

Эффективность и безопасность гидроксихлорохина иммарда при ревматоидном артрите по данным открытого неконтролируемого исследования в амбулаторной практике

Р.М. Балабанова, Д.А. Гукасян, Е.Л. Шахраманова, Д.В. Горячев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Римма Михайловна Балабанова
balabanova@iramn.ru

Contact: Rimma Mikhailovna Balabanova
balabanova@iramn.ru

Поступила 05.09.12

Цель — оценить эффективность и безопасность иммарда при ревматоидном артрите (РА) в амбулаторной практике.

Материал и методы. В открытое неконтролируемое исследование включено 30 пациентов с достоверным диагнозом РА с различной длительностью болезни. Иммард назначали пациентам с ранним РА или в качестве аддитивного препарата при недостаточной эффективности базисного противовоспалительного препарата (преимущественно метотрексата). Эффект оценивали через 3 мес приема 400 мг иммарда по числу припухших и болезненных суставов, общей оценке активности болезни больным и врачом по визуальной аналоговой шкале, показателям СОЭ, С-реактивного белка (СРБ), DAS28.

Результаты. Достоверное снижение числа припухших суставов и DAS28 отмечено у пациентов, получающих комбинацию метотрексата и иммарда. За период наблюдения не выявлено достоверного снижения показателей СОЭ и СРБ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, иммард.

THE EFFICACY AND SAFETY OF IMMARD (HYDROXYCHLOROQUINE) IN RHEUMATOID ARTHRITIS ACCORDING TO THE DATA OF AN OPEN-LABEL UNCONTROLLED TRIAL IN OUTPATIENT PRACTICE P.M. Balabanova, D.A. Gukasyan, E.L. Shakhramanova, D.V. Goryachev

Objective: to evaluate the efficacy and safety of immard in rheumatoid arthritis (RA) in outpatient practice.

Subjects and methods. The open-labeled uncontrolled trial enrolled 30 patients with the reliable and valid diagnosis of RA of varying duration. Immard was used in patients with early RA or as an additive agent when a disease-modifying anti-rheumatic drug (mainly methotrexate) was ineffective. The effect of immard was evaluated 3 months of its intake of 400 mg from the number of swollen and tender joints, patients' and physicians' total ratings of disease activity on a visual analogue scale, from ESR values, C-reactive protein (CRP) levels, and DAS28 scores.

Results. There was a significant decrease in the number of swollen joints and DAS28 scores in the patients receiving a combination of methotrexate and immard. No significant reduction in ESR and CRP levels was revealed during the follow-up period.

Key words: rheumatoid arthritis, immard.

Лечение ревматоидного артрита (РА) на современном этапе остается актуальной проблемой. Особое внимание в последнее время уделяется ранней диагностике болезни, которой способствуют предложенные в 2010 г. Европейской антиревматической лигой и Американской коллегией ревматологов (EULAR/ACR) диагностические критерии, включающие 4 кластера признаков: поражение суставов, не только мелких, но и крупных; длительность синовита; иммунологические параметры: ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП); острофазовые показатели (СОЭ, уровень С-реактивного белка — СРБ). Наличие суммы баллов >6 позволяет установить диагноз РА и назначить базисные противовоспалительные препараты (БПВП) [1]. При выборе препарата необходимо учитывать длительность РА, активность болезни, которую оценивают по различным индексам: DAS28, SDAI, CDAI, RAPID и др., — наличие прогностически неблагоприятных признаков,

таких как большое число припухших (ЧПС) и болезненных суставов (ЧБС), появление костных эрозий на ранних этапах болезни, высокие острофазовые (СОЭ, СРБ) и иммунологические (РФ, АЦЦП) показатели [2].

В соответствии с современными рекомендациями лечение БПВП можно осуществлять как в виде монотерапии, так и применением комбинации 2–3 препаратов.

Препаратами первого ряда являются метотрексат (МТ), лефлуномид.

