

УДК 616.72-002.77-08-07

О.В. ПішакБуковинська державна медична академія
м. Чернівці**АНАЛІЗ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ
КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ****Ключові слова:** ревматоїдний артрит, лікування, системна ензимотерапія, клінічна ефективність.**Резюме.** У хворих на ревматоїдний артрит (РА) I–II ступенів активності проаналізована клінічна ефективність тривалої системної ензимотерапії (СЕТ). Основній групі (23 пацієнтам) призначали вобензим у початковій дозі 7–10 драже тричі на добу з поступовим зниженням дози до 3–5 драже на прийом залежно від ступеня активності захворювання. Хворі групи порівняння (118 осіб) отримували стандартне лікування. Незалежно від ступеня активності процесу, найкращі результати за стандартного лікування були з 3-го по 6-й міс. від початку спостереження. У подальшому виникнення побічних дій базисних, нестероїдних протизапальних препаратів призводило до відмови хворих від них, що супроводжувалося зростанням активності процесу, вимагало повторних госпіталізацій і пошуку нових схем лікування. Призначення вобензиму в якості базисного засобу в комплексному лікуванні хворих на РА характеризувалося двома періодами тимчасового загострення – через 1,5 та 4,5 міс., проте вже через 6 міс. СЕТ у більшості хворих спостерігали зменшення активності процесу, а через 12 та 18 міс. – ознаки стійкої та тривалої ремісії.**Вступ**

Ревматоїдний артрит (РА) – хронічне системне захворювання сполучної тканини невідомої етіології зі складним аутоімунним патогенезом, що характеризується прогресуючим ерозивно-деструктивним поліартритом та залученням до патологічного процесу більшості органів і систем. РА займає на сьогодні одне з центральних місць серед ревматичних хвороб як велика медико-соціальна проблема. Розповсюдженість РА у світі серед дорослого населення коливається від 0,6 до 1,3% [4]. Співвідношення між частотою захворювання у жінок і чоловіків становить 3,9:1,0 [8]. Найчастіше хвороба починається у віці 20–60 років, пік захворюваності припадає на 35–45 років, а інвалідність є сумною долею більшості хворих на РА (40% упродовж п'яти років стають непрацездатними). Тривалість життя при цьому скорочується в середньому на 3,5–10 років [2].

Оптимальна терапія РА вимагає ранньої діагностики та своєчасного введення ліків, які б зменшували вірогідність незворотних змін суглобів. Терапія РА передбачає контроль активності захворювання, зменшення прогресування болю, підтримання дієздатності на певному рівні впродовж життя, покращання якості останнього і сповільнення швидкості пошкодження суглобів.

Кінцевою метою лікування РА є досягнення повної ремісії, хоча така ситуація зустрічається рідко [6].

У дев'яності роки минулого століття досягнуто певних успіхів у терапії РА, що зумовлено поглибленим вивченням його патогенетичних механізмів. Середники, що використовуються для лікування даної недуги, традиційно прийнято поділяти на три групи: нестероїдні протизапальні (НПЗП) – препарати першого ряду, базисні або хворобомодифікуючі протиревматичні препарати (ХМПП) – другого ряду, глюкокортикостероїди (ГКС) та цитостатики – препарати третього ряду.

Базисна терапія є основою лікування РА, проте жоден з відомих нині ХМПП не дозволяє досягти стійкої ремісії захворювання. Розвиток різноманітних побічних реакцій та неефективність спонукає більшість хворих відмовитися від прийому ХМПП [1, 9]. Саме це вимагає пошуку нових, ефективних засобів профілактики та лікування РА.

Перспективним новим напрямком у лікуванні ревматичних хвороб є системна ензимотерапія (СЕТ). Це зумовлено комплексною дією сумішей гідролітичних ферментів на патогенетичні ланки захворювання. Слід зазначити, що СЕТ сьогодні

широко застосовують у ревматології, при системних захворюваннях сполучної тканини, до яких належить РА [3, 5].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінити ефективність лікування хворих на РА із застосуванням поліензимного препарату вобензим у якості базисної терапії.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 141 хворого з верифікованим діагнозом РА I і II ступеня активності за критеріями Американської ревматологічної асоціації [7]. Співвідношення “жінки—чоловіки” за розповсюдженістю становило 5,1:1,0. Вік пацієнтів коливався від 17 до 70 років. Давність захворювання становила в середньому $7,59 \pm 0,78$ років.

Хворі на РА були поділені на дві групи залежно від використання у лікуванні СЕТ: I-шу групу (порівняння) склали 118 пацієнтів (з I ступенем активності 39, з II – 79 осіб). До 2-ї (основної) увійшло 23 хворих (11 та 12 осіб, відповідно). Медикаментозне лікування призначалося з урахуванням ступеня активності та форми процесу згідно рекомендацій Інституту ревматології РАМН. Пацієнти I-ї групи отримували препарати базисної терапії (плаквеніл, метотрексат, салазопіридозин тощо), глюкокортикостероїди (дипроспан, преднізолон), НПЗП (моваліс, месулід, діклофенак-натрію, ібупрофен, індометацин, піроксикам) у загальноприйнятих дозах (з урахуванням індивідуальної чутливості). Хворим основної групи до комплексного лікування в якості базисного препарату включали системний поліензимний препарат – вобензим. При активності I на початку лікування призначали по 7 таблеток тричі на добу, при II ступені – по 10 таблеток три рази на добу, запиваючи 250 мл води за 30–40 хв. до, або через 1,5–2 год після їжі. Поступово дозу препарату знижували у I-й групі до 15 таблеток на добу в три прийоми, у 2-й – до 21 таблетки на добу. Зазначена доза препарату підлягала прийому впродовж тривалого часу в кожного пацієнта індивідуально до чітких ознак ремісії. При цьому призначалася підтримуюча доза по 3 таблетки тричі на добу, тривало. Серед усіх хворих основної та більшості групи порівняння місцево використовували долгіт-крем та фастум-гель, а за відсутності певних протипоказань усім пацієнтам призначали курс масажу та лікувальної фізкультури, фізіотерапевтичні процедури (лазеротерапія, електрофорез з дімексидом та анальгіном).

