДАГРИЧЕСКОМ АРТРИТЕ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Майко О.Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Оренбургский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, e-mail: omajko@yandex.ru*

Острый подагрический артрит является крайне болезненным состоянием, которое заставляет пациента обращаться к врачам поликлиники. Для лечения приступа подагрического артрита препаратами первой линии являются НПВП. Цель исследования: оценить клиническую эффективность терапии острого артрита у больных подагрой с использованием кетопрофена (кетонала). В исследование был включен 21 больной (15 мужчин и 6 женщин) с достоверным диагнозом подагры, обратившийся в поликлинику с обострением, давший информированное согласие на лечение. Всем пациентам назначали кетонал в дозе 2 мл (50 мг/мл) внутримышечно 1 раз в день в течение 10 дней. Эффективность препарата оценивали с помощью артрологических тестов до начала исследования, через 5 дней и по окончании терапии. На фоне терапии с применением кетонала к 5 дню лечения отмечалось статистически значимое улучшение всех клинических показателей, используемых для оценки суставного синдрома у больных подагрой, и эта тенденция нарастала к окончанию курса терапии. Так, приступ артрита был купирован к 5 дню от начала лечения кетоналом у 7 (33 %) больных, к 7 дню еще у 2 (10 %), к 10 дню – у 9 (43 %). У 2 (10 %) пациентов отмечалось ухудшение состояния, которое проявилось вовлечением в воспалительный процесс новых суставов. По данным исследования у большинства больных (86 %) с острым подагрическим артритом применение кетонала в дозе 2 мл (50 мг/мл) в сутки достаточно эффективно купировало болевой синдром и воспаление в пораженных суставах при хорошей переносимости препарата, что позволило оптимизировать лечение данной категории пациентов в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: подагра, лечение, НПВП, кетопрофен.

## EFFICACY OF KETOPROFEN FOR ACUTE GOUTY ARTHRITIS IN POLYCLINIC

Maiko O.Y.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Orenburg state medical University of Ministry of healthcare of the Russian Federation, Orenburg, e-mail: omajko@yandex.ru*

Acute gouty arthritis is an extremely painful condition that causes a patient to contact the doctors clinic. For the treatment of attack gouty arthritis the first-line drugs are NSAIDs. The aim of the study was to evaluate the clinical efficacy of therapy of acute arthritis in patients with gout using Ketoprofen (Ketonal). The study included 21 patients (15 men and 6 women) with documented diagnosis of gout, referred to our clinic with of acute arthritis, which gave the informed consent to treatment. All the patients were prescribed were Ketonal at a dose of 2 ml (50mg/ml) intramuscular 1 time a day for 10 days. Efficacy was assessed using arthrological tests before the study, after 5 days and at the end of therapy. On the background of therapy was ketonala to 5 day of treatment showed statistically significant improvement in all clinical parameters used for evaluation of articular syndrome in patients with gout, and this trend was growing towards the end of therapy. So, an attack of arthritis has been stoped to the 5 day from the start of therapy ketonala in 7 (33 %) patients, the 7 day is still in 2 patients (10 %), 10 day – in 9 (43 %). In 2 (10%) of patients had deterioration, which is manifested by involvement in the inflammatory process of new joints. According to the study, most patients (86 %) with acute gouty arthritis were Ketonal at a dose of 2 ml (50 mg/ml) per day effectively treated pain and inflammation in the affected joints with good tolerability, allowing to optimize treatment of these patients in the outpatient setting.

Keywords: gout, treatment, NSAIDs, ketoprofen.

В начале XXI века подагра стала привлекать внимание врачей из-за роста распространенности заболевания и необходимости разработки адекватных мер по лечению и профилактике этого тяжелого заболевания. Подагра представляет собой метаболическое заболевание, проявляющееся нарушенным обменом пуринов и накоплением мочевой кислоты (МК), формированием кристаллов моноурата натрия и отложением их в органах

мишенях. Основным клиническим проявлением подагры, с которым часто сталкивается врач, работающий в системе первичной медико-санитарной помощи, является острый подагрический артрит. Подагрический артрит представляет собой одно из самых тяжелых ревматических поражений суставов. Обычно боль начинается в ночное время или ранним утром сразу после подъема с постели, чаще локализуется в первом плюснефаланговом суставе, в сочетании с припухлостью сустава и покраснением кожи, поэтому слово подагра означает «нога в капкане». Сильная боль делает невозможным движение в воспаленном суставе, усиление боли дает даже легкое прикосновение. Продолжительность первых приступов составляет от 1–2 дней до 7–10 дней, а в дальнейшем продолжительность приступа при отсутствии лечения может значительно увеличиться, переходя в часто рецидивирующий артрит. Характерно уменьшение бессимптомного периода, приступы становятся более тяжелыми, в процесс вовлекаются новые суставы, отмечается образование тофусов в различных тканях, сначала единичные, затем множественные, происходит переход в хронический артрит [1].

