

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ПРОСПИДИНОМ И МЕТОТРЕКСАТОМ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (12 МЕСЯЧНОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Б.Ф. Немцов¹, О.В. Симонова¹, Е.В. Бененсон², Н.Н. Политова¹.

¹Медицинская академия г.Киров, Россия.

²Клиника внутренних болезней №1 Кельнского университета, Германия.

Резюме

Цель. Изучить клиническую эффективность комбинированной терапии проспидином (П) и метотрексатом (МТ) у больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Исследование проведено у 60 больных достоверным РА, соответствующих критериям включения (53 женщины и 7 мужчин), длительность заболевания в среднем 5,4 года. У 51 больных активность РА соответствовала II -ой, у 9 -III-ей степени. Больные получали П в дозе 200-300 мг/нед в/в капельно на 200 мл 5% глюкозы N4 в стационаре. МТ фирмы "Ebewe" назначали в дозе 10мг/нед в/м на 3 сутки после введения П. Поддерживающую терапию проводили - П в дозе 100-200 мг/нед в/м, доза МТ оставалась прежней.

Результаты. Комбинированная терапия П и МТ оказывает быстрый и выраженный клинический эффект у больных с неблагоприятными вариантами РА. По критериям ACR 50- 70% улучшение достигнуто у 50% больных, получавших П и МТ в течение 12 мес. В процессе лечения отмечено улучшение некоторых показателей, отражающих активность РА. Побочные действия при комбинированной терапии П и МТ в большинстве случаев были незначительными, обратимыми и требовали отмены препаратов в относительно редких (14,8%) случаях.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, метотрексат, проспидин, комбинированная терапия.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – системное заболевание соединительной ткани, характеризующееся развитием хронического деструктивного полиартрита и широкого спектра внесуставных проявлений [1,3]. Несмотря на существенные успехи в лечении РА, фармакотерапия этого заболевания продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем ревматологии [3,4,11,24]. С 80-х годов в лечении РА применяется комбинированная терапия несколькими базисными препаратами [3,11]. И, несмотря на более чем 20 летний опыт ее применения, не сложилось однозначного мнения о ее эффективности. Некоторые комбинации не оказывали ожидаемого лечебного воздействия [10,20,23], в то же время в ряде работ результаты комбинированной базисной терапии оказались весьма эффективными [12,15,16,17,18,21]. Таким образом, проблема эффективности комбинированной терапии РА требует дальнейшего изучения.

Нами была предложена новая комбинация двух базисных препаратов для лечения РА - проспидина (П) и метотрексата (МТ) [7]. При создании этой комбинации мы исходили из основных принципов комбинированной терапии: каждый из препаратов обладает самостоятельным клиническим эффектом при РА, препараты имеют разные механизмы действия и различный спектр побочных действий [4,11,6].

Цель исследования

Оценить клинический эффект комбинированной терапии П и МТ у больных РА в открытом контролируемом исследовании. Изучалось влияние препаратов на сроки наступления и выраженность клинического эффекта, динамику лабораторных показателей, отражающих активность болезни, частоту и характер побочных действий, стероидозависимость.

Материал и методы

Критериями включения больных в исследование считали: 1) достоверность диагноза (ACR, 1987 г), 2) II и III степень активности, 3) наличие системных проявлений, 4) I-III R-стадии болезни, 5) отсутствие эффекта от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и предшествующей базисной терапии или ее непереносимость, 6) стероидозависимость, 7) информированное согласие больного. К критериям исключения отнесены: 1) РА I степени активности, 2) IV R стадия болезни, 3) определенный или вероятный вторичный амилоидоз почек, 4) беременность, 5) лактация, 6) сопутствующая патология внутренних органов с их функциональной недостаточностью.

Исследование проведено у 60 больных достоверным РА, преимущественно женщины (53), средний возраст 45±5,1 лет, средняя длительность болезни 5,4 года, с экстраартикулярными проявлениями у 46 из них. 48 были серопозитивны по РФ; II степень активности имели 51 чел и - III 9 чел, I-III R-стадии болезни. 17 больных были стероидозависимыми. П назначали после пробы на переносимость в дозе 50мг/сут. В стационаре больные получали П 200-300 мг/нед в/в капельно медленно на 200 мл 5% глюкозы N4. МТ назначали в дозе 10мг/нед в/м на 3-и сутки после введения П. Поддерживающая терапия включала - П в дозе 100-200 мг/нед в/м, доза МТ оставалась прежней.

