

# РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА МНОГОЛЕТНЕЙ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Каратеев Д.Е.

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

## Резюме

**Цель.** Ретроспективно оценить влияние базисной терапии на рентгенологическое прогрессирование, функциональные нарушения и качество жизни у больных РА при длительности болезни не менее 10 лет.

**Материал и методы.** 238 пациентов с РА (по критериям ARA 1987), заболевших не позднее 1992 г 30 муж и 208 жен, продолжительность наблюдения в клинике ИР РАМН ( $M \pm \sigma$ )  $15,5 \pm 6,4$  года. Рентгенологические изменения оценивались по методу Larsen, функциональные нарушения - по шкале HAQ, качество жизни - по шкале RAQoL. Данные о противоревматической терапии были получены путем опроса пациентов, изучения записей в индивидуальных стационарных и амбулаторных картах больных.

**Результаты.** Не обнаружено значимого положительного влияния конкретных базисных средств на величину индекса Ларсена. У пациентов, длительно получавших соли золота (тауредон и кризанол), к концу наблюдения был достоверно ниже функциональный индекс HAQ ( $1,34 \pm 0,76$  по сравнению с  $1,74 \pm 0,83$  у больных, не получавших ауротерапии,  $p < 0,01$ ) и нарушения качества жизни по шкале RAQoL ( $19,2 \pm 6,3$  и  $22,1 \pm 5,8$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Другие базисные препараты не оказали достоверного положительного влияния на функцию суставов и качество жизни пациентов при длительном наблюдении.

**Вывод.** Ретроспективная оценка результатов длительного (в среднем 15 лет) наблюдения больных показала, что соли золота остаются препаратами выбора среди базисных средств для лечения РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, базисная терапия, длительное наблюдение

Хорошо известна (и доказана многочисленными клиническими испытаниями) способность базисных противоревматических препаратов подавлять воспалительную активность и замедлять прогрессирование рентгенологических изменений в суставах при ревматоидном артрите (РА) при сроках наблюдения 1 - 3 года, что является основанием для назначения этих препаратов сразу после установления диагноза [4]. Вопрос о том, как сказывается терапия тем или иным базисным средством на течении заболевания при 10 - 15-летнем наблюдении, пока нельзя считать решенным. Оценка влияния лечения конкретным препаратом на рентгенологическое прогрессирование и нарушение функции суставов при более длительных сроках в проспективном исследовании затруднена.

В связи с этим целью данного исследования была ретроспективная оценка влияния базисной терапии на рентгенологическое прогрессирование, функциональные нарушения и качество жизни у больных РА при длительности болезни не менее 10 лет.

## Материалы и методы исследования

Обследовано 238 пациентов с РА (по критериям ARA 1987), заболевших не позднее 1992 г и длительно наблюдавшихся в клинике ИР РАМН. Клиническая характеристика представлена в таблице 1.

Пациенты поступали в клинику в среднем через 3 года от начала заболевания. Разброс значений был значительным, при этом длительность болезни до 12 мес была у 96 (40,3%), от 1 до 3 лет - у 60 (25,2%), от 3 до 5 лет - у 27 (11,4%), более 5 лет - у 55 (23,1%) больных. На момент начала наблюдения в ИР РАМН артрит был незрозивным у

Таблица 1  
Общая клиническая характеристика основной группы  
больных РА (n=238)

Пол	n (%)	
	Жен	Муж
	208 (87,4)	30 (12,6)
Возраст начала заболевания (годы, $M \pm m$ )	38,9 $\pm$ 0,8 (от 16 до 72)	
Длительность болезни к моменту поступления в клинику (мес, $M \pm m$ )	39,4 $\pm$ 3,0	
Рентгенологическая стадия на момент начала наблюдения:		
I	26 (10,9)	
IIA	40 (16,8)	
IIБ	76 (31,9)	
III	68 (28,6)	
IV	28 (11,8)	
Функциональная недостаточность суставов на момент начала наблюдения:		
0	27 (11,3)	
1	125 (52,5)	
2	86 (36,1)	
Степень активности на момент начала наблюдения:		
1	30 (12,6)	
2	127 (53,4)	
3	81 (34,0)	
Ревматоидный фактор:		
- отрицательный	9 (3,8)	
- положительный	229 (96,2)	
Внесуставные проявления РА	203 (85,3)	

66 (27,7%) пациентов, у остальных уже наблюдались деструктивные изменения в мелких суставах той или иной степени выраженности.

