



Медикаментозное купирование острого приступа подагры

И.Б. Беляева, М.С. Петрова, В.И. Мазуров

Адрес для переписки: Ирина Борисовна Беляева, belib@mail.ru

В статье рассмотрены механизмы развития подагры, критерии ее диагностики и способы лечения. Для локальной терапии острого подагрического артрита часто используют периартикулярное или внутрисуставное (при обязательном исключении септического артрита) введение глюкокортикостероидов, в частности Дипроспана. Применение Дипроспана имеет большие преимущества перед другими глюкокортикоидами из-за надежного, быстрого и длительного действия, хорошей переносимости, а также более низкой стоимости лечения.

Ключевые слова: подагра, диагностика, лечение, внутрисуставные инъекции пролонгированных глюкокортикостероидов, Дипроспан

Подагра – заболевание, связанное с нарушением пуринового обмена, характеризующееся повышением содержания мочевой кислоты в крови (гиперурикемией) и отложением уратов в суставных и/или околосуставных тканях, почках и других органах [1–3]. Подагрой страдают около 0,1% населения. Это преимущественно лица среднего или старшего возраста (80–90%) с предшествующей в течение 20–30 лет бессимптомной гиперурикемией. Установлено, что мужчины болеют подагрой в 20 раз чаще. Европейская лига по борьбе с ревматизмом (European League Against Rheumatism – EULAR) рекомендует считать гиперурикемией уровень мочевой кислоты (МК) выше 360 мкмоль/л (6 мг/дл). Причинами гиперурикемии

могут быть ожирение, артериальная гипертензия, прием лекарственных препаратов (диуретиков, малых доз ацетилсалициловой кислоты, аминофиллина, диазепама, дифенгидрамина, допамина, препаратов, содержащих кофеин, витаминов B₁₂ и С, свинца), генетические дефекты, употребление алкоголя.

Накопление МК в крови может быть обусловлено либо ее высокой продукцией (повышен синтез эндогенных пуринов), либо низкой экскрецией, либо сочетанием этих механизмов. Первичная гиперпродукция связана с дефектами ферментативной системы синтеза МК (недостаточность гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы и повышение активности рибозофосфатпирозофосфокиназы). Вторичная гиперпродукция – с повышенным рас-

падом клеток при гемобластозах, парапротеинемиях, хроническом гемолизе, проведении химиотерапии. Гиперурикемия часто сопутствует псориазу [4].

В результате кристаллизации МК формируются микротофусы (скопления кристаллов) в синовиальной оболочке и хряще. Из-за травмы, повышения температуры в суставе или изменения концентрации МК в крови или синовиальной жидкости микротофусы разрушаются и кристаллы попадают в суставную полость. Синовиальные клетки продуцируют цитокины (интерлейкины 1, 6, 8 и фактор некроза опухоли альфа), выполняющие роль хемотрактантов для нейтрофилов. Иммуноглобулины и компоненты комплемента опсонизируют ураты, стимулируя фагоцитарную активность нейтрофилов.

Снижение экскреции МК может быть индуцировано кристаллизацией уратов в почках на фоне повышения их выделения (больше 800 мг/сут) при первичной гиперпродукции МК. В результате развивается уратный тубулоинтерстициальный нефрит [5].

Клиническая картина подагры – наличие тофусов, поражение суставов и почек (интерстициального нефрита и нефролитиаза). Известно, что подагра оказывает существенное влияние на развитие атеросклеротического процесса и, следовательно, сер-



Таблица 1. Характеристика ГКС, применяемых для локальной инъекционной терапии острого подагрического артрита

Препарат	Максимальная разовая доза	Характеристика
Бетаметазона дипропионат и фосфат	1 мл (5 мг дипропионата и 2 мг фосфата) во флаконе или шприце	Действие быстрое и длительное. Периартикулярное введение не сопровождается местными дегенеративными осложнениями. Не вызывает микрокристаллических реакций
Триамцинолона ацетонид	40 мг (одна ампула)	При периартикулярном введении возможны атрофические изменения тканей – вплоть до разрыва сухожилий. При введении в сустав нередки системные реакции (артериальная гипертензия, дисменорея)
Метилпреднизолона ацетат	40 мг (одна ампула)	Препарат средней длительности действия. Не вызывает системных эффектов и дегенеративных изменений тканей. Из-за большой разовой дозы возможны микрокристаллические реакции при периартикулярном введении
Гидрокортизона ацетат	125 мг (один флакон)	Препарат короткого действия. Не вызывает системных эффектов и атрофии тканей. При периартикулярном введении нередки микрокристаллические реакции. В состав препарата входит лидокаин (0,5%-ный раствор)

дечно-сосудистых заболеваний, что определяет прогноз данного заболевания [6, 7].

