

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ДВУХ РЕЖИМОВ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ
THE ASSESSMENT OF EFFICIENCY AND SAFETY OF TWO MODES OF MAINTENANCE THERAPY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Доктор ИВАНОВА М., Медицинский институт МВР, г. София
Doctor IVANOVA M., Medical Institute, Sofia

Аннотация

Проведено исследование эффективности поддерживающей терапии лекарственным препаратом хлороквин (резохин) среди диспансеризируемых больных с легкой и среднетяжелой формой ревматоидного артрита. Были обследованы две группы больных. Первые 33 пациента принимали резохин 9 месяцев в году и на 3 месяца прекращали лечение, а вторая группа из 34-х пациентов принимали резохин каждый день в течение 3-х лет подряд без перерыва. Не установлены существенные различия в течении заболевания в обеих группах. Мы заметили, что в первой группе намечается меньше побочных эффектов от лечения. Мы пришли к выводу, что оба метода поддерживающей терапии одинаково эффективны.

Abstract

A three-year survey has been made about the effectiveness of maintenance therapy with medication Chloroquine (Rhesochin) of dispancery patients who have light and middle severe rheumatoid arthritis. Patients are divided in two groups: the first group consisted of 33 patients and they have taken Rhesochin nine months per year and stopped the treatment for three months per year; the second group consisted of 34 patients and they have taken Rhesochin three years uninterruptedly. There was no significant difference about the results of the both way of treatment. It was noticed that in the first group the side effects were less. In conclusion, both ways of treatment with maintenance therapy are equally effective.

Ключевые слова: *поддерживающая терапия, хлороквин (резохин), ревматоидный артрит.*

Key words: *maintenance therapy, Chloroquine (Rhesochin), rheumatoid arthritis.*

Ревматоидный артрит (РА) - аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов (5). РА уменьшает продолжительность жизни больных в среднем на 10 лет [13; 17]. Опрос показал, что РА имеет отрицательное воздействие на многие другие сферы жизни, в том числе на настроение и

эмоции, общественную жизнь, хобби, повседневные задачи, личные и социальные отношения, физический контакт [22].

В настоящее время доказано, что целями лечения больных РА являются достижение клинической ремиссии, торможение прогрессирования структурных изменений в суставах, а также улучшение качества жизни больных и сохранение их трудоспособности [2; 8; 3]. При РА очень важен принцип длительного непрерывного лечения БПВП. Поэтому врач должен быть хорошо ориентирован в спектре возможных побочных реакций того или иного БПВП для организации правильного мониторинга за переносимостью лечения: кратности осмотров, проведения лабораторных анализов или инструментальных обследований и т.д. Необоснованная отмена БПВП и следующий за этим перерыв в базисной терапии приводят к обострению воспаления, которое не всегда удается подавить при возобновлении применения препарата через несколько месяцев, что ухудшает течение болезни [6].

В последние годы комбинацию средств, замедляющих прогрессирование РА, рекомендовано начинать с высоких доз, а затем переходить на поддерживающие. Для оценки эффективности этой схемы лечения необходимы дальнейшие исследования [18]. В группу лекарственных средств, замедляющих прогрессирование РА, входят хлорохин, гидроксихлорохин, сульфасалазин, метотрексат, препараты золота, пеницилламин и азатиоприн [9; 5]. Лечение этими препаратами проводится под наблюдением ревматолога. Для своевременного выявления побочных эффектов необходимо регулярное обследование.

Противовоспалительный эффект антималярийных препаратов отмечен почти 200 лет назад. Хинин и цинхонин, активные компоненты хинного дерева были выделены еще в 1820 г. В конце XIX в. английский врач J.P. Рауне впервые выявил клинический эффект хинина при красной волчанке. В последующем два синтетических аминохинолиновых аналога - хлорохин дифосфат и гидроксихлорохин сульфат - стали широко применять в ревматологии. Отмечено, что при их примерно одинаковой эффективности хлорохин приблизительно в 2-3 раза токсичнее, чем гидроксихлорохин сульфат (20).

