

© КУСАЕВ В. В., ГРИНШТЕЙН Ю. И., ПОПОВА Н. С., КРАВЧЕНКО Г. П.,
АЛФЕРТЬЕВА С. Г., ПОТАПОВА М. В., СОКОЛОВА Т. И.

НАШ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АРТРОФООНА В ЛЕЧЕНИИ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА

В. В. Кусаев, Ю. И. Гринштейн, Н. С. Попова, Г. П. Кравченко, С. Г. Алфертьева, М. В. Потапова, Т. И. Соколова

Красноярский государственный медицинский университет, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра терапии института последипломного обучения, зав. – д. м. н., проф. Ю. И. Гринштейн; Дорожная клиническая больница на станции Красноярск, гл. врач – В. В. Саклакова; Городская поликлиника №4, гл. врач – В. Г. Уколов.

***Резюме.** Проведено открытое, рандомизированное, контролируемое исследование 25 больных с реактивным артритом (РеА). Больные были ранжированы на две группы. I группу составили 13 больных, у которых наряду с базисной терапией РеА (сульфасалазин или метотрексат) использовались нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и дополнительно артрофоон. Во II группу было включено 12 больных с РеА, получавших ту же базисную терапию, что и больные I группы, но без артрофоона.*

Включение артрофоона в схему терапии РеА позволило значительно повысить эффективность лечения данного заболевания. Использование рассматриваемого препарата у больных I группы позволило достоверно снизить степень функциональной недостаточности (ФН) суставов, интенсивность болей в суставах по четырёхбальной шкале и шкале ВАШ у больных I группы в сравнении с исходным уровнем. У больных II группы результаты терапии оказались менее эффективными.

***Ключевые слова:** реактивный артрит, лечение.*

РеА – воспалительное негнойное заболевание суставов, развивающееся вскоре (обычно не позже, чем через 1 месяц) после острой кишечной или урогенитальной инфекции. В преобладающем большинстве случаев РеА ассоциируется с острой кишечной инфекцией, вызываемой этеробактериями и с острой урогенитальной инфекцией, вызываемой *Chlamydia trachomatis*. Заболевание развивается преимущественно у генетически предрасположенных лиц (носителей антигена HLA – В 27) и относится к группе спондилоартритов [11].

Наряду с базисной терапией, значительное место в медикаментозном лечении РеА занимают НПВП, а иногда и глюкокортикостероиды (ГКС). Длительное применение которых приводит к целому ряду побочных эффектов. Среди них наиболее частыми и опасными являются гастропатии. В связи с этим возникает потребность в новых лекарственных средствах, не уступающих по своей противовоспалительной активности НПВП, но лишённых их побочных действий. Наиболее существенным достижением ревматологии последнего десятилетия является внедрение в клиническую практику препаратов, оказывающих избирательное ингибирующее действие на синтез «провоспалительных» медиаторов воспаления [6]. Одним из новых и весьма перспективных направлений в терапии ревматологических заболеваний суставов является использование препаратов антител к фактору некроза опухоли альфа (ФНО – α), блокирующих действие этого провоспалительного цитокина. В связи с этим представляет интерес новый препарат из вышеуказанной группы - артрофоон, созданный на основе сверхмалых доз антител к ФНО – α . Препарат представляет собой смесь аффинноочищенных антител к человеческому ФНО – α в гомеопатических разведениях: с 12, с 30, с 200 [4].

Артрофоон использовался и показал свою эффективность при целом ряде хронических воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов: ревматоидный артрит, остеоартроз, анкилозирующий спондилоартрит, подагрический артрит, псориатический артрит и др. [4,5,7,10,11]. В то же время в доступ-

ной нам литературе мы не встречали упоминаний о применении этого препарата у больных РеА.

