

Materials and methods. The study included 52 patients with type 2 diabetes (29 men, 23 women, average age - 57.3 ± 1.2 years). We studied patients' medical records taking into account mean arterial pressure over the past 2 years of observation, ultrasonography (USG) of the carotid artery (CA) findings, results of the survey to determine the actual compliance with prescribed medication. Statistical analysis and processing of the results were performed using Excel 2010.

Results. AH was found in 49 patients (94.2%), coronary heart disease (CHD) – in 35 patients (67.3%) (main group), 11 (21.2%) individuals had a history of myocardial infarction (MI). 17 patients (32.7%) did not have CHD (comparison group). The average BP in the main group was $166.2 \pm 2.3 / 88.5 \pm 1.1$ mmHg, which is statistically higher than in the comparison group ($157.3 \pm 3.5 / 87.1 \pm 0.8$ mmHg) ($p < 0.05$). The average Intima-Media Thickness (IMT) in the main group was 1.24 ± 0.02 mm, which is statistically higher than in the comparison group (0.88 ± 0.06 mm) ($p < 0.05$). The average BP in patients with atherosclerotic plaques (AP) ($157.3 \pm 3.5 / 87.1 \pm 0.8$ mmHg) was statistically higher than in patients with $IMT < 0.9$ mm ($149.3 \pm 7.2 / 86.2 \pm 3.1$ mmHg) ($p < 0.05$). According to questionnaires analysis, treatment compliance $> 80\%$ was in 15 patients (28.8%).

Conclusions. D2 patients with worse BP control showed more marked IMT thickening and greater frequency of AP formation in the CA, more often occurrence of MI. To better control of D2 patients, a team approach involving family physician and endocrinologist is recommended. To improve the quality and effectiveness of preventive health care, further study of USG findings in CA of patients with D2 is required.

Key words: diabetes mellitus type 2, arterial hypertension, atherosclerosis, coronary heart disease, intima-media thickness.

Відомості про авторів:

Хіміон Людмила Вікторівна - д.мед.н., професор, зав. кафедрою сімейної медицини НМАПО імені П.Л.Шупика. Адреса: Київ, вул. Дорогожицька, 9.

Рибницька Марія Олександрівна - очний аспірант кафедри сімейної медицини НМАПО імені П.Л.Шупика. Адреса: Київ, вул. Дорогожицька, 9.

УДК 616.1/4

© О.Б.ЯРЕМЕНКО, Г.М.МИКИТЕНКО, 2014

О.Б.Яременко, Г.М.Микитенко

**ПЕРЕНОСИМІСТЬ ОСНОВНИХ НЕБІОЛОГІЧНИХ
БАЗИСНИХ ПРЕПАРАТІВ ЗАЛЕЖНО ВІД ТРИВАЛОСТІ
ТА ІНШИХ КЛІНІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК
РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ**

**Національний медичний університет
імені О.О.Богомольця**

Вступ. Тривалий, зазвичай протягом усього життя, прийом базисних препаратів (БП) хворими на ревматоїдний артрит (РА), нерідко супроводжується розвитком побічних ефектів (ПЕ).

Мета. Вивчити переносимість різних БП та їх комбінації при ранньому, дуже ранньому та пізньому РА.

Матеріали та методи. Проведено дослідження переносимості метотрексатом (МТ), лефлуномідом (ЛФ), сульфасалазином (СС) та комбінованою базисною терапією (КБТ) у 402 хворих на РА з різною тривалістю захворювання. Результати. Згідно отриманих даних, ПЕ при пізньому РА виникали в 1,5 рази частіше порівняно з ранніми стадіями хвороби. При пізньому РА серед ПЕ частіше спостерігалися кишкова диспепсія, гематологічні ПЕ (переважно лейкопенія, тромбоцитопенія та еозинofilія), бронхообструктивний синдром та неврологічні ускладнення. При дуже ранньому та ранньому РА ПЕ на фоні КБТ виникали в 1,4-3,3 разів частіше порівняно з монотерапією, тоді як при пізньому РА кількість хворих з ПЕ терапії МТ, СС чи КБТ достовірно не відрізнялась і становила 86,0-92,7%. Суттєво кращою була переносимість терапії ЛФ: частота розвитку ПЕ була приблизно втричі меншою, ніж при застосуванні МТ, СС чи КБТ при будь-якій тривалості захворювання.

