УДК 616.72-002.772-085

Г.Т. Бекенова*, И.Р. Мавлянов, М.З. Ризамухамедова, Ш.А. Хасанова

Кафедра факультетской и госпитальной терапии лечебного факультета, внутренних болезней и профессиональных заболеваний медико-профилактического факультета Ташкентской медицинской академии, Ташкент, Узбекистан

ОЦЕНКА СРАВНИТЕЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

G.T. Bekenova*, I.R. Mavlyanov, M.Z. Rizamukhamedova, Sh.A. Khasanova

Chair of faculty and hospital therapy of curative faculty, internal diseases and professional diseases of medico-preventive faculty Tashkent medical academy, Tashkent, Uzbekistan

ASSESSMENT OF THE COMPARATIVE EFFICIENCY AND LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT OF RHEUMATIC ARTHRITIS

Резюме

Цель исследования: Оценка сравнительной эффективности и отдаленных результатов лечения больных ревматоидным артритом.

Материалы и методы: обследовано 80 больных РА. Из них 40 больных (I группа) получали НПВС: диклофенак 150 мг (суточная доза), ГКС: преднизолон 10 мг (суточная доза), II группа — 40 больных, получали НПВП, ГКС и БПВП: метотрексат 10 мг (недельная доза). Была проведена оценка динамики активности РА по индексу DAS28 в начале курса терапии, через 10 дней, через 6 месяцев и через 12 месяцев, с учетом рентгенологической стадии заболевания.

Результаты: изучение эффективности терапии в динамике непосредственно после стационарного лечения показало снижение индекса DAS28: у больных РА с I рентгенологической стадией на 3,4% в I группе (не получавших БПВП) и 6,4% во II группе (получавших БПВП), по сравнению с поступлением в стационар; со II рентгенологической стадией: в I группе — 4,2%, во II группе — 8,5%; с III рентгенологической стадией: в обеих группах уровень снижения составил 1,8%. Через 6 месяцев терапии снижение DAS28 у больных с I рентгенологической стадией составило 6,7% и 12,9%, со II стадией 8,3% и 6,3%, с III стадией 1,8% и 6,8% для обеих групп, соответственно. Через 12 месяцев от начала терапии снижение DAS28 у больных с I рентгенологической стадией составило 10,0% и 22,5%, со II стадией 12,5% и 14,9%, с III стадией 7,1% и 13,7% для обеих групп, соответственно.

Выводы: изучение влияния БПВП на показатель DAS28, включающий в себя основные проявления иммуновоспалительного процесса, отчетливо показало таргетное влияние на течение ревматоидного процесса в динамике наблюдения в течение 12 месяцев. Изучение эффективности проводимой терапии у больных РА показало значительную эффективность применения БПВП в комплексной терапии с анализом степени эффективности по DAS28 до достижения стойкой ремиссии заболевания.

Ключевые слова: *ревматоидный артрит, активность заболевания, эффективность терапии.*

Abstract

Objective of the research: to assess the comparative efficiency and long-term results of treatment of rheumatic arthritis (RA).

Materials and methods: 80 RA patients have been examined. Of those, 40 patients (Group I) were administered with NSAIDs: Diclofenac 150 mg (daily dose), GCS: Prednisone 10 mg (daily dose), group II — 40 patients received NSAIDs, GCS and DMARDs: Methotrexate 10 mg (weekly dose). Dynamics of RA activity was assessed by DAS28 score at the beginning of the treatment course, then after 10 days, 6 months and 12 months, respectively, taking into account the radiological stage of the disease.

Results: a comparative study of the effectiveness of therapy in dynamics immediately after in-patient treatment showed a decrease of the DAS28 score: RA patients with X-ray stage 1 by 3,4% in group I (not treated with DMARDs) and 6,4% in the group II (treated with DMARDs), compared to their first day in the clinic; X-ray stage 2: group I — 4,2%, group II — 8,5%; X-ray stage 3: reduction in DAS28 index in both groups was approx 1,8%. After 6 months of treatment a decrease in DAS28 in patients with X-ray stage 1 amounted to 6,7% and 12,9%, X-ray stage 2 — 8,3% and

* Контакты E-mail: gavhar72@inbox.ru. Телефон: (99891) 448-48-26.

6,3%, X-Ray stage 3 — 1,8% and 6,8% for two groups, respectively. After 12 months of treatment a decrease in DAS28 in patients with X-ray stage 1 amounted to 10,0% and 22,5%, X-ray stage 2 — 12,5% and 14,9%, X-Ray stage 3 — 7,1% and 13,7% for both groups, respectively.

