

Сравнительная эффективность и переносимость современных методов терапии раннего ревматоидного артрита

Федоренко Е.В., Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Евгения Владимировна Федоренко; evfedorenko1@gmail.com

Contact: Evgenia Fedorenko; evfedorenko1@gmail.com

Поступила 06.11.13

Цель исследования — сравнить эффективность и безопасность четырех схем лечения раннего (давность заболевания <2 лет) ревматоидного артрита (РА) с использованием метотрексата (МТ), лефлуномида (ЛЕФ) и комбинации МТ с глюкокортикоидами (ГК).

Материал и методы. 141 больной ранним РА (из них 122 женщины, средний возраст — 51 год, средняя длительность болезни — 7,8 мес, средний показатель DAS28 — 6,0) были рандомизированно разделены на 4 группы лечения: МТ 10–20 мг/нед (n=35); МТ (10–20 мг/нед) + ГК внутрь эквивалентно 10 мг преднизолона в сутки (n=34); МТ (10–20 мг/нед) + ГК внутрь + однократное внутривенное введение 1000 мг метилпреднизолона (МП) в первый день лечения; ЛЕФ 20 мг/сут (n=37). Больные были сопоставимы по основным клиническим и демографическим показателям. Длительность лечения составляла 1 год. Эффективность терапии оценивали по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR).

Результаты. Годичный курс лечения завершили 125 больных. К этому сроку в группе МТ клинической ремиссии (DAS28<2,6) достигли 11,4% пациентов, в группе МТ+ГК — 37,5%, в группе МТ+ГК+МП — 29,4% и в группе ЛЕФ — 16,2%. Неблагоприятные реакции, в основном незначительные, были зарегистрированы у 9 пациентов в каждой группе МТ. Отмена лечения в связи с неэффективностью потребовалась всего 7 больным.

Заключение. Все 4 схемы терапии продемонстрировали достоверную эффективность у больных ранним РА; частота ремиссий в целом составила 24%. Наиболее выраженный эффект получен при комбинации МТ и ГК. Переносимость лечения во всех группах была хорошей.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; эффективность; метотрексат; лефлуномид; глюкокортикоиды.

Для ссылки: Федоренко ЕВ, Лукина ГВ, Сигидин ЯА и др. Сравнительная эффективность и переносимость современных методов терапии раннего ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):162–168.

COMPARATIVE EFFICIENCY AND TOLERABILITY OF CURRENT THERAPIES FOR EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

Fedorenko E.V., Lukina G.V., Sigidin Ya.A., Luchikhina E.L., Karateev D.E.

Objective: to compare the efficiency and safety of four treatment regimens using methotrexate (MT), leflunomide (LEF), and a combination of MT and glucocorticoids (GC) for early rheumatoid arthritis (RA) (disease duration <2 years).

Subjects and methods. 141 patients with early RA (of them there were 122 women; mean age 51 years; mean disease duration 7.8 months; mean DAS28 6.0) were randomized to 4 treatment groups: 1) MT 10–20 mg/week (n = 35); 2) MT 10–20 mg/week + oral GC equivalent to 10 mg/day of prednisolone (n = 34); 3) MT 10–20 mg/week + oral CG + single intravenous administration of methylprednisolone (MP) 1000 mg at baseline (n = 35); 4) LEF 20 mg/day (n = 37). The patients were matched for main clinical and demographic characteristics. The duration of treatment was 1 year. Its efficiency was evaluated according to the European League Against Rheumatism (EULAR) criteria.

Results. 125 patients completed one-year treatment. At this time, 11.4% of the patients achieved remission (DAS28 <2.6) in the MT group, 37.5% in the MT+GC group, 29.4% in the MT+GC+MP group, and 16.2% in the LEF group. Adverse events, mainly of mild intensity, were recorded in 9 patients in each MT group. A total of 7 patients had to discontinue treatment because of its inefficiency.

