

А.М. Гнилорибов<sup>1</sup>Т.П. Хрещачова<sup>2</sup><sup>1</sup>Донецький державний медичний університет<sup>2</sup>Інститут невідкладної та відновної хірургії, Донецьк

## ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ВПЛИВУ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ ЛЕФЛУНОМІДОМ, СУЛЬФАСАЛАЗИНОМ І МЕТОТРЕКСАТОМ НА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

### Ключові слова:

ревматоїдний артрит,  
функціональні порушення,  
health assessment  
questionnaire, базисна  
терапія, лефлуномід.

**Резюме.** Проведена порівняльна оцінка ефективності найбільш популярних базисних препаратів — метотрексату, лефлуноміду і сульфасалазину (сульфазалазину) — та їх впливу на функціональні показники у 45 хворих на ревматоїдний артрит. Підраховували кількість припухлих і болючих суглобів за методикою 28-суглобового підрахунку; пацієнт і лікар оцінювали активність захворювання, а також вираженість болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ); враховували також тривалість ранкової скутості. Функціональні порушення вивчали за допомогою адаптованої анкети HAQ та індексу Lee. Автори відзначили, що методи оцінки функціонального стану — ефективний і зручний спосіб вивчення функціонального статусу, який необхідно використовувати для верифікації впливу лікування на якість життя пацієнтів з ревматичними хворобами. Базисні препарати (метотрексат, лефлуномід і сульфасалазин) покращують стан хворих на ревматоїдний артрит, сприяючи зменшенню кількості припухлих і болісних суглобів, зменшенню тривалості ранкової скутості, а також зниженню рівня суб'єктивної оцінки активності хвороби і вираженості болю за ВАШ. Найбільш виражений вплив на функціональний статус хворих на ревматоїдний артрит виявляє лефлуномід, що підтверджується вірогідним зниженням показників HAQ та індексу Lee, а також зменшенням тривалості ранкової скутості. Вплив лефлуноміду на функціональний стан хворих потребує продовження дослідження (можливо, з вивченням локальної та системної продукції нейропептидів).

### ВСТУП

Незважаючи на бурхливий розвиток ревматології останнім часом і появу в арсеналі лікарів-ревматологів великої кількості нових лікарських засобів, проблема лікування хворих на ревматоїдний артрит (РА) далека від вирішення. Майже 50% пацієнтів протягом 10 років від початку захворювання втрачають працездатність. Соціо-економічні наслідки РА досить тяжкі: так, за даними Е.М. Badley (1995), у США економічні втрати, пов'язані з РА, подібні до таких внаслідок пухлин або коронарної хвороби серця. Структурне руйнування суглобів рентгенологічно виявляється вже у перший рік від початку хвороби. Визначення цієї закономірності привело до розроблення сучасної стратегії ранньої агресивної терапії з використанням протиревматичних (так званих базисних) засобів, модифікуючих перебіг захворювання (Fries J.F., 2000).

Одним із найбільш цікавих і перспективних базисних препаратів, що з'явилися останнім часом,

є лефлуномід (АРАВА, «Авентіс»). Незважаючи на те, що препарат з'явився в Україні нещодавно, у світі накопичений досить великий досвід його використання, і що особливо важливо, проведене порівняння з базисними препаратами, які вже добре та міцно зарекомендували себе (метотрексатом, сульфасалазином), у декількох багатоцентрових плацебо-контрольованих дослідженнях (US301, MN301/303, MN302/304). Безпека застосування та переносимість АРАВИ продемонстровані в ході клінічних досліджень у 4000 пацієнтів, результати яких були повідомлені на IV Конгресі EULAR (Лісабон, Португалія) (Strand V., 2003). Результати цих досліджень свідчать про те, що лефлуномід — високоефективний препарат, модифікуючий (базисний) перебіг хвороби, що однаково добре сповільнює структурні зміни і покращує функціональний стан уражених суглобів.

