

ВЛИЯНИЕ МЕКСИДОЛА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ДЕПРЕССИВНУЮ СИМПТОМАТИКУ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

А. В. Синеглазова, И. А. Волчегорский¹

Проведено проспективное, простое «слепое», рандомизированное, контролируемое исследование влияния мексидола (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) на динамику суставного синдрома, качество жизни и клинические проявления депрессии 62 женщин, больных ревматоидным артритом, в течение двухнедельной терапии. Использование мексидола в комплексном лечении способствовало регрессу активности ревматоидного воспаления, уменьшению выраженности депрессивной симптоматики, улучшению функционального статуса и качества жизни больных.

Ключевые слова: мексидол; ревматоидный артрит; качество жизни; депрессия

ВВЕДЕНИЕ

Улучшение связанного со здоровьем качества жизни считается основной целью терапии больных ревматоидным артритом (РА) [9]. Ведущими причинами снижения качества жизни при РА являются хронический болевой синдром, физическая и социальная дезадаптация, а также расстройства депрессивного характера [2, 7, 10, 11]. Глюкокортикоиды и цитостатики, широко используемые в лечении РА, могут индуцировать развитие депрессии, снижая результативность проводимой терапии в целом [11, 12]. Мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) продемонстрировал высокую эффективность в лечении депрессивных нарушений и улучшении качества жизни (КЖ) при диабетических невропатиях, грыжах межпозвоночных дисков [5, 6]. Представленная статья посвящена изучению влияния мексидола на динамику качества жизни, симптомов депрессии больных РА на протяжении 14 дней терапии.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное, простое «слепое», рандомизированное, контролируемое исследование влияния мексидола на изменения квантифицированных показателей суставного синдрома, качества жизни и депрессивной симптоматики женщин больных РА, в течение двухнедельной терапии.

Для исследования отобрано 62 женщины, страдающие ревматоидным артритом, поступившие на стационарное лечение в ревматологическое отделение Челябинской областной клинической больницы. Диагноз РА устанавливался по критериям Американской ревматологической ассоциации (1987 г.). Организация исследования основывалась на положениях Хельсинкской декларации. От всех больных получено информированное согласие на участие в исследовании. Обследование и терапию больных проводили в соответствии со стандартами стационарной помощи больным РА. Методом альтернативной динамической рандомизации пациентки при поступлении были разделены на 2 равновеликие группы, сопоставимые по возрасту, длительности и классификационным характеристикам РА, частоте назначения средств базисной и глюкокортикоидной терапии ($p = 0,123 - 1,0$).

Больным I (контрольной) группы ежедневно внутривенно капельно вводили раствор, соответствующий по электролитному составу «поляризующей смеси» (9 мл 4 % калия хлорида, 5 мл 25 % магния сульфата и 190 мл 0,9 % натрия хлорида). Пациентам II группы проводили ежедневное внутривенное капельное введение 300 мг мексидола (ООО «Фармасофт», Москва), разведенного в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида. Длительность инфузионной терапии во всех группах составила 14 дней. В соответствии с показаниями больным назначали базисные противовоспалительные и глюкокортикоидные препараты, частота приема которых была сопоставима в обеих группах. Большая часть пациенток принимала метотрексат: 16 лиц первой и 20 больных II группы ($p = 0,303$). Прием сульфасалазина установлен у 6 женщин контрольной группы и 7 — группы мексидола ($p = 0,952$). Хлорохин получали 10 больных I группы и 7 больных II группы ($p = 0,211$). Гидроксихлорохин принимали 2 женщины I группы и 1 больная II группы ($p = 0,473$). Прием глюкокортикоидов отмечен у 20 лиц контрольной группы и 15 пациенток группы мексидола ($p = 0,123$).

До терапии и по окончании двухнедельной инфузионной терапии у больных проводили изучение выраженности и активности суставного синдрома, качества жизни и клинических проявлений депрессии. Общеклиническое обследование включало определение числа болезненных суставов (ЧБС) и числа припухших суставов (ЧПС), интенсивности болевого синдрома, оценку общего состояния пациенток по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Активность ревматоидного воспаления устанавливали по интегрированному

¹ Кафедра госпитальной терапии № 2 (зав. — проф. О. Ф. Калев); кафедра фармакологии (зав. — проф. И. А. Волчегорский) ГБОУ ВПО Челябинская государственная медицинская академия Минздрава России, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64.