Conclusion. All the four therapy regimens demonstrated a significant efficiency in patients with early RA; the total remission rate was 24%. The combination of MT and GC produced the most pronounced effect. The tolerability of treatment was good in all groups.

Key words: rheumatoid arthritis; efficiency; methotrexate; leflunomide; glucocorticoids.

For reference: Fedorenko EV, Lukina GV, Sigidin YaA, et al. Comparative efficiency and tolerability of current therapies for early rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(2):162–168.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-162-168>

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным синовитом и частым системным поражением внутренних органов. Это заболевание характеризуется неуклонным прогрессирующим течением, что приводит к ранней инвалидизации и снижению продолжительности жизни пациентов. Поэтому лечение РА является очень актуальной проблемой клинической медицины.

В настоящее время особое внимание уделяется терапии раннего РА, поскольку на данной стадии болезни еще не полностью сформировался аутоиммунный процесс, нет тяжелых нарушений функции суставов, костной деструкции, серьезных висцеральных поражений. В связи с этим за последние годы стала общепринятой концепция раннего и агрессивного лечения РА. Было отмечено, что назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) в раннем перио-

де болезни не только приводит к выраженному клиническому эффекту и торможению деструкции суставов, но и предупреждает рост смертности, свойственный болезнью РА. Теоретическое представление о начальном периоде РА как об «окне возможностей» для наиболее успешного лечения болезни подтверждается достоверно большей частотой ремиссий при раннем назначении терапии. При этом среди классических БПВП на первый план выходят метотрексат (МТ) и лефлуномид (ЛЕФ), высокая эффективность которых была подтверждена в двойных слепых исследованиях.

В то же время ряд вопросов терапии раннего РА окончательно не решены. Прежде всего остается неясной сравнительная эффективность МТ и ЛЕФ у этих больных. Нет окончательного мнения о целесообразности комбинирования глюкокортикоидов (ГК) с этими препаратами на ранних стадиях РА, хотя отдельные авторы указывают на более высокий результат такого сочетания. Поэтому, несмотря на заметные успехи, достигнутые в лечении РА за последние годы, пока отсутствуют подробно разработанные рекомендации по лечению раннего РА в клинической практике. В рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) подчеркивается, что прямых доказательств преимущества МТ перед другими БПВП в терапии раннего РА нет, но в то же время ЛЕФ считается его лучшей альтернативой. Аналогичным образом, не проводилось прямых сравнительных исследований системного назначения ГК больным ранним РА.

Мы попытались восполнить эти пробелы и в контролируемом рандомизированном исследовании сравнили терапевтический потенциал МТ, ЛЕФ и комбинации МТ с ГК у больных ранним РА. В качестве отдельной задачи оценивалось также влияние предварительного активного подавления воспаления высокой дозой метилпреднизолона (МП) на последующие результаты лечения.

Цель работы — оптимизировать методы базисной терапии раннего РА.

В задачи исследования входило: 1) оценить клиническую эффективность и переносимость четырех схем терапии раннего РА: монотерапия МТ и ЛЕФ и комбинация МТ с малыми дозами ГК, в том числе с начальным однократным введением высокой дозы МП; 2) проанализировать влияние предварительного активного подавления воспаления высокой дозой МП на последующие результаты лечения; 3) на основании полученных результатов дать сравнительную оценку исследуемых схем терапии.

Материал и методы

В исследование включен 141 больной достоверным РА с длительностью болезни до 2 лет. Среди них были 122 женщины и 19 мужчин в возрасте от 20 лет до 71 года; медиана (Ме) [25-й; 75-й перцентили] состави-

ли 51 [42; 60] год. Длительность заболевания варьировала от 6 до 96 нед; медиана — 24 [12; 44] нед. Серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ) были 90 больных; средняя величина DAS28 составила 6,0. Таким образом, среди больных преобладали женщины (86,5%) среднего возраста с весьма высокой активностью РА и наличием РФ.