Дебютом подагры считают первый приступ острого подагрического артрита, хотя нередко до его развития длительное время может наблюдаться гиперурикемия, способствующая развитию нефролитиаза [8, 9].

Острый подагрический артрит провоцируется травмой, физической нагрузкой, посещением сауны, эмоциональным стрессом, изменением диеты (как перекармливанием, так и голоданием), употреблением алкогольных напитков, инфекцией, хирургическими вмешательствами, применением лекарств (наиболее часто тиазидных диуретиков, химиотерапевтических противоопухолевых средств). В дебюте заболевания нередко наблюдается поражение одного сустава нижних конечностей, причем у 50% больных поражен первый плюснефаланговый сустав (ПФС).

Подагрические атаки чаще возникают ночью и протекают с быстрым нарастанием эритемы и температуры в области сустава, отека и боли. Воспаление может перейти на мягкие ткани, формируя клиническую картину воспаления подкожной клетчатки или флебита. Отмечается повышение температуры тела до фебрильных цифр. Обычная продолжительность приступа – от нескольких

дней до нескольких недель. При этом сустав не деформируется.

В клиническом анализе крови во время острых приступов подагры у больных определяют лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево и увеличение СОЭ. В сыворотке крови – повышенное содержание МК (у мужчин более 7 мг% (0,42 ммоль/л), у женщин более 6 мг% (0,36 ммоль/л)).

Исследование экскреции МК должно проводиться после трехдневной диеты, исключающей пурины (мясо, бульоны, рыбу, птицу, бобовые, чай, кофе, какао, алкоголь, пиво). Определяют объем суточной мочи, pH, концентрацию МК и креатинина в моче и сыворотке крови. В норме за сутки экскретируется 300–600 мг (1,8–3,6 ммоль/л) МК. При анализе синовиальной жидкости, полученной из пораженного сустава, обнаруживают повышенное содержание лейкоцитов (до 10–60 × 10⁹/л) с преобладанием нейтрофилов. Диагностическое значение имеет наличие игольчатых кристаллов уратов, расположенных внутриклеточно и двоякопреломляющих свет при исследовании с помощью поляризационного микроскопа.

При рентгенологическом исследовании суставов стоп в случае хронического подагрического артрита наблюдаются краевые костные или кистовидные об-

разования правильной формы с четкими, иногда склерозированными контурами (симптом пробойника). С течением времени выраженная деструкция отмечается не только на субхондральном участке кости, но и в эпифизе и даже в диафизе, развивается внутрисуставной остеолит. Обычно данные изменения наиболее выражены в суставах стоп (в первую очередь в суставах большого пальца) [10].

В настоящее время наиболее широко используются критерии подагрического артрита, предложенные S. Wallace и соавт. и одобренные Всемирной организацией здравоохранения (2000) [11]:

А. Наличие характерных монокристаллических уратных кристаллов в синовиальной жидкости.

В. Подтвержденный тофус (химический анализ или поляризационная микроскопия).

С. Наличие 6 из 12 клинических, лабораторных и рентгенологических признаков:

- 1) максимальное воспаление сустава в первый день;
- 2) наличие более чем одной атаки артрита;
- 3) моноартрит;
- 4) покраснение суставов;
- 5) боль и воспаление первого ПФС;
- 6) асимметричное воспаление ПФС;
- 7) одностороннее поражение тарзальных суставов;

ревматология



Таблица 2. Дозирование и порядок введения ГКС в суставы

Размер и количество суставов	Доза препарата, мл	Частота введения	Повторное введение в другие суставы
Крупные (коленные), один	1,0	Не чаще одного раза в 3 месяца	Через 7 дней
Средние (локтевые, плечевые), два	0,5		
Мелкие (межфаланговые, пястно-фаланговые), четыре-пять	0,1–0,2	Не чаще одного раза в 1,5–2 месяца	

- 8) подозрение на тофусы;
- 9) гиперурикемия;
- 10) асимметричное воспаление суставов;
- 11) субкортикальные кисты без эрозий при рентгенологическом исследовании;
- 12) отсутствие микроорганизмов в культуре синовиальной жидкости.

Необходимо отметить, что у 95,5% больных подагрой пять и более признаков отмечаются уже на ранней стадии заболевания.