показателю Disease Activity Score (DAS 28), рассчитанному по 4 параметрам: ЧБС, ЧПС, ВАШ и скорости оседания эритроцитов. Оценку эффективности терапии по DAS 28 проводили по критериям European League Against Rheumatism (EULAR) [10].

Анализ тяжести симптомов депрессии основывался на применении шкалы депрессии Бека (ОДБ) с отдельной регистрацией выраженности 21-й категории симптомов и жалоб.

Для оценки КЖ больных РА использовали русскоязычные валидизированные версии общего опросника EuroQol — 5D (EQ-5D) и специфического Health Assessment Questionnaire (HAQ) [1, 3, 13].

Трактовку результатов EQ-5D проводили по весовому коэффициенту, рассчитанному для каждого пациента и представленного в виде EQ-5D-индекса. При этом, чем больше значение EQ-5D-индекса, тем лучше КЖ. Учитывали также показатели всех 5 шкал опросника. Более высокий счет соответствовал худшему качеству жизни. Минимальное клинически значимое изменение индекса EQ-5D соответствовало разнице (Δ) показателей до и после лечения = 0,10. Изменения: $0,10 \leq \Delta EQ-5D \leq 0,24$ расценивали, как минимальный эффект; $0,24 \leq \Delta EQ-5D \leq 0,31$, как удовлетворительный, а $\Delta EQ-5D \geq 0,31$ баллов, как выраженный эффект терапии. Для оценки КЖ использовали также EQ-5D-термометр — вертикальную линейку, на которой самое хорошее состояние здоровья соответствует “100” [10].

Результаты опросника HAQ оценивали по 8 шкалам, по каждой шкале выбирался максимальный ответ. HAQ-индекс рассчитывали как среднее арифметическое значение всех шкал. Более высокий счет по отдельным шкалам и HAQ-индексу показывал большие функциональные трудности и худшее КЖ. Эффективность терапии по индексу HAQ оценивали согласно критериям American College of Rheumatology (ACR): отсутствие эффекта при разнице значений HAQ до и после лечения $< 0,22$ баллов, умеренное клиническое улучшение при значениях: $0,22 < \Delta HAQ < 0,36$. Эффект терапии считали хорошим, если $0,36 < \Delta HAQ < 0,8$. Выраженному клиническому улучшению (очень хорошему эффекту) соответствовали изменения: $HAQ > 0,80$ баллов [10].

Для комплексной количественной оценки КЖ рассчитывали индекс удовлетворенности жизнью (ИУЖ) [4].

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS-17.0. Исходную сопоставимость сформированных групп по качественным (номинальным) показателям оценивали с помощью точного критерия Фишера. Для изучения межгрупповых различий по качественным показателям на заключительном этапе исследования применяли χ^2 Пирсона. При частоте появления признака менее 5 использовали точный критерий Фи-

шера. Количественные (интервальные) и порядковые (ординальные) данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде средней арифметической и ее средней ошибки ($M \pm m$). Для оценки исходной сопоставимости выделенных групп и достоверности межгрупповых различий на заключительном этапе исследования применяли U-критерий Манна-Уитни. Анализ динамики изучаемых показателей в каждой группе проводили с помощью парного критерия Вилкоксона, предназначенного для суждения о значимости различий в связанных выборках. Для исключения статистических ошибок I-го рода результаты терапии считали значимыми только при параллельном выявлении однонаправленных достоверных различий с исходным уровнем в группах антиоксидантной терапии и с конечными показателями в контрольной группе [8]. Изучение взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции по Спирмену (r_s). Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ исходного состояния пациентов показал преобладание высокой степени активности ревматоидного воспаления, II – III степени функциональной недостаточности суставов, большого числа болезненных суставов, показателя боли и общего состояния здоровья, оцененного по ВАШ (табл. 1). Наряду с указанными отклонениями в объективном статусе установлены негативные изменения всех показателей качества жизни на фоне субсиндромальных проявлений депрессии. Это иллюстрируется данными корреляционного анализа. Уровень ИУЖ снижался по мере увеличения значений 1 и 4 шкал HAQ ($r_s = -0,260$; $p = 0,042$) и 3, 5 шкал EQ-5D ($r_s = -0,453$; $p = 0,002$ и $r_s = -0,382$; $p = 0,011$ соответственно). И наоборот, ИУЖ нарастал по мере увеличения показателей EQ-5D-индекса и EQ-5D-термометра ($r_s = 0,372$; $p = 0,014$ и $r_s = 0,359$; $p = 0,018$ соответственно).