Conclusions: our research of the DMARDs effect on DAS28 score includes basic manifestations of immune and inflammatory process clearly showed the target effect of DMARDs on the rheumatoid process in dynamics of observation within 12 months. A study of the effectiveness of therapy in patients with RA showed significant efficacy of DMARDS in combination therapy with an analysis of the efficiency based on DAS28 score until stable remission of the disease.

Key words: *rheumatoid arthritis, activity of disease, efficiency of treatment.*

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-42-46

БПВП — базисные (болезнь-модифицирующие) противовоспалительные препараты, ГКС — глюкокортикостероиды, ДМСО — диметилсульфоксид, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, РА — ревматоидный артрит

Введение

Лечение больных ревматоидным артритом (РА) целесообразно проводить по трехэтапной системе: стационар, ревматологический или терапевтический кабинет поликлиники, санаторий или реабилитационное отделение поликлиники. При этом основной задачей всех этапов является: купирование воспалительного процесса (со стороны суставов и внутренних органов); предотвращение деструкции, деформации и нарушений функций суставов; сохранение (улучшение) качества жизни; достижение ремиссии и, в конечном счете, увеличение продолжительности жизни [1, 2, 6].

Лечение больных РА должно быть комплексным, при этом его компонентами обычно являются: системная медикаментозная терапия; эффективные методы (плазмофорез, энтеросорбция); локальная терапия (внутрисуставные инъекции пролонгированных ГКС, мази, гели, крема на основе нестероидных противовоспалительных средств, компрессы на основе ДМСО); физиотерапевтические методы; ортопедическое лечение; физическая и медико-социальная реабилитация; санаторно-курортное лечение [2, 8].

Медикаментозное лечение является основным направлением в лечебной программе при РА. Лекарственные средства для лечения РА можно классифицировать следующим образом:

- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и анальгетики;
- глюкокортикостероиды (ГКС);
- базисные (болезнь-модифицирующие) противовоспалительные препараты (БПВП);
- системная энзимотерапия [5, 9, 11].

При проведении терапии основными целями явились: купирование симптомов заболевания, достижение клинической ремиссии или, как минимум, низкой активности болезни, торможение прогрессирования структурных изменений в суставах и соответствующих функциональных нарушений и улучшение качества жизни больных с сохранением трудоспособности [3, 4, 7, 10].

Цель исследования

Оценка сравнительной эффективности и отдаленных результатов лечения больных ревматоидным артритом.

Материалы и методы исследования

Исследование основано на результатах наблюдений 80 больных РА, находившихся на лечении в Республиканском ревматологическом центре при Ташкентской медицинской академии в течение 12 месяцев с января по декабрь 2015 года. Из них 40 больных (I группа) получали НПВС: диклофенак 150 мг (суточная доза), ГКС: преднизолон 10 мг (суточная доза), вторая группа — 40 больных, получали НПВП, ГКС и БПВП: метотрексат 10 мг (недельная доза). Критериями включения пациентов в исследование были диагноз РА, верифицированный в соответствии с критериями Американской ревматологической ассоциации ACR (1987), активный РА, информированное согласие пациента на участие в исследовании. Группы были сопоставимы по клинико-анамнестическим и лабораторным данным.

Оценка эффективности проводимой терапии проводилась по динамике индекса активности воспалительного процесса DAS28, который вычислялся по следующей формуле:

$$DAS28 = 0{,}56 \times \sqrt{\text{кБС}} + 0{,}28 \times \sqrt{\text{чПС}} + \\ + 0{,}701 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0{,}014 \times \text{ООСЗ},$$

где кБС — количество болезненных суставов;

чПС — число припухших суставов из следующих 28: плечевые, локтевые, лучезапястные, пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые, коленные;

СОЭ — скорость оседания эритроцитов по методу Вестергена;

ООСЗ — общая оценка больным состояния здоровья в миллиметрах по 100-миллиметровой визуальной шкале.

Активность болезни оценивалась по DAS28 по следующему принципу: 0 — ремиссия (DAS28 < 2,6), I — низкая (2,6 <DAS28 < 3,2), II — средняя (DAS28 = 3,2 — 5,1), III — высокая (DAS28 > 5,1).