Гидроксихлорохин (ГХ) при РА применяется значительно реже в связи с медленным развитием и меньшей выраженностью противовоспалительного эффекта. Согласно рекомендациям ACR 2008 г. ГХ может применяться в виде монотерапии у больных РА с относительно небольшой длительностью болезни и отсутствием признаков неблагоприятного прогноза. При высокой активности и наличии прогностически неблагоприятных признаков он используется в комбинации с препаратами первого ряда [2].

В одном из первых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований при раннем РА, в которое было включено 126 пациентов, лечение ГХ проводилось в дозе 400 мг/сут в течение 6 мес. При этом выраженность боли уменьшилась у 40% больных, причем у 19% — более чем на 50%, ЧПС в целом по группе снизилось на 20%, у 10% больных — более чем на 50%. Не было зарегистрировано случаев отмены препарата из-за нежелательных явлений [3].

Эффективность монотерапии ГХ при раннем РА показана в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании HERA, включавшем 120 пациентов с длительностью болезни <2 лет, ранее не получавших БПВП. Терапию начинали с дозы 200 мг/сут, при отсутствии побочных явлений через 2 нед дозу повышали до 400 мг/сут, которую пациенты получали в течение 36 нед. Наблюдалось статистически достоверное уменьшение выраженности боли и объективных признаков синовита, улучшение функции суставов. 104 пациента этой когорты продолжали прием препарата в течение 3 лет. Проведенное исследование подтвердило не только эффективность, но и безопасность терапии ГХ [4].

Отечественные ревматологи в своих исследованиях подтвердили эффективность ГХ (плаквенила) при РА в основном при двойной и тройной комбинации с другими БПВП [5–7].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован генерический препарат плаквенила иммард фирмы IPCA (Индия). Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности и безопасности ГХ-иммарда при РА.

Материал и методы

В исследование включено 30 пациентов с достоверным диагнозом РА, обратившихся в научно-поликлиническое отделение ФГБУ «НИИР» РАМН с целью коррекции терапии и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Основную часть больных (n=25) составили женщины, средний возраст пациентов 50,68±14,7 года. Ранний РА был у 13 пациентов, в том числе с длительностью до 1 года — у 10; у 6 пациентов длительность болезни составила от 3 до 5 лет и у 11 — свыше 5 лет.

Позитивным по РФ 21 был больной. У 5 больных была высокая, у 19 — умеренная и у 6 — низкая активность РА. I–II рентгенологическая стадия была выявлена у 19 больных, III — у 6 и IV — у 5 пациентов. У 11 пациентов имелись сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия (n=3), остеоартроз (n=3), сахарный диабет 2-го типа (n=1), бронхиальная астма (n=1), аутоиммунный гепатит (n=1), хронический гастрит (n=2). До включения в исследование

Таблица 1 Динамика показателей на терапии иммардом (тест Уилкоксона, M±δ)

Показатель	До лечения	Через 3 мес	p
ЧБС	8,39±5,8	5,6±3,7	0,07
ЧПС	4,32±3,2	2,7±2,2	0,02
ОАБ (ВАШ), см	6,67±2,2	4,9±2,4	0,007
ОАВ (ВАШ), см	6,75±1,6	4,9±1,9	0,0009
СОЭ, мм/ч	23,9±19,1	18,4±11,8	0,36
СРБ, мг/л	15,46±19,5	9,9±11,9	0,15
DAS28	5,01±1,16	4,22±1,02	0,019

Примечание. ОАВ — общая оценка активности болезни врачом, ОАБ — общая оценка активности болезни больным.