Висновки. Частота ПЕ зростає зі збільшенням тривалості РА. При пізньому РА підвищується, насамперед, ймовірність розвитку кишкової диспепсії, гематологічних ПЕ, бронхообструктивного синдрому та неврологічних ускладнень. При дуже ранньому та ранньому РА переносимість КБТ є гіршою порівняно з монотерапією, тоді як при пізньому РА кількість хворих з ПЕ терапії МТ, СС чи КБТ є співставною. Переносимість терапії ЛФ є кращою, ніж МТ, СС чи КБТ при будь-якій тривалості РА.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, базисна терапія, переносимість.
ВСТУП

При ревматоїдному артриті (РА) лише адекватна та своєчасно призначена базисна терапія (БТ) спроможна призупинити руйнування суглобів та попередити інвалідизацію пацієнтів [3]. Однак тривале, зазвичай протягом усього життя, застосування базисних препаратів (БП) не лише справляє лікувальну дію, але й викликає небажані реакції, нерідко серйозні.

В літературних джерелах зустрічаються суперечливі дані стосовно переносимості різних варіантів БТ. Зокрема, частота відміни МТ в зв'язку з розвитком ПЕ за даними різних авторів коливається в межах 8-25%, для ЛФ цей діапазон становить 10-19%, для СС – 20-25%, для КБТ – 15-45%.

Більше того, на сьогодні немає однозначного погляду щодо впливу тривалості та інших характеристик РА на частоту розвитку ПЕ.

Мета дослідження: проаналізувати переносимість різних БП та їх комбінації при ранньому, дуже ранньому та пізньому РА.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Результати роботи ґрунтуються на даних обстеження 402 хворих на РА (84,1% жінок, 15,9% чоловіків) в середньому віці $49,6 \pm 0,58$ років, із середньою тривалістю хвороби $52,3 \pm 3,15$ місяців. Ранній РА (до 2 років) спостерігався у 201 особи (50,0%), у тому числі дуже ранній (до 3міс.) – у 50 (12,4%), пізній РА (більше 2 років) - у 201 особи (50,0%). Більшість хворих були серопозитивними за ревматоїдним фактором (РФ) (62,6%) або за антитілами до циклічного цитрулінованого пептиду (анти-ЦЦП) (75,9%).

Хворі отримували один з варіантів БТ: МТ в дозі 7,5-20 мг/тиж. (в середньому — 11,6±0,29 мг/тиж. (157 осіб), ЛФ (95 осіб) у дозі 10-20 мг/добу (в середньому — 19,2±0,28 мг/добу), СС (76 осіб) в дозі 2 г/добу чи КБТ (74 особи), а саме: МТ + ЛФ (9 хворих), МТ + СС (15), МТ + делатіл чи плаквеніл (Дел/Пл) (23), ЛФ + СС (11), ЛФ + Дел/Пл (6), СС + Дел/Пл (10). Глюкокортикоїди (ГК) призначали у початкових дозах від 2,5 до 40 мг/добу з подальшим зниженням дози аж до відміни.

Загальну характеристику хворих наведено в табл. 1. Як видно з цих даних, групи хворих з різною тривалістю РА були співставними за усіма аналізованими показниками, за винятком кількості хворих, яким БТ було призначено вперше.