Для оценки эффективности лечения использовали общепринятые клинические, лабораторные, инструментальные и иммунологические показатели активности заболевания. Выраженность клинического эффекта оценивали по динамике ACR критериев (20%, 50%, 70% улучшение) [14], влиянию на функциональные показатели (тест Lee, HAQ), индекс тяжести (ИТ) [2], потребность в глюкокортикоидах (ГК) и НПВП, частоте и характеру побочных действий, влиянию на R-прогрессирование. Ремиссию заболевания оценивали по критериям ARA (1987г.). Оценку суставного синдрома и клинико-лабораторное обследование проводили до лечения, в конце стационарного этапа терапии и через 3, 6, 9, 12 мес.

Адрес: 610000 г. Киров, ул. К.Маркса 88,
Медакадемия, Кафедра госпитальной терапии,
Факс (8332) 69-07-34,
Тел.: 37-27-28, 69-32-87, e-mail: nbf@mednet.kirov.ru
Немцов Борис Федорович.

Для статистической обработки использовали показатели средних величин (M), стандартных отклонений (σ), парного критерия Стьюдента.

Результаты

В процессе комбинированной терапии П и МТ отмечена положительная динамика клинических показателей, отражающих выраженность суставного синдрома у большинства больных РА (табл. 1). Произошло достоверное уменьшение суставного индекса, боли и длительности утренней скованности. Из объективных показателей установлено уменьшение количества припухших суставов, а также снижение ИТ и улучшение функциональных показателей (НАQ, тест Lee). При применении комбинированной тера-

анамнезе этих пациентов отмечалось отсутствие эффекта и от других видов базисной терапии.

Переносимость терапии П и МТ была вполне удовлетворительной. Побочные действия зарегистрированы у трети больных, однако их характер и тяжесть были различными (табл. 4). Чаще возникали побочные действия со стороны нервной системы (парестезии, повышенная чувствительность к холоду), преходящие нарушения менструального цикла, умеренное повышение активности печеночных ферментов. Реже развивались умеренная протеинурия (2) и дизурические явления без изменений со стороны анализов мочи и мочевого пузыря (2). Все эти побочные действия были легкими, преходящими и не требовали отмены препаратов. Из тяжелых побочных действий отмечены выражен-

Таблица 1

Динамика клинических и функциональных показателей под влиянием комбинированной терапии П и МТ у больных РА ($M \pm \sigma$)

Показатель	Сроки наблюдения				
	До леч., n=60	1 мес, n=56	3 мес, n=55	6 мес, n=52	12 мес, n=51
Суставной индекс (баллы)	21,12±9,8	*** 5,9±2,3	*** 5,49±1,8	*** 5,36±3,31	*** 3,07±0,89
Боль по ВАШ (мм)	60,2±8,2	*** 30,6±14,4	*** 23,19±11,4	*** 20,08±12,3	*** 15,24±3,05
Количество воспаленных суставов	14±3,2	*** 2,7±0,03	*** 1,96±0,07	*** 1,93±0,08	*** 0,55±0,031
Количество болезненных суставов	30,39±12,8	** 12,5±1,46	*** 9,41±1,7	*** 8,5±2,36	*** 4,93±0,04
Длительность утренней скованности (мин)	308,1±40,1	*** 59,3±7,6	*** 38,9±12,8	*** 22,9±11,9	*** 14,9±3,2
НАQ	2,65±1,3	* 1,06±0,08	* 1,04±0,09	* 1,19±0,81	* 1,07±0,8
Индекс тяжести	6,3±1,7	** 4,49±0,2	** 3,43±1,05	** 3,31±1,06	** 3,05±0,8
Тест Lee (баллы)	16,1±5,3	** 7,7±2,9	** 7,37±2,86	** 7,4±2,03	** 6,24±1,6

Примечание: достоверность различий по отношению к показателям до лечения: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

пии П и МТ положительная динамика клинических показателей наступала достаточно рано – на 2-3 нед лечения и сохранялась в более поздние сроки наблюдения.