Материалы и методы

Исследовано 25 больных с РеА I и II степени активности. Слепым, плацебо – контролируемым методом исследуемые больные были разделены на 2 группы. Первую группу (I) составили 13 больных, а II – 12 с РеА активностью I и II степени. Активность заболевания оценивалась клинически (выраженность экссудативных изменений в поражённых суставах, интенсивность болей по 4 – бальной шкале, величина индекса ВАШ), по результатам лабораторных показателей (СОЭ, гемоглобин, С – реактивный белок (СРБ), фибриноген) [9]. Активность I степени констатирована у 5 из 13 больных I группы (38,5%), II – у 8 из 13 (61,5%). Среди больных рассматриваемой группы мужчин было 8 (61,5%), женщин – 5 (38,5%). Возраст больных I группы колебался от 19 до 45 лет, средний возраст составил $27,92 \pm 7,53$ лет. Все больные I группы были исследованы на триггерную инфекцию, которая могла быть причиной РеА. У 10 из 13 больных (76,9%) была выявлена *Chlamidia trachomatis*. У трех больных I группы (23,1%) предполагаемым этиологическим фактором явилась кишечная инфекция (энтерогенный РеА). Острый РеА, продолжительностью менее 6 месяцев был констатирован у 3 из 13 больных I группы (23,1%), затяжной РеА (продолжительностью от 6 до 12 месяцев) – у 10 больных (76,9%). Все больные I и II группы прошли курс этиотропной антибактериальной терапии хламидийной инфекции. Препаратами выбора служили азитромицин или доксициклин, которые применялись по общепринятым схемам. В случае неэффективности антибактериальных препаратов первого ряда, нами использовались офлоксацин или левофлоксацин. У больных с кишечной инфекцией проводилось лечение фторхинолонами: ципрофлоксацином или офлоксацином. В качестве альтернативы при кишечной инфекции использовались цефтриаксон или азитромицин [1, 8, 9]. Всем больным I и II группы для снижения воспалительных проявлений назначался селективный НПВП мелоксикам суточной дозе 14 мг (по 7,5 мг 2 раза

в сутки). Кроме того, у 11 (84,6%) больных в качестве базисной терапии применялся сульфасалазин в суточной дозе два – три грамма. У одного больного вместо сульфасалазина использовался метотрексат в дозе 10 мг в неделю. У двух больных (15,4%) в дополнении к сульфасалазину применялся преднизолон в суточных дозах 15 и 20 мг. У всех больных I группы в дополнении к вышеуказанным препаратам использовался артроfoon в суточной дозе 8 таблеток (по 2 таблетки 4 раза в день сублингвально). Все основные показатели (выраженность экссудативных изменений в поражённых суставах, интенсивность суставных болей по 4 – бальной шкале, индекс ВАШ, лабораторные данные) оценивались исходно, через 1 месяц лечения и через 3 месяца терапии в обеих исследуемых группах.

Вторую (II) группу составили 12 больных с РеА активностью I и II степени. Активность I степени среди них отмечена у 4 из 12 (33,3%) больных, II степени – у 8 из 12 (66,7%). Среди больных II группы мужчин было 7 (58,3%), женщин – 5 (41,7%). Возраст больных II группы колебался от 19 до 39, средний составил $24,67 \pm 6,17$ лет. По аналогии с I группой, все больные II группы были исследованы на триггерную инфекцию. У 11 из 12 больных II группы в качестве этиологического фактора РеА была выявлена *Chlamidia trachomatis*. У одного больного II группы предполагаемым этиологическим фактором явилась кишечная инфекция. Острый РеА был констатирован у 2 из 12 больных (16,7%), затяжной

– у 10 из 12 (83,3%).