Для оцінки змін лабораторних показників було сформовано групу контролю – 35 практично

здорових осіб репрезентативних з основною та групою порівняння за віком і статтю.

Спостереження за хворими тривало впродовж 18 міс. з урахуванням результатів обстеження через 1,5; 3; 4,5; 6; 12 та 18 міс.

Аналіз клінічної ефективності комплексного лікування поліензимними препаратами проводили за визначенням динаміки локомоторного апарату та функціональних тестів, що характеризують ступінь порушення рухової активності суглобів, інтенсивність больового і запального компонентів та вираженість суглобового синдрому впродовж усього періоду спостереження згідно “Суглобового протоколу”, розробленого в інституті кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України відповідно з прийнятими в світовій практиці ревматологічними стандартами [5]: визначення стану здоров'я – за показниками Стендфордської анкети; функціональний стан суглобів – за тестом Лі; тривалість ранкової скрутості – у хвилинах; сила кистей обох рук – за допомогою динамометра (дин/кг); больовий, суглобовий, запальний індекси за Річі (виражені у балах); ефективність лікування оцінювалася лікарем і пацієнтом за п'ятибальною шкалою.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження стану здоров'я хворих на РА I ступеня активності, які отримували стандартну терапію (СТ), за показниками Стендфордської анкети виявило позитивну динаміку вже через 1,5 міс. від початку лікування, а починаючи з 3-го міс. і до кінця періоду спостереження кількість балів була вірогідно меншою за вихідний рівень, що свідчить про покращання стану здоров'я осіб зазначеної групи (табл. 1). За СЕТ через 1,5 та 4,5 міс. від початку лікування відмічалася тимчасове погіршення стану здоров'я пацієнтів основної групи, що супроводжувалося підвищенням балових критеріїв Стендфордської анкети відносно показників у хворих групи порівняння – на 29,2 та 28,0%, відповідно. Однак, починаючи з 6 міс. і до останнього періоду спостереження мало місце вірогідне зменшення кількості балів відносно вихідного рівня: через 6 міс. – на 22,0%, через 12 – на 40,4%, через 18 міс. – на 53,7%. При цьому міжгрупова різниця становила через 12 міс. 23,8%, через 18 міс. – 41,6%, що вказує на перевагу СЕТ над СТ.

Динаміка змін функціонального стану суглобів за Лі в пацієнтів групи порівняння характеризувалася вірогідним зменшенням кількості балів починаючи з 3 міс. СТ (на 20,7%), а через 18 міс. зазначений показник був на 31,2% нижчим, ніж до початку лікування. Призначення СЕТ

Таблиця 1

Вплив системної ензимотерапії на функціональні параметри у хворих на РА I ступеня активності у динаміці лікування ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники	Групи хворих	до лікування	через 1,5 міс.	через 3 міс.	через 4,5 міс.	через 6 міс.	через 12 міс.	через 18 міс.
Стендфордська анкета оцінки стану здоров'я людини, бали	стандартне лікування	50,31±2,12 n=39	44,92±2,16 n=39	43,04±2,89 n=23 p<0,05	40,70±2,94 n=23 p<0,01	37,91±2,78 n=23 p<0,001	38,13±2,84 n=23 p<0,001	38,61±2,96 n=23 p<0,01
	ензимотерапія	48,73±3,81 n=11	58,05±2,33 n=11 p<0,05 p<0,001	47,18±3,54 n=11	52,09±3,42 n=11 p<0,001	38,00±3,00 n=11 p<0,05	29,05±2,28 n=11 p<0,01 p<0,001	22,55±0,92 n=11 p<0,001 p<0,001
Функціональний тест за Лі, бали	стандартне лікування	15,87±0,88 n=39	14,54±0,96 n=39	12,58±1,23 n=23 p<0,05	11,76±1,29 n=23 p<0,01	10,03±1,26 n=23 p<0,001	10,70±1,28 n=23 p<0,001	10,92±1,25 n=23 p<0,01
	ензимотерапія	13,36±2,02 n=11	19,38±2,03 n=11 p<0,05 p<0,001	12,00±1,60 n=11	16,15±1,55 n=11 p<0,05	8,38±1,26 n=11 p<0,05	6,63±1,06 n=11 p<0,01 p<0,001	3,27±0,38 n=11 p<0,001 p<0,001
Ранкова скупість, хв	стандартне лікування	61,41±3,75 n=39	55,38±3,61 n=39	50,28±3,08 n=23 p<0,05	49,09±3,47 n=23 p<0,05	46,00±4,76 n=23 p<0,05	47,83±5,46 n=23 p<0,05	49,65±3,90 n=23 p<0,05
	ензимотерапія	64,09±7,63 n=11	83,39±4,44 n=11 p<0,05 p<0,001	58,64±5,72 n=11	68,64±6,03 n=11 p<0,01	45,15±4,60 n=11 p<0,05	30,00±2,78 n=11 p<0,001 p<0,001	21,82±3,11 n=11 p<0,001 p<0,001
Сила кисті (права рука), дин/кг	стандартне лікування	9,73±0,36 n=39	10,67±0,35 n=39	10,90±0,42 n=23 p<0,05	11,39±0,44 n=23 p<0,01	12,18±0,58 n=23 p<0,001	11,95±0,61 n=23 p<0,001	11,87±0,48 n=23 p<0,001
	ензимотерапія	9,00±0,59 n=11	7,44±0,45 n=11 p<0,05 p<0,001	9,82±0,48 n=11	8,41±0,48 n=11 p<0,01	11,00±0,47 n=11 p<0,05	13,95±0,51 n=11 p<0,05 p<0,001	14,90±0,57 n=11 p<0,001 p<0,001
Сила кисті (ліва рука), дин/кг	стандартне лікування	9,07±0,37 n=39	10,06±0,39 n=39	10,58±0,50 n=23 p<0,05	10,94±0,51 n=23 p<0,01	11,48±0,60 n=23 p<0,001	11,26±0,62 n=23 p<0,01	10,94±0,52 n=23 p<0,01
	ензимотерапія	8,94±0,54 n=11	6,91±0,48 n=11 p<0,05 p<0,001	9,03±0,47 n=11	7,49±0,49 n=11 p<0,01	10,57±0,54 n=11 p<0,05	13,15±0,49 n=11 p<0,001 p<0,001	14,02±0,58 n=11 p<0,001 p<0,001