Таблиця 1

Клініко-демографічна характеристика обстежених хворих з дуже раннім, раннім та пізнім РА

Показники	Групи хворих залежно від тривалості РА		
	Ранній РА	В т.ч. дуже ранній РА	Пізній РА
Жінки, %	85,2	80,7	90,7
Чоловіки, %	14,8	19,3	9,3
Вік, роки (M±m)	51,1±1,28	54,6±2,78	50,5±1,40
Тривалість РА, міс (M±m)	10,3±0,89*	2,0±0,16	68,9±7,24**
Серопозитивні за РФ, %	64,7	61,5	58,1
Серопозитивні за анти-ЦЦП, %	76,1	73,1	73,2
DAS28 (M±m)	6,13±0,12	5,92±0,25	6,09±0,14
БТ призначена вперше, %	76,6	96,0	35,8***
МТ <15 мг/тиж. (n=41), n	20	6	21
МТ ≥15 мг/тиж. (n=52), n	29	14	23
ЛФ (n=25), n	10	1	15
СС (n=27), n	9	1	18
КБТ (n=29), n	20	4	9
ГК перорально, %	67	73,1	53,5
Середня початкова доза ГК, мг/добу (M±m)	16,0±0,91	15,8±1,96	13,6±0,84

Примітка: * p<0,01, ** p<0,001 порівняно з дуже раннім РА; # p<0,01, ##p<0,001 порівняно з раннім РА.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

З 402 пацієнтів, включених до протоколу, завершили 24-місячне спостереження 182 особи (45,3%). Кожний четвертий пацієнт протягом 2-річного спостереження припинив лікування в зв'язку з розвитком ПЕ БП. В цілому ж ускладнення різного ступеня важкості спостерігалися більше, ніж у половини осіб (53,0%).

Частота розвитку ПЕ в цілому була достовірно вищою у хворих з пізнім РА порівняно з дуже раннім та раннім РА, та, в свою чергу, у хворих з раннім порівняно з дуже раннім РА (рис.1), що зумовлено, ймовірно, різницею у кількості хворих, що приймали раніше БП. Так, БТ призначалась вперше у 48 (96,0%), 154 (76,6%) та 72 (35,8%) осіб відповідно з дуже раннім, раннім та пізнім РА ($p < 0,01$). Відміняли БТ достовірно частіше хворі з тривалістю захворювання більше 2 років порівняно з меншою тривалістю РА.

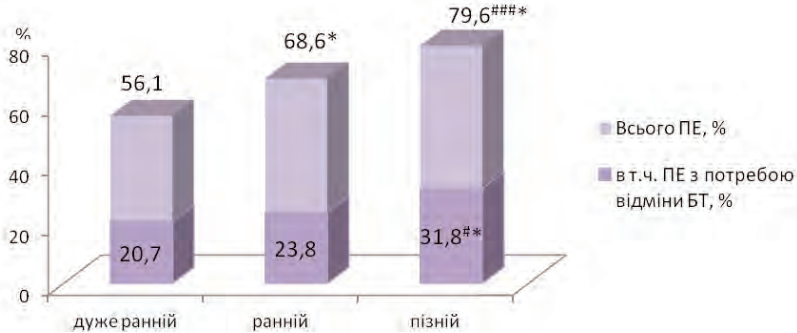


Рис. 1. Частота розвитку ПЕ БТ у хворих з дуже раннім, раннім та пізнім РА.

Примітка: # - $p < 0,05$, ### - $p < 0,001$ порівняно з дуже раннім РА; * - $p < 0,05$ порівняно з раннім РА.

Частота розвитку ПЕ МТ та ЛФ, в т.ч. з потребою їх відміни, була вірогідно вищою у хворих з пізнім РА порівняно з раннім, у разі прийому СС чи КБТ – не залежала від тривалості захворювання (рис.2).

