

И.Л. Месникова

Эффективность и переносимость препарата «Диклоберл ретард» в комплексном лечении больных ревматоидным артритом.

**Preparation «Dicloberl retard» efficiency and tolerance
in complex therapy of patients with rheumatic arthritis.**

I.L. Mesnikova

Белорусский государственный медицинский университет

Одной из важнейших проблем ревматологии в настоящее время является разработка адекватного (эффективного и безопасного) лечения такого тяжелого и прогрессирующего воспалительного заболевания суставов, как ревматоидный артрит (РА). Заболевание приводит к ранней инвалидизации больных и требует многолетней, порой пожизненной терапии. К числу основных клинических признаков РА относится боль, которая носит практически постоянный характер, усиливается при движениях, существенно снижает показатели качества жизни (КЖ), отрицательно влияя на двигательную активность, психоэмоциональную сферу, уровень социальной адаптации и т.п. [2, 4]. Пациенты вынуждены принимать как медленно действующие препараты (средства базисной терапии), так и короткодействующие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые нередко вызывают побочные явления, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вплоть до язвообразования и его осложнений в виде перфорации, кровотечения и т.д. В связи с этим обоснован поиск новых средств для длительного применения при РА, обладающих достаточным противовоспалительным и обезболивающим эффектами, положительно влияющих на показатели КЖ и вместе с тем безопасных [1,3].

В практическом здравоохранении Республики Беларусь с 2002 г. препаратами рационального выбора для купирования боли и воспаления у больных РА в соответствии с рекомендациями экспертов-ревматологов определены НПВП группы диклофенака [3]. Достаточно выраженные противовоспалительный и анальгетический эффекты препаратов этой группы связаны с ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ)-2. Однако, являясь неселективными ингибиторами ЦОГ, эта группа НПВП оказывает умеренное системное (через ингибирование ЦОГ-1 уменьшает кровоток и буферную способность слизистой оболочки желудка) и местное раздражающее действие, повышая вероятность развития осложнений со стороны ЖКТ, реже — со стороны других органов и систем (печени, почек, крови, сердечно-сосудистой системы, ЦНС) [1]. В связи с этим привлекают внимание препараты с формой выпуска в виде кишечнорастворимых капсул с замедленным высвобождением действующего вещества, позволяющие получить более стойкий лечебный эффект с менее выраженным местным раздражающим действием. Один из таких препаратов — «Диклоберл ретард» (компания «Berlin-Chemie AG»), содержащий 100 мг диклофенака натрия в кишечнорастворимой капсуле.

Цель исследования — изучение эффективности и переносимости препарата «Диклоберл ретард» в дозе 100 мг/сут, а также оценка его влияния на качество жизни больных РА при длительном (в течение года) комплексном лечении в амбулаторном режиме.

На базе поликлиники № 13 г. Минска обследовано 24 больных ревматоидным артритом, в том числе 21 женщина и 3 мужчин, в возрасте от 44 до 75 лет. Средний возраст пациентов составил $58,14 \pm 2,68$ года, средняя длительность заболевания — $11,05 \pm 2,23$ года. У 9 больных диагностирована преимущественно суставная форма РА, у 12 — сочетание РА с остеоартрозом, у 3 — с системными проявлениями. Серопозитивный РА установлен у 13 пациентов, серонегативный — у 11. У 13 больных выявлена I степень активности процесса, у 10 — II, у 1 — III. Функциональная недостаточность суставов (по Нестерову) 0 степени имела у 1 пациента, I — у 13, II — у 10; рентгенологическая стадия (по Штерн-брокеру): I — у 3 боль-

ных, II — у 7, III — у 14. В контрольную группу для сравнения показателей качества жизни вошли 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

На момент исследования все пациенты в течение 2—3 лет получали медленно действующие средства (плаквенил — 14 чел., купренил — 4, метотрексат — 3, сульфосалазин — 2, сочетание метотрексата с сульфосалазином — 1) и нестероидные противовоспалительные препараты преимущественно группы диклофенака различных производителей.