В недавно опубликованных международных рекомендациях по диагностике и лечению подагры [1,2], по мнению экспертов, основу терапии острого подагрического артрита составляют НПВП, которые являются препаратами первой линии, особенно в условиях поликлиники [3]. Однако четкой концепции, определяющей выбор конкретного нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) для купирования острой подагрической атаки, на сегодняшний день не существует.

В поликлинике терапевт и врач-ревматолог в случае острого подагрического артрита вынужден назначать НПВП с максимально быстрым обезболивающим и противовоспалительным действием, при этом препараты должны быть наиболее безопасными в отношении развития побочных эффектов. Проблема сочетания подагры с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ожирением и связанными с атеросклерозом сосудистыми заболеваниями усугубляет трудности при выборе НПВП. Таким больным эти препараты должны назначаться короткими курсами для наиболее быстрого купирования боли при остром подагрическом артрите [3].

В этой связи представляет интерес применение препарата кетопрофен (кетонал), который отличается наиболее быстрым началом анальгетического действия. Через 1–2 часа после введения концентрация препарата в плазме составляет 90 % и быстро нарастает в синовиальной жидкости, что позволяет применять кетонал для купирования приступа острой боли у больных подагрой. Наличие парентеральной лекарственных форм облегчает подбор для больного индивидуальной дозы и позволяет оптимизировать лечение больных в амбулаторных условиях.

**Цель исследования** – оценка клинической эффективности терапии острого артрита у больных подагрой с использованием кетопрофена (кетонала).

**Материалы и методы.** В исследование включен 21 больной (15 мужчин и 6 женщин) с достоверным диагнозом подагры, обратившихся в поликлинику с приступом острого артрита, давшие информированное согласие на лечение. Диагноз подагры устанавливали в соответствии с классификационными диагностическими критериями подагры, разработанными Американской ассоциацией ревматологов и одобренные ВОЗ [4]. Гиперурикемия (ГУ) диагностировалась согласно критериям EULAR (2006) [5]. Критерии включения пациентов были следующие: возраст старше 18 лет, острый подагрический артрит длительностью не более 3 недель, поражение не более 4 суставов.

Критерии исключения из исследования: тяжелая тофусная подагра, сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе, нарушения ритма, тяжелые сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек, сердечная недостаточность, онкологический анамнез, а также больные, принимающие антикоагулянты, глюкокортикоиды, колхицин. На момент исследования пациенты не принимали другие НПВП. Кетопрофен (кетонал) назначали в дозе 2 мл (50мг/мл) внутримышечно 1 раз в день в течение 10 дней. Эффективность препарата оценивали до начала исследования, через 5 дней и по окончании терапии – через 10 дней.

Всем больным проводилось полное клиническое обследование, включающее антропометрические измерения (масса тела, рост, индекс массы тела (ИМТ)), общеклинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование липидного профиля сыворотки крови, глюкозу, креатинин, мочевины, трансаминазы, ревматоидный фактор, С-реактивный белок, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и пораженных суставов. Наряду с клиническими данными оценивались артрологические тесты: выраженность болевого синдрома в суставах при движении и в покое с использованием 100-мм визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), подсчитывали число припухших суставов, оценка общего состояния пациента (ОСП) по шкале ВАШ.

Больному предлагалось оценить динамику боли по следующей шкале, которые применяются в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» [6]: 0 баллов – боль не уменьшилась; 1 балл – немного уменьшилась; 2 балла – уменьшилась; 3 балла – значительно уменьшилась; 4 балла – исчезла полностью.

До начала и после курса терапии определяли следующие параметры [6]:

1) индекс припухлости суставов в баллах (0 – нет припухлости, 1 – пальпируемая припухлость, 2 – видимая припухлость, 3 – выраженная припухлость);

2) гиперемия кожных покровов над суставом в баллах (0 – нет, 1 – есть);

3) суставной индекс в баллах (0 – нет боли, 1 – боль при пальпации, о которой больной говорит, 2 – боль при пальпации, заставляющая больного скорчить гримасу, 3 – боль при пальпации, заставляющая больного отдернуть пораженную конечность).