Примітки. p – ступінь вірогідності різниці показників відносно вихідних даних; p<0,05 – ступінь вірогідності різниці показників за стандартного лікування та ензимотерапії; n – число хворих.

призводило до короткочасного підвищення показників функціонального тесту за Лі через 1,5 міс. (на 45,1% відносно вихідних даних). У цей період міжгрупова різниця становила 33,3%, через 4,5 міс. – 37,3%. Надалі у хворих основної групи кількість балів зменшувалася через 6 міс. – на 37,3%, а через 18 міс. – на 75,5%. На користь більш ефективного впливу СЕТ на функціональний стан суглобів у хворих на РА з I ступенем активності свідчило вірогідне зменшення результатів функціонального тесту за Лі: через 12 міс. в 1,6, а через 18 міс. у 3,3 раза, ніж у пацієнтів групи порівняння.

Тривалість ранкової скутості у хворих на РА I ступеня активності, які отримували СТ скорочувалася відносно вихідного рівня через 3 міс. на 18,2%, через 4,5 міс. на 20,1%, через 6 міс. на 25,1%, через 12 міс. на 22,1%, через 18 міс. на 19,1%. У пацієнтів основної групи тривалість ранкової скутості через 1,5 міс. була більшою на 30,1%, ніж до початку лікування та на 50,6% перевищувала показники осіб групи порівняння. Починаючи з 6-го міс., та в наступні періоди спостереження за СЕТ зазначений показник зменшувався на 29,6%, 53,2% і 66,0%. Отже, комплексне лікування з використанням вобензиму виявляло більшу ефективність щодо скорочення тривалості ранкової скутості, яка через 12 міс. була на 37,3%, а через 18 міс. – на 56,1% меншою, ніж за СТ.

За даними динамометрії, у хворих групи порівняння сила кисті правої та лівої рук вірогідно зростала з 3 міс. спостереження і через 18 міс. була на 22,0% і 20,6% більшою за вихідні дані. Через 1,5 міс. лікування вобензимом мало місце тимчасове зменшення кистьової сили правої руки – на 17,3%, лівої руки – на 22,7%. Міжгрупова різниця при цьому становила 30,3 і 31,3%, відповідно, а через 4,5 міс. відповідні зміни становили 26,2 та 31,5%. Вірогідне збільшення сили кистей обох рук у пацієнтів основної групи відбувалося через 6 міс. від початку лікування, а через 18 міс. зазначений показник правої руки перевищував вихідні дані на 65,6%, лівої – на 56,8%. Перевага комплексного лікування з використанням вобензиму над СТ характеризувалася суттєвою міжгруповою різницею: через 12 міс. сила обох кистей у хворих основної групи була більшою в 1,2, а через 18 міс. – в 1,3 раза.

Больовий індекс у хворих на РА I ступеня активності, які отримували СТ вірогідно зменшувався вже через 3 міс. від початку комплексного лікування і через 18 міс. був на 28,6% нижчим за вихідні дані (табл. 2). За СЕТ спостерігали два періоди підвищення больового

індексу: через 1,5 та 4,5 міс. лікування інтенсивність болю зростала і перевищувала таку у хворих групи порівняння на 17,8 та 20,8%, відповідно. Починаючи з 6-го міс. больовий індекс прогресивно зменшувався і наприкінці спостереження був нижчим за вихідні дані на 85,6%. У хворих, які отримували вобензим, больовий індекс був меншим, ніж у групі порівняння: через 12 міс. лікування – в 1,9, через 18 міс. – у 5,2 раза.

За СТ впродовж усього періоду спостереження мала місце позитивна динаміка запального індексу, який наприкінці терапії знижувався відносно вихідного рівня на 29,5%. У разі використання вобензиму запальний індекс перевищував такий у хворих групи порівняння через 1,5 міс. на 23,0%, через 4,5 міс. – на 24,2%, але надалі вірогідно зменшувався як по відношенню до початкових даних (через 6 міс. – на 36,0%, через 12 – на 69,0%, через 18 міс. – на 87,4%), так і в порівнянні з показниками у хворих, які отримували стандартне лікування (через 12 міс. – на 54,3%, через 18 – на 82,0%).

Рухова активність суглобів за СТ зростала через 3, 4,5, 6 та 12 міс. лікування, а наприкінці спостереження суглобовий індекс за Річі знижувався відносно вихідного на 27,3%. За СЕТ кількість балів через 1,5 міс. перевищувала вихідні дані на 10,5%. У зазначений період та через 4,5 міс. виявлялася міжгрупова різниця показника – він був на 21,7 і 22,1% вищим, ніж в осіб групи порівняння. Однак, з 6-го міс. і до завершення лікування рухова активність у хворих, які отримували вобензим, суттєво покращувалася, про що свідчить зменшення суглобового індексу на 37,2%, 67,8% і 85,8% через 6, 12 і 18 міс. спостереження, відповідно. Порівняльний аналіз ефективності СЕТ та стандартного лікування виявив вірогідні менші величини суглобового індексу в пацієнтів основної групи: через 12 міс. від початку лікування – в 2,2 раза, а через 18 міс. – в 5,1 раза, що свідчить про високу ефективність вобензиму щодо відновлення рухової активності суглобів.