Лечение подагры предусматривает комплекс немедикаментозных и медикаментозных методов, направленных на снижение уровня МК в крови и профилактику поражения различных органов и систем. При подагрическом артрите назначается лечебное питание (стол № 6): исключаются продукты, содержащие большое количество пуринов, ограничивается потребление натрия, жиров, добавляются щелочные минеральные воды и цитрусовые (для повышения выведения из организма уратов). Общее количество свободной жидкости увеличивается до 2,5 л, если нет противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой системы.

При отсутствии противопоказаний средствами выбора являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в полных терапевтических дозах: индометацин (25–50 мг четыре раза в день), напроксен (500 мг два раза в день), диклофенак (25–50 мг четыре раза в день), нимесулид (100 мг два раза в день), этиориксиб (Аркоксиа) (120 мг в день). При неэффективности НПВП или наличии противопоказаний (например, лечение варфарином) применяют колхицин (0,5–0,6 мг внутрь каждый час до купирова-

ния острого артрита). Этот препарат не следует назначать пациентам с тяжелым поражением почек, при заболеваниях ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, поскольку увеличивается риск тяжелых побочных эффектов. Абсолютным противопоказанием для назначения колхицина является сочетание почечной и печеночной недостаточности, выраженное снижение скорости клубочковой фильтрации и внепеченочная билиарная обструкция.

В случае невозможности применения НПВП или колхицина назначают глюкокортикостероиды (ГКС) в следующих вариантах: преднизолон в дозе 40–60 мг в первые сутки (таблетированная форма) с последующим снижением дозы по 5 мг через день; триамцинолон – 60 мг в/м, при необходимости введение можно повторить через 24 часа; метилпреднизолон – 50–150 мг в/в капельно, в тяжелых случаях применяют малую пульс-терапию: однократно 250–500 мг, при необходимости введение можно повторить через 24 часа.

Необходимо отметить, что применение ГКС (в/в или в/м) при подагре может вызвать синдром рикошета и побочные эффекты, что требует пребывания больного в стационаре. Именно поэтому считается оправданным одновременный прием небольших доз колхицина (1–2 мг/сут) [9].

Для локальной инъекционной терапии острого подагрического артрита используют периартикулярное или внутрисуставное (при обязательном исключении септического артрита) введение ГКС.

Характеристика ГКС, применяемых для локальной инъекционной терапии острого подагрического артрита, представлена

в табл. 1. Гидрокортизона ацетат (ГКС короткого действия) выпускается в виде микрокристаллической суспензии во флаконах по 5 мл, содержащих 125 мг препарата. По выраженности и длительности действия значительно уступает пролонгированным ГКС, в связи с чем в последние годы его применяют все реже – в основном для инфильтрации периартикулярных тканей или при слабо выраженных признаках синовита.

Кеналог 40 – водная кристаллическая суспензия синтетического фторированного ГКС (триамцинолона ацетонида). Выпускается в ампулах по 1 и 5 мл в концентрации 40 мг/мл. Противовоспалительное действие наступает через один – три дня после внутрисуставной инъекции и продлится в среднем до одного месяца. Следует отметить, что препарат чаще других ГКС вызывает атрофию кожи и подкожной жировой клетчатки, некроз сухожилий, связок, мышц.

Дипроспан® является пролонгированной лекарственной формой бетаметазона – фторированного производного метилпреднизолона. Выпускается в ампулах по 1 мл, в которых содержится 2 мг бетаметазона динатрия фосфата и 5 мг бетаметазона дипропионата. Первая составляющая (хорошо растворимый, быстро всасывающийся эфир) обеспечивает быстрое наступление эффекта, а вторая (слабо растворимая, медленно абсорбирующаяся депо-фракция) – пролонгированное действие. Благодаря такой комбинации действие Дипроспана начинается уже через 2–4 часа после внутрисуставной инъекции и сохраняется до трех недель.

ТОЛЬКО Дипроспан®

БЕТАМЕТАЗОН



Быстрое и длительное подавление воспаления

Регистрационный номер: П № 013528/01-040708.