Таблица 2 Характеристика больных 1-й и 2-й групп до начала терапии иммардом (тест Уилкоксона, M±δ)

Показатель	1-я группа (n=9)	2-я группа (n=19)	p
ЧБС	7,33±3,9	4,8±3,5	0,65
ЧПС	4,2±2,2	2,1±1,9	0,27
ОАБ (ВАШ), см	5,1±2,7	4,8±2,4	0,32
ОАВ (ВАШ), см	12,7±6,7	4,7±1,9	0,49
СОЭ, мм/ч	12,7±6,7	21,1±13,1	0,14
СРБ, мг/л	5,8±4,9	11,9±13,9	0,25
DAS28	4,5±0,8	4,1±1,1	0,57

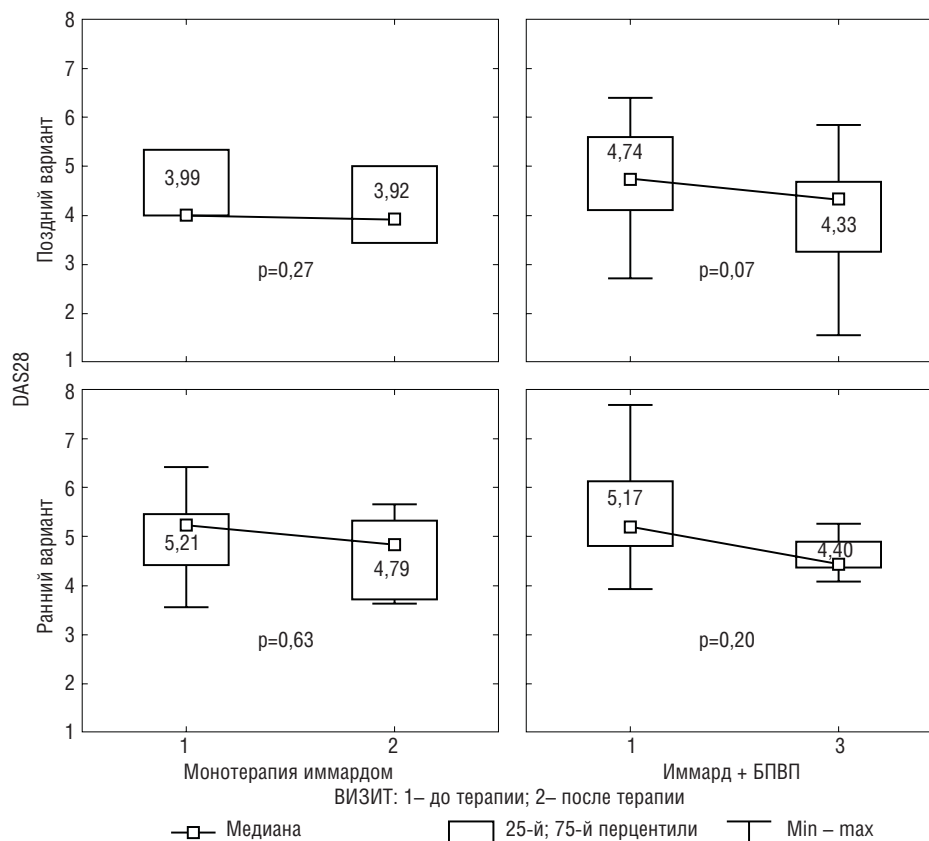
все больные получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), преимущественно нимесулид (n=10), аэргал (n=7). 19 пациентов получали БПВП, преимущественно МТ (10 мг/нед — 12 больных, 15 мг/нед — 5 пациентов). Иммард назначали в дозе 400 мг/сут, доза НПВП и БПВП оставалась постоянной. Статистическая обработка проведена с использованием методов описательной статистики, непараметрических методов сравнения выборок.

Результаты и обсуждение

До включения в исследование пациенты имели высокие показатели активности по DAS28, что свидетельствовало о необходимости усиления терапии. Две пациентки досрочно прекратили лечение из-за развития побочных эффектов, поэтому оценка результатов лечения проведена у 28 больных. За 3-месячный период лечения иммардом в целом по группе к концу исследования отмечено достоверное улучшение клинических параметров, существенной динамики острофазовых показателей не наблюдалось (табл. 1).

