

Рекомендации по лечению болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция.

В.Г. Барскова, Ф.М. Кудяева

Поддержано рекомендациями EULAR [1].

Общие рекомендации

1. Оптимальная терапия депонирования кристаллов пирофосфата кальция (ПФК) требует как фармакологических, так и нефармакологических подходов и должна учитывать: клинические проявления (бессимптомное течение, острый артрит, хронический артрит или ОА с кристаллами ПФК), общие факторы (возраст, сопутствующие болезни), наличие предрасполагающих заболеваний (уровень доказательности IV).

Комментарий. Терапия болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК), как и терапия подагры, варьирует в зависимости от проявлений болезни. К примеру, бессимптомный хондрокальциноз лечения не требует, а острый артрит из-за выраженной болезненности суставов необходимо купировать как можно быстрее. (4, 27).

2. Для острого артрита с кристаллами ПФК оптимальным и безопасным лечением являются холодовые аппликации, покой, аспирация суставной жидкости и внутрисуставное введение длительно действующих глюкокортикоидов (ГК). Для многих больных этого может быть достаточно (уровень доказательности IIa–IV).

Комментарий. Нет доказательств, полученных в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), для холодовых аппликаций. Данная рекомендация, как и аспирация и введение ГК, приведена по аналогии с подагрическим артритом. Несмотря на широкое применение такой тактики, контролируемые исследования не проводились (3, 28-30).

3. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) перорально (при необходимости с гастропротективной терапией) и низкие дозы колхицина (0,5 мг 3–4 раза в день с или без начальной дозы в 1 мг) являются эффективными подходами к терапии острого артрита, вызванного депонированием кристаллов ПФК, тем не менее, их использование, зачастую, лимитируется токсичностью и наличием коморбидности, особенно у пожилых. Уровень доказательности Ib (побочные эффекты) и IIb (эффективность).

Комментарий. Доказательства рациональности применения НПВП и колхицина приведены по аналогии с острым артритом при подагре. Классические способы применения колхицина (1 мг, далее по 0,5 мг каждые 2 ч до наступления побочных эффектов или выздоровления) устарели и не могут использоваться из-за осложнений, наступающих в 100% случаев. Эффективность и безопасность применения низких доз колхицина при подагре доказана, и экстраполирована экспертами на острый артрит при БДПК. Длительность терапии зависит от эффекта и развития нежелательных явлений (3, 17, 27, 32).

4. Короткий курс пероральных ГК или адренкортикотропного гормона перорально/парентерально может быть эффективен при остром артрите с кристаллами ПФК в случае отсутствия ответа на внутрисуставное введение ГК и также является альтернативой колхицину и/или НПВП (уровень доказательности IIa для парентеральных ГК и III для АКТГ парентерально).

Комментарий. Ведение острого артрита с кристаллами ПФК у пожилых, а также у больных с сопутствующими заболеваниями и противопоказаниями к применению НПВП и колхицина, может представляться непростой. В таких случаях альтернативой могут являться внутрисуставное введение ГК у больных моно- и олигоартритом или ГК (перорально/парентерально) у больных полиартритом. Не отмечено значительной разницы в эффективности между внутримышечными и внутривенными инъекциями (19, 20).

5. Профилактика частых атак артрита с кристаллами ПФК может проводиться низкими дозами колхицина (0,5–1 мг ежедневно) или низкими дозами НПВП (с гастропротективной терапией при необходимости). Уровень доказательности IIb для колхицина и IV для НПВП.

Комментарий. Была проведена единственная работа, в которой было показано, что у 10 больных, принимавших колхицин в низких дозах в течение 1 года, количество острых приступов снизилось с 32 до 10. Работ, в которых исследовали бы профилактический эффект НПВП, не проводилось (3,21,27).

6. Ведение и лечение больных с ОА с кристаллами ПФК такое же, как и без них (уровень доказательности Ia).

Комментарий. Терапия ОА с кристаллами ПФК должна строиться по тем же принципам, что и терапия ОА:

- разъяснение больным сути болезни и ее лечения;
- уменьшение боли и скованности суставов;
- поддержание суставной функции;
- уменьшение инвалидности;
- улучшение качества жизни;
- уменьшение прогрессирования поражения суставов.

ОА с кристаллами ПФК отличается от неосложненного ОА выраженностью воспалительных реакций и большим количеством пораженных суставов, в целом терапевтическая тактика при этих заболеваниях признана одинаковой (4,10,27,33-39).

7. При хроническом воспалительном артрите терапия включает прием НПВП (при необходимости на фоне гастропротективной терапии), колхицин (0,5–1 мг в день), низкие дозы ГК, метотрексат и гидроксихлорохин (уровень доказательности Ib для колхицина и гидроксихлорохина, III для метотрексата и IV для НПВП и ГК).