К 2002 г. в связи с выпадением ряда пациентов из исследования результаты наблюдения были известны у 209 больных, детальная информация была получена о состоянии 180 больных. Длительность наблюдения в клинике ИР РАМН к 2002 г. составила в среднем ( $M \pm \sigma$ )  $15,5 \pm 6,4$  года. Эти данные были использованы в статистическом анализе.

Прогрессирование деструктивного процесса в мелких суставах измерялось у 100 больных по методу Ларсена [10], при котором изменения в пястнофаланговых, проксимальных межфаланговых суставах кистей (включая межфаланговый сустав I пальца кисти), лучезапястных, плюснефаланговых суставах и межфаланговом суставе I-х пальцев стоп сравниваются со стандартными рентгенограммами и оцениваются по шкале 0-5 баллов. Оценка изменений в лучезапястном суставе умножается на 5. Сумма оценок по всем суставам формирует индекс Ларсена [7] с максимальным значением 210 баллов.

Функциональные нарушения у больных основной группы определялись с помощью Станфордской шкалы оценки здоровья (Stanford Health Assessment Questionnaire - HAQ) [9] в ее русском варианте [5]. Индекс функциональной недостаточности (индекс HAQ), в соответствии с принятой в мировой литературе методикой, подсчитывался как среднее арифметическое суммы в баллах (от 0 до 3) максимальных оценок по 8 основным категориям.

В качестве метода оценки качества жизни применялся опросник RAQoL (Rheumatoid Arthritis Quality of Life), предложенный в 1997 г. Z. De Jong и соавт. [1, 8]. Этот опросник специально сконструирован для использования при РА. Анкета состоит из 30 простых вопросов-утверждений, касающихся основных аспектов обыденной жизни пациента, на которые предлагается ответить "да" или "нет". Сумма ответов "да" формирует количественную оценку качества жизни (максимально 30 баллов).

Данные о противоревматической терапии были получены путем опроса пациентов, изучения записей в индивидуальных стационарных и амбулаторных картах больных. Определялись следующие параметры: длительность болезни к моменту назначения каждого препарата, продолжительность его применения, число проведенных курсов лечения (если препарат отменялся и назначался вновь), дозы (минимальная, максимальная и наиболее длительно используемая), причины отмены.

Статистический анализ результатов проводился на ПЭВМ с использованием стандартных пакетов статистических программ. Для описания характера распределения количественных признаков использовались стандартные ме-

тоды вариационной статистики с определением среднего арифметического значения переменной ( $M$ ), среднего квадратического (стандартного) отклонения ( $\sigma$ ) и стандартной ошибки средней величины ( $m$ ). Достоверность различий между группами при сравнении непрерывных количественных параметров оценивалась с помощью Т-теста Стьюдента, а также теста Mann-Whitney (при небольшом количестве больных в группе и высокой величине  $\sigma$ ).

### Результаты

Все пациенты регулярно принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), наиболее часто и длительно - диклофенак (85% больных), индометацин (54,1%), ибупрофен (36,1%), пироксикам (34,6%), флорбипрофен (21,1%), аспирин (16,5%), напроксен (13,5%); другие препараты применяли 2,3% пациентов.

Глюкокортикоиды (ГК) внутрь, в подавляющем большинстве случаев преднизолон в низких дозах (5-10 мг/сут) постоянно или курсами, принимал 181 пациент (86,6%). Базисные препараты применялись у всех больных. Назначение препаратов проводилось в дозах и режимах, рекомендованных для лечения РА.