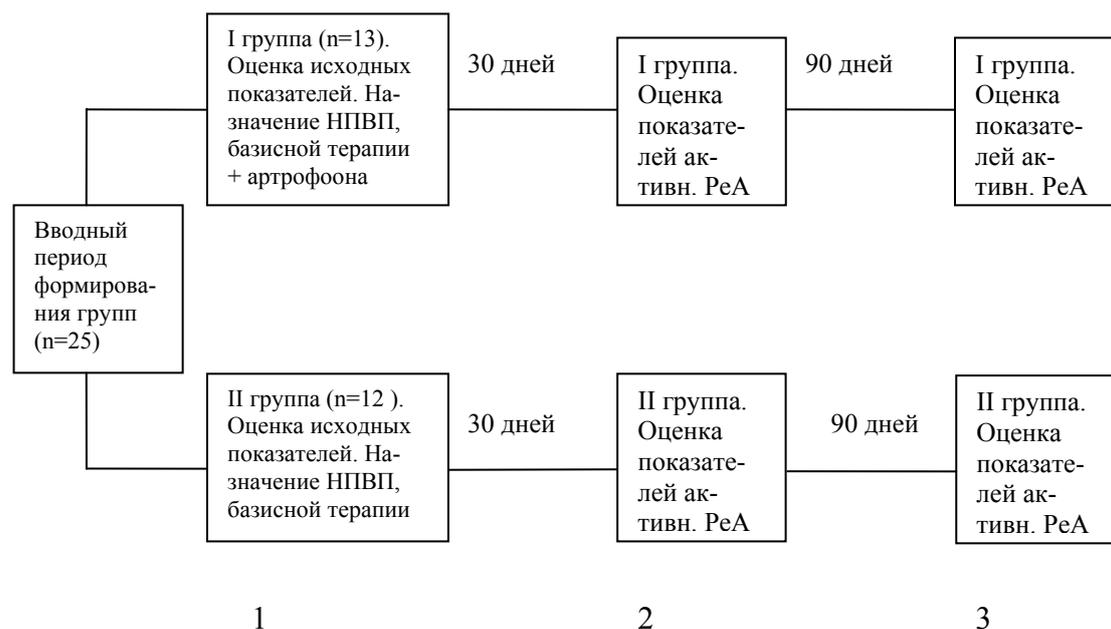


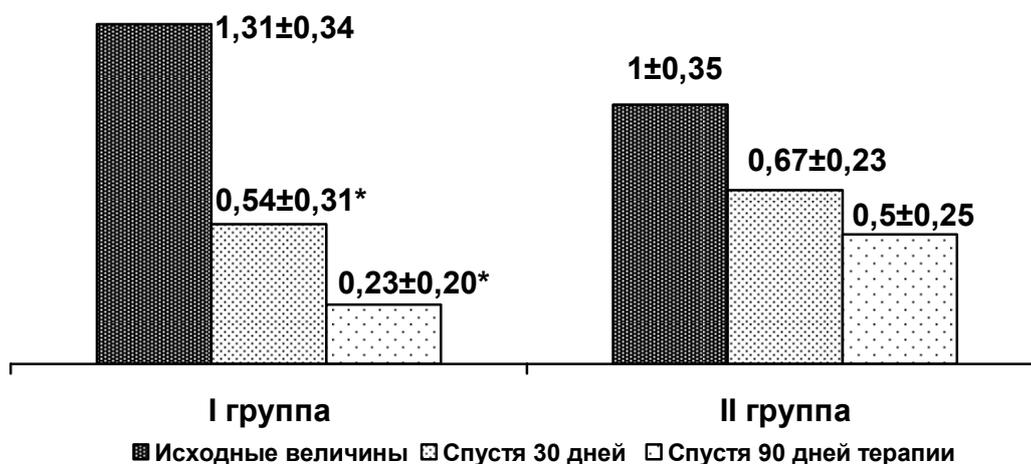
Рис. 1. Дизайн исследования.

Результаты и обсуждение

Возраст больных I и II групп статистически значимо не различался: $27,92 \pm 7,53$ лет и $24,67 \pm 6,17$ лет ($p \geq 0,05$). И в I, и во II группах преобладали мужчины: 61,5% и 58,3% соответственно. Активность процесса была приблизительно одинакова в обеих исследуемых группах. Активность РеА I степени имела место в 38,5% случаев у больных I группы и в 33,3% – II. Активность РеА II степени наблюдалась в 61,5% случаев в I группе и в 66,7% – II. Острый РА продолжительностью до 6 мес. имел место в 23,1% случаев I группы и в 16,7% – II. Затяжной РА (продолжительностью от 6 до 12 мес.) имел место в 76,9% случаев I группы и в 83,3% – II. Из триггерной инфекции у больных I и II групп преобладала *Chlamydia trachomatis*: в 76,9% случаев I группы и у 91,7% – II соответственно.

