

Подавление острого костномозгового отека (остеита) в крестцово-подвздошных суставах при длительном использовании нестероидных противовоспалительных препаратов у больных аксиальным спондилоартритом

Эрдес Ш.Ф., Старкова А.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) вызывает опасения как у врачей, так и у пациентов. Однако при аксиальном спондилоартрите (аксСпА) НПВП используются не только в качестве симптоматической терапии, но и для сдерживания прогрессирования заболевания. Поэтому при активном аксСпА НПВП рекомендуется назначать на значительно более длительный срок, чем указано в инструкции по применению препарата.

В статье представлены два клинических наблюдения длительного использования эторикоксиба при активном аксСпА. В обоих случаях отмечены клиническая эффективность и исчезновение активного остеита в крестцово-подвздошных суставах, хорошая переносимость лечения.

Ключевые слова: аксиальный спондилоартрит; активный сакроилиит; остеит; нестероидные противовоспалительные препараты; эторикоксиб.

Контакты: Шандор Федорович Эрдес; 123456_57@mail.ru

Для ссылки: Эрдес ШФ, Старкова АС. Подавление острого костномозгового отека (остеита) в крестцово-подвздошных суставах при длительном использовании нестероидных противовоспалительных препаратов у больных аксиальным спондилоартритом. Современная ревматология. 2023;17(2):82–85. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-82-85

Suppression of acute bone marrow edema (osteitis) in the sacroiliac joints with long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with axial spondyloarthritis

Erdes Sh.F., Starkova A.S.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is a concern for both doctors and patients. However, in axial spondyloarthritis (axSpA), NSAIDs are used not only as a symptomatic therapy, but also to prevent the progression of the disease. Therefore, in active axSpA, NSAIDs are recommended to be administered for a much longer period of time than it is indicated in the instructions for use of the drug.

The article presents two clinical cases of long-term use of etoricoxib in active axSpA. In both cases, clinical efficacy and resolution of active osteitis in the sacroiliac joints, good tolerability of treatment were noted.

Keywords: axial spondyloarthritis; active sacroiliitis; osteitis; non-steroidal anti-inflammatory drugs; etoricoxib.

Contact: Shandor Fedorovich Erdes; 123456_57@mail.ru

For reference: Erdes ShF, Starkova AS. Suppression of acute bone marrow edema (osteitis) in the sacroiliac joints with long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with axial spondyloarthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(2):82–85. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-2-82-85

Большинством пациентов, а нередко и врачами, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) воспринимаются как симптоматические средства, что связано с их выраженным противоболевым и жаропонижающим эффектом. При этом возможность длительного применения данной группы препаратов вызывает опасения и у врачей, и у пациентов. Однако при ряде заболеваний НПВП рассматриваются как одно из звеньев патогенетической терапии. К таким заболеваниям относится в первую очередь аксиальный

спондилоартрит (аксСпА), который преимущественно поражает позвоночник и крестцово-подвздошные суставы (КПС) [1]. Основным и наиболее известным представителем аксСпА является анкилозирующий спондилит (АС). НПВП, помимо уменьшения боли и воспаления, тормозят прогрессирование аксСпА. В связи с этим лечение должно проводиться длительно, на порядок дольше, чем это описано в инструкциях по применению данных лекарственных средств, что особо подчеркивается как в отечественных, так и в зарубежных

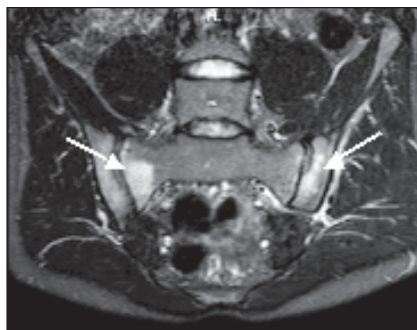


Рис. 1. Больной К., 26 лет. МРТ КПС в режиме T2 STIR (декабрь 2021 г.). Видны очаги активного костномозгового воспаления в области обоих КПС (гиперинтенсивные сигналы) в режиме жироподавления (белые стрелки)

Fig. 1. Patient K., 26 years old. MRI of the sacroiliac joints (SIJs) in T2 STIR mode (December 2021). Foci of active bone marrow inflammation are visible in the area of both SIJs (hyperintense signals) in fat suppression mode (white arrows)

клинических рекомендациях [2–4]. Конечно, при этом важно уделять внимание проблеме безопасности терапии и риску развития нежелательных явлений (НЯ).

Было показано, что при длительном применении НПВП можно достигнуть не только клинической ремиссии, но и подавить внутрикостное воспаление (остеит) в КПС [5, 6] и замедлить рентгенологическое прогрессирование сакроилиита (СИ).