Таблица 3 Эффективность монотерапии иммардом и его комбинацией с другими БПВП (M±δ)

Показатель	1-я группа			2-я группа		
	до лечения	через 3 мес	p (тест Уилкоксона)	до лечения	через 3 мес	p (тест Уилкоксона)
ЧБС	8,4±4,9	7,3±3,9	0,60	8,3±6,4	4,7±3,5	0,03
ЧПС	4,5±1,6	4,2±2,2	0,71	4,2±3,8	2,1±1,9	0,03
ОАБ (ВАШ), см	6,1±2,6	5,1±2,7	0,45	6,9±1,9	4,8±2,4	0,004
ОАВ (ВАШ), см	6,6±2,2	5,5±2,1	0,29	6,8±1,3	4,7±1,9	0,0004
СОЭ, мм/ч	16,4±11,3	12,7±6,3	0,40	27,5±21,2	21,1±13,0	0,26
СРБ, мг/л	8,25±5,7	5,8±4,8	0,34	18,8±22,8	11,8±13,8	0,26
DAS28	4,83±0,9	4,5±0,8	0,37	5,1±0,3	4,1±1,1	0,01



Изменение DAS28 у больных ранним РА и длительно болеющих (p по тесту Краскейла–Уоллеса)

Для сравнения эффективности монотерапии иммардом и его комбинации с БПВП пациенты были разделены на две группы: в первой 9 пациентов получали иммард в сочетании с НПВП, во второй (n=19) – иммард + БПВП + НПВП. Различий между группами до начала приема иммарда не было (табл. 2).

Монотерапия иммардом в сочетании с НПВП не привела к статистически значимым изменениям как клинических, так и лабораторных показателей (табл. 3). Эти результаты отличаются от данных других исследователей, что, скорее всего, объясняется малой выборкой больных и относительно коротким периодом лечения, так как для ГХ характерен отсроченный (5–6 мес) эффект [4].

Подключение иммарда к БПВП за этот же период наблюдения обеспечило статистически достоверное улучшение

клинических показателей, что согласуется с результатами других исследований [3, 5–7].

Анализ динамики DAS28 у больных с ранним РА и длительно болеющих не выявил достоверно значимых различий (см. рисунок).

Переносимость препарата была хорошей. У 4 больных отмечали нежелательные явления со стороны кожи, характерные для ГХ: кожный зуд (n=2), эритематозные высыпания (n=2). Не завершили исследование из-за нежелательных явлений две пациентки. Не отмечено повышения уровня холестерина и глюкозы, в том числе у пациентки с сахарным диабетом.

Полученные результаты свидетельствуют о противовоспалительном действии и хорошей переносимости ГХ (иммарда) у больных РА, особенно при использовании его в комбинации с БПВП.

ЛИТЕРАТУРА

- Clark P., Casas E., Tugwell P. et al. Hydroxychloroquine compared with placebo in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;119:1067–71.
- Tsakonas E., Fitzgerald A.A., Fitzgerald M.A. et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year followup on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J Rheum* 2000;27(3):623–8.
- Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M. et al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *Arthr Care Res* 2008;59:762–84.
- Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Насонов Е.Л. Место плаквенила в современной терапии ревматоидного артрита. *Рус мед журн* 2009;17(7):487–90.
- Сергиец Н.А., Еров Н.К. Комбинированная базисная терапия ревматоидного артрита метотрексатом и плаквенилом. *Науч-практич ревматол* 2009;1:30–4.
- Губарь Е.Е., Бочкова А.Г., Бунчук Н.В. Сравнение эффективности и переносимости тройной базисной терапии (метотрексат + сульфасалазин + гидроксихлорохин) с монотерапией метотрексатом у больных ревматоидным артритом. *Тер арх* 2008;5:26–30.