До и после назначения больным Диклоберла ретард проведены общеклинические лабораторные исследования, а также сравнительная оценка состояния пораженных суставов с использованием общепризнанных количественных и качественных показателей [5]. Боль в покое и при движениях оценивалась в 68 суставах по 5-балльной вербальной шкале (0 баллов — отсутствие боли; 1 балл — минимальная боль, не требующая лечения, не снижающая трудоспособность и не ухудшающая сон; 2 балла — умеренная боль, снижающая трудоспособность, не дающая пациенту уснуть, но уменьшающаяся под влиянием лечения анальгетиками; 3 — сильная боль, плохо поддающаяся лечению анальгетиками, ведущая к полной потере трудоспособности, сна; 4 — очень сильная боль, несколько притупляющаяся под воздействием наркотических анальгетиков), а также при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Болезненность 53 суставов при пальпации (индекс Ричи) определялась по следующей шкале: 0 — нет боли; 1 — пациент говорит, что пальпация болезненна; 2 — пациент морщится; 3 — пациент отдергивает руку или отстраняется от исследователя. Максимально возможное значение индекса Ричи — 78 баллов, так как некоторые суставы объединялись в группы. Определяли также число припухших (активно воспаленных) суставов (оценивали 44 сустава) и суставной счет (суммарная оценка всех суставов, в которых имеется боль).

Подвижность (амплитуда движений) в пораженных суставах определялась угломером.

Продолжительность утренней скованности вычисляли в минутах, а ее интенсивность — по 4-балльной системе: 0 — нет утренней скованности; 1 — легкая утренняя скованность; 2 — умеренная; 3 — сильная.

Не менее важно исследование КЖ больных РА, т.е. оценка самими пациентами уровня благополучия и удовлетворенности теми сторонами жизни, на которые влияет болезнь. Для оценки КЖ использовался общий опросник «The RAND 36-Item Health Survey» (версия 1,0) [6]. Он включает 36 вопросов, подразделенных на девять концепций здоровья (шкалы):

—PF - физическое функционирование (степень ограничения выполнения различных физических нагрузок);

—RP — ролевые ограничения, обусловленные проблемами физического здоровья (влияние физического состояния на выполнение работы или повседневную деятельность);

—RE — ролевые ограничения, обусловленные личными или эмоциональными проблемами (влияние эмоционального состояния на выполнение работы или повседневную деятельность);

—EF — энергичность/усталость (ощущение прилива жизненных сил и энергии или усталости и бессилия);

—EW — эмоциональное самочувствие (наличие изменений в психоэмоциональной сфере);

—SF — социальное функционирование (степень ограничения социальной активности);

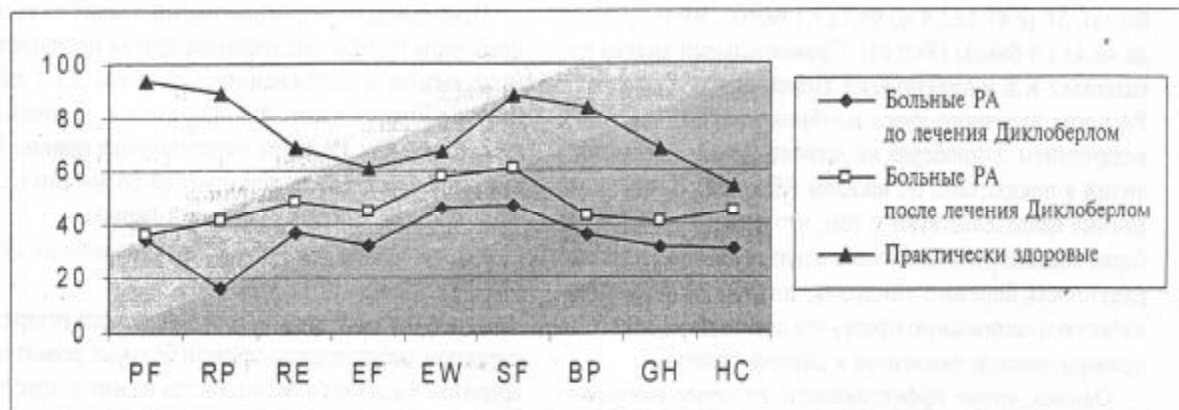
—BP — телесная боль (интенсивность боли и ее влияние на повседневную деятельность и работу);

—GH — общее восприятие здоровья (оценка пациентом общего состояния своего здоровья и перспективна будущее);

—HC — сравнение самочувствия с предыдущим годом.

Оценка производилась в баллах, более высокий балл соответствует лучшему состоянию здоровья.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ Statgraphics for WINDOWS с использованием параметрических критериев (метод Стьюдента).