Соответственно положительной динамике клинических показателей в процессе лечения происходила нормализация (или улучшение) лабораторных и некоторых иммунологических показателей: СОЭ, СРБ, уровня фибриногена, ЦИК и РФ (табл. 2). Комбинированное применение П и МТ оказало положительное влияние на стероидозависимость у больных РА. Удалось уменьшить суточную потребность в ГК на 10-30% у 4 больных и на 50% еще у 5 больных, и у 5 больных, принимавших небольшие дозы ГК (10 мг преднизолонa сут), их полностью отменить. Также отмечено уменьшение числа системных проявлений болезни с 68 до 20 к 6 мес, и с 20 до 15 к 12 мес терапии. При оценке общих результатов лечения (табл.3) с использованием критериев ACR выявлено, что значительное улучшение (ACR 50 и 70%) отмечено к 3 мес лечения у 20 больных, а к 9-12 мес у подавляющего числа больных. Ремиссия длительностью от 2 до 9 мес установлена у 12 человек (в сроки 3-6 мес - у 4, 6-8 мес - у 2, 8-10 мес - у 3, 10-12 мес - у 3). Клинический эффект отсутствовал у 2 больных к 12 мес терапии. У остальных больных с отсутствием эффекта доза П увеличивалась до 200-300мг/нед. При оценке динамики рентгенологических изменений отмечен переход в более тяжелую стадию с развитием эрозивного процесса в суставах кисти (из I во II и из II в III) у 2 больных на 6-9 мес лечения. В

ные церебральные расстройства (3), развитие кожного дерматита (1); повышение креатинина и диспепсические расстройства отмечены у 2 больных, что послужило поводом для отмены терапии. Максимальное количество отмен препаратов (у 8 больных) в связи с побочными эффектами было отмечено в первые 6 мес лечения.

Обсуждение

Представленные данные указывают на высокую клиническую эффективность комбинированной терапии П и МТ у больных РА, что нашло отражение в положительной динамике клинических, лабораторных и некоторых иммунологических показателей на фоне лечения. Использование унифицированных методов оценки терапии (критерии ACR) позволяют сравнить эффективность предложенной нами комбинации препаратов (П и МТ) с результатами других исследований и показывает преимущество данной комбинации перед монотерапией известными базисными препаратами при РА [3,23,24] и некоторыми вариантами комбинированной терапии [19,20,23]. Нормализация в процессе лечения (или снижение) СОЭ и некоторых иммунологических показателей (СРБ, РФ, ЦИК), отражающих активность и тяжесть РА, подтверждает базисный характер проводимой терапии [5]. Быстрота наступления клинического эффекта на ранних этапах терапии очевидно связана в большей мере с действием П, обладающим, наряду с иммунодепрессивным, и самостоятельным противовоспалитель-

Таблица 2

Динамика основных лабораторных показателей у больных РА под влиянием комбинированной терапии П и МТ(М±σ)

Показатель	Сроки наблюдения				
	До леч. n=60	1 мес n=56	3 мес n=55	6 мес n=52	12 мес n=51
СОЭ (мм/час)	38,6±11,3	*	**	**	***
СРБ (Nдо 20мг/дл)	35,9±14,1	**	***	***	***
Фибриноген (г/л)	5,25±0,98	*	**	**	***
РФ(Nдо10 IU/ml)	135,9±18,5	**	***	***	***
ЦИК(41,2±2,9 ед.опт.пл.)	95,48±9,1	*	*	*	*
Иммуноглобулины(г/л):					
А	3,25±0,32	3,08±0,28	2,39±0,44	2,57±0,77	2,87±0,58
М	2,38±0,21	2,05±0,18	1,93±0,53	1,87±0,74	1,78±0,5
G	16,32±0,89	14,03±0,86	12,51±0,25	12,63±0,3	13,72±0,9

Примечание: *-p<0,05, **-p<0,01, ***-p<0,001. Достоверность различий по отношению к показателям до лечения.