Показания к применению. Лечение у взрослых состояний и заболеваний, при которых ГКС-терапия позволяет добиться необходимого клинического эффекта (необходимо учитывать, что при некоторых заболеваниях ГКС-терапия является дополнительной и не заменяет стандартную терапию). Заболевания костно-мышечной системы и мягких тканей, в т.ч. ревматоидный артрит, остеоартроз, бурситы, анкилозирующий спондилит, эпикондилит, радикулит, кокцидиния, люмбаго, кривошея, ганглиозная киста, экзостоз, фасцит, заболевания стоп. Аллергические заболевания, в т.ч. бронхитальная астма, сенная лихорадка (поллиноз), аллергический бронхит, сезонный или круглогодичный ринит, лекарственная аллергия, сыпчатая сыпь, реакция на укусы насекомых. Дерматологические заболевания, в т.ч. атопический дерматит, монетовидная эритема, нейродермиты, контактный дерматит, выраженный фотодерматит, крапивница, красный плоский лишай, интулиновая липодистрофия, гнездная алопеция, дискоидная красная волчанка, псориаз, келоидные рубцы, обыкновенная пузырчатка, герпетический дерматит, кистозные угри, системные заболевания соединительной ткани, включая системную красную волчанку, склеродермию, дерматомиозит, узелковый периартериит, гемобластозы (паллиативная терапия лейкоза и лимфом у взрослых, острый лейкоз у детей). Первичная или вторичная недостаточность коры надпочечников (при обязательном одновременном применении минералокортикоидов). Другие заболевания и патологические состояния, требующие системной ГКС-терапии (аденогенитальный синдром, язвенный колит, регионарный илеит, синдром мальабсорбции, поражение слезистой глаза при необходимости введения препарата в конъюнктивальный мешок, патологические изменения крови при необходимости применения ГКС, нефрит, нефролитический синдром). **Способ применения и дозы.** Внутримышечные, внутривенственные, внутрисуставные, интравенаральные и внутримышечные и внутрисуставные и внутримышечные инъекции. Режим дозирования и способ введения устанавливает индивидуально, в зависимости от показаний, тяжести заболевания и реакции пациента. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бетаметазону или другим компонентам препарата, или другим ГКС; системные миозы; внутривенное или подкожное введение при внутрисуставном введении; нестабильный суختв, инфаркционный артрит; введение в инфицированные поверхности и в межпозвоночное пространство. **Особые действия.** Частота развития и выраженность побочных эффектов, как и при применении других ГКС, зависят от величины используемой дозы и длительности применения препарата. Эти явления обычно обратимы и могут быть устранены или уменьшены при снижении дозы. Литературами, повышению выделения кальция, гипокальциемический алкалоз, задержка жидкости в тканях; хроническая сердечная недостаточность, повышение артериального давления; мышечная слабость, стероидная миопатия, потеря мышечной массы, усиление мастических симптомов при тяжелой тиреодпаратитической миастении, остеопороз, компрессионный перелом позвоночника, асептический некроз головки бедренной или плечевой кости; патологические переломы трубчатых костей, разрывы сухожилий, нестабильность суставов (при повторных внутрисуставных введениях), эрозивно-язвенные поражения ЖКТ с возможной последующей перфорацией и кровотечением, панкреатит, метеоризм, икота, нарушение заживления ран, атрофия и истончение кожи, петехии, экхимозы, повышенная потливость, дерматит, стероидные угри, стрии, склонность к развитию гиподермии и кандидоза, снижение реакции при проведении кожных тестов; судороги, повышение внутричерепного давления с отеком диска зрительного нерва, головная боль, эйфория, изменение настроения, депрессия, повышенная раздражительность, бессонница; нарушение менструального цикла, вторичная надпочечниковая недостаточность, синдром Иценко-Кушинга, снижение углеводной толерантности, стероидный сахарный диабет или манифестация латентного сахарного диабета, повышение потребности в инсулине или пероральных сахароснижающих препаратах, нарушение внутривидового развития задоржжа роста и полового развития у детей; задняя субкапсулярная катаракта, повышение внутриглазного давления, глаукома, экзофтальм, в отдельных случаях – слепота (при введении препарата в области лица и головы); отрубчатые азотный белок (в т.ч. катаракта), липоматоз (в т.ч. медиастинальный и эпидуральный липоматоз, которые могут вызывать неврологические осложнения), повышение массы тела; анафилактические реакции, шок, ангионевротический отек, снижение артериального давления, редко – гипертония или гипотензия; пороканжа и кожная атрофия, асептические абсцессы, прилив крови к лицу после инъекции (или внутрисуставного введения), нейротгенная артропатия. **Форма выпуска:** суспензия для инъекции по 1 мл в ампулах. **Условия хранения.** В недоступном для детей и защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Полную информацию о препарате Дипроспан см. в Инструкции по Применению.

Реклама



Авторские права © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Нью-Джерси, США. Все права защищены.

