

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АРТРОФООНА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

В.И.Петров, А.Р.Бабаева, Е.В.Черевкова, М.В.Качанова,
Ю.А.Заболотнева, С.А.Тарасов, Ю.Л.Дугина, С.А.Сергеева

ГОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Увеличение длительности приема артрофоона больными ревматоидным артритом до 2 лет способствовало сохранению положительного клинического эффекта, достигнутого после 6 мес лечения. Кроме того, по ряду показателей (общая интенсивность боли, индекс припухлости, суставной индекс Ричи, утренняя скованность, суставной счет) отмечено дальнейшее достоверное улучшение. На протяжении всего периода лечения в исследуемой группе больных не регистрировались нежелательные явления, связанные с приемом артрофоона. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности, хорошей переносимости препарата и целесообразности его долгосрочного использования.

Ключевые слова: *ревматоидный артрит, провоспалительные цитокины, фактор некроза опухоли- α , артрофоон*

Одно из центральных мест в патогенезе ревматоидного артрита (РА) принадлежит нарушению регуляции на уровне цитокиновой сети, характеризующемуся избыточным синтезом провоспалительных цитокинов. Значительную роль в хронизации иммунопатологического процесса и развитии деструктивных изменений в суставах играет ФНО- α [5]. Эти данные послужили основанием для применения биологических методов терапии, прежде всего, антагонистов ФНО- α , блокирующих биологическую активность этого цитокина в циркуляции и на клеточном уровне [3]. В то же время парентеральный путь введения препаратов в госпитальных условиях, возможность развития серьезных побочных эффектов, высокая стоимость ограничивают применение этого вида терапии.

В течение нескольких лет в ряде клинических исследований продемонстрирована высокая эффективность при РА артрофоона, который содержит сверхмалые дозы антител к ФНО- α . Препарат эффективно воздействует на основные признаки суставного воспаления, причем положительная клинико-лабораторная динамика сочетается с уменьшением продукции ряда провоспалительных цитокинов [1,2].

Целью настоящей работы являлась оценка эффективности и безопасности артрофоона у пациентов с РА при длительном применении.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее клиническое исследование стало продолжением открытого сравнительного рандомизированного исследования, проведенного на базе Волгоградского государственного медицинского университета, в котором приняли участие 60 больных (30 пациентов группы артрофоона и 30 пациентов группы диклофенака) с достоверным диагнозом РА, согласно критериям Американской ревматологической ассоциации [6]. После 6 мес терапии прием артрофоона был продолжен. К настоящему времени получены данные 1.5-летнего наблюдения 20 пациентов, из которых завершили исследование (2 года лечения) 13 больных, остальные пациенты продолжают прием препарата.

Среди 30 испытуемых группы артрофоона было 28 женщин и 2 мужчин в возрасте 29-69 лет. Продолжительность заболевания колебалась от 1 года до 25 лет (средняя длительность — 7.9 года). Клинический вариант РА характеризовался по-

лиартритом с четкой симметричностью поражения, преимущественным поражением суставов кистей, наличием типичных для РА признаков: утренней скованности, экссудации в области 2-3 пястно-фаланговых суставов, амиотрофий в области пораженных суставов, ульнарной девиации кистей — у большей части больных. Клинико-анатомический вариант в виде полиартрита был у 22 обследованных, олигоартрит диагностирован только у 6 пациентов. Клинико-лабораторная активность воспалительного процесса II степени (умеренная) диагностирована у 22 больных и III степени (максимальная) — у 8 больных. Серопозитивный вариант РА наблюдался у 16, серонегативный — у 14 пациентов. Рентгенологическая стадия по Штейнброкеру варьировала от I до IV. У 2 больных при рентгенологическом исследовании диагностирована I стадия РА (околосуставной остеопороз), у 15 пациентов — II стадия (сужение межсуставной щели, единичные узур), у 11 — III стадия, характеризующаяся наряду с сужением суставной щели наличием множественных узур, у 2 — IV стадия (присоединение анкилозов). На основании клинических особенностей течения заболевания и данных рентгенологического исследования суставов установлено, что у 24 пациентов характер течения РА соответствовал медленно-прогрессирующему, а у 6 больных — быстро прогрессирующему РА. Функциональная недостаточность суставов I степени была у 5, II степени — у 20 и III степени — у 5 больных.