Таблица 3

Общая оценка эффективности комбинированной терапии проспидином и метотрексатом у больных РА (ACR - критерии)

Критерии ACR	3 мес n=55*	6 мес n=52*	9 мес n=52	12 мес n=51*
ACR 20%	32	22	20	18
ACR 50%	16	26	27	28
ACR 70%	4	2	3	3
Отсутствие эффекта	3	2	2	2

*Примечание: отмена препаратов в связи с побочными действиями: к 3 мес - у 5, к 6 мес - у 3, к 12 мес у 1 больного.

ным действием [6], а нарастание эффекта в отдаленные сроки - с недавно открытым свойством препарата подавлять неоваскуляризацию [13]. По частоте и тяжести побочных действий и связанных с ними отмен препаратов комбинированная терапия П и МТ вполне сопоставима с аналогичными результатами при применении монотерапии МТ и П в режиме пульс - терапии, установленными нами ранее [8,9,24], а также другими видами базисной терапии, в т.ч. комбинированной [3,4,17,22]. Объективным недостатком предлагаемого метода является парентеральный способ введения П, особенно на амбулаторном этапе.

Заключение

Комбинированная терапия П и МТ оказывает достаточно быстрый (на 2-3 нед лечения) и выраженный клинический эффект у больных РА: по критериям ACR 50 и

Таблица 4

Побочные действия и частота отмены препаратов в процессе комбинированной терапии П и МТ у больных РА

Побочные действия	Количество больных	
	абс.	%
Парестезии (преходящие), повышенная чувствительность к холоду	3	5
Дизурические явления (без патологии со стороны мочевого пузыря и анализов мочи)	2	3
Преходящая протеинурия без нарушения функций почек	2	3
Головокружение, слабость, гипотония	3 (3)	5 (5)
Аллергический дерматит	1 (1)	1,6 (1,6)
Нарушения менструального цикла	3	5
Преходящая азотемия	1 (1)	1,6 (1,6)
Диспепсические расстройства	3 (3)	5 (5)
Повышение активности печеночных ферментов	4 (1)	6,4 (1,6)
Всего:	22 (9)	34,2 (14,8)

Примечание: в скобках - отмена препаратов

70% улучшение наступало у 50% больных к 12 мес. Наряду с клиническим эффектом, на фоне комбинированной терапии П и МТ у больных РА происходило улучшение ряда лабораторных показателей, отражающих активность РА. Применение комбинированной терапии П и МТ способствует снижению стероидозависимости и уменьшению системных проявлений у больных РА. Побочные действия комбиниро-