Безопасность терапии определялась по отсутствию побочных эффектов, требующих отмены препарата и неблагоприятной динамике лабораторных показателей (содержание в сыворотке крови билирубина, трансаминаз, креатинина, МК, параметров липидного профиля).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного обеспечения Statistica 10.0 (StatSoft, USA). Оценивали размер выборки, среднюю, медиану, стандартное отклонение, процентиля (25-й и 75-й процентиля). Достоверность показателей определялась с помощью t-критерия Стьюдента, основанного на предположении, что сравниваемые выборки принадлежат к нормальным распределениям. При непараметрическом распределении показателей для сравнения двух независимых групп применяли U-критерий Манна – Уитни, двух зависимых групп – критерий Вилкоксона. Различия признавались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Среди больных подагрой преобладали мужчины (71,4 %) (Таблица 1). Возраст больных колебался с 39 до 64 лет, средний возраст больных подагрой составил  $57,2 \pm 11,07$  года. Продолжительность заболевания подагрой у большинства больных колебалась от 1 года до 6 лет, медиана и интерквартильный размах длительности болезни – 4,2 [1;6,5], число атак в год –  $2,23 \pm 0,75$ . Длительность последнего обострения составила  $1,25 \pm 0,79$  недели, количество поражённых суставов 3 [1;4]. Преимущественно поражался I плюснефаланговый сустав (82 %), суставы предплюсны (12 %), голеностопные (50 %), коленные суставы (30 %). Артрит локтевых и проксимальных межфаланговых суставов кистей имелся в 4 (19 %) случаев. У пациентов преобладало рецидивирующее течение заболевания – 12 человек (57 %), хроническое течение наблюдалась у 9 человек (43 %). У 5 (24 %) пациентов были выявлены внутрикожные и подкожные тофусы.

У большинства пациентов выявлялась сопутствующая патология. Так, у 14 (67 %) больных была отмечена артериальная гипертензия, у 2 (10 %) – сахарный диабет 2-го типа. Анализ антропометрических данных показал, что 11 (52 %) пациентов имели избыточную массу тела и 6 (28,5 %) – абдоминальное ожирение I и II степени. Более чем у половины больных выявлялся остеоартроз. Уровень МК в сыворотке крови колебался от 383 до 564, средний уровень составил  $469,18 \pm 58,27$  ммоль/л. На момент исследования пациенты не принимали другие НПВП, аллопуринол регулярно получали только половина пациентов.

## Клиническая характеристика больных подагрой до начала лечения

Показатели	Значение
Число пациентов	21
Пол: мужчины/женщины, n(%)	15/6 (71,4 %/28,6 %)
Возраст, годы, M±SD	57,2±11,07
Длительность заболевания, годы, Me [Q1;Q3]	4,2 [1;6,5]
Число атак (в год), M±SD	2,23±0,75
Прием аллопуринола, n(%)	10 (50 %)
Число припухших суставов, Me [Q1;Q3]	3 [1; 4]
Сывороточный уровень МК, ммоль/л, M±SD	469,18±58,27
Нормоурикемия (<360 ммоль/л), n(%)	8 (38 %)
Подкожные тофусы, n(%)	5 (24 %)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±SD	29,25±4,64
Избыточная масса тела, n(%)	11 (52 %)
Ожирение, n(%)	6 (28,5 %)
Артериальная гипертензия, n(%)	14 (67 %)
Остеоартроз, n(%)	12 (57 %)
Сахарный диабет 2-го типа, n(%)	2 (10 %)
Нефролитиаз, n(%)	9 (43 %)
Гиперхолестеринемия, n(%)	14 (67 %)
Употребление алкоголя, n(%)	4 (19 %)

Из таблицы 1 следует, что у больных подагрой по данным УЗИ почек часто диагностировали нефролитиаз по типу микролитов – в 43 % случаев. Представляет интерес также мнение опрошенных пациентов об информированности по поводу соблюдения гипоурикемической диеты – 80 % пациентов не соблюдали рекомендации по указанной диете.

Выраженность боли по ВАШ в покое составила 42,0±16,4 мм, при движении 78,9±14,2 мм. Число припухших суставов на момент первичного осмотра суставов составило 3 [1;3], индекс припухлости – 3,5±1,5 баллов, индекс гиперемии 1,7±0,8 и суставной индекс 3,0±1,5 баллов, ОСП с использованием шкалы ВАШ до начала терапии составила 82,9±16,2 мм.