Результати оцінки ефективності лікування хворих на РА з I ступенем активності лікарем і пацієнтом наведені у табл. 3. Через 18 міс. від початку СТ тільки два пацієнти оцінили свій стан як “значне покращання”, а з боку лікаря найвищої оцінки ефективності лікування не було в жодному випадку. Наприкінці спостереження у даній групі зменшився і відсоток позитивної оцінки – “покращання”, тоді як кількість негативних оцінок зростала. За СЕТ через 1,5 та 4,5 міс. збільшувався відсоток негативних оцінок ефективності лікування, однак вже через 6 міс. від по-

Таблиця 2

Динаміка змін клінічних індексів у хворих на ревматоїдний артрит I ступеня активності за стандартного лікування та системної ензимотерапії ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники	Групи хворих	до лікування	через 1,5 міс.	через 3 міс.	через 4,5 міс.	через 6 міс.	через 12 міс.	через 18 міс.
Больовий індекс за Річі, бали	стандартне лікування	2,38±0,06 n=39	2,14±0,11 n=39 p<0,001	1,86±0,10 n=23 p<0,001	1,68±0,09 n=23 p<0,001	1,63±0,08 n=23 p<0,001	1,65±0,09 n=23 p<0,001	1,70±0,07 n=23 p<0,001
	ензимотерапія	2,29±0,08 n=11	2,52±0,10 n=11 p<0,05 p<0,05	1,90±0,23 n=11	2,03±0,09 n=11 p<0,001	1,40±0,06 n=11 p<0,001	0,86±0,08 n=11 p<0,001 p<0,001	0,33±0,04 n=11 p<0,001 p<0,001
Запальний індекс за Річі, бали	стандартне лікування	2,37±0,06 n=39	2,13±0,12 n=39	1,80±0,09 n=23 p<0,001	1,65±0,09 n=23 p<0,001	1,59±0,07 n=23 p<0,001	1,62±0,10 n=23 p<0,001	1,67±0,08 n=23 p<0,001
	ензимотерапія	2,39±0,09 n=11	2,62±0,06 n=11 p<0,05 p<0,001	1,85±0,25 n=11	2,05±0,17 n=11 p<0,001	1,53±0,08 n=11 p<0,001	0,74±0,10 n=11 p<0,001 p<0,001	0,30±0,04 n=11 p<0,001 p<0,001
Суглобовий індекс за Річі, бали	стандартне лікування	2,38±0,06 n=39	2,17±0,11 n=39	1,90±0,12 n=23 p<0,001	1,72±0,10 n=23 p<0,001	1,65±0,08 n=23 p<0,001	1,70±0,09 n=23 p<0,001	1,73±0,08 n=23 p<0,001
	ензимотерапія	2,39±0,09 n=11	2,64±0,06 n=11 p<0,05 p<0,05	1,88±0,09 n=11	2,10±0,11 n=11 p<0,001	1,50±0,05 n=11 p<0,001	0,77±0,09 n=11 p<0,001	0,34±0,04 n=11 p<0,001 p<0,001

Примітки. p – ступінь вірогідності різниці показників відносно вихідних даних; p<0,05 – ступінь вірогідності різниці показників за стандартного лікування та ензимотерапії; n – число хворих.

Таблиця 3

Оцінка ефективності лікування хворих на РА з I ступенем активності лікарем і пацієнтом

Результат лікування	Вид лікування	через 1,5 міс. лікування		через 3 міс. лікування		через 4,5 міс. лікування		через 6 міс. лікування		через 12 міс. лікування		через 18 міс. лікування	
		пацієнт	лікар	пацієнт	лікар	пацієнт	лікар	пацієнт	лікар	пацієнт	лікар	пацієнт	лікар
Значне покращання	стандартне лікування	3 7,7%	3 7,7%	2 8,7%	2 8,7%	2 8,7%	2 8,7%	2 8,7%	2 8,7%	2 8,7%	2 8,7%	2 8,7%	2 8,7%
	ензимотерапія	-	-	1 9,1%	2 18,2%	-	-	1 9,1%	2 18,2%	3 27,3%	4 36,4%	4 36,4%	3 27,3%
Покращання	стандартне лікування	19 48,7%	18 46,2%	11 47,8%	11 47,8%	10 43,5%	9 39,1%	9 39,1%	9 39,1%	9 39,1%	9 39,1%	8 34,8%	8 34,8%
	ензимотерапія	2 18,2%	1 9,1%	5 45,4%	5 45,4%	2 18,2%	2 18,2%	4 36,4%	4 36,4%	6 54,5%	5 45,4%	7 63,6%	7 63,6%
Незначне покращання	стандартне лікування	8 20,5%	10 20,6%	5 21,7%	4 17,4%	5 21,7%	6 26,1%	7 30,4%	8 34,8%	8 34,8%	8 34,8%	7 30,4%	8 34,8%
	ензимотерапія	1 9,1%	1 9,1%	2 18,2%	2 18,2%	2 18,2%	2 18,2%	5 45,4%	5 45,4%	2 18,2%	2 18,2%	-	1 9,1%
Без змін	стандартне лікування	6 15,4%	5 12,8%	3 13,0%	4 17,4%	4 17,4%	4 17,4%	3 13,1%	3 13,1%	3 13,1%	3 13,1%	4 17,4%	4 17,4%
	ензимотерапія	5 45,4%	5 45,4%	2 18,2%	1 9,1%	5 45,4%	5 45,4%	1 9,1%	1 9,1%	-	-	-	-
Погіршення	стандартне лікування	3 7,7%	3 7,7%	2 8,7%	2 8,7%	2 8,7%	2 8,7%	2 8,7%	2 8,7%	2 8,7%	2 8,7%	2 8,7%	3 13,0%
	ензимотерапія	3 27,3%	4 36,4%	1 9,1%	1 9,1%	2 18,2%	2 18,2%	-	-	-	-	-	-
Всього хворих	стандартне лікування	39 100%	39 100%	23 100%	23 100%	23 100%	23 100%	23 100%	23 100%	23 100%	23 100%	23 100%	23 100%
	ензимотерапія	11 100%	11 100%	11 100%	11 100%	11 100%	11 100%	11 100%	11 100%	11 100%	11 100%	11 100%	11 100%

чатку СЕТ у жодному випадку не зустрічалось оцінки “погіршення”, а через 12 і 18 міс. – оцінки “без змін”. Наприкінці спостереження оцінки ефективності лікування лікарем і пацієнтом повністю збіглися і характеризувалися як “значне покращання” у 27,3% хворих, “покращання” – у 60,3% і тільки в одному випадку лікарем була виставлена оцінка “незначне покращання”.