Частота назначения и дозировки основных базисных средств патогенетической терапии представлены в таблице 2. Наиболее часто назначались аминохинолиновые препараты (АХП) - плаквенил или делагил - и метотрексат. 51,2% пациентов получали препараты золота (кризанол и тауредон; препарат для применения per os ауропан назначался только 4 пациентам, которым также проводились курсы лечения солями золота внутримышечно, поэтому золото для приема внутрь в отдельную группу не выделялось). Также около 1/2 пациентов получали сульфасалазин, азатиоприн и хлорамбуцил (хлорбутин, лейкеран). Значительно реже назначались: циклофосфан - у 43 (20,6%) больных, циклоспорин А (сандиммун) - у 17 (8,1%) больных, D-пеницилламин - у 13 (6,2%) больных. Средние дозы ГК при курсовом и постоянном применении в целом совпадали, при постоянном приеме несколько ниже была средняя минимальная доза ( $p=0,05$ ).

Первым базисным препаратом у 134 (64,7%) пациентов был плаквенил, у 32 (15,5%) - соли золота, у 13 (6,3%) - сульфасалазин, у 9 (4,3%) - метотрексат, у 16 (7,7%) - хлорбутин или азатиоприн, у 3 (1,4%) - D-пеницилламин. По мере необходимости происходила смена базисных средств; большинству пациентов за период наблюдения проводилась терапия 3-5 различными базисными препаратами.

Средняя продолжительность болезни к моменту назначения базисной терапии составила ( $M \pm \sigma$ )  $32,8 \pm 32,7$  мес. Наиболее рано назначались АХП, длительность болезни к

Таблица 2

Частота назначения и дозировки основных противоревматических препаратов больным основной группы (n=209)

Препараты	Число больных n (%)	Диапазон суточных доз (мг)	Min доза (мг, $M \pm \sigma$ )	Max доза (мг, $M \pm \sigma$ )	Наиболее длительно применявшаяся доза (мг, $M \pm \sigma$ )
Аминохинолиновые препараты	190 (90,9)	200-1000	$225,6 \pm 62,1$	$345,9 \pm 163,2$	$249,7 \pm 86,3$
Соли золота	107 (51,2)	34-50 *) (в неделю)	$21,0 \pm 3,2$	$41,5 \pm 4,8$	$31,0 \pm 3,6$
Сульфасалазин	105 (50,2)	500-2000	$1252,5 \pm 380,5$	$1505,0 \pm 367,7$	$1348,5 \pm 367,4$
Метотрексат	134 (64,1)	2,5-25 (в неделю)	$7,25 \pm 1,6$	$8,85 \pm 2,9$	$7,87 \pm 0,18$
Азатиоприн	94 (45)	50-150	$86,0 \pm 25,7$	$100,6 \pm 28,2$	$94,6 \pm 26,1$
Хлорамбуцил	87 (41,6)	2-10	$4,51 \pm 1,4$	$5,60 \pm 1,4$	$4,95 \pm 0,14$

\*) 23 - 34 мг металлического золота

началу терапии которыми была достоверно меньше ( $3,28 \pm 3,12$  года), чем для всех других препаратов (сульфасалазин  $10,5 \pm 7,2$ , метотрексат  $11,1 \pm 7,9$ , азатиоприн  $11,5 \pm 7,2$ , хлорбутин -  $9,6 \pm 7,9$  года,  $p < 0,01$ ). Длительность болезни к моменту назначения препаратов золота ( $4,9 \pm 4,5$  года) также была достоверно меньше, чем для других базисных средств ( $p < 0,01$ ). Средняя продолжительность курса терапии была максимальной при лечении АХП ( $62,3 \pm 64,9$  мес, то есть более 5 лет) и сульфасалазином ( $33,5 \pm 35,2$  мес). Остальные препараты применялись курсами продолжительностью в среднем 1-1,5 года: соли золота -  $15,6 \pm 23,4$  мес, азатиоприн -  $13,8 \pm 12,4$ , хлорбутин -  $10,8 \pm 11,7$  мес.