Путем случайного распределения (с использованием бумажных конвертов, в каждый из которых был вложен номер группы) пациенты соответственно предопределенному лечению были рандомизированы на четыре группы:

1-я группа — монотерапия МТ по 10–20 мг/нед (МТ; n=35);

2-я группа — МТ в сочетании с малыми дозами ГК, эквивалентными не более чем 10 мг преднизолона в сутки перорально (МТ+ГК; n=34);

3-я группа — МТ+ГК в указанных выше дозах + однократное внутривенное капельное введение 1000 мг МП в первый день лечения (МТ+ГК+МП; n=35);

4-я группа — монотерапия ЛЕФ по 20 мг/сут (ЛЕФ; n=37).

Больным разрешалось продолжать прием нестероидных противовоспалительных препаратов в прежних дозах, а также применять наружные противовоспалительные средства, лечебную физкультуру, физио- и трудотерапию. При необходимости проводилось внутрисуставное введение ГК, но не более 2 раз за 3 мес с использованием не более 1 мл дипроспана на введение.

Всем больным до начала лечения и в процессе наблюдения проводилось стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Визиты пациентов проводились согласно расписанию, с допустимым отклонением от него 2 нед.

Лабораторное обследование включало общий клинический и биохимический анализ крови, иммунологический анализ крови: определение концентрации С-реактивного белка (СРБ), IgM РФ, антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и общий анализ мочи.

Клиническое обследование и все вышеперечисленные анализы выполнялись до начала лечения и затем через 3, 6 и 12 мес терапии.

Для определения активности болезни и эффективности терапии РА применялись следующие показатели [1]:

1) выраженность боли в суставах, оцененная пациентом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где за 0 принимается отсутствие боли, а за 100 мм — максимальная интенсивность боли;

2) число болезненных суставов (ЧБС) — количество суставов, болезненных при пальпации (от 0 до 68);

3) число воспаленных суставов (ЧВС), определяемое при визуальной оценке и при пальпации (от 0 до 66);

4) тяжесть состояния по отдельной оценке пациента и врача по ВАШ (0 — хорошее самочувствие, 100 мм — максимально плохое самочувствие);

5) СОЭ (мм/ч) по Вестергрену.

Общая активность заболевания оценивалась по рекомендованному EULAR индексу DAS28 [2, 3] с выделением 4 основных степеней [4] (табл. 1).

Функциональный статус пациента определялся по Стэнфордскому опроснику состояния здоровья (HAQ — Health Assessment Questionnaire, 1980), состоящему из 8 групп

Таблица 1 Оценка активности РА по DAS28

Активность	DAS28, баллы
Высокая	>5,1
Умеренная	>3,2–5,1
Низкая	32
Ремиссия	<2,6

Таблица 2 Клиническая характеристика сопоставляемых групп пациентов, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Группа			
	МТ (n=35)	МТ+ГК (n=34)	МТ+ГК+МП (n=35)	ЛЕФ (n=37)
Пол, м/ж	4/31	4/30	8/27	3/34
Возраст, годы	55 [44; 66]	51 [41; 59]	52 [41; 61]	48 [42; 59]
Давность болезни, нед	28 [16; 52]	24 [12; 48]	24 [12; 36]	20 [12; 36]
ЧВС	12 [6; 15]	8,5 [5; 13]	12 [8; 15]	8 [4; 12]
ЧБС	14 [6; 16]	11,5 [7; 14]	14 [10; 18]	10 [5; 14]
СОЭ, мм/ч	31 [18; 57]	33 [19; 46]	42 [23; 80]	30 [18; 44]
DAS28	6,2 [5,4; 6,8]	5,9 [5,3; 6,7]	6,4 [5,4; 7,4]	5,7 [4,9; 6,1]
HAQ	1,1 [0,8; 2]	1,5 [1; 2]	2 [1,1; 2,13]	1,4 [1,1; 1,8]
Общая оценка активности болезни больным, мм ВАШ	60 [40; 80]	65 [50; 80]	60 [40; 80]	65 [45; 75]
Боль, мм ВАШ	65 [46,5; 80]	65 [50; 80]	67 [45; 80]	65 [44; 75]
АЦЦП, МЕ/мл	88,9 [3,8; 100]	98,9 [25,2; 100]	24,5 [2; 72,8]	91,4 [0,7; 100]
РФ, МЕ/мл	22,5 [9,5; 77,2]	29 [9,5; 167,2]	16,9 [9,5; 45,5]	27,4 [9,5; 61,2]
СРБ, мг/л	8,9 [3,1; 15]	8,9 [27,5; 1,7]	3,5 [1,4; 15,2]	5,8 [1,6; 9,1]