Выраженность депрессивной симптоматики по общему баллу шкалы депрессии Бека усиливалась с увеличением степени функциональной недостаточности суставов ($r_s = 0,276$; $p = 0,03$), индекса HAQ ($r_s = 0,398$; $p = 0,001$). Уменьшение проявлений депрессии сопровождалось улучшением качества жизни по EQ-5D-индексу и EQ-5D-термометру ($r_s = -0,591$; $p = 0,0001$ и $r_s = -0,566$; $p = 0,0001$ соответственно), а также по ИУЖ ($r_s = -0,665$; $p = 0,0001$).

Сформированные для исследования группы были сопоставимы по подавляющему большинству изучаемых параметров активности ревматоидного артрита, качества жизни и клинических проявлений депрессии. Исключение составили длительность утренней скованности, шкалы “настроения” и “утраты аппетита” шкалы депрессии (табл. 1). Единичные различия подобного рода допускаются в контролируемых исследованиях при условии сопоставимости групп по инте-

гральным показателям клинического статуса: DAS 28, HAQ, EQ-5D, ИУЖ, общему баллу шкалы депрессии Бека.

Двухнедельная стандартная терапия РА с использованием цитостатиков, глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов вызвала позитивную клиничко-лабораторную динамику РА, улучшение соматических шкал качества жизни (“одевание и уход за собой”, “вставание”, “прием пищи”, “сила кистей” по HAQ и “боль/дискомфорт” по EQ-5D), а также HAQ-индекса. Это свидетельствует об эффективности действующей стандартной терапии РА.

Включение мексидола в комплексную двухнедельную терапию РА способствовало более выраженному улучшению параметров активности РА, уменьшению выраженности болевого синдрома (как по ВАШ, так и

по EQ-5D), улучшению качества жизни больных (снижению шкалы “вставание” и специфического HAQ-индекса и повышению EQ-5D-термометра).

Кроме того, только в группе пациентов, получавших мексидол, установлено достоверное уменьшение показателя шкалы “потеря веса” соматического кластера опросника Бека (с $1,1 \pm 0,24$ до $0,42 \pm 0,15$; $p = 0,005$ по парному критерию Вилкоксона). Данный показатель значимо отличался на конечном этапе исследования от соответствующего значения в контрольной группе ($0,42 \pm 0,15$ и $1,19 \pm 0,2$; $p = 0,02$ по U-критерию Манна-Уитни). В то же время, в контрольной группе не было ни одного проявления уменьшения депрессивной симптоматики. Установленный факт свидетельствует о регрессе соматизированных симптомов депрессии под действием мексидола.

Таблица 1. Влияние мексидола на активность ревматоидного артрита, регресс суставного синдрома, депрессивную симптоматику и качество жизни ($M \pm m$, $n = 31$)