Влияние терапии конкретными препаратами на основные показатели состояния больных к моменту окончания наблюдения (рентгенологический индекс Ларсена, функциональный индекс HAQ и качество жизни по шкале RAQoL) представлено в таблице 3, которая показывает, как зависели эти показатели от того, применялся ли тот или иной препарат (или группа препаратов) у данного пациента. Из таблицы можно видеть, что статистически значимые ассоциации между лечением каким-либо базисным средством

Причины отмены противоревматических препаратов удалось уточнить у 137 больных. Они представлены в таблице 4. АХП отменялись в основном из-за недостаточной эффективности, имевшей место с самого начала приема препарата (в таблице - "первично слабый эффект"), либо из-за вторичной неэффективности, то есть ослабления лечебного действия препарата на фоне продолжающегося его приема или повторных курсов [2, 6]. Вторичная неэффективность развивалась через 2 года и более от назначения препарата. Достаточно часто из-за первично слабого эффекта отменялся сульфасалазин (21%); у трети больных причиной его отмены была вторичная неэффективность, у другой трети - из-за побочных действий. Нежелательные лекарственные реакции были основной причиной отмены цитотоксических иммунодепрессантов и препаратов золота (51%-58,8%). В связи с улучшением состояния (как правило, на фоне ремиссии) чаще всего прекращалось лечение солями золота, метотрексатом и хлорбутином (у 7,2%, 9,6% и 11,1% больных соответственно). Существенное значение для отмены базисных препаратов имели также социальные условия (невозможность приобретения препарата) - у 3,8-

Таблица 3

Терапия базисными препаратами и результаты наблюдения больных РА по прогрессированию рентгенологических изменений, функциональным нарушениям и качеству жизни

Препарат/группа препаратов	Число больных	Показатели на момент окончания наблюдения		
		Рентгенологический индекс Ларсена	Функциональный индекс HAQ	Качество жизни по шкале RAQoL
АХП				
• Нет	17	115,9±27,9	1,60±0,74	19,4±4,3
• Да	163	123,7±38,9	1,51±0,82	20,5±6,4
Соли золота				
• Нет	82	124,4±38,2	1,74±0,83**	22,1±5,8*
• Да	98	122,3±38,4	1,34±0,76**	19,2±6,3*
Сульфасалазин				
• Нет	86	118,0±43,5	1,49±0,81	20,8±5,7
• Да	91	127,2±32,9	1,55±0,82	19,9±6,7
Метотрексат				
• Нет	53	111,3±43,7	1,49±0,81	20,8±5,7
• Да	127	127,2±32,9	1,55±0,82	20,1±6,3
Азатиоприн				
• Нет	96	110,4±40,8**	1,46±0,85	19,7±6,1
• Да	84	133,1±32,9**	1,59±0,77	20,9±6,4
Хлорамбуцил				
• Нет	105	116,4±39,2*	1,39±0,78*	19,6±6,6
• Да	75	132,4±35,0*	1,70±0,82*	21,5±5,6

\*)  $p < 0,05$  \*\*)  $p < 0,01$  (t-тест Стьюдента, тест Манн-Уитни)

и избранными показателями исхода отсутствуют, либо (в случае лечения азатиоприном и хлорамбуцилом) изменения изучаемых показателей даже более выражены. Последнее обстоятельство, впрочем, может быть объяснено тем, что цитотоксики назначались, как правило, пациентам с более тяжелым течением болезни.

Исключение составляли пациенты, длительно получавшие препараты золота, функциональные нарушения по шкале HAQ и снижение качества жизни по шкале RAQoL к концу наблюдения у которых были достоверно менее выражены, чем у других больных.

11,1% пациентов - и психологические аспекты (нежелание принимать лекарства) - у 2,3-12,5% больных.

### Обсуждение

Ретроспективный характер данного исследования накладывает определенные ограничения на интерпретацию его результатов. Так, принципиально не проводилась оценка непосредственной эффективности терапии базисными препаратами, поскольку, по убеждению автора, это может быть сделано только в контролируемом проспективном ис-

Таблица 4

Причины отмены основных противоревматических препаратов, n=137.  
 В скобках - число пациентов с уточненной причиной отмены.