вопросов (одевание, уход за телом, подъем и вертикальное положение, гибкость, прием пищи, ходьба, гигиена, захват кистью, общая активность) [5, 6].

Для суммарной оценки эффективности противоревматической терапии использовались критерии EULAR.

Хороший эффект терапии соответствует снижению DAS28 более чем на 1,2 при его итоговом значении <3,2 балла. Эффект расценивался как удовлетворительный при снижении DAS28 на 0,6–1,2 и итоговом DAS28 от 3,2 до 5,1. При снижении DAS28 на 0,6–1,2 балла и сохраняющейся высокой активности болезни (DAS28>5,1) пациент считался не ответившим на лечение.

Для оценки переносимости используемых препаратов определялись уровень гемоглобина, количество лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови, лейкоцитарная формула, содержание в сыворотке крови билирубина, креатинина, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ); проводился общий анализ мочи.

Все показатели регистрировались при каждом контрольном обследовании больных в специально разработанных тематических картах.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

Характеристика больных ранним РА, распределенных на 4 группы в соответствии с предполагаемой терапией, представлена в табл. 2.

Данные табл. 2 свидетельствуют, что исследуемые группы были сопоставимы по всем показателям, статистически значимых различий между ними зарегистрировано не было. Большинство пациентов в каждой из групп имели высокую степень активности (DAS28>5,1): группа МТ – 85,71%, МТ+ГК – 82,35%, МТ+ГК+МП – 85,71%, ЛЕФ – 72,97%. Низкую степень активности имел всего один пациент (в группе МТ).

Полный 12-месячный курс лечения завершили 125 больных; 16 пациентов выбыли из исследования: 7 – в связи с неэффективностью, 6 – из-за неблагоприятных реакций (НР) и 3 – по другим причинам.

Неэффективность была причиной отмены терапии (в большинстве случаев на 6-м месяце наблюдения) в группе МТ+ГК у 2 больных, МТ+ГК+МП – у одного, ЛЕФ – у 4. В группе МТ таких отмен не было.

Все четыре исследуемые схемы продемонстрировали значительное уменьшение основных признаков воспалительного процесса, что наиболее ярко иллюстрируется динамикой ЧБС и ЧВС. Уже к 3-му месяцу произошло их достоверное ($p<0,01$) снижение во всех группах (рис. 1 и 2).