Перед началом исследования все больные, включенные в исследование, дали информированное согласие на проведение исследования согласно Хельсинской декларации. Исследование проводилось под контролем этической комиссии Ташкентской медицинской академии. До начала лечения больные были информированы о характере своего заболевания, его течения, прогнозе, необходимости длительного, сложного лечения, а также о возможных нежелательных реакциях, как от применения лекарств, так и от неблагоприятных сочетаний с другими препаратами, пищевыми продуктами или алкоголем. Кроме того, больные были предупреждены о возможной активации очагов хронической инфекции на фоне лечения. Особое внимание уделялось максимально быстрому назначению БПВП на ранней стадии («терапевтическое окно»), когда имеется ограниченный период времени (несколько месяцев от появления клинических симптомов).

Статистическая обработка проводилась на программном комплексе SPSS (17 версия). Для установления взаимосвязей показателей использован параметрический корреляционный анализ ранговой корреляции Спирмена. Достоверность частоты появления признака в группах сравнения определялась с помощью метода характеристических интервалов по таблицам Генеса. Достоверными считались различия при 95%-ном доверительном интервале.

Результаты и их обсуждение

На фоне терапии симптомомодифицирующих препаратов и БПВП были оценены динамика активности заболевания по индексу DAS28 и, по мере необходимости, были внесены коррективы в лечение как в отношении дозы, так и в отношении самого лекарственного препарата. Лечение БПВП продолжено даже при снижении активности заболевания и достижении ремиссии.

Распределение больных РА по рентгенологической стадии и стартовой активности приведено в табл.1.

Как видно из табл. 1, низкая степень активности в I группе преобладала и составила 70% больных, тогда как средняя степень активности наблюдалась

Таблица 1. *Характеристика больных РА по рентгенологической стадии и активности заболевания в начале лечения*

Группы исследования	Ro стадия	n	%	DAS28
I группа НПВП + ГКС n = 40	I ст.	28	70%	3,0
	II ст.	8	20%	4,8
	III ст.	4	10%	5,6
II группа НПВП + ГКС + БПВП n = 40	I ст.	25	62,5%	3,1
	II ст.	10	25%	4,4
	III ст.	5	10,5%	5,8

Таблица 2. *Анализ сравнительной эффективности болезнь-модифицирующей терапии в динамике лечения*

Группы исследования	Ro стадия	Стационар (при поступлении)		Стационар (при выписке)		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев	
		N / %	DAS28	n / %	DAS28	n / %	DAS28	n / %	DAS28
I гр. НПВП + ГКС n=40	I ст. n = 9	28 / 70	3,0	28 / 70	2,9	25 / 62,5	2,8	23 / 57,5	2,7
	II ст. n=17	8 / 20	4,8	8 / 20	4,6	10 / 25	4,4	11 / 27,5	4,2
	III ст. n=14	4 / 10	5,6	4 / 10	5,5	5 / 12,5	5,3	6 / 15	5,2
II гр. НПВП + ГКС + БПВП n=40	I ст. n = 11	25 / 62,5	3,1	25 / 62,5	2,9	25 / 62,5	2,7	24 / 60	2,4
	II ст. n=18	10 / 25	4,7	10 / 25	4,3	10 / 25	4,3	11 / 27,5	4,0
	III ст. n=11	5 / 12,5	5,8	5 / 12,5	5,7	5 / 12,5	5,4	5 / 12,5	5,0

у 30% больных, т.е. соотношение по активности средней и высокой степени вместе к низкой активности составила 1:3, которое отмечено у 12 больных. Несмотря на это, в данной группе ограничились, в основном, назначением схемы НПВП + ГКС, хотя в этой группе было прямое показание к назначению БПВП у 12 больных.

После стационарного лечения в течение 10 дней у больных I группы в Ro стадии I (9 больных) DAS28 снизился всего на 3,4% (см. табл. 2).

Как видно из представленной таблицы 2, в динамике после стационарного лечения снижение DAS28 у больных РА I рентгенологической стадией в обеих группах не отличались, хотя во II группе с БПВП уровень снижения DAS28 составил 6,5% по сравнению с поступлением в стационар.

В группе больных со II рентгенологической стадией деструкции на фоне лечения без БПВП уровень снижения составил 4,2%, а в группе с БПВП этот показатель был 8,5%.

В группе больных РА с III стадией рентгено-деструктивных изменений на фоне лечения НПВП и ГКС DAS28 понизился на 0,1, что составляет 1,8%, тогда как в аналогичной группе больных с III рентгенологической стадией с БПВП снижение DAS28 также составляло 1,8%. Небольшую разницу в показателях стационарного лечения в течение 10 дней можно связать с медленной реализацией иммунодепрессивного влияния БПВП, что также согласуется с мнениями многих авторов.