Показатель	Контрольная группа		Мексидол	
	До лечения	После 2-недельного лечения	До лечения	После 2-недельного лечения
<i>Клиничко-лабораторные показатели активности ревматоидного артрита</i>				
СОЭ, мм/ч	$28,7 \pm 3,5$	$24 \pm 2,9^*$	$23,2 \pm 2,8$	$19,3 \pm 2,3^{**}$
DAS 28, баллы	$6,2 \pm 0,19$	$5,8 \pm 0,19^*$	$6,1 \pm 0,17$	$4,6 \pm 0,19^{**}$
ЧБС	$18,6 \pm 1,4$	$16 \pm 1,4^*$	$20,5 \pm 1,1$	$8,8 \pm 1^{**}$
ЧПС	$8,13 \pm 1$	$6,4 \pm 1^*$	$6,9 \pm 0,8$	$2 \pm 0,5^{**}$
ВАШ, мм	$66,8 \pm 3,4$	$52,6 \pm 3,5^*$	$62,9 \pm 3,2$	$40,6 \pm 2,8^{**}$
Утренняя скованность, часы	$3,4 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,3^*$	$2,13 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,15^{**}$
<i>Индекс удовлетворенности жизнью (баллы)</i>				
Общий балл	$25,7 \pm 1,3$	$26,5 \pm 1,4$	$24,3 \pm 1,3$	$26,8 \pm 1,6$
<i>Качество жизни (баллы опросника HAQ)</i>				
Одевание и уход за собой	$1,1 \pm 0,12$	$0,9 \pm 0,09^*$	$1,13 \pm 0,09$	$0,65 \pm 0,1$
Вставание	$1,26 \pm 0,13$	$1 \pm 0,09^*$	$1,16 \pm 0,11$	$0,65 \pm 0,13^{**}$
Прием пищи	$1,55 \pm 0,17$	$1,26 \pm 0,15^*$	$1,81 \pm 0,12$	$1 \pm 0,09$
Прогулки	$1,1 \pm 0,16$	$0,9 \pm 0,12$	$1 \pm 0,11$	$0,65 \pm 0,09$
Гигиена	$1,29 \pm 0,13$	$1 \pm 0,13$	$1,26 \pm 0,14$	$0,9 \pm 0,16$
Достижимый радиус действия	$1,26 \pm 0,15$	$1,2 \pm 0,16$	$1,52 \pm 0,19$	$0,9 \pm 0,1$
Сила кистей	$1,77 \pm 0,17$	$1,42 \pm 0,16^*$	$1,77 \pm 0,17$	$1,16 \pm 0,12$
Прочие виды деятельности	$1,48 \pm 0,15$	$1,26 \pm 0,09$	$1,42 \pm 0,15$	$1,03 \pm 0,11$
HAQ-индекс	$1,34 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,09^*$	$1,37 \pm 0,09$	$0,87 \pm 0,08^{**}$
<i>Качество жизни (баллы опросника EQ-5D)</i>				
Подвижность	2 ± 0	$1,96 \pm 0,04$	2 ± 0	$1,8 \pm 0,09$
Уход за собой	$1,87 \pm 0,07$	$1,78 \pm 0,09$	2 ± 0	$1,7 \pm 0,1$
Привычная повседневная деятельность	$2,1 \pm 0,06$	$1,91 \pm 0,09$	$2,1 \pm 0,07$	$1,8 \pm 0,09$
Боль/Дискомфорт	$2,35 \pm 0,2$	$2,09 \pm 0,06^*$	$2,4 \pm 0,11$	$1,9 \pm 0,07^{**}$
Тревога/Депрессия	$1,87 \pm 0,1$	$1,74 \pm 0,09$	$1,9 \pm 0,12$	$1,6 \pm 0,11$
EQ-5D-индекс	$0,3 \pm 0,06$	$0,5 \pm 0,04^*$	$0,3 \pm 0,07$	$0,62 \pm 0,03$
EQ-5D-термометр	$53,26 \pm 3,6$	$57,2 \pm 4$	$62,6 \pm 2,3$	$74 \pm 2,8^{**}$

Примечания:

1. Группы не отличались по исходным величинам большинства изученных показателей ($p = 0,056 - 0,994$; U-критерий Манна-Уитни), исключение составила утренняя скованность ($p = 0,038 - 0,994$; U-критерий Манна-Уитни), шкала А опросника Бека ($p = 0,029$ по U-критерию Манна-Уитни) и шкала Т опросника Бека ($p = 0,034$ по U-критерию Манна-Уитни).

2. * — различия достоверны по отношению к исходным показателям в контрольной группе ($p < 0,05$; парный критерий Вилкоксона).

3. ** — однонаправленные достоверные различия с исходными величинами в группе Мексидола ($p < 0,05$; парный критерий Вилкоксона) и с конечными показателями в контрольной группе ($p < 0,05$; U-критерий Манна-Уитни).