В ряде контролируемых исследований было показано, что стратегия лечения РА «step-down» имеет преимущества перед использованием монотерапии БПВП на ранней стадии болезни [12]. Проблемой одновременного назначения препаратов является сложность оценки переносимости каждого из них [10] при развитии неблагоприятных реакций.

Многие авторы считают, что «Средства, замедляющие прогрессирование РА, показаны при тяжелом, без ремиссий, течении заболевания и неэффективности нестероидных противовоспалительных препаратов. По современным представлениям эти препараты необходимо назначать уже на ранних стадиях заболевания» [16; 4].

Известно, что раннему периоду РА отводится решающая роль в развитии и прогрессировании иммунного воспаления. Выделение раннего

ревматоидного артрита (рРА) обусловлено необходимостью своевременного назначения базисных противовоспалительных средств, направленных на предупреждение развития деструктивных изменений в суставах и улучшение прогноза его течения [15].

Лечение ревматоидного артрита делится на 2 этапа:

1. Первый этап включает купирование острой фазы заболевания.
2. Второй этап – поддерживающая терапия.

Купирование острой фазы заболевания осуществляется с помощью биологически активных веществ. Золотым стандартом в лечении ревматоидного артрита является метотрексат. При отсутствии эффекта лечения применяется лечение лефлуномидом, этанерцептом, адалимумабом и другими моноклональными антителами. Лечение этими препаратами дорого, и часто наблюдаются побочные эффекты и осложнения.

Для закрепления результатов медикаментозного лечения больным необходима поддерживающая терапия. При несоблюдении этих условий вероятность рецидива заболевания очень высока.

Доказательства указывают, что ремиссия РА является реалистичной целью, но необходимо больше доказательств для создания оптимальных стратегий лечения и для выявления критериев для ремиссии, которые включают иммунологические и клинические оценки состояния заболевания [19]. Противомаларийные препараты, такие как хлорохин и гидроксихлорохин, широко используются в лечении РА, так как они относительно хорошо переносятся по сравнению с другими антиревматическими средствами с подобным эффектом [11; 14]. По словам P.Verschueren и его сотрудников, в повседневной практике «шаг назад» в лечении раннего РА является более эффективной стратегией «шаг вперед» [21]. За последние годы было доказано, что противоревматичное лекарство хлорохин ингибирует TNF- α , IL-1 и IL-6 и их производство от мононуклеарных фагоцитов [23].

Цель исследования: установить, возможно ли использование Chloroquin* в амбулаторной практике при средней или низкой активности заболевания, после прекращения лечения биологически активными веществами или при другой базисной терапии вследствие побочных эффектов, нетерпимости или вхождения в ремиссию; имеет ли медикамент хорошую переносимость и способен ли поддерживать ремиссию заболевания в состоянии низкой активности.

Проведена оценка эффективности 2-х режимов поддерживающей терапии Resochin (Chloroquin) в дозе 250 мг в амбулаторных условиях в течение 3-х лет.

1. Режим приема Resochin (Chloroquin*) в дозе 250 мг в течение 9-ти месяцев в году без перерыва и 3 месяца отдыха (1-я группа – 33 больных) в течение 3-х лет.
2. Режим постоянного приема Resochin (Chloroquin*) 250 мг (2-я группа - 34 больных).

В соответствии с требованиями пациента и его здоровья к терапии были добавлены НПВП и/или кортикостероиды в низких дозах 5-15 мг преднизолон или 4-12 мг метилпреднизолон.

Задачи исследования:

1. Отследить изменения в активности заболевания при лечении в обеих группах.
2. Установить, может ли резохин поддерживать ремиссию в течение более 3-х лет.
3. Оценить изменения качества жизни пациентов.
4. Оценить безопасность и надежность поддерживающей терапии с Resochin (Chloroquin*), основываясь на регистрации всех нежелательных явлений, возникших в ходе лечения.