Препарат	Первично слабый эффект, %	Вторичная неэффективность, %	Улучшение, %	Побочное действие, %	Невозможность приобретения препарата, %	Нежелание больного, %
АХП (n=131)	32,8	45,0	5,3	6,9	7,6	2,3
Соли золота (n=97)	5,2	20,6	7,2	58,8	4,1	4,1
Сульфасалазин (n=76)	21,0	32,9	-	32,9	6,6	6,6
Метотрексат (n=104)	6,7	20,2	9,6	51,0*	3,8	8,7
Азатиоприн (n=64)	5,9	18,8	3,1	51,6*	7,8	12,5
Хлорбутин (n=63)	7,9	7,9	11,1	57,1*	11,1	4,8

\*) включая интеркуррентные инфекции

следования. С другой стороны, сопоставление использования различных препаратов с отдаленными результатами наблюдения больных представляется вполне адекватным, потому что эффективное "торможение" прогрессирования деструкции суставов и соответствующих функциональных нарушений при проведении базисной терапии должно сказываться и при большой длительности заболевания. Строго говоря, если из 4-5 использованных на протяжении 15-летнего периода наблюдения базисных препаратов хотя бы один замедлил прогрессирование РА, результат наблюдения должен быть лучше, чем у пациента, не получавшего данного препарата.

В настоящем исследовании не обнаружено значимого положительного влияния конкретных базисных средств на величину индекса Ларсена. Таким образом, не удалось выявить препарат, который был бы достоверно более эффективным, чем другие, в отношении прогрессирования рентгенологических изменений в суставах при сроке наблюдения порядка 15 лет. Более высокие величины индекса Ларсена у больных, получавших азатиоприн и хлорамбуцил, могут быть объяснены тем, что эти препараты назначались, как правило, в случаях высокой активности РА и при неэффективности других средств.

Соли золота (тауредон и кризанол) оказались единственной группой базисных средств, длительное применение которых достоверно улучшило отдаленные результаты в отношении функции суставов (по шкале HAQ) и качества жизни (по шкале RAQoL). Такой результат позволяет сделать вывод, что именно соли золота являются препаратами, эффективный курс лечения которыми оказывает положительное влияние на течение заболевания в целом.

Следует отдельно обсудить вопрос о влиянии сроков назначения базисной терапии, доз препаратов и длительности лечения на результаты наблюдения. В среднем базисные препараты назначались впервые приблизительно через 3 года от начала заболевания, что, конечно, не соответствует современным представлениям о принципах лечения РА. Следует при этом помнить, что речь идет о терапии, проводившейся 10-15 лет назад, когда общепринятой была схема "пирамиды" и считалось вполне допустимым, если в течение первых нескольких лет болезни пациент получал только НПВП. АХП и соли золота назначались в среднем раньше, нежели другие базисные средства. При этом значительно более раннее, по сравнению с другими препаратами, назначение АХП не оказало какого-либо достоверного по-

ложительного влияния на результаты наблюдения. Таким образом, само по себе более раннее назначение базисного препарата, по-видимому, не имеет решающего значения - необходимо также, чтобы этот препарат был достаточно действующим. С другой стороны, позднее, в среднем через 10-11 лет от начала болезни, назначение препаратов цитотоксического ряда (что опять-таки соответствовало стратегии "пирамиды"), несомненно, могло сказаться на "сомнительных" результатах их применения. Влияние стратегических схем лечения РА на исходы заболевания обсуждалось нами в ранее опубликованной работе [3]. Настоящее исследование дает возможность сделать вывод о том, что препараты золота способны оказывать положительное влияние на отдаленные результаты наблюдения при РА при их назначении при относительно небольшой длительности заболевания. При этом вопрос о том, какой препарат реально будет "лучше" при раннем назначении остается за рамками данной работы и должен решаться при проспективном наблюдении.