Таблица 2. Сопоставление терапевтической эффективности в группе получавших мексидол и в контрольной группе ($n = 31$)

Показатель	Контрольная группа	Мексидол	p
<i>Оценка эффективности терапии по DAS (критерии EULAR)</i>			
Умеренный эффект	5	16	0,007
Хороший эффект	0	0	0,889
<i>Оценка эффективности терапии по индексу EQ-5D</i>			
Минимальные изменения EQ-5D	2	6	0,118
Удовлетворительные изменения EQ-5D	0	0	0,82
Выраженные изменения EQ-5D	8	8	0,76
<i>Оценка эффективности терапии по индексу HAQ</i>			
Минимальные изменения HAQ	3	5	0,707
Удовлетворительные изменения HAQ	11	19	0,042
Выраженные изменения HAQ	1	2	1,0
Всего лиц с позитивным изменениями HAQ	15	26	0,007

Примечание. Показатели представлены количеством больных, у которых был выявлен признак, обозначенный в соответствующей строке таблицы; межгрупповые сопоставления проведены с использованием χ^2 Пирсона. При частоте появления признака менее 5 применялся точный критерий Фишера.

Полученные данные позволяют рассматривать мексидол, как средство, эффективно усиливающее базисную терапию РА. Это иллюстрируется более выраженным снижением активности ревматоидного воспаления и сопутствующим улучшением качества жизни по данным специфического опросника HAQ (табл. 2).

В целом, результаты исследования свидетельствуют о целесообразности включения мексидола в схему комплексной фармакотерапии ревматоидного артрита. Подобное расширение действующего стандарта позволит рассчитывать на повышение эффективности комплексного лечения ревматоидного артрита, снижение выраженности депрессивной симптоматики и улучшение качества жизни пациентов.

ВЫВОД

Включение оригинального отечественного лекарственного препарата 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината в схему комплексной терапии женщин, больных ревматоидным артритом (РА), способствует дополнительному регрессу суставного синдрома, уменьшению параметров активности РА, улучшению качества жизни больных и уменьшению депрессивной симптоматики, соответствующей шкале “потеря веса” опросника Бека.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Н. Амирджанова, Г. М. Катлубава, Д. В. Горячев и др., *Научно-практ. ревматология*, № 2, 50 – 56 (2004).
2. В. Н. Амирджанова, *Тер. архив*, 79(5), 9 – 15 (2007).
3. В. Н. Амирджанова, Ш. Ф. Эрдес, *Научно-практ. ревматология*, № 3, 69 – 76 (2007).
4. А. Н. Белова, О. Н. Шепетова, *Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации: руководство для врачей и научных работников*, Антидор, Москва (2002).
5. И. А. Волчегорский, М. Г. Москвичева, Е. Н. Чашина, *Журн. неврологии и психиатр.*, № 2, 41 – 45 (2005).
6. И. А. Волчегорский, К. М. Местер, *Экспер. и клин. фармакол.*, 73(1), 33 – 39 (2010).
7. О. А. Громова, А. В. Синеглазова, О. Ф. Калев, *Врач-аспирант*, № 3.3(46), 425 – 430 (2011).
8. В. В. Двойрин, А. А. Клименков, *Методика контролируемых клинических испытаний*, Медицина, Москва (1985).
9. Ю. А. Олюнин, *Современная ревматология*, № 3, 7 – 9 (2010).
10. *Ревматология: Клинические рекомендации*, Е. Л. Насонов (ред.), Москва (2010).
11. *Ревматология: национальное руководство*, Е. Л. Насонов, В. А. Насонова (ред.), Москва (2008).
12. А. Б. Смулевич, *Депрессии при соматических и психических заболеваниях*, Медицинское информационное агентство, Москва (2003).
13. J. F. Fries, P. Spitz, R. G. Kraines, et al., *Arthritis and Rheumatism*, 23(2), 137 – 145 (1980).

Поступила 25.06.12

EFFECT OF MEXIDOL (2-ETHYL-6-METHYL-3-OXYPYRIDINE SUCCINATE) ON THE QUALITY OF LIFE AND DEPRESSIVE SYMPTOMS IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

A. V. Sineglazova and I. A. Volchegorskii

Chelyabinsk State Medical Academy, ul. Vorovskogo, 64, Chelyabinsk, 454092, Russia

A prospective, randomized controlled study of the effects of 2-ethyl-6-methyl-3-oxypyridine succinate (mexidol) on the dynamics of articular syndrome, quality of life, and clinical manifestations of depression has been performed in a group of 62 women with rheumatoid arthritis diagnosis during therapy for two weeks. The use of mexidol in the complex treatment contributed to a decrease of the intensity of rheumatoid inflammation, reduction in the severity of depressive symptoms, and improvement of the functional status and quality of life.

Keywords: mexidol; rheumatoid arthritis; quality of life; depression