Під час оцінки ефективності проведеної терапії, крім загальноприйнятих лабораторних до-

сліджень з обов'язковим визначенням гострофазних реактантів (рівень С-реактивного протеїну, фібриногену, фібрoneктину тощо), рентгенологічної оцінки методом Шарпа або Ларсена, останнім часом обов'язковим для дослідників стало визначення кількості припухлих/болючих суглобів, оцінка активності захворювання і вираженості больового синдрому пацієнтом, а також дослідником (лікарем). Без зазначених досліджень жодні результати не можна вважати достовірними і вартими уваги. За даними F. Wolfe і T. Pincus (1999), оцінка пацієнтом свого стану як незадовільного нерідко передуює погіршенню клінічної картини захворювання. Це призвело до посилення інтересу ревматологів до самооцінки хворими свого стану і розробці великої кількості різних функціональних тестів і анкет.

Слід відзначити, що ревматологія у 70–80-ті рр. минулого століття була в числі лідерів з розвитку методів та способів функціональної оцінки. Це пов'язано з тим, що наслідки ревматичних хвороб не можуть бути виражені тільки за допомогою клінічних, рентгенологічних або лабораторних тестів.

На жаль, у вітчизняній ревматології досі мало уваги приділялося оцінці функціонального стану хворих на РА, а адекватні переклади найбільш популярних оцінних анкет (HAQ, MHAQ, AIMS, AIMS2-SF, SF-36 тощо) були відсутні. В Європі у даний час розробляються індивідуалізовані варіанти оцінки функціонального статусу пацієнтів, що характеризуються високою вірогідністю та надійністю (Guillemin F., 2003).

Поряд із проведенням плацебо-контрольованих досліджень, мають величезне значення практичний досвід застосування лікарських засобів та постмаркетингові дослідження, а їх результати можуть дещо відрізнятись від результатів плацебо-контрольованих досліджень (Strand V., 2003). Узв'язку з цим досвід вивчення ефективності препаратів у клінічній практиці становить великий інтерес.

У цій роботі нами проведена порівняльна оцінка ефективності найбільш популярних базисних препаратів — АРАВИ (лефлуноміду), метотрексату та сульфасалазину та їх впливу на функціональні показники у хворих на РА.

### ОБ'ЄКТИ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В Інституті невідкладної та відновної хірургії АМН України ім. В.К. Гусака (Донецьк) обстежували 45 хворих на РА (41 жінку та 4 чоловіків). Середній вік пацієнтів становив 52,5 року. Діагноз активного РА був верифікований відповідно до критеріїв Американського коледжу ревматологів (1987). Раніше 12 хворих застосовували базисні протиревматичні препарати (хлорохін, метотрексат, сульфасалазин, натрій ауротиомалат), вживання яких вони припинили самостійно або за рішенням лікаря через їх непереносимість не менше, ніж за 3 міс до початку дослідження; 9 пацієнтів приймали стероїдні гормони (у дозі

нижче 15 мг/добу). Вірогідних розбіжностей між групами пацієнтів, які приймали різні базисні препарати, за статтю, віком та тривалістю захворювання не було ( $p > 0,1$ ).

В усіх хворих під час первинного огляду, а потім через 2 тиж, 1, 3 та 6 міс після початку базисної терапії визначали кількість припухлих і болючих суглобів (28-суглобовий рахунок) (Strand V. et al., 1999), оцінювали активність хвороби (пацієнт та лікар), а також вираженість болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ; 10 см), тривалості ранкової скутості. Функціональні порушення (якість життя) вивчали за допомогою перекладеної російською мовою й адаптованої Стенфордської анкети здоров'я (Health Assessment Questionnaire HAQ) та індексу Lee (Насонов Е.Л. і соавт., 2001).

Пацієнти були розподілені на три групи: 1-ша — 17 хворих, які приймали як базисний препарат метотрексат; 2-га — 18 — АРАВУ (лефлуномід); 3-тя — 10 — сульфасалазин.

АРАВУ (лефлуномід) пацієнти приймали у дозі 100 мг/добу перші 3 дні, потім по 20 мг щодня; метотрексат — у дозі 7,5–15 мг/тиж; сульфасалазин — по 500 мг/добу з поступовим підвищенням дози до 2000 мг/добу (по 500 мг кожні 5 днів).