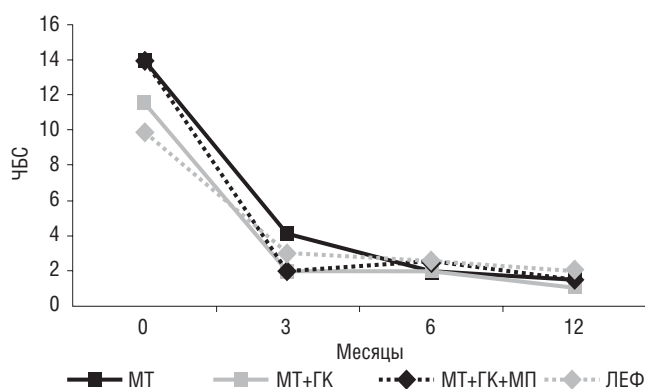


Рис. 1. Динамика ЧБС на фоне лечения

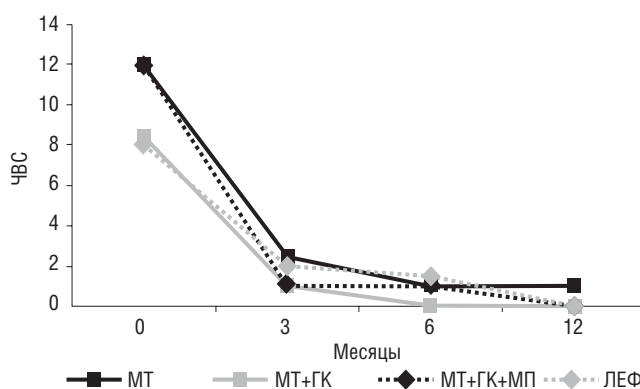


Рис. 2. Динамика ЧВС на фоне лечения

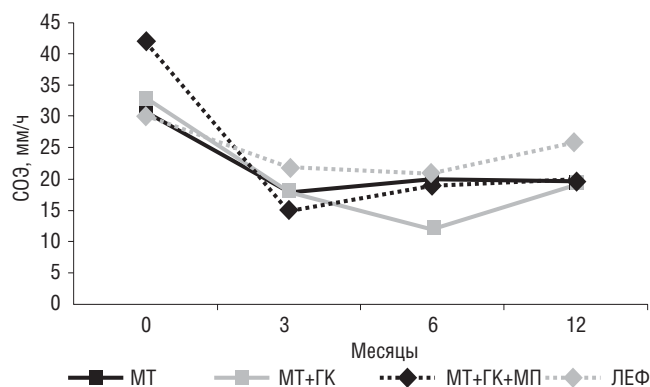


Рис. 3. Динамика СОЭ на фоне лечения

Этот результат сохранялся в течение всего последующего периода наблюдения.

СОЭ к 3-му месяцу наблюдения также достоверно ($p < 0,01$) снизилась во всех группах с наиболее яркой динамикой в группе МТ+ГК+МП (рис. 3). В последующем СОЭ существенно не менялась, за исключением больных группы ЛЕФ, у которых этот показатель заметно повысился к концу наблюдения.

Анализ динамики общей активности РА по DAS28 показал, что через 3 мес терапии данный показатель снизился во всех четырех группах (рис. 4), причем это снижение достигло статистически высоко значимого уровня ($p < 0,001$). Такое выраженное снижение активности болезни оставалось неизменным до 12 мес наблюдения без достоверных различий между группами.

Максимальное число больных, продемонстрировавших признаки ремиссии и низкой активности заболевания через 3 мес, было в группах МТ+ГК — 51,5% и МТ+ГК+МП — 45,7% (рис. 5). В группах МТ и ЛЕФ соответствующие значения составили 21,9 и 32,4%. Напротив, наибольшее число пациентов с высокой активностью к этому сроку оказалось среди получавших ЛЕФ — 17,7%. В группе МТ их было 12,5%, МТ+ГК — 9,1%, МТ+ГК+МП — только 5,7%.

В течение последующего наблюдения (к 6-му месяцу), как показано на рис. 6, отмечалась такая же динамика: наиболее высокий результат (по сумме числа

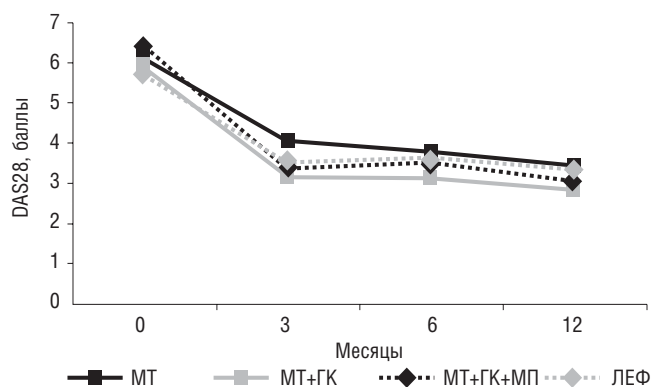


Рис. 4. Динамика DAS28 на фоне лечения

ремиссий и количества пациентов с низкой активностью) был достигнут в группах с включением ГК. Среди получавших ЛЕФ по-прежнему регистрировалось самое большое число больных с высокой активностью болезни.