Динамика показателей качества жизни больных РА до и после лечения Диклоберлом ретард в течение года

Всем больным РА в течение года проводилась комплексная терапия с применением медленно действующих (базисных) препаратов и Диклоберла ретард в дозе 100 мг. Контроль за приемом препаратов осуществлялся регулярно (1 осмотр в 1 — 1,5 мес). В течение первого месяца 3 пациента были исключены из исследования из-за отказа от дальнейшего приема Диклоберла по следующим причинам: 1) появление головной боли (от повторного приема данного препарата пациентка отказалась, хотя полной уверенности в том, что побочный эффект связан именно с приемом Диклоберла, не было); 2) дискомфорт в эпигастральной области у больной с язвенным анамнезом; 3) менее выраженный обезболивающий эффект Диклоберла по сравнению с ранее принимавшимся и более привычным для пациентки препаратом (метиндолом).

Через год лечения 7 больных РА (33,3%) отметили значительное улучшение общего состояния, 6 пациентов (28,6%) — отсутствие отрицательной динамики по сравнению с предыдущим годом. У 8 обследуемых (38,1%) наблюдалось незначительное ухудшение состояния, причем такое же ухудшение было и ранее, что указывает на медленно прогрессирующий характер заболевания, хотя 3 из 8 пациентов отметили менее выраженное ухудшение состояния по сравнению с предыдущими годами.

Лабораторные исследования у больных РА до и после лечения Диклоберлом выявили тенденцию к снижению показателей, указывающих на активность воспалительного процесса, однако статистически значимых достоверных различий в динамике этих показателей не было вследствие их ежемесячных колебаний по разным причинам.

Более значимой была динамика клинических симптомов. Боль в суставах в покое в целом по группе уменьшилась с $1,69 \pm 0,12$ до $1,14 \pm 0,18$ балла ($P < 0,05$).

Боль в суставах при движении уменьшилась у 12 больных (57,14%) с $1,57 \pm 0,07$ до $1,1 \pm 0,46$ балла ($P < 0,01$). Недостойное незначительное усиление боли в суставах при движениях отметили 9 пациентов (42,86%).

Снижение выраженности болевого синдрома по ВАШ имело место у 14 больных (66,6%): с $5,54 \pm 5,47$ до $4,82 \pm 4,08$ после лечения Диклоберлом ($P < 0,05$), достоверное повышение показателей ВАШ — у 6 (28,6%); 3 пациента изменений не отметили.

Количество воспаленных суставов достоверно уменьшилось у всех больных — с $13,89 \pm 2,69$ до $5,89 \pm 1,24$ ($P < 0,05$).

Аналогичные изменения выявлены и при определении суставного индекса Ричи: достоверное снижение его с $23,5 \pm 1,16$ до $15,5 \pm 2,19$ балла ($P < 0,05$) у 14 человек (66,6%), незначительное увеличение — у 5 (23,8%), без перемен — у 2.

Суставной счет в процессе лечения Диклоберлом существенно не изменился.

Прослеживалась тенденция к уменьшению количества суставов с нарушенной двигательной функцией — с $6,55 \pm 1,84$ до $4,0 \pm 2,56$; при оценке подвижности суставов достоверных различий индекса углометрии не выявлено.

В процессе лечения 14 больных (66,6%) отметили снижение выраженности утренней скованности с $1,65 \pm 0,16$ до $0,75 \pm 0,24$ балла ($P < 0,05$), у остальных выраженность утренней ско-

ванности не изменилась. Продолжительность утренней скованности уменьшилась у 16 больных (76,2%) с $85,71 \pm 26,78$ до $16,43 \pm 4,63$ мин ($P < 0,05$), увеличилась у 2 (9,5%).

Уровень показателей КЖ больных РА до лечения Диклоберлом был достоверно ниже (в 2—3 раза) уровня в контрольной группе почти по всем шкалам опросника: PF, RP, SF, BP, GH ($P < 0,001$), RE, EF, EW ($P < 0,05$). Динамика показателей КЖ представлена на рисунке.

В целом по группе отмечено улучшение показателей КЖ, но достоверные их различия до и после лечения Диклоберлом выявлены по следующим шкалам: EF (с $32,2 \pm 3,7$ до $44,5 \pm 3,2$ балла), EW (с $45,8 \pm 3,9$ до $59,7 \pm 5,1$ балла), SF (с $47,1 \pm 3,9$ до $60,7 \pm 5,1$ балла), BP (с $32,5 \pm 3,5$ до $46,4 \pm 3,9$ балла) ($P < 0,05$). Сравнительный анализ показателей КЖ у практически здоровых лиц и у больных РА после годовичного курса комбинированной терапии с включением Диклоберла не установил достоверных различий в показателях по шкалам RE и EW. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение Диклоберла оказало положительное влияние не только на выраженность болевого синдрома, но и на психоэмоциональную и социальную сферу, что повышает вероятность приверженности пациентов к данной терапии.