Крім базисної терапії, хворі продовжували приймати нестероїдні протизапальні препарати (диклофенак, піроксикам, німесулід, рофекоксиб, мелоксикам) у звичайних терапевтичних дозах. У 7 хворих було подовжено прийом преднізолону або його аналогів (в середньому в дозі 5–10 мг/добу).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили на ПК із застосуванням пакета прикладних програм Statistics 6.0.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В усіх досліджуваних групах відзначали тенденцію до зменшення кількості набряклих та болючих суглобів (з  $14,4 \pm 8,3$  до  $10,4 \pm 6,7$  у групі лефлуноміду;  $p = 0,37$ ), покращання показників оцінки активності хворим та лікарем, загальної оцінки вираженості болю, крім групи хворих, які приймали сульфасалазин, у якій суб'єктивна оцінка вираженості болю та самооцінка активності недостовірно підвищилися ( $p = 0,44$ ) (таблиця). Найбільш вираженою динаміка зазначених показників була у групі АРАВИ (вже по закінченні 1-го місяця прийому препарату).

Через 3 та 6 міс вірогідних розбіжностей між показниками у трьох групах не було, а результати лікування за наведеними параметрами були порівнянні між собою. Так, зменшення кількості набряклих суглобів у хворих 1-ї групи становило  $6,4 \pm 4,6$ , у 2-й —  $7,0 \pm 2,7$ , у 3-й —  $1,25 \pm 2,1$  ( $p > 0,1$ ).

Вірогідні зміни у порівнянні з початковими показниками відзначені тільки стосовно тривалості ранкової скутості й показників функціонального статусу — індексів Lee і HAQ (див. таблицю, рисунок).

Таблиця

Порівняльний аналіз результатів лікування метотрексатом (MTX), лефлуномідом (LEF) та сульфасалазином (SSZ) хворих на РА в порівнянні з контролем (пацієнти, яким не проводили базисної терапії, n=19)

Показник	Контроль	MTX	LEF	SSZ	P, MTX vs LEF	P, LEF vs SSZ
SJC	14,4±8,3	11,3±9,4	10,4±6,7	11,1±8,0	0,22	0,53
TJC	20,1±8,2	19,8±9,0	17,4±9	21,3±8,0	0,95	0,77
Ранкова скутість, хв	105,5±169,5	151,6±147	78,7±85,2**	158,1±215,5	0,06	0,002
Сила кисті, мм рт. ст.	68,6±54,7	68,8±36,3	84,4±63,0	51,5±51,2	0,16	0,56
ОАЗП, см	6,1±2,5	4,3±2,6	5,6±2,1	6,2±1,8	0,44	0,68
ОАЗЛ, см	4,6±1,7	3,1±1,7	3,5±1,7	4,4±1,3	0,84	0,48
ОВБ, см	5,5±2,5	4,3±2,2	4,4±2,4	5,6±1,6	0,81	0,28
HAQ	1,7±0,6	1,7±0,4	1,0±0,3*	1,5±0,7	0,01	0,03
Lee	13,2±6,0	12,7±5,4	7,1±2,5**	10,0±3,2	0,03	0,50

Примітка. SJC (swollen joint count) — кількість набряклих суглобів (28-суглобовий рахунок); TJC (tender joint count) — кількість болючих суглобів (28-суглобовий рахунок); ОАЗП — оцінка активності захворювання пацієнтом (ВАШ, 10 см); ОАЗЛ — оцінка активності захворювання лікарем (ВАШ); ОВБ — оцінка вираженості болю (ВАШ); HAQ (health assessment questionnaire) — оцінка функціонального статусу, або якості життя; Lee — індекс Lee (оцінка функціонального статусу). \*Вірогідність розбіжностей у порівнянні з контролем, p<0,05; \*\*вірогідність розбіжностей у порівнянні з контролем, p<0,01.