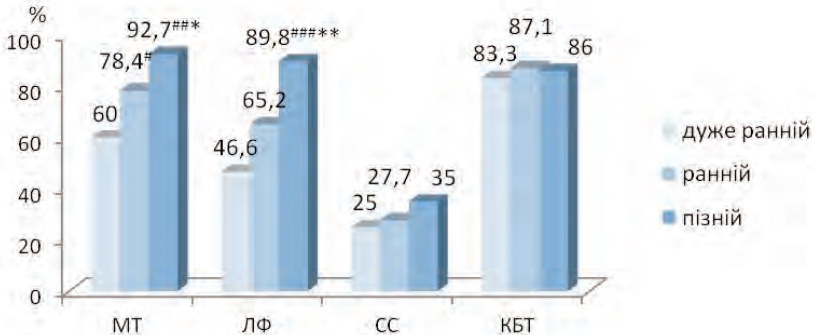


Рис. 2. Частота розвитку ПЕ різних варіантів БТ залежно від тривалості захворювання.

Примітка: # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$, ### - $p < 0,001$ порівняно з дуже раннім РА; * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ порівняно з раннім РА.

Результати аналізу частоти ПЕ залежно від призначеної БТ (рис.3)

свідчать, що загальна кількість ПЕ була найменшою, як і в загальній когорті пацієнтів, при лікуванні СС незалежно від тривалості РА ($p < 0,05$), однак майже всі пацієнти з ПЕ потребували відміни СС. З іншого боку, переносимість КБТ виявилася найгіршою, зокрема, при дуже ранньому та ранньому РА. При пізньому РА частота розвитку ПЕ при лікуванні МТ, ЛФ і КБТ була майже однаковою, а відміняли БТ достовірно частіше хворі, що отримували МТ чи КБТ. Найменш токсичною виявилася терапія ЛФ при будь-якій тривалості хвороби, насамперед при дуже ранньому РА, коли в жодному випадку ЛФ не відмінявся.

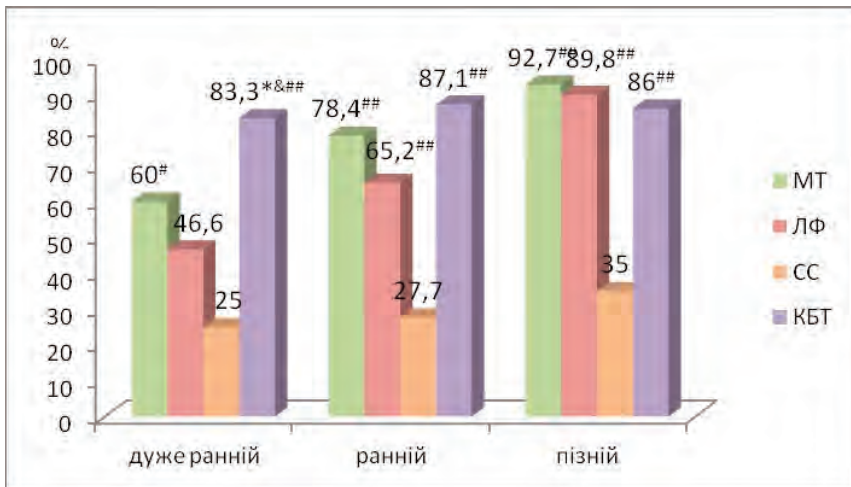


Рис. 3. Частота розвитку ПЕ у хворих з різною тривалістю РА залежно від призначеної БТ.

Примітка: # - $p < 0,05$, ## $p < 0,001$ порівняно з СС; * - $p < 0,05$ порівняно з МТ; &- $p < 0,05$ порівняно з ЛФ.

Щодо спектру ПЕ, то розвиток алопеції, дерматиту, стоматиту, судинних та інфекційних ускладнень не залежали від тривалості хвороби. Водночас, гастроентерологічні ПЕ (а саме кишкова диспепсія), гематологічні ПЕ (переважно, лейкопенія, тромбоцитопенія та еозінофілія), бронхообструктивний синдром та неврологічні ускладнення (головний біль, головокружіння) достовірно частіше спостерігалися при пізньому РА.

Вірогідної розбіжності щодо частоти виникнення ПЕ у хворих з різними серологічними варіантами чи ступенем активності РА при лікуванні різними БП не виявлено.

УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Згідно отриманих нами результатів, частота розвитку ПЕ та відміни БТ зростала зі збільшенням тривалості захворювання. Схожі дані зустрічаються і в роботі Евсикової М.Д. зі співавт. [1]: більшу частоту ПЕ у хворих з пізнім

РА порівняно з ранніми стадіями автор пояснює більшою тривалістю як імунозапальних змін, так і прийому токсичних хворобомодифікуючих та протизапальних препаратів.

За нашими даними спектр ускладнень у хворих з раннім та пізнім РА відрізняється. Ці відмінності можуть бути пов'язані з механізмом розвитку ПЕ, явищем кумуляції. Переважання гастроентерологічних та гематологічних ускладнень у хворих з пізнім РА, ймовірно, пов'язано зі збільшення частоти їх появи за тривалого застосування патогенетичної (базисної) та симптоматичної (НПЗП) терапії. Для дихальних та неврологічних ПЕ також притаманне явище кумуляції. Водночас, розвиток алопеції, стоматиту, дерматиту, судинних та інфекційних ускладнень не залежить від тривалості прийому БП і спостерігається частіше в ранні терміни БТ.

Переносимість КБТ виявилася найгіршою, зокрема, при дуже ранньому та ранньому РА, що узгоджується з результати досліджень зарубіжних вчених [2]. При пізньому РА частота розвитку ПЕ при лікуванні МТ, ЛФ і КБТ була майже однаковою, а відміняли БТ достовірно частіше хворі, що отримували МТ чи КБТ. Найменш токсичною виявилася терапія ЛФ при будь-якій тривалості хвороби, насамперед при дуже ранньому РА, коли в жодному випадку ЛФ не відмінявся. Отримані дані не суперечать думці інших дослідників: про кращу переносимість ЛФ порівняно з іншими БП (зокрема, МТ) висловлюється в своїй роботі і D. Aletaha зі співавт. [4].

ВИСНОВКИ

1. Частота ПЕ зростає зі збільшенням тривалості РА. При пізньому РА підвищується, насамперед, ймовірність розвитку кишкової диспепсії, гематологічних ПЕ (переважно лейкопенії, тромбоцитопенії та еозинофілії), бронхообструктивного синдрому та неврологічних ускладнень.

2. При дуже ранньому та ранньому РА переносимість КБТ є гіршою порівняно з монотерапією, тоді як при пізньому РА кількість хворих з ПЕ терапії МТ, СС чи КБТ є співставною. Переносимість терапії ЛФ (частота відміни через ПЕ) є кращою, ніж МТ, СС чи КБТ при будь-якій тривалості РА.

Література

1. Евсикова М.Д. Медленнодействующие антиревматические препараты (МДАП) при ревматоидном артрите (РА): анализ частоты назначения и отмен из-за побочных реакций / М.Д. Евсикова, Ю.В. Муравьев // Научно-практическая ревматология. - 2011. - №3. -С. 36-41.

2. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis / W.Katchamart, J.Trudeau, V.Phumethum, C.Bombardier // Ann Rheum Dis.- 2009.-Vol. 68. -P. 1105-1112.

3. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update / J.S.Smolen, R. Landewé, F. C Breedveld [et al.] // Ann Rheum Dis.-2014.-Vol.73.-P. 492-509.

4. Survival and effectiveness of leflunomide compared with methotrexate and sulfasalazine in rheumatoid arthritis: a matched observational study / D.Aletaha, T.Stamm, T. Kapral [et al.] //Ann Rheum Dis.- 2003.-Vol.62.-P. 944-951.

О.Б.Яременко, А.М.Микитенко

Переносимость основных небиологических базисных препаратов в зависимости от продолжительности и других клинических характеристик ревматоидного артрита

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Введение. Больные ревматоидным артритом (РА) нуждаются в длительном, как правило, в течение всей жизни приеме базисных препаратов (БП), что нередко сопровождается развитием побочных эффектов (ПЭ).