Материал и методы исследования:

Проведено наблюдение над 67 диспансеризуемыми пациентами с РА в течение 3-х лет. Исследование было проведено в двух консультативно-диагностических центрах – в 8-м и в 24-м в периоде с 2007 по 2012 гг. Все лица, включенные в данное исследование, имеют с диагнозом ревматоидный артрит и отвечают критериям Американского колледжа ревматологии ACR (1987) или имеют положительные анти-ССР антител. Все пациенты до этого лечились другим базисным препаратом, после данного лечения активность болезни снизилась.

Демографическое распределение – 19 (28,4%) мужчин и 48 (71,6%) женщин в возрасте от 41 до 79 лет (средний возраст составил $64,3 \pm 14,6\%$ г.). Среди них серопозитивные – 43 (64,2%) больных и серонегативные – 24 (35,8%) больных. Все больные принадлежали к европеоидной расе. Сопутствующая патология на момент исследования ни в одном случае не требовала медикаментозной коррекции. Предшествующую терапию имели все больные: 67 человек - НСПВС, 49 (73,1%) человек проводили терапию кортикостероидами; 9 (13,4%) человек принимали сульфасалазин в течение 2-х лет; 36 (53,7%) человек проводили комбинированную терапию метотрексат-фолиевой кислотой в течение 3-х лет, 16 (23,9%) больных принимали лефлюномид* (арава) в течение периода с 6 месяцев до 1 года, 13 (19,4%) пациентов проводили терапию золотом. Пациенты, включенные в обе группы, имеют заранее санированные фокальные инфекции.

Всем больным было проведено курсовое лечение препаратом Resochin (Chloroquin*) в дозе 250 мг в сутки, после чего были оценены выраженность клинических симптомов, качество жизни и были выполнены контрольная с DAS 28, CRP, HAQ, ПКК (полный клинический анализ крови), СУЕ, мониторинг биохимических показателей функций печени и почек в начале первого года и после трех лет лечения. DAS 28 вычислен с помощью электронного онлайн-калькулятора при использовании CRP (С-реактивный белок) и VAS (визуальная аналоговая шкала).

Больные, которые лечились глюкокортикоидами, не прекращали глюкокортикоидную терапию на протяжении полного трехлетнего курса лечения, только была скорректирована доза метилпреднизолона в соответствии

с потребностями и состоянием организма от 4 до 16 мг в сутки или от 2 до 20 мг преднизолона.

Для оценки качества жизни использовался HAQ–опросник для оценки функционального состояния и качества жизни больных РА. Опросник для оценки здоровья оценивает способность людей выполнять повседневную деятельность в соответствии со следующей шкалой: 0 - без труда; 1 - с некоторым трудом; 2 - с большим трудом; 3 – не могу этого сделать.

Распределение больных пациентов по группам в соответствии с их информированным согласием: должны принимать Chlороquin* (резохин) каждый день без перерыва или должны принимать лекарства 9 месяцев в году с 3-месячным перерывом. У всех пациентов с прекращением лечения более чем на 3 месяца установлено увеличение активности заболевания в периоде с 4-го по 8-й месяц, и эти пациенты были исключены из исследования.

Результаты исследования и их обсуждение:

Таблица 1 показывает результаты пациентов в начале исследования после прекращения терапии метотрексатом, лефлуномидом (арава), сульфасалазином, золотом, высокими дозами кортикостероидов и прежде чем начать поддерживающую терапию с Chlороquin* (резохин).