Комментарий. Для НПВП при болезни депонирования кристаллов ПФК нет данных, полученных в РКИ, поэтому рекомендация по применению НПВП вновь экстраполирована по аналогии с подагрой и ОА. Одно двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, посвященное сравнению эффективности низких доз колхицина, было предпринято у пациентов с гонартрозом и кристаллами ПФК с персистирующими признаками воспаления. Количество больных, которых необходимо было пролечить (NNT) колхицином до достижения 30% уменьшения боли по ВАШ, достоверно отличалось от плацебо. Многоцентровое исследование не подтвердило преимущества низких доз метотрексата (15 мг) перед плацебо. По данным 6-месячного плацебо-контролируемого РКИ, в котором изучали эффективность гидроксихлорохина у 36 больных с хроническим артритом., клинический ответ был определен как процент больных с более чем 30% уменьшением суставного счета боли и припухлости (NNT=2; 95% ДИ 1–7). Значимых нежелательных явлений не наблюдалось. В настоящий момент рекомендация по применению низких доз ГК основана исключительно на мнении экспертов, РКИ не проводились (3,4,12-14,27,36,41).

8. При выявлении сопутствующих заболеваний, таких как первичный гиперпаратиреозидизм, гемохроматоз или гипомагнемия, должно проводиться соответствующее лечение (уровень доказательности IV).

Комментарий. У больных с БДПК в 3 раза чаще встречаются первичный гиперпаратиреозидизм, а также гемохроматоз и гипомагнемия. Полагают, что больные с первичным гиперпаратиреозидизмом имеют повышенный риск острых атак артрита, вызванных кристаллами ПФК. Терапия сопутствующих заболеваний является обязательной и должна проводиться согласно стандартам для каждого из этих

заболеваний. Однако, каким образом влияет и влияет ли в принципе терапия сопутствующих заболеваний на течение и исходы собственно БДПК, остается неясным (2,42-45).

9. В настоящее время не известна терапия, модифицирующая формирование или растворяющая кристаллы ПФК. Бессимптомное депонирование кристаллов ПФК не является показанием для терапии (уровень доказательности IV) (24,46-50).

Литература.

1. Zhang W., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Guerne P.-A., Janssen T.L., Leeb B.F., Perez-Ruiz F., Pimentao J., Punzi L., Richette P., Sivera F., Uhlig T., Watt I., Bardin T. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II. Management. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:638—41.
2. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Barskova V, Guerne P-A, Jansen T *et al*. EULAR evidence based recommendations for calcium pyrophosphate crystal associated arthritis. Part I: Terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2010.
3. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P *et al*. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006;**65**:1312-24.
4. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N *et al*. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;**16**:137-62.
5. Dougados M, Betteridge N, Burmester GR, Euller-Ziegler L, Guillemin F, Hirvonen J *et al*. EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. *Ann Rheum Dis* 2004;**63**:1172-6.
6. Roddy E, Zhang W, Doherty M, Arden NK, Barlow J, Birrell F *et al*. Evidence-based clinical guidelines: a new system to better determine true strength of recommendation. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2006;**12**:347-52.
7. Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP *et al*. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005;**64**:669-81.
8. Jones J, Hunter D. Qualitative Research: Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995;**311**:376-80.
9. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. [Review] [17 refs]. *BMJ* 1999;**318**:593-6.
10. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.
11. Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995;**310**:452-4.
12. Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998;**317**:1309-12.
13. Kleinbaum DG, Kuppler LL, Morgenstern H. Epidemiologic Research - Principles and Quantitative Methods. John Willey & Sons, INC., 1982.
14. Whitehead A, Whitehead J. A general parametric approach to the meta-analysis of randomized clinical trials. *Statistics in Medicine*. 1991;**10**:1665-77.