Сопоставление длительности лечения базисными препаратами и их влияния на результаты наблюдения позволяет сделать аналогичное заключение: достаточно короткие (в среднем около 1,5 лет) курсы золота оказали достоверное положительное влияние на функцию суставов и качество жизни, в то время как продолжительный прием АХП или сульфасалазина - нет. Дозировки базисных средств у больных, включенных в исследуемую группу, соответствовали обычно применяемым в реальной практике. Исключением являлся метотрексат, который применялся в большинстве случаев в малой дозе (7,5 мг/нед). В целом, дозы базисных препаратов не оказали достоверного влияния на результаты наблюдения.

Характеристика причин отмены базисных препаратов показывает, что могут быть выделены подгруппы лекарств, отменявшихся преимущественно из-за недостаточной эффективности (АХП, сульфасалазин), и преимущественно из-за токсических реакций (соли золота, цитотоксические иммунодепрессанты).

Таким образом, ретроспективная оценка результатов длительного (в среднем 15-летнего) наблюдения больных показала, что соли золота остаются препаратами выбора среди базисных средств для лечения РА, и подтвердила традиционные рекомендации [6] о целесообразности назначения аурутерапии (при отсутствии явных противопоказаний) на ранней стадии болезни практически каждому пациенту.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Арсеньев А.О. Ортопедическое восстановительное лечение ревматоидного артрита с использованием ортезирования, Автореф. дисс. ... к.м.н., М., 2000
2. Иванова М.М., Каратеев Д.Е., Шакирова М.Р., Смир-

нов А.В. Оценка результатов длительного лечения больных ревматоидным артритом солями золота, аминохинолиновыми препаратами и нестероидными противовоспалительными препаратами Тер. архив, 1997, 69, 5, 27-32

3. Каратеев Д.Е., Иванова М.М. Базисная терапия ревматоидного артрита и исход болезни: ретроспективная оценка данных многолетнего наблюдения. Науч.-практ. ревматол., 2000, 1, 1, 5-12.
4. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации. Русс. мед. журнал, 2002, 10, 6, 294-302
5. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р. Методы оценки поражения суставов, активности заболевания и функционального состояния больных ревматоидным артритом. Методич. пособие для врачей, М., 2001, 32.
6. Сигидин Я.А. Ревматоидный артрит. В кн.: Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани. Рук. для врачей. М., Медицина, 1994, 72-77
7. Boini S, Guillemin F. Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. Ann. Rheum. Dis., 2001, 60, 817-827
8. De Jong Z, van der Heijde D, McKenna S, Whalley D. The reliability and construct validity of the RAQoL: a rheumatoid arthritis-specific quality of life instrument. Brit. J. Rheumatol., 1997, 36, 878-883
9. Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. J. Rheumatol., 1982, 9, 789-793.
10. Larsen A. A radiological method for grading the severity of rheumatoid arthritis. Scand. J. Rheumatol., 1975, 4, 225 - 233.

#### Abstract

**Retrospective investigation of the results of long-term treatment with disease modifying drugs in rheumatoid arthritis.**

*D. Karateev.*

**Objective.** To investigate effect of different disease modifying drugs (DMARDs) on X-ray progression, functional disability and quality of life in RA patients with disease duration of at least 10 years.

**Methods.** 238 pts with RA (according to ARA 1987 criteria) with the beginning of disease at 1992 or later (30 male and 208 female) were included. Mean follow up duration was 15,5±6,4 years. X-ray changes were evaluated by Larsen method. Functional disability was assessed by HAQ and quality of life - by RAQoL scale. Information about antirheumatic therapy was obtained by questioning of patients and from medical documentation.

**Results.** There was no significant positive effect of DMARDs therapy on X-ray progression. Patients receiving gold salts (tauredon or chrisanol) for a long time had lower HAQ functional index (1,34±0,76 in comparison with 1,74±0,83 in patients without aurotherapy, p<0,01) and less prominent quality of life decrease according to RAQoL scale (19,2±6,3 in comparison with 22,1±5,8, p<0,05). Other DMARDs had no significant independent positive effect on functional disability and quality of life at the end of long-term follow up.

**Conclusion.** Retrospective evaluation of the results of long-term follow up showed that gold salts remained the drugs of choice in RA.

**Key words:** *rheumatoid arthritis, basic therapy, DMARD, long-term follow up.*

Поступила 17.02.03