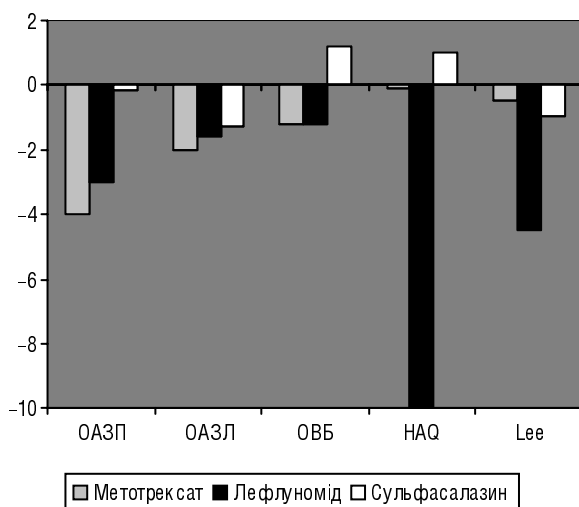


Рисунок. Динаміка функціональних показників у хворих на РА під впливом модифікуючого (базисного) лікування

Отримані результати частково узгоджуються з результатами плацебо-контрольованих досліджень, що також продемонстрували істотну динаміку показників якості життя у разі застосування модифікуючих препаратів (особливо АРАВИ).

Швидке і значне покращання функціональних показників у хворих на РА, які приймали АРАВУ (лефлуномід), не вдалося достовірно пояснити, оскільки ні нами, ні в попередніх дослідженнях не було виявлено тісної кореляції функціонального статусу з динамікою клініко-лабораторних маркерів запалення: зменшення кількості набряклих/болючих суглобів, оцінка активності/болю, динаміка ШОЕ/вмісту С-реактивного протеїну були порівнянні під час прийому різних препаратів, модифікуючих перебіг захворювання (сульфасалазину, метотрексату, лефлуноміду).

На нашу думку, для пояснення цього феномену необхідно досліджувати інші можливі механізми дії препарату, що відрізняються від впливу на активність ферментів піримідинового синтезу. Можливо, лефлуномід впливає на продукцію нейропептидів (субстанції Р тощо), що є «контролерами» стану периферичних тканин і, за сучасними уявленнями, здатні не тільки регулювати больові відчуття, але й активно керувати запальним процесом, у тому числі при аутоімунних артритах.

## ВИСНОВКИ

Отже, в результаті проведеного дослідження можна зробити такі висновки:

- адаптовані анкети оцінки функціонального стану (анкети HAQ та індекс Lee) — ефективний та зручний засіб вивчення функціонального статусу, який необхідно використовувати для верифікації впливу лікування на якість життя пацієнтів із ревматичними захворюваннями;
- базисні препарати (метотрексат, АРАВА та сульфасалазин) покращують стан хворих на РА, сприяючи зменшенню кількості набряклих та болючих суглобів, скороченню тривалості ранкової скутості, а також зниженню рівня суб'єктивної оцінки активності хвороби та вираженості больових відчуттів (ВАШ);
- найбільш виражений вплив на функціональний статус хворих на РА мав лефлуномід — вірогідно знизилася показники HAQ та індекс Lee, а також значно зменшилася тривалість ранкової скутості;
- для пояснення впливу лефлуноміду на функціональний стан хворих необхідно продовжити дослідження (можливо, з вивченням локальної та системної продукції нейропептидів).

## ЛІТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р. (2001) Методы оценки поражения суставов, активности заболевания и функционального состояния больных ревматоидным артритом. Метод. пособие для врачей. Москва, 32 с.
- Badley E.M. (1995) The economic burden of musculoskeletal disorders in Canada is similar to that for cancer, and may be higher. J. Rheumatol, 22: 204–206.
- Fries J.F. (2000) Current treatment paradigms in rheumatoid arthritis. Rheumatology, 39(Suppl. 1): 30–35.
- Guillemin F. (2003) Individualized health assessment: a new tool for assessing treatment-related functional disability in patients with rheumatoid arthritis. Satellite Symposium EULAR, 19 June, Annual European Congress of Rheumatology 2003. Lisbon, Portugal, p. 8.
- Strand V. (2003) The benefit/risk profile of a novel agent in rheumatoid arthritis: evidence from leflunomide database. Satellite Symposium EULAR, 19 June, Annual European Congress of Rheumatology 2003. Lisbon, Portugal, p. 6.
- Strand V., Tugwell P., Bombardier C., Maetzel A., Crawford B., Dorrier C., Thompson A., Wells G. (1999) Function and health-related quality of life. Arthritis Rheum., 42(9): 1870–1878.
- Wolfe F., Pincus T. (1999) Listening to the patient. A practical guide to self-report questionnaires in clinical care. Arthritis Rheum., 42: 1979–808.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ  
БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ЛЕФЛУНОМИДОМ,  
СУЛЬФАСАЛАЗИНОМ И МЕТОТРЕКСАТОМ  
НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ  
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