За дополнительной информацией обращаться
в ООО «МСД Фармасьютикалс»:
Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1
Тел.: +7 (495) 916-7100, факс: +7 (495) 916-7094

SP-PR-DIP 05-03-2010



Еще одно достоинство препарата заключается в том, что кристаллы суспензии микронизированы. Так, концентрация кристаллов в 1 мл Дипроспана равна 6,4 мг/мл, в то время как в 1 мл Кеналога – 40 мг/мл. Кроме того, средний размер кристаллов Дипроспана составляет от 2 до 6 мкм, тогда как величина кристаллов Кеналога 40 – около 12 мкм. Как следствие, внесуставные инъекции практически безболезненны и не сопровождаются осложнениями. Это позволяет применять Дипроспан без анестетика.

Собственный опыт применения Дипроспана и Кеналога 40 у больных с подагрическим артритом показал более высокую эффективность первого. Использование Дипроспана позволило сократить дозу применяемых НПВП и тем самым

уменьшить риск развития НПВП-гастропатии [9].

Следовательно, местное применение Дипроспана имеет большие преимущества перед другими ГКС.

Согласно рекомендациям EULAR по диагностике и лечению подагры наиболее безопасны и эффективны именно внутрисуставные инъекции пролонгированных ГКС. Дозирование и кратность их введения в крупные, средние и мелкие суставы представлены в табл. 2.

Перспективным методом купирования острого приступа подагры считается применение средств биологической терапии. Изучение действия анакинры и канакинумаба, рекомбинантных растворимых антагонистов интерлейкина 1 человека,

позволило предположить, что блокирование интерлейкина 1 может иметь клиническое значение при указанной патологии [9, 10]. В частности, при подкожном введении препарата по 300 мг в сутки (инъекции повторяли три раза) отмечалось быстрое купирование подагрической атаки. Негативных явлений при этом не наблюдалось. Следовательно, в случае неэффективности традиционно используемых препаратов (НПВП, колхицина, ГКС) представляется возможным применение биологических препаратов.

Таким образом, раннее распознавание подагрического артрита и правильная медикаментозная тактика помогут сохранить трудоспособность пациентов на долгие годы и улучшить прогноз заболевания. ☀

Литература

1. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Насонов Е.Л. и др. Синдром инсулинорезистентности у больных подагрой и его влияние на формирование клинических особенностей болезни // *Терапевтический архив*. 2004. № 5. С. 51–56.
2. Барскова В.Г., Насонова В.А. Дифференциальная диагностика подагрического артрита и методы его купирования // *Российский медицинский журнал*. 2004. № 8. С. 351–399.
3. Барскова В.Г., Насонова В.А., Якунина И.А. и др. О тяжести течения женской подагры // *Терапевтический архив*. 2005. № 5. С. 58–62.
4. Бадюкин В.В. Диагностика и лечение подагрического артрита // *Лечащий врач*. 2004. № 7. С. 16–20.
5. Кудяева Ф.М., Барскова В.Г., Гордеев А.В. Современные представления о факторах, обуславливающих поражение почек при подагре // *Терапевтический архив*. 2005. № 5. С. 90–94.
6. Лапкина Н.А., Баранов А.А., Барскова В.Г. и др. Маркеры активации эндотелия сосудов при подагре // *Терапевтический архив*. 2005. № 5. С. 62–65.
7. Логинова Т., Поскребышева А., Хоменков В. Порочный круг – гиперурикемия, подагра и сердечно-сосудистые заболевания // *Врач*. 2004. № 4. С. 10–11.
8. Клиническая ревматология. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова. СПб.: Фолиант, 2001.
9. Мазуров В.И., Петрова М.С., Беляева И.Б. Подагра. СПб.: Феникс, 2009.
10. Петрова М.С. Метаболические нарушения при подагре и пути их коррекции // *Эфферентная терапия*. 2007. № 1. С. 47–49.
11. Wallace K.L., Reidel A.A., Joseph-Ridge N., Wortmann R. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population // *J. Rheumatol*. 2004. Vol. 31. № 8. P. 1582–1587.

Medical Treatment of Acute Gout Attack

I.B. Belyayeva, M.S. Petrova, V.I. Mazurov

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Contact person: Irina Borisovna Belyayeva, belib@mail.ru

The article discusses the pathogenesis, diagnosis criteria and treatment of gout. After septic arthritis is excluded, intra-articular or peri-articular glucocorticosteroids (e.g. betamethasone, Diprospan) may be recommended for local therapy of acute gouty arthritis. As compared to other corticosteroids, use of Diprospan is associated with several advantages including reliable, fast and sustained action, good tolerability and relatively low treatment cost.

Key words: gout, diagnosis, treatment, intra-articular injection of prolonged glucocorticosteroids, Diprospan