

17. Lutt J.R., Deodhar A. Rheumatoid arthritis : strategies in the management of patients showing an inadequate response to TNF α antagonists. *Drugs* 2008; 68(5): 591—606.
18. Бурместер Г.-П., Пецутто А. с участием Ульрихса Т. и Айхера А. Наглядная иммунология. БИНОМ. Лаборатория знаний. М.: 2007; 32—44.
19. Anderson D.R., Grillo-Lopez A.J., Varns C. et al. Targeted anti-cancer therapy using rituximab, a chimeric anti CD-20 antibody (IDEC-C2B8) in the treatment of non-Hodgkin's B-cell lymphoma. *Biochem Soc Trans* 1997; 25: 705—8.
20. Clynes R.A., Towers T.L., Presta L.G. et al. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumour targets. *Nat Med* 2000; 6: 443—6.
21. Reff M.E., Carner K., Chambers K.S. et al. Depletion of B cells in vivo by chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994; 83: 435—45.
22. McLaughlin P., Grillo-Lopez A.J., Link B.K. et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2825—33.
23. Edwards J.C.W., Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 205—11.
24. Leandro M.J., Edwards J.C.W., Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 883—8.
25. De Vita S., Zaja F., Sacco S. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2029—33.
26. Kramm H., Hansen K.E., Gowing E. Successful therapy of rheumatoid arthritis with rituximab. Renewed interest in the role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2004; 10: 28—32.
27. Kneitz C., Wilhelm M., Tony H.P. Improvement of refractory rheumatoid arthritis after depletion of B cells. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 82—6.
28. Cambridge G., Leandro M.J., Edwards J.C. et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2146—54.
29. Panayi G.S. B Cell-Directed Therapy in Rheumatoid Arthritis - Clinical Experience. *J Rheumatol* 2005; 32 (suppl. 73):19—24.
30. Emery P., Fillipowicz-Sosnowska A., Szczepanski L. et al. Primary analysis of a double-blind placebo-controlled dose ranging trial of rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate (DANCER trial). *EULAR* 2005; June 8—11, 2005, Viena, Austria, OP008.
31. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. et al. Genovese M.C. et al., for the REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793—806.
32. Mease P.J., Revicki D.A., Szechinski J. et al. Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: Results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) Trial. *J Rheumatol* 2008; 35: 20—30.
33. Keystone E., Fleischmann R., Emery P. Safety and Efficacy of Additional Courses of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. An Open-Label Extension Analysis. *Arthritis & Rheum* 2007; 56 (No. 12, December): 3896—908.
34. Salliot C., Dougados M., Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra therapies for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2008 Jan 18 [Epub ahead of print].
35. Smolen S.J., Keystone E.C., Emery P. et al. Consensus Statement on the Use of Rituximab in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 143—150.
36. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (suppl. III): 2—22.
37. Temprano K.K., Bandlamudi R., Moore T.L. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 112—21.
38. Assous N., Gossec L., Dieudonné P. et al. Rituximab therapy in rheumatoid arthritis in daily practice. *J Rheumatol* 2008; 35: 31—4.
39. Galarza C., Valencia D., Tobon G.J. et al. Should Rituximab be Considered as the First-Choice Treatment for Severe Autoimmune Rheumatic Diseases? *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34(1): 124—8.

Эффективность локальной терапии гелем Найз у больных ревматоидным артритом

Р.М. Балабанова, Т.П. Федина, М.Е. Запрыгаева, О.В. Степанец

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Одним из главных клинических проявлений ревматоидного артрита (РА) является боль, в основе которой лежит иммуноопосредованное воспаление. В возникновении боли участвуют два механизма: *локальный* (периферический), когда возникает патологический процесс с последующей передачей информации через спинной мозг в таламус и головной мозг, и *центральный*, посредством которого боль осознается и вырабатывается осознанный ответ на болевой сигнал [1].

Воспаление и боль инициируются различными аллогенами, которые возбуждают периферические ноцицепторные рецепторы, в большом количестве представленные в коже, подкожной жировой клетчатке и тканях сустава.

Оптимальной стратегией купирования хронической боли при РА является комплексный подход с использованием патогенетической терапии и симптоматических средств, среди которых ведущее место отводится нестероидным противовоспалительным препара-

там (НПВП), действующим на ноцицепторы в периферическом очаге воспаления [2].

Наиболее важный механизм, определяющий эффективность НПВП, связан с подавлением циклооксигеназы (ЦОГ) — фермента, участвующего в выработке алгических простагландинов, хотя параллелизм между степенью их ингибиции и анальгетическим эффектом не всегда просматривается. Системный прием классических НПВП приводит к развитию осложнений, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Особенно высока частота госпитализации у пожилых пациентов с пептической язвой, принимающих НПВП [3].