ванной терапии П и МТ в большинстве случаев являются незначительными, обратимыми и требуют отмены препаратов в достаточно редких (14,8%) случаях. Установленная высокая эффективность и вполне удовлетворительная переносимость предлагаемого метода позволяет рекомендовать его для лечения тяжелых вариантов РА, резистентных к другим видам базисной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн. "Ревматические болезни". Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М., Медицина, 1997, 257-294.
2. Иванова М.М., Каратеев Д.Е., Акимов Т.Ф. и др. Клинические варианты течения ревматоидного артрита и прогноз болезни. Клинич. ревматол., 1994, 2, 5-9.
3. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации. РМЖ, 2002, 10, 6, 294-301.
4. Насонов Е.Л., Соловьев С.К. Применение метотрексата в ревматологии. М., 2000, 128 с.
5. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Баранов А.А. Клиническое значение С-реактивного белка при ревматоидном артрите. Клинич. мед., 1997, 7, 26-30.
6. Немцов Б.Ф., Бененсон Е.В., Бейшенев А.Д., Курмалева А.К. Проспидин в терапии ревматоидного артрита. Ревматология, 1990, 3, 44-48.
7. Немцов Б.Ф., Симонова О.В., Бененсон Е.В., Политова Н.Н. Способ лечения ревматоидного артрита. Решение о выдаче патента на изобретение №2001125695/14(027311) от 29.08.2002.
8. Немцов Б.Ф., Бененсон Е.В., Тимина О.В. Сравнительная эффективность пульс-терапии проспидином и метотрексатом при ревматоидном артрите (12 мес. контролируемое исследование). Клинич. мед., 1998, 8, 25-28.
9. Немцов Б.Ф., Тимина О.В., Смирнова Л.А. Пульс-терапия проспидином и циклофосфаном при РА. Материалы II Всероссийского съезда ревматологов. Тезисы. Тула, 1997, 136.
10. Носков С.М. Клиническая эффективность комбинированного применения метотрексата и циклофосфана при ревматоидном артрите. Материалы I съезда ревматологов России. Тезисы. Оренбург, 1983, 305-306.
11. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Ревматоидный артрит. М., "АНКО", 2001, 328с.
12. Сигидин Я.А., Муравьев Ю.В., Жуковская Г.Н. Новые подходы к базисной терапии ревматоидного артрита. Тер.архив, 1990, 5, 8-12.
13. Чупров А.Д., Плотникова Ю.А., Немцов Б.Ф. и др. Способ лечения неоваскулогенеза после сквозных кератопластик. Решение о выдаче патента на изобретение №2000118509/14(019411) от 14.01.2002.
14. Felson D. American College of rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum., 1995, 38, 727-735.
15. Gonzalez-Gay M., Garcia-Porrua C., Ibanez D. et al. Long-term follow up of patient receiving combination therapy with cyclosporin and methotrexate. Arthr. Rheum., 1998, 41, 1703-1704.
16. Kremer J.M. Methotrexate and leflunomide: biochemical basis for combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum., 1999, 29, 14-26.
17. Lipsky P.E., van der Heijde D.M.F.M., St Clair E.W. et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. N. Engl. J. Med., 2000, 343, 1594-1602.
18. Maini R., Broedveld F.C., Kalden J.R. et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-TNF- α combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum., 1998, 41, 1552-1563.
19. McCarty D.J., Harman J.G., Grassonovich J.L. et al. Combination drug therapy of seropositive rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 1995, 22, 9, 1636-1645.
20. Morand E.F., Axtens R.S.K., Littejohn G.O. Combination methotrexate and sulphasalazine therapy in patients with rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum., 1999, 36 (suppl.), 53.
21. Temekonidis T.I., Georgiadis A.N., Alamanos Y. et al. Infliximab treatment in combination with cyclosporin A in patients with severe refractory rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 2002, 61, 822-825.
22. Weinblatt M., Kremer J.M., Coby J.S. et al. Leflunomide plus methotrexate in refractory rheumatoid arthritis: a pilot study. Arthr. Rheum., 1997, 40 (suppl9), 193.
23. Wilkens R.F., Urowitz M.B., Stablein D.M. et al. Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum., 1992, 35, 849-856.
24. Wluka A., Buchbinder R., Hall S., and Littlejohn G. Methotrexate and postoperative complications. Ann. Rheum. Dis., 2002, 61, 86-87.

Abstract

Combined therapy with prospidin and methotrexate in rheumatoid arthritis (12 months controlled study).
B.F. Nemtsov, O.V. Siminova, E.V. Benenson, N.N. Politova

Objective. To study efficacy of combined therapy with prospidin (P) and methotrexate (MT) in rheumatoid arthritis (RA).

Methods. 60 pts with RA (53 female and 7 male) aged 20 to 72 years were included. The mean disease duration was 5,6 years. 51 patients had 2 and 9 - 3 degree of RA activity. The pts received P 200-300 mg/week intravenously dropwise with 200 ml of 5% glucose solution during 4 weeks. Intramuscular injections of MT 10 mg/week were given at the third day after the administration of P. Maintenance treatment included P 100-200 mg/week and MT 10 mg/week.

Results. Combined therapy provided fast and marked clinical effect in pts with unfavorable variants of RA. 50-70% improvement according to ACR criteria was achieved in 50% of pts received P and MT during 12 months. Amelioration of some laboratory indices of RA activity was also noted. Side effects of combined therapy were reversible and not severe. They led to discontinuation of therapy only in 14,8%.

Key words: *rheumatoid arthritis, prospidin, methotrexate, combined drug therapy.*