Динамика выраженности боли по ВАШ в покое и при движении, числа припухших суставов, индекса припухлости, гиперемии и суставного индекса, а также общего

самочувствия по ВАШ представлена в таблице 2.

Таблица 2

Динамика суставных индексов на фоне лечения кетоналом (M±SD; p<0,001)

Показатель	Исходные показатели (n=21)	Через 5 дней	Через 10 дней (n=21)
ВАШ в покое, мм	42,0±16,4	16,6±18,4**	5,2±9,5**
ВАШ при движении, мм	78,9±14,2	36,9±15,2**	17,6±10,0**
ВАШ ОСП, мм	82,9±16,2	45,5±10,2**	18,4±10,0**
Суставной индекс, баллы	3,0±1,5	1,7±1,7*	0,8±1,8**
Индекс припухлости, баллы	3,5±1,5	1,8±1,4**	0,48±1,0****

Примечание: (M±SD; \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 по критерию Вилкоксона).

Из таблицы следует, что на фоне терапии к 5 дню отмечалось статистически значимое улучшение всех клинических показателей, используемых для оценки суставного синдрома, у больных подагрой и эта тенденция нарастала к окончанию курса лечения. Так, приступ подагрического артрита был купирован к 5 дню терапии кетоналом у 7 (33 %) больных, к 7 дню еще у 2 пациентов (10 %), к 10 дню – у 9 (43 %). У 2 (10 %) пациентов отмечалось ухудшение состояние, которое проявилось вовлечением в воспалительный процесс новых суставов. Следует отметить, что 6 (28,5 %) пациентов указали на четкий обезболивающий эффект препарата уже в 1-е сутки лечения, 10 (50 %) – на 2-е сутки и 2 (10 %) – на 3-и сутки лечения.

Через 10 дней по окончании курса инъекций кетонала воспалительный процесс в суставах купировался у 18 (86 %) больных, потребность в НПВП оставалась у 3 (14 %) пациентов, причем 2 (10 %) продолжали принимать высокие дозы НПВП в связи с ухудшением суставного синдрома. Боль по ВАШ в покое и при ходьбе уменьшилась с 78±14,2 до 17,6±10,0 мм, нормализовался сывороточный уровень С-реактивного белка. Достоверно улучшилось качество жизни пациентов – по ВАШ ОСП улучшилось с 82,9±16,2 мм до 18,4±10,0 мм.

Переносимость препарата оценена как хорошая или отличная у всех пациентов. На фоне терапии кетоналом не отмечалось повышение биохимических параметров и АД, что не потребовало коррекции доз гипотензивных препаратов.

### Обсуждение

Известно, что при остром подагрическом артрите в суставе происходит быстрое в течение нескольких часов, нарастание воспалительных реакций, с массивной выработкой

ФНО- $\alpha$  и других провоспалительных цитокинов. Применения НПВП при остром подагрическом артрите патогенетически обосновано экспертами и нашло отражение в современных рекомендациях по лечению подагры [1,2]. Однако назначение препарата из группы НПВП до сих пор носит эмпирический, случайный характер, во многом основанный на опыте врача [1,3]. В работах отечественных ревматологов показана хорошая эффективность ряда НПВП при атаке подагрического артрита. Так, в ряде исследований продемонстрирована эффективность немесулида перед диклофенаком в отношении скорости и эффективности купирования как острого, так и хронического подагрического артрита [7,8]. В связи с этим представляет несомненный интерес применение других быстродействующих НПВП у больных с обострением подагры, в частности, применение кетопрофена (кетонала) для лечения атаки артрита.

В нашем исследовании кетонал демонстрирует высокую клиническую эффективность при использовании внутримышечно в дозе 2 мл (50 мг/мл) в течение 10 дней при остром подагрическом артрите, что обусловлено тем, что максимальная концентрация кетонала достигается через 1–2 часа. Как известно, все НПВП вызывают анальгетический эффект, однако эффект кетонала превосходит таковой при использовании диклофенака [8]. Кроме того, кетопрофен не оказывает существенного влияния на синтез протеогликанов хондроцитами в исследованиях *in vitro* и *in vivo* [8], т.е. не воздействует негативным образом на суставной хрящ.