Все пациенты до включения в исследование получали нестероидные противовоспалительные препараты, которые были отменены за 2 сут до начала лечения артрофооном. Базисную терапию

получали только 6 пациентов: метотрексат — 5 больных, плаквенил — 1 больная. Артрофоон был назначен в дозе 2 таблетки 4 раза в сутки.

Эффективность артрофоона оценивали в результате динамического наблюдения за пациентами на основании данных обследования, проводимого во время каждого визита пациента. Оценка эффективности проводилась через 6, 12, 18, 24 мес терапии. Критерием эффективности проведенного лечения было уменьшение воспалительной активности в пораженных суставах, достоверное снижение клинических и лабораторных признаков воспаления. Учитывали следующие показатели: общую интенсивность суставных болей, длительность утренней скованности, суставной счет (абсолютное число болезненных суставов), суставной индекс Ричи, индекс припухлости, число припухших суставов, функциональный индекс Ли, уровень СОЭ и С-реактивного белка (СРБ) [4]. Эффективность лечения определяли также согласно критериям Европейской противоревматической лиги (DAS), включающим оценку болезненности суставов при пальпации (суставной индекс Ричи), количества припухших суставов и СОЭ [7].

Вычисляли среднее значение и стандартную ошибку среднего, использовали параметрический (t критерий Стьюдента для зависимых переменных) и непараметрический (U критерий Вилкоксона) методы.

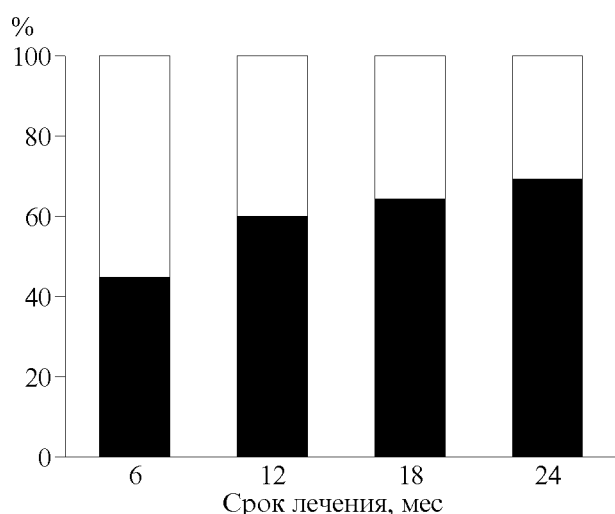
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Через 6 мес лечения артрофооном достоверно ($p < 0.001$) улучшались по сравнению с исходными

Динамика клинических и лабораторных показателей у больных РА, леченных артрофооном ($M \pm m$)

Показатель	Исходно ($n=30$)	Через 6 мес ($n=30$)	Через 12 мес ($n=20$)	Через 18 мес ($n=20$)	Через 24 мес ($n=13$)
Общая интенсивность болей, баллы	2.00±0.08	1.10±0.06***	1.3±0.1***	1.1±0.1**	1.08±0.08**
Длительность утренней скованности, мин	161.30±12.16	101.30±7.54***	85.5±7.7***	76.90±8.58***	68.85±7.36**
Суставной индекс Ричи, баллы	18.70±1.09	13.60±1.03***	12.00±1.04***	11.50±1.28***	11.08±1.25**
Суставной счет	20.30±1.43	15.40±1.24***	12.30±1.18***	11.70±1.48***	10.08±1.24**
Индекс припухлости, баллы	12.8±1.6	7.40±0.97***	5.80±0.91**	6.70±0.92**	5.83±0.89*
Функциональный индекс Ли, баллы	16.70±0.91	14.40±0.85***	15.10±1.07***	15.10±1.25**	15.54±1.32
Число припухших суставов	7.10±0.91	8.70±4.15	9.40±5.07	3.70±0.41**	3.83±0.41
СОЭ, мм/ч	32.50±2.45	28.20±1.87*	26.1±2.1**	30.10±2.89	28.92±3.19
СРБ, мг/л	13.20±0.91	9.00±0.83**	9.40±1.01*	8.10±0.73*	8.80±0.87*