У хворих на РА II ступеня активності показники Стендфордської анкети, функціонального тесту за Лі, тривалість ранкової скрутості, кистьова сила та больовий, запальний і суглобовий індекси до початку лікування були вищими за такі у хворих на РА I ступеня активності, що вказує на більш тяжкий перебіг захворювання.

За даними Стендфордської анкети (табл. 4) стан здоров'я осіб групи порівняння вже через 3 міс. покращав на 12,9%. Позитивна динаміка простежувалася у всі наступні періоди спостереження, а через 18 міс. кількість балів була на 18,0% меншою за вихідний рівень, як результат ефективності СТ. Призначення вобензиму призводило до тимчасового погіршення стану здоров'я: показники Стендфордської анкети зростали через 1,5 міс. на 15,5%. У зазначений період та через 4,5 міс. лікування результати Стендфордського анкетування перевищували такі у хворих групи порівняння відповідно на 19,1% та 16,2%. Однак, надалі стан здоров'я пацієнтів основної групи суттєво покращувався: через 6 міс. балові критерії зменшувалися відносно вихідних – на 27,0%, через 12 міс. – на 41,0%, через 18 міс. – на 51,8%. Комплексне лікування з використанням вобензиму виявило більшу ефективність щодо позитивного впливу на стан здоров'я хворих на РА II ступеня активності: через 12 міс. кількість балів була на 28,2%, а через 18 міс. на 42,3% меншою ніж у хворих, які отримували СТ.

Дослідження функціонального стану суглобів із використанням функціонального тесту за Лі виявило зменшення кількості балів серед хворих на РА II ступеня активності наприкінці стандартного лікування на 21,8%. За СЕТ мало місце короткочасне погіршення функціонального стану суглобів (через 1,5 та 4,5 міс.). Починаючи з 6-го міс. від початку СЕТ і до кінця спостереження показники функціонального тесту за Лі суттєво покращувалися, про що свідчило зменшення кількості балів через 6, 12 і 18 міс. лікування на 28,2, 52,2 і 64,5%, відповідно. Через 12 та 18 міс. встановлена суттєва міжгрупова різниця результатів функціонального тестування за Лі: у хворих основної групи показники були відповідно на 37,7 та 54,9% меншими, ніж у пацієнтів групи порівняння.

Зменшення тривалості ранкової скрутості у хворих, які отримували СТ, відбувалося вже через 1,5 міс. від початку спостереження, а через 18 міс. зазначений показник був на 32,5% меншим за вихідні дані. За СЕТ відмічалось два періоди погіршення: перший (через 1,5 міс.), коли тривалість ранкової скрутості була на 11,7% більшою, ніж до початку лікування та на 16,4% – щодо показників групи порівняння та другий (через 4,5 міс.), – супроводжувався подовженням тривалості ранкової скрутості пацієнтів основної групи на 21,6% відносно показників у хворих, що отримували СТ. Проте, через 6 міс. тривалість ранкової скрутості зменшилася в 1,5 раза відносно вихідних даних, через 12 міс. – у 2,2 раза щодо початкових показників та в 1,5 раза в порівнянні з такою у хворих, яким призначали стандартне лікування, а через 18 міс. – у 3,5 та 2,4 раза, відповідно.

За СТ сила кисті правої та лівої рук вірогідно збільшувалася, починаючи з 3 міс. лікування, а наприкінці спостереження цей показник зростав на 16,0 та 15,8%, відповідно. У хворих, яким до комплексного лікування додавався вобензим, кистьова сила правої руки через 1,5 та 4,5 міс. була меншою за показники групи порівняння на 28,1 і 22,9%, відповідно. Подібні зміни стосувалися і динамометричних показників лівої руки: сила кисті була меншою, ніж у хворих групи порівняння на 17,9 і 23,0%, відповідно. Однак, вже через 6 міс. СЕТ та до кінця спостереження (через 12 та 18 міс. лікування) кистьова сила обох рук відносно вихідних показників вірогідно збільшувалася: правої руки – на 32,3, 56,0 і 65,2%, лівої – на 33,5, 61,7 та 70,0%, відповідно. Міжгрупова різниця підтвердила перевагу довготривалої СЕТ над стандартним лікуванням: через 12 міс. сила кисті правої руки перевищувала показники групи порівняння на 27,4%, лівої – на 27,1%, через 18 міс. – на 41,4% і 40,8%, відповідно.

У хворих на РА II ступеня активності больовий індекс (табл. 5) в обох групах наприкінці лікування зменшувався, проте, якщо за СТ позитивні зміни спостерігалися вже з 3-го міс. від початку лікування, то з призначенням вобензиму больовий синдром посилювався, що супроводжувалося збільшенням больового індексу. Однак у подальшому міжгрупова різниця кількості балів (за СЕТ больовий індекс через 12 міс. був на 36,3% меншим за такий у хворих групи порівняння, а через 18 міс. – на 68,2%) свідчила про ефективність довготривалої СЕТ.