Через 12 мес терапии (рис. 7) выявленная ранее закономерность становится еще более выраженной. В группе МТ+ГК+МП было максимальное число больных, у которых была достигнута низкая активность. Как и на прежних этапах наблюдения, в группе ЛЕФ оставалось наибольшее число пациентов с высокой активностью.

К концу наблюдения в группе МТ+ГК у 14 (41%) пациентов удалось полностью отменить ГК. 19 больных продолжали их принимать: 4 — в дозе 8 мг/сут, у остальных 15 человек средняя доза ГК была снижена до 4 мг/сут (от 2 до 6 мг). В группе МТ+ГК+МП к этому сроку отменить ГК смогли 16 (45,7%) человек. 19 больных продолжали принимать эти препараты, из них 3 (15,8%) — в полной дозе 8 мг/сут, у остальных 16 человек средняя доза была 3,8 мг/сут (от 2 до 6 мг).

Полученные результаты свидетельствуют о значительном и стабильном лечебном эффекте как монотерапии МТ и ЛЕФ, так и комбинации МТ с ГК. В то же время на протяжении всего периода наблюдения в группах с включением в терапию ГК выявлено наиболее выраженное уменьшение активности болезни по сравнению с остальными группами (рис. 8).

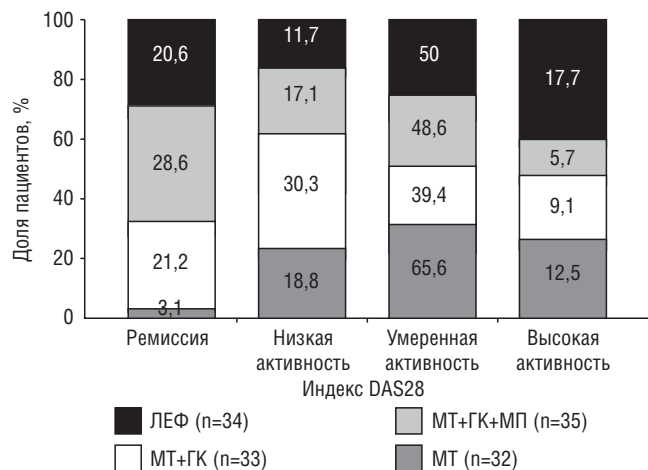


Рис. 5. Активность РА в исследуемых группах через 3 мес после начала терапии

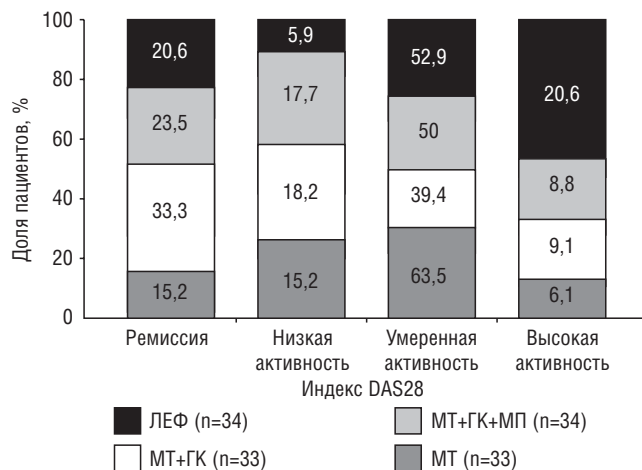


Рис. 6. Активность РА в исследуемых группах через 6 мес терапии

Через 3 мес наибольшее число ремиссий отмечено в группе МТ+ГК+МП (28,6%), наименьшее — в группе МТ (3,1%). Частота ремиссий у пациентов обеих групп, получавших ГК, была достоверно выше, чем у леченных МТ. Кроме того, в группе МТ+ГК+МП ремиссии развивались достоверно чаще, чем в группе ЛЕФ ($p<0,03$).