Изучение эффективности терапии в динамике через 6 месяцев терапии показало уменьшение иммуновоспалительной активности болезни в группе, не получавших БПВП; показало, что снижение DAS28 от начала терапии составило 6,6% с I рентгенологической стадией РА; в группе БПВП этот показатель был 6,5%, а с началом лечения разница по DAS28 составила 12,9%, что в 2 раза больше, чем в группе без БПВП, что указывает на отчетливое снижение иммуновоспалительной активности по показателям DAS28.

Анализ эффективности терапии в I группе больных РА с рентгенологической стадией II без БПВП показал снижение показателей DAS28 на 8,3%, что, скорее всего, связано с продолжающимся приемом ГКС, а во II группе с Ro стадией II данный показатель был также ниже на 8,3%.

У больных I группы с III стадией РА DAS28 снизился на 0,3, что соответствует 5,3%. В группе больных, получавших в комплексной терапии БПВП через 6 месяцев от начала терапии, снижение DAS28 через 6 месяцев составило 6,8%, что на 1,5% выше, чем в I группе. Исследование в конечной точке — через 12 месяцев в I группе с III рентгенологической стадией DAS28, отражающее все проявления аутоиммунного воспаления, показало снижение на 7,1%, а во второй группе отмечено более заметное снижение на 13,8%, что указывает на болезнь-модифицирующий эффект БПВП.

Как видно из представленного рисунка 1, на фоне лечения суммарное снижение DAS28 в группе с БПВП составила 41,8%, тогда как в группе без БПВП этот показатель составил 20,1%, что достоверно ниже по сравнению таковым в группе с БПВП. Так, снижение DAS28 по сравнению с исходными данными в конце исследования в группе БПВП было на 52% выше, чем в группе без БПВП. На фоне применения БПВП, в частности метотрексата, у 3 больных II группы через 6 месяцев терапии отмечалось некоторые повышение ферментов крови (АЛТ, АСТ), которые на фоне применения гепатопротекторов — тиотриазолин 2,5%, л'Эсфаль (фосфатидилхолин 50 мг), карсил (силимарин 35 мг), урсосан (урсодезоксихолевая кислота 250 мг) — снизились до нормальных величин. Использование неселективных НПВП у 9 больных привело к появлению жалоб на боли в эпигастральной области, изжогу. Включение ингибиторов протонной помпы, уменьшение дозы НПВП, а также замены на селективные НПВП помогло в устранении подобных явлений.

Как видно из представленного рисунка 2, в группе больных, получавших НПВС, ГКС и БПВП степень снижения уровней DAS28 было несколько ниже, чем в I группе без БПВП, что, вероятно, связано с более поздней реализацией подавления иммунного воспаления БПВП, для чего было необходимо более продолжительное применение. Это подтверждается данными спустя 12 месяцев, когда снижение DAS28 было более заметным. Если суммарное снижение показателей DAS28 в группе без БПВП было

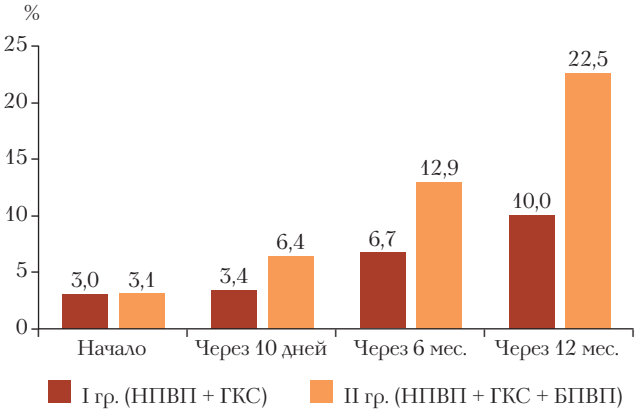

Рисунок 1. *Сравнительное снижение показателей DAS28 у больных РА с I рентгенологической стадией поражения*

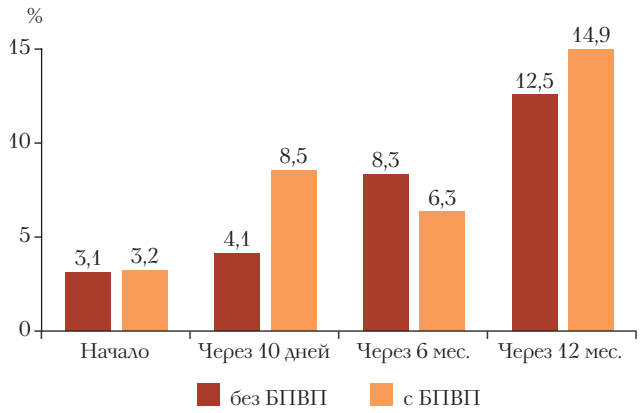

Рисунок 2. *Сравнительное снижение показателей DAS28 у больных РА с II рентгенологической стадией поражения*