Запальний індекс у хворих, які лікувалися за стандартними схемами, характеризувався пози-

Таблиця 4

Вплив системної ензимотерапії на функціональні параметри у хворих на ревматоїдний артрит II ступеня активності в динаміці лікування ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники	Групи хворих	до лікування	через 1,5 міс.	через 3 міс.	через 4,5 міс.	через 6 міс.	через 12 міс.	через 18 міс.
Стендфордська анкета оцінки стану здоров'я людини, бали	стандартне лікування	59,99±1,06 n=79	57,23±1,06 n=79	52,24±1,49 n=37 p<0,001	49,56±1,56 n=37 p<0,001	48,26±1,52 n=37 p<0,001	48,54±1,49 n=37 p<0,001	49,22±1,51 n=37 p<0,001
	ензимотерапія	59,00±3,96 n=12	68,17±1,87 n=12 p<0,05 p<0,001	52,25±3,60 n=12	57,58±3,49 n=12 p<0,05	43,08±3,56 n=12 p<0,01	34,83±3,27 n=12 p<0,001 p<0,001	28,42±2,06 n=12 p<0,001 p<0,001
Функціональний тест за Лі, бали	стандартне лікування	19,62±0,55 n=79	18,21±0,52 n=79	16,81±0,82 n=37 p<0,01	15,16±0,84 n=37 p<0,001	14,78±0,83 n=37 p<0,001	14,97±0,78 n=37 p<0,001	15,35±0,87 n=37 p<0,001
	ензимотерапія	19,60±1,25 n=12	22,58±1,37 n=12 p<0,05 p<0,001	17,58±1,39 n=12	18,42±1,08 n=12 p<0,05	14,00±1,36 n=12 p<0,01	9,33±1,03 n=12 p<0,001 p<0,001	6,92±0,71 n=12 p<0,001 p<0,001
Ранкова скутість, хв.	стандартне лікування	130,90±3,32 n=79	123,40±3,48 n=79	117,80±5,38 n=37 p<0,05	104,90±5,84 n=37 p<0,001	86,50±5,79 n=37 p<0,001	87,60±5,78 n=37 p<0,001	88,30±5,26 n=37 p<0,001
	ензимотерапія	128,60±5,47 n=12	143,60±4,23 n=12 p<0,05 p<0,001	116,40±4,05 n=12	127,60±5,15 n=12 p<0,05	83,09±9,70 n=12 p<0,001	59,55±7,18 n=12 p<0,001 p<0,001	37,27±2,97 n=12 p<0,001 p<0,001
Сила кисті (права рука), дин/кг	стандартне лікування	6,87±0,33 n=79	7,34±0,35 n=79	7,99±0,43 n=37 p<0,05	8,16±0,42 n=37 p<0,05	8,79±0,48 n=37 p<0,01	8,35±0,43 n=37 p<0,01	7,97±0,38 n=37 p<0,05
	ензимотерапія	6,82±0,61 n=12	5,28±0,35 n=12 p<0,05 p<0,001	7,03±0,60 n=12	6,29±0,73 n=12 p<0,05	9,02±0,83 n=12 p<0,05	10,64±0,77 n=12 p<0,001 p<0,001	11,27±0,72 n=12 p<0,001 p<0,001
Сила кисті (ліва рука), дин/кг	стандартне лікування	6,78±0,33 n=79	7,20±0,35 n=79	7,94±0,42 n=37 p<0,05	8,08±0,42 n=37 p<0,05	8,58±0,47 n=37 p<0,01	8,27±0,43 n=37 p<0,01	7,85±0,38 n=37 p<0,05
	ензимотерапія	6,50±0,52 n=12	5,91±0,24 n=12 p<0,05 p<0,001	6,90±0,41 n=12	6,22±0,52 n=12 p<0,05	8,68±0,73 n=12 p<0,05	10,51±0,57 n=12 p<0,001 p<0,001	11,05±0,70 n=12 p<0,001 p<0,001

Примітки. p – ступінь вірогідності різниці показників відносно вихідних даних; p<0,05 – ступінь вірогідності різниці показників за стандартного лікування та ензимотерапії; n – число хворих.

Таблиця 5

Динаміка змін клінічних індексів у хворих на ревматоїдний артрит II ступеня активності за стандартного лікування та системної ензимотерапії ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники	Групи хворих	до лікування	через 1,5 міс.	через 3 міс.	через 4,5 міс.	через 6 міс.	через 12 міс.	через 18 міс.
Больовий індекс за РЧі, бали	стандартне лікування	2,74±0,18 n=79	2,37±0,08 n=79 p<0,05	2,16±0,09 n=37 p<0,05	2,02±0,05 n=37 p<0,001	1,84±0,07 n=37 p<0,001	1,93±0,06 n=37 p<0,001	2,17±0,14 n=37 p<0,001
	ензимотерапія	2,74±0,07 n=12	2,92±0,05 n=12 p<0,05 p _{с.Е} <0,01	2,41±0,15 n=12	2,55±0,14 n=12 p _{с.Е} <0,001	1,76±0,04 n=12 p<0,001	1,23±0,06 n=12 p<0,001 p _{с.Е} <0,001	0,69±0,05 n=12 p<0,001 p _{с.Е} <0,001
Запальний індекс за РЧі, бали	стандартне лікування	2,75±0,23 n=79	2,28±0,09 n=79 p<0,05	2,06±0,10 n=37 p<0,05	1,98±0,07 n=37 p<0,05	1,78±0,06 n=37 p<0,01	1,87±0,06 n=37 p<0,05	2,05±0,04 n=37 p<0,05
	ензимотерапія	2,74±0,07 n=12	2,96±0,04 n=12 p<0,05 p _{с.Е} <0,01	2,43±0,14 n=12	2,56±0,12 n=12 p _{с.Е} <0,001	1,70±0,05 n=12 p<0,001	1,13±0,05 n=12 p<0,001 p _{с.Е} <0,001	0,51±0,05 n=12 p<0,001 p _{с.Е} <0,001
Суглобовий індекс за РЧі, бали	стандартне лікування	2,77±0,16 n=79	2,40±0,10 n=79 p<0,05	2,18±0,09 n=37 p<0,05	2,03±0,06 n=37 p<0,01	1,89±0,04 n=37 p<0,001	1,98±0,05 n=37 p<0,001	2,20±0,04 n=37 p<0,001
	ензимотерапія	2,75±0,06 n=12	2,92±0,03 n=12 p<0,05 p _{с.Е} <0,05	2,51±0,15 n=12	2,55±0,04 n=12 p _{с.Е} <0,001	1,86±0,04 n=12 p<0,001	1,25±0,06 n=12 p<0,001 p _{с.Е} <0,001	0,74±0,05 n=12 p<0,001 p _{с.Е} <0,001