Через 6 мес в группе МТ+ГК ремиссия была у 11 (33,3%) пациентов, МТ+ГК+МП — у 8 (23,5%), ЛЕФ — у 7 (20,6%), МТ — у 5 (15,2%). Число больных в состоянии ремиссии было достоверно выше в группе МТ+ГК по сравнению с монотерапией МТ ($p=0,046$).

Через 12 мес данная тенденция сохранялась: чаще всего ремиссии регистрировались в группах МТ+ГК (37,5%) и МТ+ГК+МП (29,41%); заметно реже — среди получавших монотерапию ЛЕФ (16,22%) и МТ (11,43%). По сравнению с монотерапией МТ ремиссии РА достоверно чаще зарегистрированы в обеих группах больных, получавших ГК.

Таким образом, полученные данные демонстрируют существенно более частое развитие ремиссий при включении ГК в терапию раннего РА.

При оценке индивидуальной эффективности лечения по критериям EULAR после 12 мес наблюдения (рис. 9) было выявлено, что наибольший процент пациентов с хорошим эффектом лечения отмечался в группе МТ+ГК+МП (52,9%). В этой же группе было выявлено наименьшее количество пациентов, не ответивших на лечение (всего один человек, или 3%). Среди пациентов, получавших монотерапию ЛЕФ, было самое большое число не ответивших на терапию — более одной трети. Хороший эффект чаще достигался при сочетании ГК с МТ по сравнению с монотерапией МТ ($p<0,05$).

При индивидуальной оценке эффективности по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) через 12 мес (рис. 10) число пациентов, достигших 70% улучшения, было существенно больше в группах МТ+ГК+МП (42%) и МТ+ГК (40%). Наибольший процент пациентов, не ответивших на лечение, сохранялся в группе монотерапии ЛЕФ (46%).

Таким образом, индивидуальные результаты анализируемой терапии по критериям EULAR и ACR в принципе оказались тождественными; обнаружен наиболее высокий эффект в группах больных, получавших лечение с включением ГК.

Переносимость всех четырех схем терапии была вполне удовлетворительной. В каждой из исследуемых групп у равного количества пациентов (у 9) были выявлены НР. В связи с их развитием у 6 пациентов из общей когорты больных потребовалось отменить проводимую терапию.

При монотерапии МТ НР зафиксированы у 9 из 35 больных (25,7%): диспептические явления — у 1, однократное повышение АЛТ и АСТ менее чем в 3 раза — у 6, выпадение волос — у 1, депигментация кожи в области декольте — у 1. У пациентки с развитием депигментации кожи препарат на 6-м месяце его приема был отменен, что оказалось единственным случаем отмены МТ в связи с развитием НР.

На фоне комбинированной терапии МТ и малых доз ГК НР наблюдались у 9 из 34 человек (26,5%): синдром Кушинга — у 1, выпадение волос — у 1, анемия — у 1, однократное превышение верхней границы нормы

АЛТ и АСТ не более чем в 3 раза — у 4, артериальная гипертония, потребовавшая назначения гипотензивных препаратов, — у 2. Отмены лечения в этих случаях не потребовалось.