Степень функциональной недостаточности суставов у больных I группы (получавших в дополнении к обычной терапии РеА артрофоон) через 1 месяц лечения достоверно снизилась (рис. 2): $1,31 \pm 0,34$ и $0,54 \pm 0,31$ усл. ед., соответст-

венно ($p \leq 0,001$). Через 3 месяца терапии этот показатель снизился в ещё большей степени: $1,31 \pm 0,34$ и $0,23 \pm 0,20$ усл. ед. соответственно ($p \leq 0,001$). У больных II группы этот показатель также несколько снизился через 1 месяц лечения. Однако разница по отношению к исходному уровню оказалась статистически незначимой: $1,00 \pm 0,35$ и $0,67 \pm 0,23$ усл. ед. через 1 месяц терапии ($p \geq 0,02$), [рис 2]. Через 3 месяца терапии рассматриваемый показатель у больных II группы в сравнении с исходными величинами уменьшился в большей степени, но разница была статистически недостоверной: $1,00 \pm 0,35$ исходно и $0,50 \pm 0,25$ усл. ед. через 3 месяца терапии, $p \geq 0,05$ [рис 2]. Итак, показатель функциональной недостаточности суставов достоверно снизился у больных I группы (получавших артрофоон) через 1 и 3 месяца терапии. У больных же II группы сравнения (не получавших артрофоон) рассматриваемый показатель снизился, но статистически недостоверно.

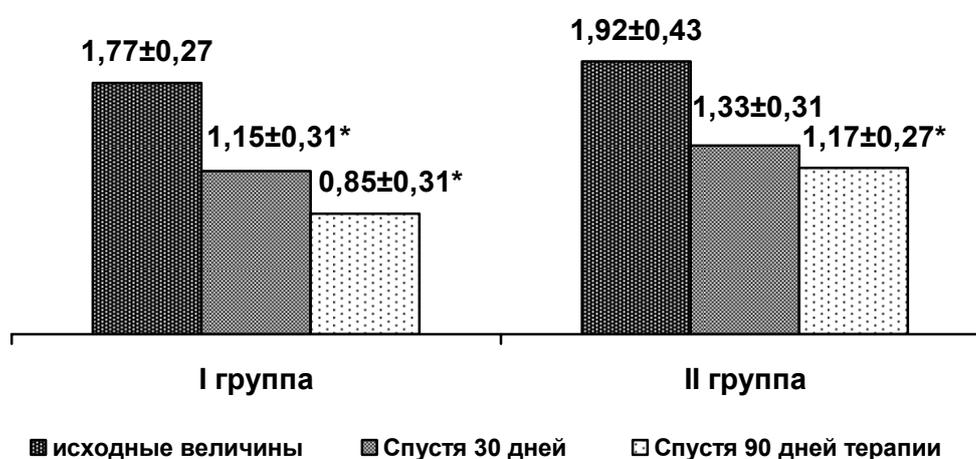


Примечание: * достоверность различий

Рис 2. Степень функциональной недостаточности суставов у больных исследуемых групп (в усл. ед.).

Оценка интенсивности болей в суставах по четырехбальной системе показала, что через один месяц терапии статистически достоверно уменьшилась в I группе в сравнении с исходной величиной рассматриваемого показателя: $1,77 \pm 0,27$ и $1,15 \pm 0,31$ балл, соответственно ($p \leq 0,05$), [рис 3]. Через 3 месяца наблюдения величина изучаемого показателя снизилась с ещё большей степенью

достоверности в сравнении с исходным значением: $1,77 \pm 0,27$ и $0,85 \pm 0,31$ балл соответственно ($p \leq 0,002$) [рис 3]. Во II группе больная интенсивность болей через один месяц терапии также уменьшилась в сравнении с исходной величиной, но разница оказалась статистически незначимой: $1,92 \pm 0,43$ и $1,33 \pm 0,31$ соответственно ($p \geq 0,05$) [рис 3]. И только через 3 месяца наблюдения разница между исходной величиной и средним значением показателя стала статистически значимой: $1,92 \pm 0,43$ и $1,17 \pm 0,27$ соответственно ($p \leq 0,05$) [рис 3].