Приводим два клинических случая, наглядно демонстрирующих эффективность длительного использования НПВП, в том числе в отношении подавления активного воспаления (остеита) КПС.

Клиническое наблюдение 1

Больной К., 26 лет, впервые обратился в ФГБНУ «Национально-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в декабре 2021 г. с жалобами на боль воспалительного ритма в поясничном отделе позвоночника (ПОП), перемежающуюся боль в ягодицах, боль в височно-нижнечелюстном суставе при жевании. Боль в ПОП возникла 2 года назад, ее интенсивность постепенно нарастала, перемежающаяся боль в ягодицах беспокоила последние 6 мес. СОЭ и уровень СРБ на протяжении всего времени оставались в пределах нормы. Выявлен антиген HLA-B27. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) КПС (рис. 1) с двух сторон определялись обширные очаги костномозгового воспаления (остеит). Из семейного анамнеза известно, что отец и брат пациента страдают АС.

При осмотре состояние относительно удовлетворительное, кожные покровы чистые, подвижность всех отделов позвоночника и суставов в пределах возрастной нормы, пальпация суставов безболезненна. BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) — 3,9. Установлен диагноз: АС, ранняя

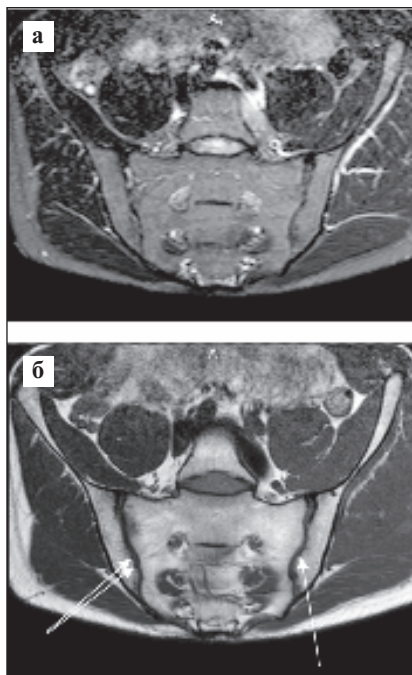


Рис. 2. Тот же больной. МРТ КПС в динамике (май 2022 г.): а — в режиме T2 STIR очаги активного костномозгового воспаления (остеит) в области КПС не определяются; б — в режиме T1 отсутствуют признаки жировой дегенерации, но имеются единичные небольшие эрозии (белые стрелки)

Fig. 2. The same patient. MRI of the SIJs in dynamics (May 2022): а — in the T2 STIR mode, foci of active bone marrow inflammation (osteitis) in the SIJs area are not detected; б — in T1 mode there are no signs of fatty degeneration, but there are single small erosions (white arrows)

стадия, HLA-B27-позитивный, низкой активности. Был назначен эторикоксиб в дозе 90 мг/сут длительно.

При повторном осмотре в мае 2022 г. пациент жалоб не предъявлял. Боль в ПОП прошла через 1 нед после начала приема эторикоксиба и в дальнейшем на фоне его непрерывного применения не возобновлялась. СОЭ и уровень СРБ были в пределах нормы. По данным повторной МРТ КПС признаки острого воспаления в области суставов отсутствовали (рис. 2, а). Проведенная через 1 мес после начала приема препарата фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) не выявила патологических изменений в обследованной области желудочно-кишечного тракта. Уровень печеночных ферментов оставался в пределах нормы.

Следует также отметить, что на фоне терапии за прошедшие полгода в КПС не обнаружено развития очагов жировой дистрофии, хотя появились первые мелкие эрозии суставов (рис. 2, б).

При повторном осмотре было констатируется достижение лекарственной ремиссии (клинико-лабораторной и по данным МРТ).

Клиническое наблюдение 2

Больная Б., 31 года, считает себя больной с 2006 г. (17 лет). Дебют заболевания с воспалительной боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника с иррадиацией в правую ногу до колена. Получала терапию НПВП в режиме по требованию (при усилении боли). В 2019 г. развилось значимое обострение: усилились

боль в спине, скованность, появилась боль в правом плечевом суставе. При обследовании выявлен антиген HLA-B27, на обзорном снимке таза определялся двусторонний СИ I–II стадии по Kellgren, а на МРТ КПС — двусторонний активный СИ. СРБ — 40 мг/л. На основании данных обследования установлен диагноз: АС, HLA-B27-позитивный, ранняя стадия, высокая активность. Назначена терапия сульфасалазином 2 г/сут и НПВП — этодолоком — в постоянном режиме. Терапию получала до весны 2020 г. В июне 2021 г. развился передний увеит левого глаза с гипопионом. В декабре 2021 г. отметила усиление боли в пояснично-крестцовом и грудном отделах позвоночника. В анализах крови 01.12.2021: СРБ — 4,8 мг/л, СОЭ (по Вестергрену) — 34 мм/ч, аспартатаминотрансфераза — 26 Ед/л, аланинаминотрансфераза — 21 Ед/л.