Появление НПВП нового поколения, преимущественно подавляющих активность провоспалительного фермента ЦОГ 2, отчасти обезопасило терапию у пациентов с факторами риска развития язвы ЖКТ, страдающих артериальной гипертензией и др. При заболевании костно-мышечной системы боль обусловлена не только синовитом, но и растяжением

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Таблица 1. *Общая характеристика больных РА*

Характеристика больных	Показатель
Пол, м/ж	4/26
Возраст, годы	59±11,7
Стадия РА:	
I	0
II	9
III	13
IV	8
РФ+	16
Выраженность боли по ВАШ, мм	69,17±26,5
Терапия в период исследования:	
НПВП	28
ГК	8
сульфасалазин	7
плаквенил	8
метотрексат	9
лефлуномид	3
лейкеран	1

Таблица 2. *Динамика основных клинических параметров у обследованных (M±δ)*

Параметр	До лечения	Через 14 дней	p
Оценка состояния больным по ВАШ, мм	64,1±19,7	51,8±19,1	<0,005
Выраженность боли по ВАШ, мм	70,6±17,4	56,9±16,5	<0,001
Утренняя скованность, мин	Медиана 40 (0—180)	Медиана 30 (0—180)	<0,05

Таблица 3. *Динамика боли (M±δ; p<0,001)*

Выраженность боли по ВАШ, мм	До лечения	Через 14 дней
При ходьбе по ровной местности	62,0±19,1	55,8±18,2
При подъеме по лестнице	69,6±22,1	62,8±19,8
При спуске по лестнице	74,8±22,9	67,1±21,5
В положении стоя	52,9±28,4	46,0±26,6

капсулы связочного аппарата, нервных окончаний в периосте, повышением внутрикостного давления, мышечным спазмом. Поэтому оправдано использование препаратов местного действия, которые создают максимум концентрации в месте нанесения и исключают развитие побочных реакций, характерных для системного приема. В рамках доказательной медицины для подтверждения клинической эффективности локальной терапии НПВП R.A. Moore и соавт. [4] проанализировали 86 исследований, в том числе плацебоконтролируемых, в которые было включено более 10 000 пациентов. Проведенный метаанализ показал, что локальные формы НПВП достоверно эффективнее плацебо. Причем при острой боли эффект

более выражен в 1-ю неделю терапии, а при хронической — во 2-ю.

Основные требования к НПВП локального действия — клиническая эффективность (причем эффективная доза не должна быть большой по объему), быстрая всасываемость, хорошая местная переносимость, нейтральный запах.

При назначении препарата следует объяснить пациенту, что для достижения эффекта необходимо 3—4-кратное нанесение локального средства в оптимальной дозе с учетом площади пораженного сустава (на мелкие суставы — полоска 1—2 см, на крупные — 5—10 см) и состояния кожного покрова.

Наиболее удачной лекарственной формой НПВП для локального применения является гель, который обеспечивает быстрое впитывание лекарственного вещества через кожу.

До настоящего времени в литературе дискутируется вопрос о преимуществах анальгетического эффекта классических НПВП по сравнению с селективными в отношении ЦОГ 2 препаратами, что послужило основанием для проведения настоящего исследования [5].

Оценивали эффективность 14-дневного локального применения геля **Найз** («Д-р Редди'с Лабораторис Лтд») в комплексной терапии РА: скорость наступления и продолжительность анальгетического эффекта, безопасность применения локальной

формы препарата.

Исследование проведено у 30 пациентов с достоверным по критериям ACR диагнозом РА. Все больные согласились на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование:

- достоверность диагноза РА, наличие гонартроза;
- возраст 18—70 лет;
- согласие на участие в исследовании;
- одобрение локального этического комитета;
- постоянная доза НПВП в течении 3 мес до и в период исследования;

• постоянная доза базисных препаратов и глюкокортикоидов (ГК) за 6 мес до и в период исследования;

• последнее внутрисуставное введение ГК не ранее чем за 6 мес до исследования;

• исключение терапии другими препаратами или средствами с анальгетическим действием.

Критерии исключения из исследования:

- гиперчувствительность к НПВП;
- активная коморбидная инфекция;
- тяжелая органная недостаточность;
- повреждение или инфекция кожных покровов в области коленных суставов;

Найз®



DR. REDDY'S

Нимесулид

Нестероидный противовоспалительный препарат нового поколения (селективный ингибитор ЦОГ-2)



**БЫСТРО ДЕЙСТВУЕТ
ВЫСОКО БЕЗОПАСЕН**



ПОКАЗАНИЯ

- Воспалительные и дегенеративные заболевания суставов и позвоночника:
 - артрит (в том числе ревматоидный артрит)
 - бурсит
 - остеоартроз
- Миофасциальный синдром
- Болевой синдром:
 - при травмах
 - в послеоперационном периоде
 - при дисменорее
- Лихорадка различного генеза (в том числе при ОРВИ и гриппе)

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

- ВЗРОСЛЫЕ** (таблетки 100 мг):
1 таблетка 2 раза в сутки.
Максимальная суточная доза – 400 мг (2 таблетки 2 раза в сутки).
- ПОДРОСТКИ** (с массой тела больше 40 кг):
1 таблетка (100 мг) 2 раза в сутки.
- ДЕТИ** (суспензия, таблетки диспергируемые 50 мг):
3 – 5 мг на кг массы тела в сутки, разделенные на 2 – 3 приема.