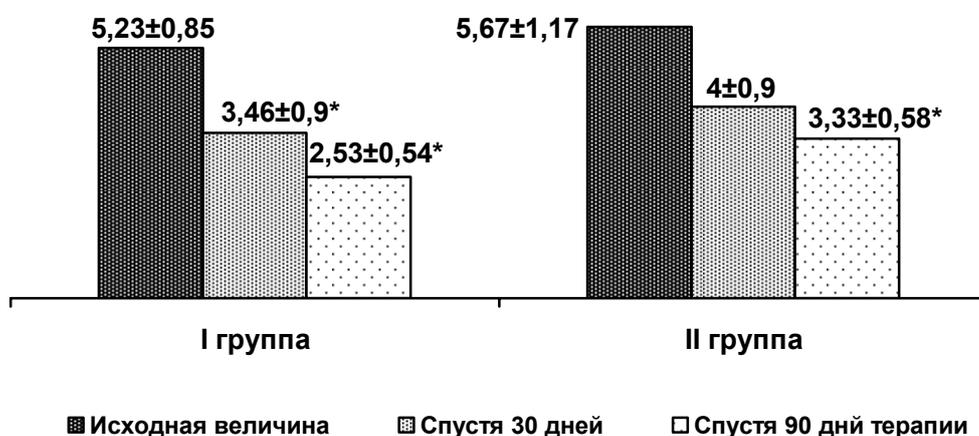


Примечание: * - достоверность различий показателей групп с исходными данными.

Рис 3. Динамика интенсивности болей в суставах исследуемых групп, оцениваемая в баллах.

Нами исследовалась также шкала ВАШ у больных обеих групп. В I группе через 30 дней лечения с применением в комплексной терапии РеА артрофоона рассматриваемый показатель статистически достоверно сократился в сравнении с исходной величиной: $5,23 \pm 0,85$ и $3,46 \pm 0,90$ балл соответственно ($p \leq 0,05$) [рис 4]. Через 90 дней терапии величина рассматриваемого показателя стала ещё меньше и различие её с исходной величиной стало ещё более достоверным: $5,23 \pm 0,85$ и $2,53 \pm 0,54$ балл соответственно ($p \leq 0,001$) [рис 4]. Во II группе индекс ВАШ через месяц лечения несколько снизился в сравнении с исходной величиной, но разница оказалась статистически незначимой: $5,67 \pm 1,17$ и $4,00 \pm 0,90$ бал. соответственно ($p \geq 0,05$) [рис 4]. Через 3 месяца наблюдения сред-

няя величина индекса ВАШ у больных II группы стала ещё меньше и разница с исходной величиной стала статистически достоверной: $5,67 \pm 1,17$ и $3,33 \pm 0,58$ соответственно ($p \leq 0,01$) [рис 4].



Примечание: * - достоверность различий.

Рис 4. Изменения индекса ВАШ в ответ на различную тактику лечения у исследуемых больных

Через 90 дней терапии индекс ВАШ уменьшился у всех больных I группы (100%). Во II группе через 3 месяца лечения величина рассматриваемого показателя уменьшилась только у 9 из 12 больных (75%) и оставалась без изменений у 3 из 12 (25%) [рис 5].

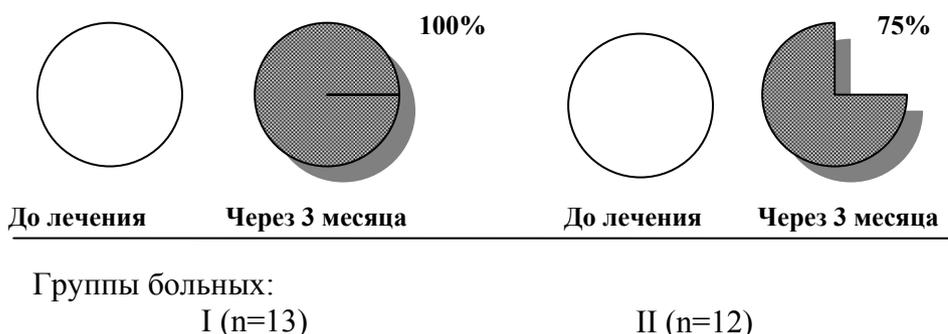


Рис. 5. Изменения индекса ВАШ у больных I и II групп до и после трёхмесячной терапии.