Примітки: p – ступінь вірогідності різниці показників відносно вихідних даних; p_{с.Е} – ступінь вірогідності різниці показників за стандартного лікування та ензимотерапії; n – число хворих.

Таблиця 6

Оцінка ефективності лікування хворих на РА з II ступенем активності лікарем і пацієнтом

Результат лікування	через 1,5 міс. лікування		через 3 міс. лікування		через 4,5 міс. лікування		через 6 міс. лікування		через 12 міс. лікування		через 18 міс. лікування	
	пацієнт	лікар	пацієнт	лікар	пацієнт	лікар	пацієнт	лікар	пацієнт	лікар	пацієнт	лікар
Значне покращання	8	6	3	3	3	3	3	3	2	2	1	-
	10,1%	7,6%	8,1%	8,1%	8,1%	8,1%	8,1%	8,1%	5,4%	5,4%	2,7%	-
Покращання	-	-	1	1	-	-	1	2	3	2	4	3
	-	-	8,3%	8,3%	-	-	8,3%	16,7%	25,0%	16,7%	33,3%	25,0%
Незначне покращання	39	41	19	19	19	19	18	17	16	16	15	15
	49,4%	51,9%	51,4%	51,4%	51,4%	51,4%	48,6%	45,9%	43,2%	43,2%	40,5%	40,5%
Без змін	1	1	4	3	2	2	5	4	6	7	7	8
	8,3%	8,3%	33,3%	25,0%	16,7%	16,7%	41,7%	33,3%	50,0%	58,3%	58,3%	66,7%
Погіршення	15	15	7	7	8	8	7	8	9	9	10	11
	19,0%	19,0%	18,9%	18,9%	21,6%	21,6%	18,9%	21,6%	24,3%	24,3%	27,0%	29,7%
Всього хворих	2	2	5	6	3	2	5	5	2	2	1	1
	16,7%	16,7%	41,7%	50,0%	25,0%	16,7%	41,7%	41,7%	16,7%	16,7%	8,3%	8,3%
Всього хворих	12	11	6	6	4	4	6	6	6	6	7	6
	15,2%	13,9%	16,2%	16,2%	10,8%	10,8%	16,2%	16,2%	16,2%	16,2%	18,9%	16,2%
Всього хворих	4	5	2	2	4	4	1	1	1	1	-	-
	33,3%	41,7%	16,7%	16,7%	33,3%	33,3%	8,3%	8,3%	8,3%	8,3%	-	-
Всього хворих	5	6	2	2	3	3	3	3	4	4	4	5
	6,3%	7,6%	5,4%	5,4%	8,1%	8,1%	8,1%	8,1%	10,8%	10,8%	10,8%	13,5%
Всього хворих	5	4	-	-	3	4	-	-	-	-	-	-
	41,7%	33,3%	-	-	25,0%	33,3%	-	-	-	-	-	-
Всього хворих	79	79	37	37	37	37	37	37	37	37	37	37
	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Всього хворих	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

тивною динамікою вже через 1,5 міс., а через 3 міс. і до кінця терапії вірогідно зменшувався, та наприкінці спостереження був на 25,5% нижчим за вихідний рівень. З призначенням вобензиму спостерігали два періоди підвищення запального індексу: через 1,5 міс. – на 8,0% відносно початкових даних та на 29,8% щодо показників групи порівняння; через 4,5 міс. запальний індекс перевищував кількість балів у хворих, які отримували СТ на 29,3%. Однак, починаючи з 6 міс. і до завершення комплексного лікування з використанням вобензиму, зазначений показник через 6, 12 і 18 міс. СЕТ вірогідно зменшувався щодо вихідних даних – на 38,0, 58,8 та 81,4%, відповідно. Через 12 та 18 міс. мала місце міжгрупова різниця – запальний індекс в основній групі був відповідно на 29,6 і 35,0% меншим за дані групи порівняння.

Суглобовий індекс за СТ наприкінці лікування зменшувався на 20,6%. СЕТ характеризувалася двома періодами загострення (через 1,5 та 4,5 міс.), коли тимчасово зростали балові критерії показника з подальшим зменшенням суглобового індексу: через 18 міс. на 73,1% за вихідні дані, а через рік та півтора року від початку лікування на 36,9 та 66,4% за показники у хворих, які отримували стандартне лікування.

Як свідчать дані, що наведені у табл. 6, за СТ через 18 міс. від початку спостереження зменшувався відсоток позитивних оцінок “значне покращання” та “покращання”, однак кількість пацієнтів, які оцінили результат лікування як “незначне покращання” і “без змін” збільшувалася, що практично відповідало оцінці лікаря. У 13,5% випадків лікарем констатовано погіршення стану хворих даної групи. Призначення вобензиму супроводжувалося тимчасовим збільшенням негативних оцінок ефективності лікування через 1,5 та 4,5 міс., проте вже через 6 міс. від початку СЕТ зростає відсоток позитивних оцінок, а через 18 міс. у жодному не було негативних результатів лікування: в одного хворого відмічалася незначне покращання, а решта пацієнтів дали позитивну та найвищу оцінку ефективності лікування.