15. Doherty M, Dieppe PA. Effect of intra-articular yttrium-90 on chronic pyrophosphate arthropathy of the knee. *Lancet* 1981;**2**:1243-6.
16. Rothschild B, Yakubov LE. Prospective 6-month, double-blind trial of hydroxychloroquine treatment of CPDD. *Comprehensive Therapy* 1997;**23**:327-31.
17. Das SK, Mishra K, Ramakrishnan S, Srivastava R, Agarwal GG, Singh R *et al*. A randomized controlled trial to evaluate the slow-acting symptom modifying effects of a regimen containing colchicine in a subset of patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage* 2002;**10**:247-52.
18. Maldonado MA, Salzman A, Varga J. Intravenous colchicine use in crystal-induced arthropathies: A retrospective analysis of hospitalized patients. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1997;**15**:487-92.
19. Spilberg I, Berney S. Colchicine and pseudogout. *Arthritis & Rheumatism* 1979;**22**:427-8.
20. Tabatabai MR, Cummings NA. Intravenous colchicine in the treatment of acute pseudogout. *Arthritis & Rheumatism* 1980;**23**:370-4.
21. Ritter J, Kerr LD, Valeriano-Marcet J, Spiera H. ACTH revisited: effective treatment for acute crystal induced synovitis in patients with multiple medical problems. *Journal of Rheumatology* 1994;**21**:696-9.
22. Werlen D, Gabay C, Vischer L. Corticosteroid therapy for the treatment of acute attacks of crystal-induced arthritis: An effective alternative to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Revue du Rhumatisme (English Edition)* 1996;**63**:248-54.
23. Roane DW, Harris MD, Carpenter MT, Finger DR, Jarek MJ, Alloway JA *et al*. Prospective use of intramuscular triamcinolone acetonide in pseudogout. *Journal of Rheumatology* 1997;**24**:1168-70.
24. Alvarellos A, Spilberg I. Colchicine prophylaxis in pseudogout. *Journal of Rheumatology* 1986;**13**:804-5.
25. Chollet-Janin A, Finckh A, Dudler J, Guerne PA. Methotrexate as an alternative therapy for chronic calcium pyrophosphate deposition disease: an exploratory analysis.[see comment]. *Arthritis & Rheumatism* 2007;**56**:688-92.
26. Trostle D, Schumacher HR. Probenecid therapy of refractory CPPD deposition disease. *Arthritis and Rheumatism* 1999;**42**:539.
27. Doherty M, Dieppe PA. Double blind, placebo controlled trial of magnesium carbonate in chronic pyrophosphate arthropathy. *Ann Rheum Dis* 1983;**42**:106-7.
28. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Kannel W, Meenan RF. The prevalence of chondrocalcinosis in the elderly and its association with knee osteoarthritis: the Framingham Study. *Journal of Rheumatology* 1989;**16**:1241-5.
29. Neame RL, Carr AJ, Muir K, Doherty M. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2003;**62**:513-8.
30. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N *et al*. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part I: Critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis and Cartilage* 2007;**15**:981-1000.
31. Landewe RB, Gunther KP, Lukas C, Braun J, Combe B, Conaghan PG *et al*. EULAR/EFORT Recommendations for the diagnosis and initial management of patients with acute or recent onset swelling of the knee. *Ann Rheum Dis* 2009;ard.

32. Cardone DA, Tallia AF. Joint and soft tissue injection. *Am Fam Physician* 2002;**66**:283-8.
33. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK *et al*. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;**18**:476-99.
34. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P *et al*. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). [Review] [82 refs]. *Ann Rheum Dis* 2003;**62**:1145-55.
35. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma JW *et al*. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;**66**:377-88.
36. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults. 2008. London: Royal College of Physicians.
37. Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW, Shang A, King EA, Dieppe PA *et al*. Hyalan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis & Rheumatism* 2007;**57**:1410-8.
38. Torres R, Macdonald I, Croll SD, *et al*. Hyperalgesia, synovitis and multiple biomarkers of inflammation are suppressed by IL 1 inhibition in a novel animal model of gouty arthritis. *ARD* 2009;**68**:1602-8.
39. Terkeltaub R, Sundry JS, Schumacher HR, *et al*. The IL1 inhibitor rilonacept in treatment of chronic gouty arthritis: results of a placebo-controlled, monosequence crossover, non-randomised, single-blind pilot study.
40. White JC, Brandt FB, Geelhoed GW. Acute pseudogout following parathyroidectomy. *Am Surg* 1988;**54**:506-9.
41. Geelhoed GW, Kelly TR. Pseudogout as a clue and complication in primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1989;**106**:1036-41, discussion 1041-2.
42. Tavill AS, American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, American Gastroenterological Association. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology* 2001;**33**:1321-8.
43. AACE/AAES Task Force on Primary Hyperparathyroidism. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocrine Practice* 2005;**11**:49-54.
44. Cheng PT, Pritzker KP. The effect of calcium and magnesium ions on calcium pyrophosphate crystal formation in aqueous solutions. *Journal of Rheumatology* 1981;**8**:772-82.
45. Bennett RM, Lehr JR, McCarty DJ. Crystal shedding and acute pseudogout. An hypothesis based on a therapeutic failure. *Arthritis & Rheumatism* 1976;**19**:93-7.
46. Runeberg L, Collan Y, Jokinen EJ, Lahdevirta J, Aro A. Hypomagnesemia due to renal disease of unknown etiology. *American Journal of Medicine* 1975;**59**:873-81.
47. Ho AH, Johson MD, Kingsley DM. Role of the mouse ank gene in control of tissue calcification and arthritis. *Science* 2000;**289**:165-70.
48. Cini R, Chidamo D, Catenaccio M, *et al*. Dissolution of calcium pyrophosphate crystals by polyphosphates: an in vitro and ex vivo study. *Ann Rheum Dis* 2001;**60**:962-7.
49. Wierzbicki A, Cheung HS. Molecular modeling of inhibition of crystals of calcium pyrophosphate dihydrate by phosphocitrate. *J Mol Struct (Theochem)* 1998;**454**:287-97.
50. Salaffi F, De Angelis R, Grassi W, Avaltroni D, Blasetti P, Brecciaroli D *et al*. Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: Results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2005;**23**:819-28.