Таким образом, артрофон обладает самостоятельным выраженным противовоспалительным эффектом и его можно использовать в качестве симптоматического средства в лечении больных с реактивным артритом. Тем не менее, рассматриваемый препарат рекомендуется применять как дополнительное средст-

во к основной базисной терапии данного заболевания. Эффективность артрофоона значительно выше при длительном применении препарата (не менее трёх месяцев). Важное преимущество артрофоона в сравнении с другими противовоспалительными препаратами – отсутствие ulcerogenicного действия на желудочно - кишечный тракт, так как способ его применения сублингвальный.

TO THE QUESTION OF THE REACTIVE ARTHRITIS TREATMENT

V.V. Kusaev, Y. I. Grinshtein, N.S. Popova, G.P. Kravchenko, S.G. Alfertieva,
M.V. Potapova, T.I. Sokolova

Krasnoyarsk state medical university named in honour of V.F. Vojno-Yasenetskij

An open randomized controlled study of 25 patients with reactive arthritis (RA) was carried out. The patients were ranged into two groups. The first group consisted of those 13 patients in treatment of which along with basic therapy of RA (sulfasalazine) meclofenamate sodium and, additionally, arthrofoon were used. The second group consisted of 12 patients with RA which received the same therapy as the patients of the first group but without application of arthrofoon.

Including the arthrofoon into the scheme of RA treatment has allowed to raise greatly the effectiveness of this disease treatment. The use of the given medication among the patients of the first group has allowed to truly lower the extent of functional failure of the joints, intensity of pain in the joints according to the four-grade scale and the VAS (visual analog scale) among the patients of the first group in comparison with the initial level. Among the patients of the second group the results of the therapy turned out to be less effective.

Key words: reactive arthritis, treatment.

Литература.

1. Белобородов А. В. Алёшин Ю. С. Антибактериальная терапия больных острыми кишечными инфекциями // *Consilium Medicum*. – 2002. – Т. 4, № 6. – С. 295 - 298.
2. Большакова Т. Ю., Шабалин В. В. Реактивный артрит: мет. рек. – Красноярск. – 2003. – 34с.
3. Клинические рекомендации. Ревматология, (Под ред. Е. Л. Насонова). – Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2006. – 288с.
4. Мазуров В. И., Рассохин В. В., Богданов А. Н. и др. Артроfoon в лечении ревматоидного артрита и остеоартроза: мет. рек. – Спб., 2005. – 24с.
5. Насонов Е. Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. – Москва: «Медицина», 1996. – 345с.
6. Насонов Е. Л. Применение моноклональных антител к фактору некроза опухоли альфа в ревматологии: новые факты и идеи // *Рус. мед. журнал*. – 2004. – Т. 12, № 20. – С. 1120-1123.
7. Dugina J. L., Petrov V. I. Babayeva A. K., et al. Arthrofoon, oral ultra low doses of antibodies to TNF – (in rheumatoid arthritis): abstracts of the 8 th World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics. – Australia, 2004. – P. 1056.
8. 2002 national guideline on the management of sexually acquired reactive arthritis. – London: Association for Genitourinary Medicine (AGUM), Medical Society for the Study of Venereal Disease (MSSVD); 2002. – P. 1124.
9. 2002 national guideline for the management of Chlamydia trachomatis genital tract infection. London: Association for Genitourinary Medicine (AGUM), Medical Society for the Study of Venereal Disease (MSSVD), 2002. – P. 1201.
10. Petrov V. I., Babayeva A. R., Tcherevkova E. V. et al. Arthrofoon in Treatment of Rheumatoid Arthritis Patients: A pilot Randomized Clinical Study. The Proceedings of the Sixth Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. – Istanbul, 2003. – P. 108.

11. Petrov V. I., Babayeva A. R., Dugina J. L. et al. An open – label, comparative trial of artrofoon and diclofenac in rheumatoid arthritis: clinical efficacy and effect on serum cytokines. Abstracts of Annual European Congress of Rheumatology. – Berlin, 2004. – P. 1009.