Стандартне лікування хворих на РА І ступеня активності покращувало клінічний перебіг РА з 27–30 доби, а в разі ІІ ступеня активності РА в переважній більшості пацієнтів цей період припадав на 35–45 добу лікування. Частина хворих виписувалася з відкритим лікарняним листком для подальшого амбулаторного лікування. Слід зазначити, що незалежно від ступеня активності найбільш позитивними результати лікування були з 3 по 6 міс. від початку спостереження.

У подальшому виникнення побічної дії базисних препаратів, НПЗП призводило до відмови хворих від них, що супроводжувалося зростанням активності процесу, вимагало повторних госпіталізацій і пошуку нових схем лікування. Проспективне спостереження за цими хворими показало, що кількість загострень на рік у них становила $2,1 \pm 0,3$, а зміна схем стандартного лікування мала місце в 47,3% випадків.

Призначення вобензиму в якості базисного засобу в комплексному лікуванні хворих на РА І та ІІ ступенів активності характеризувалося більш суттєвішим покращанням самопочуття хворих – на 20–25 добу від початку терапії. Однак у процесі лікування чітко відмічали два періоди тимчасового загострення – через 1,5 та 4,5 міс., але вже через 6 міс. СЕТ в більшості хворих зменшувалася активність процесу, а через 12 та 18 міс. спостерігали ознаки стійкої та тривалої ремісії. Впродовж усього періоду СЕТ 91,3% хворих жодного разу не перебували на повторному стаціонарному лікуванні.

Висновки

Призначення препарату вобензим у якості базисного засобу потребує довготривалого застосування, а суттєва міжгрупова різниця показників свідчить про переваги СЕТ над стандартним лікуванням.

Література. 1. *Бокарев И.Н., Каневская М.З. Опыт многолетней базисной терапии ревматоидного артрита // Клини. мед. – 1997. – №7. – С.22–25.* 2. *Гришина Е.И. Современные тенденции в терапии ревматоидного артрита // Укр. мед. часопис. – 1998. – Т.ІІІ–ІV, №2(4). – С.113–117.* 3. *Коваленко В.Н., Головкин Ю.Ж. Системная энзимотерапия в ревматологии // Укр. кардіол. ж. – 1995. – №5. – С.15–17.* 4. *Коваленко В.Н., Каминский А.І. Развитие ревматологии в Украине // Укр. кардіол. ж. – 1999. – №3. – С.65–70.* 5. *Коваленко В.Н. Обоснование и клиническое применение системной энзимотерапии // Врач. практика. – 1997. – №2–3. – С.59–64.* 6. *Нетяженко В.З. Новітні погляди на патогенез та лікування в ревматології // Клини. фармакол., фізіол., біохім. – 1998. – №3. – С.165–191.* 7. *Arnett F.C., Edworthy S., Bloch D.A. et al. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // Arthr. Rheumatol. – 1988. – Vol.31, №3. – P.315–324.* 8. *Cimmino M.A., Parisi M., Moggiana G., Mela G.S. et al. (1998) Prevalence of rheumatoid arthritis in Italy: The Chiavari study // Ann. Rheum. Diseases. – 1998. – Vol.57, №5. – P.315–318.* 9. *Schattenkirchner M. Drugs // Br. J. of Rheumatology. – 1997. – Vol.6, №3. – P.321–334.*

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

О.В. Пишак

Резюме. У больных ревматоидным артритом (РА) І–ІІ степени активности проанализирована клиническая эффективность длительной системной энзимотерапии (СЭТ). В основной группе (23 пациента) назначали вобензим в начальной дозе 7–10 драже трижды в сутки с постепенным снижением её до 3–5 драже на приём в зависимости от степени активности заболевания. Больные группы срав-

нения (118 лиц) получали стандартное лечение. Независимо от степени активности процесса, наилучшими были результаты при стандартном лечении с 3-го до 6-го мес. от начала наблюдения. В дальнейшем развитие побочных действий базисных, нестероидных противовоспалительных препаратов, приводило к отказу больных от них, что сопровождалось возрастанием активности процесса, требовало повторных госпитализаций и поиска новых схем лечения. Назначение wobenzyma в качестве базисного препарата в комплексном лечении больных РА характеризовалось двумя периодами временного обострения – через 1,5 и 4,5 мес., но уже через 6 мес. СЭТ у большинства больных отмечалось уменьшение активности процесса, а через 12 и 18 мес. – признаки стойкой и длительной ремиссии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, лечение, системная энзимотерапия, клиническая эффективность.

ANALYSIS OF CLINICAL EFFICACY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS UNDER THE INFLUENCE OF MULTIMODALITY TREATMENT

O. V. Pishak

Abstract. The clinical efficacy of prolonged systemic enzymotherapy was analyzed in patients with rheumatoid arthritis (RA) of the 1st and 2nd degrees of activity. Wobenzym®

at an initial dose of 7–10 pills three times a day was administered in the basic group (23 patients) with a gradual decrease of the dose to 3–5 pills per one dose depending on the degree of the activity of the disease. The patients of the comparative group (118 persons) underwent a course of standard treatment. Irrespective of the degree of the process activity, the best results of the standard treatment were obtained from the 3 till the 6 month since the beginning of the observation. The appearance of side effects of the basic medications NAIP in the future resulted in the rejection of the patients from using them, the latter being accompanied by an increase of the process activity, requiring repeated hospitalisations and a search of new treatment strategies. The administration of Wobenzym® as a basic means of multimodality therapy of patients with RA were characterized by two periods of temporary exacerbation – in 1,5 and 4,5 months, whereas in 6 months of systemic enzymotherapy a decrease of the activity of the process was observed in the majority of the patients and in 12 and 18 months there appeared signs of stable and prolonged remission.

Key words: rheumatoid arthritis, treatment, systemic enzymotherapy, clinical efficacy.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. – 2003. – Vol. 2, №1. – P. 51–63.

Надійшла до редакції 24.03.2003