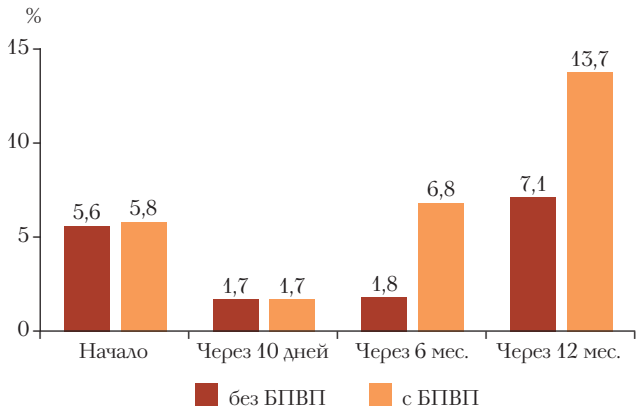

Рисунок 3. *Сравнительное снижение показателей DAS28 у больных РА с III рентгенологической стадией поражения*

24,8%, то в группе с БПВП этот показатель составил 32,9%, что подтверждает эффективность БПВП.

III рентгенологическая стадия РА требует более интенсивного лечения для достижения клинико-лабораторной ремиссии (рис. 3).

В данном наблюдении отмечено сравнительно положительное влияние на показатели активности и прогрессирования заболевания. Изучение сравнительной эффективности показало увеличение после лечения в течение 12 месяцев, которое связано с функциональной кумуляцией. Сравнительное исследование болезнь-модифицирующей эффективности в I группе больных без БПВП составило 10,6%, тогда как в группе с БПВП этот показатель составил 22,2%, что указывает на целесообразность продолжения курса лечения.

Заключение

Изучение влияния БПВП на показатель DAS28, включающий в себя основные проявления иммуновоспалительного процесса, отчетливо показало таргетное влияние на течение ревматоидного процесса в динамике наблюдения в течение 12 месяцев. Изучение степени снижения DAS28 в сравнительном аспекте в обеих группах наблюдения выявило значительную болезнь-модифицирующую эффективность в группе с БПВП (метотрексат, лефлуномид, плаквенил).

Таким образом, изучение эффективности проводимой терапии у больных РА показало значительную эффективность применения БПВП в комплексной терапии с анализом степени эффективности по DAS28 до достижения стойкой ремиссии заболевания, поскольку отсутствие БПВП в составе комплексной терапии может отрицательно влиять на клинические проявления заболевания и может привести к прогрессированию и возникновению грозных осложнений.

Список литературы:

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. и др. Современные стандарты фармакотерапии ревматоидного артрита. Клиническая фармакология и терапия. 2005; 14 (1): 72-75.
2. Зинчук И.Ю. Оптимизация лекарственной помощи больным ревматоидным артритом на основе фармакоэкономических исследований. Автореферат дис…к.м.н., М., 2013; 38 с.
3. Американская коллегия ревматологов. Рекомендации по применению базисных противовоспалительных препаратов и биологических агентов при ревматоидном артрите. Клиническая фармакология и терапия. 2009; 18 (1): 38-44.
4. Коненков В.И., Зонова М.А. Фармакогенетические критерии эффективности базисной противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. Терапевтический архив. 2010; 12: 56-61.
5. Насонов Е.Л., Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Перспективы комбинированной терапии ревматоидного артрита — лефлуномид и генно-инженерные биологические препараты. Клиническая фармакология и терапия. 2011; 20 (1): 58-64.
6. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита — взгляд на 21 век. Клин. Медицина. 2005; 6: 8-12;
7. Насонова В.А., Насонов Е.Л., Алекперов Р.Т. и др. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: руководство для практических врачей. М.: Литтерра, 2003; 507 с.
8. Ревматология. Клинические рекомендации. Под редакции Е.Л.Насонова. М.: Изд. Группа «ГЭОТАР-Медиа»; 2010; 752 с.
9. Залиская О.Н., Парновский Б.Л. Фармакоэкономика: теоретические и практические направления исследований. Провизор. 2000; 13: 32-34.
10. Van Vollenhoven R. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. Nat. Rev. Rheumatol. 2009; 6: 531-541.
11. Smolen J., Aletaha D., KoellrM. et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet. 2007; 370: 1861-1871.

Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.