Таблица 1

До начала поддерживающей терапии

Активность по DAS28			Индекс HAQ		
Диапазон	Первая группа – 33 больных	Вторая группа – 34 больных	Диапазон	Первая группа – 33 больных	Вторая группа – 34 больных
DAS28<1,6	0	0	HAQ<0,5	0	0
1,7< DAS28 <2,5	6 (18,2%)	7(20,6%)	0,5< HAQ <1,0	7(21,2%)	6(17,6%)
2,6< DAS28 <3,2	10(30,3%)	12 (35,3%)	1,1< HAQ <1,5	11 (33,3%)	13(38,2%)
3,3< DAS28 <5,1	14 (42,4%)	13 (38,2%)	1,6< HAQ <2,0	13 (39,4%)	12(35,3%)
DAS28 >5,2	3(9,1%)	2(5,9%)	HAQ >2,1	2(6,1%)	3(8,8%)

Мы обнаружили следующие побочные реакции: резехиновой ретинопатии нет ни у одного больного из первой группы, а во второй группе есть у одного (2,9%) пациента. Повышение активности печеночных ферментов наблюдается у 2-х (6,1%) больных из первой группы и у 5-ти (14,7%) пациентов из второй группы. Изменения в анализе крови (лейкопения) нет у больных из первой группы, а во второй группе есть у 2-х (5,9%) пациентов. Желудочно-кишечные проявления наблюдаются у 5-ти (15,1%) больных из первой группы и у 8-ми (23,5%) больных из второй группы. Пациенты с нарушениями функции почек не включены в исследование.

Таблица 2

Побочные эффекты

Побочные эффекты	Резохиновая ретинопатия	Поражение печени	Изменения в анализе крови	Желудочно-кишечные проявления
Первая группа 33 больных	0	2 (6,1%)	0	5 (15,1%)
Вторая группа 34 больных	1 (2,9 %)	5 (14,7 %)	2 (5,9 %)	8 (23,5%)

Состояние активности заболевания и качество жизни в конце третьего года после проведенной терапии резехином в обеих группах представлены в таблице 3.

Таблица 3

Три года после проведения поддерживающей терапии

Активность по DAS28			Индекс HAQ		
Диапазон	Первая группа – 33 больных	Вторая группа – 34 больных	Диапазон	Первая группа – 33 больных	Вторая группа – 34 больных
DAS28 < 1,6	0	0	HAQ < 0,5	0	0
1,7 < DAS28 < 2,5	9(27,3%)	6(17,6%)	0,5 < HAQ < 1,0	9(27,3%)	4(11,8%)
2,6 < DAS28 < 3,2	7(21,2%)	8(23,5%)	1,1 < HAQ < 1,5	8(24,2%)	11(32,4%)
3,3 < DAS28 < 5,1	12(36,4%)	14(41,2%)	1,6 < HAQ < 2,0	11(33,3%)	13(38,2%)
DAS28 > 5,2	5(15,1%)	6(17,6%)	HAQ > 2,1	5(15,1%)	6 (17,6%)

- Ухудшение наблюдается у 5-ти пациентов в обеих группах.
- У шести больных DAS28 активность остается высокой, несмотря на поддерживающую терапию резехином.
- Установлено, что у остальных больных есть улучшение суставно-болевого симптоматики в обеих группах.
- Установлена задержка ремиссии и болезни в низкой степени активности.
- Мы заметили, что нет существенного различия в активности заболевания между двумя схемами лечения.
- Не установлено существенного нарушения качества жизни в обеих группах (уровень значимости $p > 0,05$).

Выводы:

- Результаты показывают, что хлороквин (Chloroquin*) в дозе 250 мг в день в комбинации с/или без комбинации с глюкокортикоидами и/или нестероидными противовоспалительными препаратами является подходящим препаратом для поддерживающей терапии ревматоидного артрита.

- Chloroquin* (хлорохин) в дозе 250 мг в день в течение 9-ти месяцев в году поддерживает ремиссию и/или низкую активность заболевания и нормальное качество жизни у пациентов с умеренной легкостепенной активностью ревматоидного артрита.

- Лечение с *Chloroquin может хранить достигнутое улучшение после лечения метотрексатом, Leflunomid* и сульфасалазином.

- Лечение хлороквином можно прерывать на срок не более 3-х месяцев в течение одного года. Прерывистое лечение Хлороквином уменьшает побочные эффекты и осложнения от накопления препарата в организме.