Кетопрофен (кетонал) применяется врачами различных специальностей для купирования острого болевого синдрома – в хирургии, гинекологии, травматологии, онкологии. Так, по данным Чичасовой и соавт. [8], кетонал длительно применялся у больных с выраженной активностью ревматоидного артрита, а также у больных с остеоартрозом, причем доля больных, у которых препарат вызывал уменьшение выраженности суставного синдрома за счет снижения выраженности боли и припухлости при использовании таблетированной формы, составила 79 %, внутримышечных инъекций – 89 %.

Важнейшим фактором, также определяющим выбор НПВП, является безопасность. Кетонал является производным пропионовой кислоты и относится к наиболее безопасной группе НПВП, в которую также входят давно известные препарат ибупрофен и флурбипрофен. Так, по данным мета-анализа N. Vhala с соавт. при использовании различных НПВП риск возникновения серьезных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, таких как язвенная болезнь, перфорация, кровотечение может варьировать более чем в 10 раз [9]. С учетом часто встречающейся сопутствующей патологии у больных подагрой необходимо также учитывать риски поражения печени и кардиоваскулярные риски.

По данным исследования отмечалось, что частой коморбидной патологией у больных подагрой были артериальная гипертензия (67 %), избыточная масса тела (52 %), ожирение (28,5 %), сахарный диабет 2-го типа (10 %), остеоартроз (57 %). Высокая частота сопутствующих обменных нарушений, артериальной гипертензии с поражением органов-мишеней должна обязательно учитываться при назначении курсовой терапии НПВП.

В нашем исследовании отмечалась хорошая переносимость кетонала у всех больных. Назначение препарата не привело к повышению биохимических параметров крови, таких как уровень трансаминаз, билирубина, креатинина, показателей липидного профиля, а также уровня артериального давления. Не отмечалось развитие осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Терапия с применением кетонала внутримышечно в дозе 2 мл (50 мг/мл) в течение 10 дней при остром подагрическом артрите показала высокую клиническую эффективность и безопасность. Так, большинство пациентов отмечали уменьшение боли в суставах уже на 1–3 сутки терапии, а через 10 дней от начала лечения артрит был купирован у большинства больных.

### **Выводы**

1. У больных подагрой при терапии острого подагрического артрита применение кетопрофена (кетонала) при внутримышечном введении показало достаточную эффективность по данным положительной статистически значимой динамики параметров выраженности болевого синдрома и воспаления.

2. При использовании кетонала по окончании 10-дневного курса терапии отмечалось купирование признаков атаки подагрического артрита в пораженных суставах у большинства больных (86 %).

3. По данным исследования отмечалось частое сочетание подагры с коморбидной патологией. Несмотря на наличие различной сопутствующей патологии у больных подагрой отмечалась хорошая переносимость препарата. Следует отметить, что внутримышечное введение препарата позволяет оптимизировать лечение у данной категории пациентов в амбулаторных условиях.

### **Список литературы**

1. Елисеев М.С. Новые рекомендации по диагностике и лечению подагры / М.С. Елисеев // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 2. – С.141-146.
2. Sivera F., Anders M., Carmona L. et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 2. № 73. P.



328-35.

3. Каратеев А.Е. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с применением нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ / А.Е. Каратеев, Т.В. Попкова, Д.С. Новикова // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 6. – С. 600-606.
4. Ревматология. Российские клинические рекомендации / Под ред. академика РАН Е.Л. Насонова. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2017. – 456 с.
5. Neogi T., Jansen T., Dalbeth N. et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann. Rheum. Dis.* 2015. Vol. 74 (10). P. 1789-1798.
6. Кудаева Ф.М. Эффективность и безопасность применения кокстрала при остром подагрическом артрите / Ф.М. Кудаева, И.А. Якунина, В.Г. Барскова, В.А. Насонова // Современная ревматология. – 2007. – № 1. – С. 55-58.
7. Елисеев М.С. Нимесулид в лечении острой боли / М.С. Елисеев // Медицинский совет. – 2016. – №17. – С. 110-112.
8. Чичасова Н.В. Применение кетопрофена (кетонал) в медицинской практике / Н.В. Чичасова, Е.Л. Насонов, Г.Р. Имамединова // Фарматека. – 2003. – № 5. – С.16-21.
9. Bhala N., Emberson J., Merhi A. et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of NSAIDs: meta-analysis of individual participant data from randomized trials // *Lancet.* 2013. Vol. 382. №. 9894. P. 769-779.