Цель. Изучить переносимость различных БП и их комбинаций при раннем, очень раннем и позднем РА.

Материалы и методы. Проведено исследование переносимости метотрексата (МТ), лефлуномида (ЛФ), сульфасалазина (СС) и комбинированной базисной терапией (КБТ) у 402 больных РА с различной длительностью заболевания.

Результаты. Согласно полученным данным, ПЭ при позднем РА возникали в 1,5 раза чаще по сравнению с ранними стадиями болезни. При позднем РА среди ПЭ чаще наблюдались кишечная диспепсия, гематологические ПЭ (преимущественно лейкопения, тромбоцитопения и эозинофилия), бронхообструктивный синдром и неврологические осложнения. При очень раннем и раннем РА ПЭ на фоне КБТ возникали в 1,4-3,3 раз чаще по сравнению с монотерапией, в то время как при позднем РА количество больных с ПЭ терапии МТ, СС или КБТ достоверно не отличалось и составляло 86,0-92,7%. Значительно лучшей была переносимость терапии ЛФ: ПЭ развивались приблизительно в три раза реже по сравнению с терапией МТ, СС или КБТ независимо от длительности заболевания.

Выводы. Частота ПЭ возрастает с увеличением продолжительности РА. При позднем РА повышается, прежде всего, вероятность развития кишечной диспепсии, гематологических ПЭ, бронхообструктивного синдрома и неврологических осложнений. При очень раннем и раннем РА переносимость КБТ хуже по сравнению с монотерапией, в то время как при позднем РА количество больных с ПЭ терапии МТ, СС или КБТ сопоставимо. Переносимость ЛФ является наилучшей среди сравниваемых БП при любой продолжительности РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, базисная терапия, переносимость.

О.В. Yaremenko, A.M. Mykytenko

Tolerability of main non-biological disease-modifying antirheumatic drugs (dmards) depending on disease duration and other clinical characteristics of rheumatoid arthritis

Bohomolets National Medical University

Introduction. Patients with RA require long-term, usually lifelong DMARDs receiving, which is often accompanied by side effects (SE).

Objective. To assess the tolerability of different DMARDs and their combinations in early, very early and advanced RA.

Materials and methods. 402 patients with various RA duration were involved into the study of tolerability of methotrexate (MTX), leflunomide (LF), sulfasalazine (SS) and combination of DMARDs.

Results. According to the results received, SE occurred 1.5 times more frequently in advanced RA than in early stages. The most common SE in advanced RA included intestinal dyspepsia, hematological AE (mainly leukopenia, thrombocytopenia and eosinophilia), bronchial obstruction syndrome and neurological complications. In very early and early RA, SE were seen 1.4-3.3 times more often during combined use of DMARDs compared with monotherapy, whereas in advanced RA, the number of patients with SE after MTX, SS or combined use of DMARDs was comparable (86.0-92.7%). SE occurred about three times less often during LF therapy than in MTX, SS or combined use of DMARDs regardless of disease duration.

Conclusions. SE frequency rises with increased RA duration. In advanced RA the probability of intestinal dyspepsia, hematological SE, bronchial obstruction and neurological complications is increased. In very early and early RA, tolerability of combined use of DMARDs is worse compared with monotherapy, while in advanced RA the number of patients with SE after MTX, SS or combined use of DMARDs is comparable. LF showed the best tolerance among the comparable DMARDs in any RA duration.

Key words: rheumatoid arthritis, disease-modifying antirheumatic drugs, tolerability.

Відомості про авторів

Яременко Олег Борисович – д. мед. н., завідувач кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О.Богомольця. Адреса: Київ, бульвар Шевченка, 13, тел.: (044) 540-96-91.

Микитенко Ганна Михайлівна - асистент кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О.Богомольця. Адреса: Київ, бульвар Шевченка, 13, тел.: (044) 540-96-91.