Однако, кроме эффективности, не менее важны хорошая переносимость и безопасность применения Диклоберла, учитывая необходимость длительного лечения. Проблема заключалась в том, что у большинства длительно болеющих РА в связи с продолжительным приемом НПВП имеются заболевания ЖКТ. До назначения Диклоберла только у 4 пациентов не было каких-либо заболеваний органов пищеварения, у 4 в анамнезе была пептическая язва желудка или двенадцатиперстной кишки, 13 больных страдали хроническим гастритом с язвенноподобной диспепсией. В целом можно отметить хорошую переносимость препарата. У 10 пациентов (47,6%) при постоянном приеме Диклоберла в течение года не было зарегистрировано каких-либо жалоб со стороны ЖКТ. В 5 случаях (23,8%) появилась невыраженная язвенноподобная диспепсия, но после назначения блокаторов H_2 -гистаминорецепторов исчезла, что не потребовало отмены препарата. 4 больных с язвенным анамнезом (19,1%) в течение года самостоятельно кратковременно (на 1—3 недели) отменяли прием Диклоберла в осенне-весенний период (период сезонного обострения заболеваний ЖКТ) в связи с появлением болей в животе и опасностью возникновения пептической язвы. Из них только у одной пациентки, несмотря на дополнительное назначение блокатора H_2 -гистаминорецепторов и антацида, обострился эрозивный гастрит, но без осложненного течения. После проведенного противоязвенного лечения прием Диклоберла ею был возобновлен. В одном случае на фоне приема Диклоберла возникла невыраженная лейкопения, не потребовавшая отмены препарата, в то время как другие НПВП отменялись в связи с тем, что вызывали у пациентки более выраженную лейкопению. Прочих значимых побочных эффектов Диклоберла в ходе годовичного наблюдения не выявлено.

Проведенный ретроспективный анализ показал, что препараты группы диклофенака других производителей чаще вызывали осложнения со стороны ЖКТ по сравнению с Диклоберлом. Это приводило к не вполне адекватной терапии РА из-за нерегулярного приема НПВП в связи с самостоятельной отменой больными препаратов, особенно в осенне-весенний период.

На основании проведенного исследования сформулируем следующие выводы:

1. Длительное применение Диклоберла ретард в комплексном амбулаторном лечении больных ревматоидным артритом вызывает у большинства из них статистически значимый клинический эффект (снижение болевого синдрома в покое и при движениях, индекса Ричи, выраженности и продолжительности утренней скованности, уменьшение количества воспаленных суставов).

2. Форма выпуска Диклоберла ретард (кишечнорастворимые капсулы замедленного высвобождения) позволяет снизить количество побочных эффектов, присущих препаратам группы диклофенака. Диклоберл хорошо переносился, его постоянный прием в течение года не вызвал серьезных побочных эффектов, угрожающих жизни пациентов.

3. Включение в комплексное лечение больных ревматоидным артритом Диклоберла ретард повышает приверженность (комплаентность) пациентов к данной терапии благодаря положительному влиянию на такие показатели качества жизни, как энергия/усталость, эмоциональное самочувствие, телесная боль, социальное функционирование.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Зюzenков М.В., Хурса Р.В., Ягур В.Е.* и др. Лечение и реабилитация больных ревматоидным артритом в амбулаторных условиях: Метод. рекомендации. — Мн., 2001. — 36 с.
2. *Месникова И.Л., Зюzenков М.В.* // Медико-социальная экспертиза и реабилитация: Сб.статей / Под ред. В.Б. Смычка. Мн., 1999. - С.205-212.
3. *Сорока Н.Ф., Ягур В.Е.* Ревматоидный артрит: проблемы диагностики и лечения: Справ, пособие. — Мн.: Беларусь, 2000.190 с.
4. *Уланова Е.А., Козловский К.В.* // Реформы здравоохранения Беларуси в XXI веке: М-лы IV съезда социал-гигиенистов и организаторов здравоохранения РБ (Минск, 30 нояб.—1 дек.2000 г). - Мн., 2000. - С.309-311.
5. *Чинасова Н.В., Насонова М.С., Степанец О.В., Насонов Е.Л.*//Терапевт, архив. — 2002. — № 5. — С.57—60.
6. *Hays R.D., Sherbourne C.D., Mazel R.M.* // Health Economics.- 1993. -.V. 2. -P. 217-227.