По данным МРТ КПС (март 2021 г.) имелись признаки активного левостороннего СИ (рис. 3, а). Проведена смена НПВП — вместо этодолока назначен эторикоксиб 90 мг/сут, продолжен прием сульфасалазина 2 г/сут.

В марте 2022 г. в связи с обострением госпитализирована в НИИР им. В.А. Насоновой. При поступлении предъявляла жалобы на боль в правом тазобедренном суставе, боль в шейном, грудном отделах позвоночника, утреннюю скованность в позвоночнике в течение 2 ч. При осмотре состояние относительно

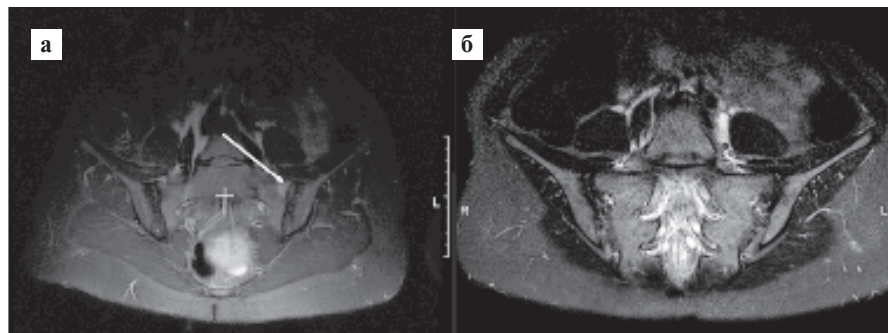


Рис. 3. Больная Б., 31 года. МРТ КПС в режиме T2 STIR (март 2021 г.): а — визуализируются признаки активного левостороннего СИ (белая стрелка); б — через год (март 2022 г.) признаки остейта отсутствуют

Fig. 3. Patient B., 31 years old. MRI of the SIJs in T2 STIR mode (March 2021): a — signs of an active left-sided sacroiliitis are visualized (white arrow); б — a year later (March 2022) there are no signs of osteitis

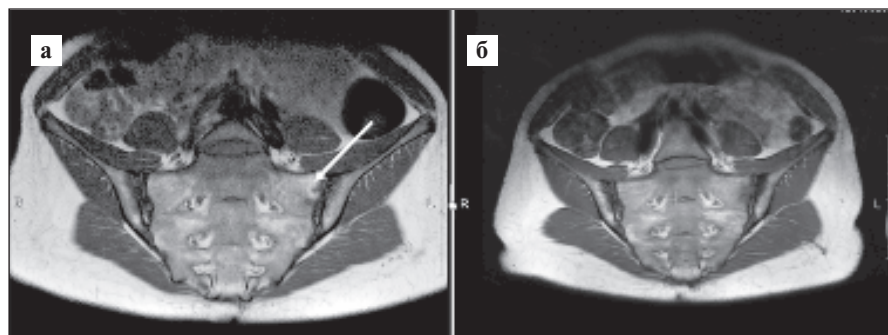


Рис. 4. Та же больная. МРТ КПС в режиме T1 (март 2022 г.): а — видно развитие жировой дегенерации в области левого КПС (белая стрелка) на месте предшествующего активного воспаления; б — отсутствие жировой дегенерации

Fig. 4. The same patient. MRI of the SIJs in T1 mode (March 2022): a — the development of fatty degeneration in the area of the left SIJ (white arrow) is visible at the site of previous active inflammation; б — no fatty degeneration

удовлетворительное. Артриты и энтезита не выявлено. Позвоночные индексы: ротация в шейном отделе позвоночника — 45° с двух сторон, симптом Шобера — 2,0 см, расстояние между медиальными лодыжками — 100 см, экскурсия грудной клетки — 2,5 см. BASDAI — 4,6, ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню CPB) — 1,5. СОЭ — 10 мм/ч, CRP — 0,8 мг/л. По данным ФГДС признаков поражения желудка и двенадцатиперстной кишки нет.

При МРТ КПС определялись признаки хронического СИ без активного воспаления (рис. 3, б, 4, а, б).