Примечание. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ по сравнению с исходными значениями.



Доля пациентов с положительным ответом на лечение артрофооном согласно критериям DAS. Темная часть столбиков — умеренный ответ, светлая — нет ответа.

значениями следующие клинические и лабораторные показатели: общая интенсивность боли (на 44.3%), утренняя скованность (на 37.2%), индекс Ричи (на 27.3%), индекс припухлости (на 42.3%), суставной счет (на 24.2%), функциональный индекс Ли (на 13.6%), уровень СОЭ и СРБ (на 34.1%; таблица). Умеренный ответ по критериям DAS на лечение артрофооном через 6 мес наблюдался у 50% пациентов (рисунок).

Продление приема препарата у ряда пациентов до 1-2 лет продемонстрировало стабильность достигнутых показателей с дальнейшим улучшением клинической картины заболевания. Терапевтический эффект артрофоона нарастал при увеличении продолжительности приема (таблица).

В период от 6 мес до 2 лет наблюдения отмечалась тенденция к улучшению большинства клинических и лабораторных показателей либо они оставались на уровне, достигнутом к 6-му месяцу лечения, отрицательных изменений не отмечено. В то же время ряд показателей (длительность утренней скованности, суставной счет,

уровень СРБ) к 2 годам применения препарата достоверно улучшились по сравнению с 6-м месяцем лечения. При оценке эффективности терапии по критериям DAS умеренный ответ на лечение артрофооном через 12, 18 и 24 мес наблюдался у 60, 64.3 и 69.2% пациентов соответственно. Не отмечен эффект от лечения у 40, 35.7 и 30.8% пациентов соответственно (рисунок).

Таким образом, положительный эффект терапии артрофооном больных РА, полученный после 6 мес лечения, сохранялся на протяжении последующего лечения. После 2-летнего курса лечения отмечено статистически значимое снижение основных клинических признаков заболевания (общей интенсивности боли, индекса припухлости, индекса Ричи, длительности утренней скованности, суставного счета), а также достоверная положительная динамика согласно критериям DAS.

На протяжении всего периода лечения в исследуемой группе больных не регистрировались нежелательные явления, связанные с приемом препарата.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности, хорошей переносимости препарата и целесообразности его долгосрочного применения при РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Качанова М.В., Шерстобоев Е.Ю., Бабаева А.Р. и др. // Бюл. exper. биол. 2008. Т. 145, № 1. С. 64-67.
2. Мазуров В.И., Рассохин В.В. // Науч.-практ. ревматол. 2007. № 5. С. 53-59.
3. Насонов Е.Л. // Тер. архив. 2007. № 5. С. 5-8.
4. Руководство по проведению клинических исследований новых лекарственных средств / Под ред. Р.У.Хабриева и др. М., 2005.
5. Сучков С.В., Хитров А.Н., Наумова Т.Е. и др. // Тер. архив. 2004. № 12. С. 83-87.
6. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. // Arthritis Rheum. 1988. Vol. 31, N 3. P. 315-324.
7. Fransen J., van Riel P.L. // Clin. Exp. Rheumatol. 2005. Vol. 23, N 5, Suppl. 39. P. S93-S99.

ISSN 0365-9615

**БЮЛЛЕТЕНЬ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
БИОЛОГИИ
И МЕДИЦИНЫ**

8

ПРИЛОЖЕНИЕ

2009