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

• необходимость эрадикации синовиальной жидкости с введением ГК.

Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Эффективность геля Найз оценивали с помощью ВАШ – определяли выраженность боли в наиболее пораженном коленном суставе в покое и при выполнении движений. О функциональных возможностях пациента судили по сумме баллов 17 параметров, оцениваемых от 0 до 4. Для объективизации противовоспалительного действия геля Найз проводили сонографию суставов на аппарате «Sono Diagnost 360» («Philips») с линейным датчиком 7,5 мГц в режиме реального времени.

Статистический анализ результатов осуществляли с использованием программы «Statistica» (version 5) с применением методов описательной статистики, критериев Вилкоксона, χ^2 .

Оценка эффективности геля Найз показала, что его использование в качестве аддитивной терапии у больных РА способствовало снижению выраженности боли и улучшению функциональной способности при хорошей переносимости (табл. 2, 3)

Оценка пациентом общего состояния своего здоровья также улучшилась: с $64,1 \pm 19,7$ до $51,8 \pm 19,1$ мм ($p < 0,005$). Отмечена позитивная динамика при выполнении больным обычных манипуляций, оцененная нами по сумме баллов. При включении в исследование она равнялась $42,0 \pm 12,6$, а в конце лечения – $33,9 \pm 12,4$ ($p < 0,001$). Показатели функциональной активности улучшились у 60% больных: $>20\%$ – у 9, $>30\%$ – также у 9, $<20\%$ – у 8, эффекта не наблюдалось – у 2. У 4 больных появилась возможность на 50% снизить дозу перорально принимаемых НПВП.

По данным УЗИ суставов оценивали (в баллах) количество выпота в суставе: 1 балл – незначительное; 2 балла – умеренное; 3 балла – большое; 4 балла – очень большое, а также наличие кисты Бейкера: 1 балл – полуспавшаяся; 2 балла – средних размеров; 3 балла – крупная (табл. 4).

Таблица 4. Динамика данных УЗИ суставов ($M \pm \delta$)

Параметр	До лечения	Через 14 дней
Наличие выпота в суставе, баллы	Медиана 0 (от 0 до 3)	Медиана 0 (от 0 до 2)
	0–11 больных	0–16 больных
	1–9 « »	1–5 « »
	2–6 « »	2–5 « »
	3–3 « »	3–3 « »
Толщина синовиальной оболочки, мм	$2,72 \pm 1,74$	$2,99 \pm 1,63$
Толщина хряща, мм	$0,98 \pm 0,25$	$0,96 \pm 0,25$
Наличие кисты Бейкера, баллы	Медиана 0 (от 0 до 3)	Медиана 0 (от 0 до 2)
	0–15 больных	0–16 больных
	1–7 « »	1–6 « »
	2–4 « »	2–7 « »
	3–3 « »	3–0 « »

Примечание. Различия показателей (p) до и после лечения недостоверны.

Таблица 5. Оценка эффективности геля Найз

Эффект	Мнение больного	Мнение врача
Хороший	13 (41,4)	12 (37,9)
Удовлетворительный	14 (48,3)	14 (48,3)
Без эффекта	3 (10,3)	4 (13,8)

Примечание. В скобках – показатели в процентах.

По данным сонографии коленного сустава, статистически достоверных различий между группами до и после лечения не получено, однако имелись признаки противовоспалительного эффекта геля: через 14 дней локальной терапии увеличилось (на 5 человек) число больных, у которых отсутствовал выпот в суставе, у 8 больных уменьшились размеры кисты Бейкера, у 4 – толщина синовиальной оболочки.

Время наступления обезболивающего эффекта колебалось от 15 до 30 мин, а его длительность – от 30 мин до 6 ч.

Все пациенты завершили исследование, побочных реакций не отмечено. Переносимость терапии 12 из 30 больных оценили как хорошую, остальные – как удовлетворительную (табл. 5).

Таким образом, клиническое испытание геля Найз в комплексной терапии РА показало его достоверное позитивное влияние на выраженность боли, быстроту и длительность эффекта, противовоспалительное действие при хорошей переносимости и приверженности больных терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: 2004; 20–42.
2. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Ред. В.А. Насонова, Е.Л. Насонов. М.: 2003; 22–33.

3. Singh G Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter NSAID-s: a view from the ARAMIS date-base. Ann J Therap 2000; 7: 121–48.
4. Moore R.A., Tramer M.R., Carall D.

Quantative systemic review of topically applied NSAIDs. Brit Med J 1998; 316: 333–8.
5. Mr Cormack K., Twycross R. Are COX-2 selective inhibitors effective analgesics? Pain Reviews 2001; 8 (1): 15–26.