Обсуждение. Результаты рандомизированных клинических исследований генно-инженерных биологических препаратов при АС свидетельствуют о том, что в группе плацебо, пациенты которой длительно (от 3 до 6 мес) получали НПВП, редко

развивались серьезные желудочно-кишечные осложнения [7–9]. Важно подчеркнуть, что в этих исследованиях НПВП назначались на сроки, значительно более длительные, чем обозначено в инструкциях по их применению. Хорошо известно, что НПВП при аксСПА применяются не только как симптоматические, болеутоляющие и противовоспалительные средства, но и как «базисные» препараты, которые могут сдерживать прогрессирование заболевания. Кроме того, было показано, что, например, прием напроксена, у трети пациентов с ранним аксСПА приводит к устойчивой частичной клинической ремиссии [10]. У обоих описанных нами больных длительное использование НПВП способствовало исчезновению очагов воспаления в КПС, а у первого пациента — и быстрому достижению ремиссии аксСПА, что отмечено и в других работах [5, 11]. Однако продолжительное лечение НПВП может сопровождаться развитием НЯ. Поэтому такую терапевтическую тактику следует использовать, только если имеется полная уверенность в правильности диагноза, учтены все факторы риска развития желудочно-кишечных, сердечно-сосудистых и других осложнений, проводится регулярный мониторинг состояния пациента, что особенно подчеркивалось в рекомендациях по использованию данной группы препаратов [2, 12].

Заключение. Таким образом, можно сделать ряд выводов:

- при активном аксСПА длительное использование НПВП является одной из обязательных терапевтических опций;
- длительное непрерывное применение НПВП при аксСПА в ряде случаев позволяет подавить активное воспаление в КПС и добиться клинической ремиссии;
- перед назначением НПВП на длительный срок следует оценивать риск развития НЯ, а также тщательно мониторировать состояние больных для их предотвращения и своевременного выявления;
- продолжительный прием эторикоксиба при аксСПА безопасен при учете факторов риска развития желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений и регулярном наблюдении за состоянием пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Ребров АП, Дубинина ТВ и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. Терапевтический архив. 2019;91(5):84-88.
[Erdes ShF, Rebrov AP, Dubinina TV, et al. Spondyloarthritis: modern terminology and definitions. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019;

91(5):84-8. (In Russ.)].
2. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по

изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Научно-практическая ревматология. 2017; 55(5):474-84.
[Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory

- drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of Experts, All-Russian Public Organization «The Association of Rheumatology of Russia». *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2017;55(5):474-84. (In Russ.).
3. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Oct;71(10):1285-99. doi: 10.1002/acr.24025. Epub 2019 Aug 21.
4. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):978-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13.
5. Румянцева ДГ, Дубинина ТВ, Эрдес ШФ. Влияние частоты приема нестероидных противовоспалительных препаратов на рентгенологическое прогрессирование сакроилиита у пациентов с ранним аксиальным спондилоартритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):346-50. [Rumyantseva DG, Dubinina TV, Erdes ShF. Impact of the frequency of using nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the radiographic progression of sacroiliitis in patients with early axial spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(3):346-50. (In Russ.).]
6. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Нам ИФ, Кирсанова НВ. Эторикоксиб в лечении активного сакроилеита у больных аксиальными спондилоартритами, включая анкилозирующий спондилит. Терапевтический архив. 2014;86(12):42-47. [Gaydukova IZ, Rebrov AP, Nam IF, Kirsanova NV. Etoricoxib in the treatment of active sacroiliitis in patients with axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(12):42-47. (In Russ.).]
7. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):582-91. doi: 10.1002/art.20852.
8. Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, et al; ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006 Jul;54(7):2136-46. doi: 10.1002/art.21913.
9. Inman RD, Davis JC Jr, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3402-12. doi: 10.1002/art.23969.
10. Sieper J, Lenaerts J, Wöllenhaupt J, et al. Maintenance of biologic-free remission with naproxen or no treatment in patients with early, active axial spondyloarthritis. Results from a 6-month, randomised, open-label follow-up study, INFAST Part 2. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):108-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203460. Epub 2013 Jun 5.
11. Poddubnyy D, Listing J, Sieper J. Brief Report: Course of Active Inflammatory and Fatty Lesions in Patients With Early Axial Spondyloarthritis Treated With Infliximab Plus Naproxen as Compared to Naproxen Alone: Results From the Infliximab As First Line Therapy in Patients with Early Active Axial Spondyloarthritis Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Aug;68(8):1899-903. doi: 10.1002/art.39690.
12. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56(Прил. 1):1-29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2018;56(Suppl. 1):1-29. (In Russ.).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.07.2022/15.10.2022/21.10.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы «Патогенетические особенности и персонафицированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита» №AAAA-A19-119021190147-6.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of the fundamental scientific topic "Pathogenetic features and personalized therapy of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis" №AAAA-A19-119021190147-6

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Эрдес Ш.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>

Старкова А.С. <https://orcid.org/0000-0002-3173-773X>