- Ухудшение состояния четырех больных может быть связано с нерегулярным приемом препарата, высокой активностью заболевания, недостаточным потреблением базисного медикамента.

Литература:

1. Астапенко М.Г. Ревматоидный артрит / В.А. Насонова, М.Г. Астапенко. Клиническая ревматология. - М.: Медицина, 1989.

2. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации. РМЖ. - 2002. - № 6. – Т. 10. - С. 5-21; 294-301.

3. Насонов Е.Л. Перспективы фармакотерапии ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. - 2005. - № 6. - С. 5-7.

4. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. – М., 1996. – С. 160-181.

5. Насонов Е.Л. Ревматология: В кн. «Клинические рекомендации». - 2-е изд., испр. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - С. 111-112; 678-702.

6. Проценко Г.А.Базисная терапия ревматоидного артрита (Ренессанс гидроксихлорохина в схемах лечения) // Украинский ревматологичний журнал. - 2012. - № 47 (1).

7. Чичасова Н.В. Использование плаквенила в лечении ревматоидного артрита // Русский медицинский журнал. - 2010. - № 9. - Т. 18. - С. 576-580.

8. Сальникова Т.С., Балабанова Р.М. Терапия раннего ревматоидного артрита: сравнительная оценка эффективности далагила, сульфасалазина и метотрексата (12-месячное наблюдение) // Научно-практич. ревматология. - 2003. - № 4. - С. 44-48.

References:

1. Farr M., Bacon P.A. (1995). How and when should combination therapy be used? The role of an anchor drug. Brit. J. Rheum., 34(2): 100-103.

2. Farr M., Bacon P.A. How and when should combination therapy be used? The role of an anchor drug» *Brit. J. Rheum.* - 1995. - V. 34, Suppl.2: 100-103.
3. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1449–61.
4. Goecor– Ruiterman Y.P., de Vries–Bouwstra J.K., Allaart C.F. et.al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BEST study): a randomized, controlled trial *Arthr. Rheum.*, 2005, 52: 3381–90.
5. Goodson N.J. Mortality in Early inflammatory polyarthritis. Cardiovascular mortality is increased in seropositive patients / N. J. Goodson, N. J. Wiles, M. Lunt et al. *Arthritis Rheum.* 2002. - Vol. 46. - P. 2010-2019.
6. HERA study group. A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis: the HERA study. *Am J Med* 1995; 98:156–68.
7. Kawakami A., Tamai M., Eguchi K. Classification of early arthritis patients and how to determine disease severity. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* —2007. — Vol. 30, №1. —P. 37-40.
8. Paulus H.E. (1993) Protocol Development for combination therapy with disease.
9. Riise T. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. T. Riise, B.K. Jacobsen, J.T. Gran et al. *Clin Rheumatol*; -2001. Vol. 20 (2). - P. 123-127.
10. Saag K.G., Teng G.G., Pather N.M. et al. (2008) American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*, 59: 762–784.
11. Saleem B. Nizam S. Emery P., Can remission be maintained with or without further drug therapy in rheumatoid arthritis? *Clinical & Experimental Rheumatology.* 24(6 Suppl 43):S-33-6, 2006 Nov-Dec.
12. VcChesney E.W. (1983) Animal toxicity and pharmacokinetics of hydrochloroquine sulphate. *Am. J. Med.*, 75: 11–18.
13. Verschueren P. Esselens G. Westhovens R., Daily practice effectiveness of a step-down treatment in comparison with a tight step-up for early rheumatoid arthritis. , *Rheumatology.* 47(1):59-64, 2008 Jan.
14. Whaiiey D. Et all, Quality of life in Rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology* 1997; 36: 884-888.
15. Van den Borne BE, Dijkmans BA, de Rooij HH, le Cessie S, Verweij CL. Chloroquine and hydroxychloroquine equally affect tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interferon- γ production by peripheral blood mononuclear cells. *J Rheumatol* 1997; 24:55–60.