*А.М. Гнилорыбов, Т.П. Хрещачкова*

**Резюме.** Проведена сравнительная оценка эффективности наиболее популярных базисных препаратов — лефлуномида, метотрексата и сульфасалазина (сульфазалазина) — и их влияния на функциональные показатели у 45 больных ревматоидным артритом. Подсчитывали количество припухших и болезненных суставов по методике 28-суставного счета; пациент и врач оценивали активность болезни, а также выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); учитывали также продолжительность утренней скованности. Функциональные нарушения изучали с помощью адаптированной анкеты HAQ и индекса Lee. Авторы отметили, что методы оценки функционального состояния — эффективный и удобный способ изучения функционального статуса, который необходимо использовать для верификации влияния лечения на качество жизни пациентов с ревматическими болезнями. Базисные препараты (метотрексат, лефлуномид и сульфасалазин) улучшают состояние больных ревматоидным артритом, способствуя уменьшению количества отечных и болезненных суставов, уменьшению продолжительности утренней скованности, а также снижению уровня субъективной оценки активности болезни и выраженности болевых ощущений по ВАШ. Наиболее выраженное влияние на функциональный статус больных ревматоидным артритом оказывает лефлуномид, что подтверждается достоверным снижением показателей HAQ и индекса Lee, а также значительным уменьшением продолжительности утренней скованности. Влияние лефлуномида на функциональное состояние больных требует продолжения исследования (возможно, с изучением локальной и системной продукции нейропептидов).

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, функциональные нарушения, health assessment questionnaire, базисная терапия, лефлуномид.

**COMPARATIVE ESTIMATION  
OF THE INFLUENCE OF DISEASE-  
MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS  
THERAPY BY LEFLUNOMIDE,  
SULPHASALAZINE, METHOTREXATE  
ON THE FUNCTIONAL PARAMETERS IN  
PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS**

*A.M. Gnilorybov, T.P. Khreschakova*

**Summary.** Comparative evaluation of an efficacy of the most popular disease-modifying anti-rheumatic drugs leflunomide, sulphasalazine, methotrexate and their influence on the functional findings in 45 patients with rheumatoid arthritis was given. Account of the number of painful and swollen joints was assessed using the 28-joint counts method, evaluation of disease activity by physician and patient and pain level — according to a visual analog scale; the morning stiffness duration was also studied. Functional disability were investigated on the base of adopted Health Assessment Questionnaire and Lee's index. The authors have shown, that the methods of assessment of the functional status are effective and comfortable instruments for the functional status study, which is necessary to use for the determination of the therapy influence on the quality-of-life of the rheumatic patients. Disease-modifying antirheumatic drugs (leflunomide, sulphasalazine, methotrexate) improved the patients status decreasing the count of painful and swollen joints, morning stiffness duration as well as the level of disease activity and pain, estimated subjectively (a visual analog scale). The most significant influence on the functional status of patients with rheumatoid arthritis was revealed in leflunomide group, which essentially decreased the HAQ and Lee's index parameters, as well as morning stiffness duration. Further studies for the leflunomide effects explanation are needed (including the local and systemic production of neuropeptides probably).

**Key words:** rheumatoid arthritis, functional lesions, health assessment questionnaire, basic therapy, leflunomid.

**Адреса для листування:**

Гнилорыбов Андрій Михайлович  
83045, Донецьк, просп. Ленінський, 47  
Донецький державний медичний університет,  
кафедра госпітальної терапії