При использовании схемы МТ+ГК+МП НР выявлены у 9 из 35 пациентов (25,7%): выпадение волос — у 1, аллергический дерматит, не потребовавший отмены (купирован однократным приемом антигистаминных препара-

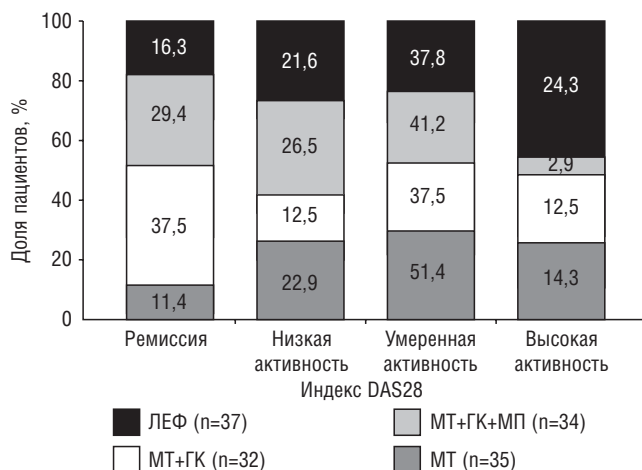


Рис. 7. Активность РА в исследуемых группах после 12 мес терапии

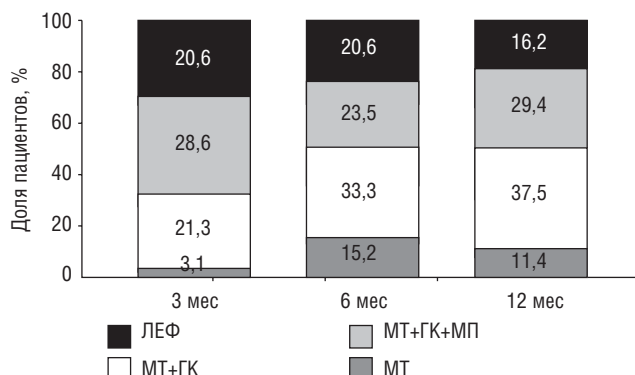


Рис. 8. Число ремиссий в исследуемых группах в разные периоды терапии

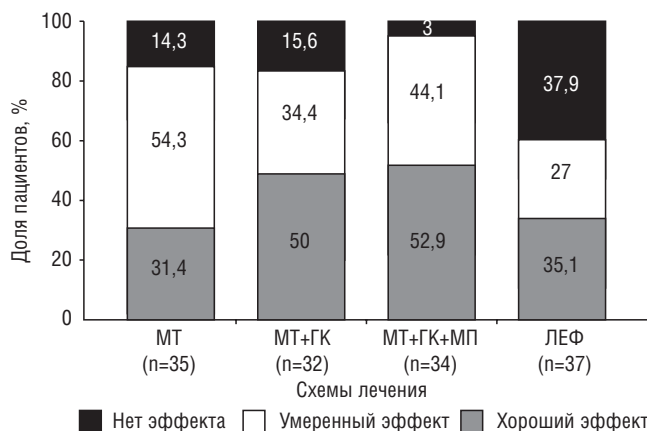


Рис. 9. Эффективность четырех схем лечения по критериям EULAR через 12 мес

тов), — у 1, однократное повышение уровня АЛТ и АСТ менее чем в 3 раза — у 5, синдром Кушинга — у 1, стоматит — у 1. Пациентка с развившимся стоматитом отменила МТ самостоятельно после 6 мес лечения.

При монотерапии ЛЕФ НР зарегистрированы у 9 из 37 больных (24,3%): крапивница — у 3, лейкопения — у 1 и повышение уровня АЛТ и АСТ — у 5. У двух пациентов с крапивницей через 14 дней после начала лечения потребовались отмена препарата и назначение курса антигистаминных средств. Еще у одной больной с крапивницей в связи с тяжестью кожного поражения помимо отмены ЛЕФ было необходимо внутривенное введение ГК. Таким образом, в этой группе отмечались самые частые отмены препарата: в связи с НР — у 3, в связи с неэффективностью — у 4.

Обсуждение

Положительная динамика основных клинических и лабораторных проявлений раннего РА под влиянием всех вариантов анализируемой терапии была очевидной. При этом достоверное снижение активности болезни по сравнению с исходным уровнем сохранялось через 3, 6 и 12 мес от начала лечения. Это свидетельствует о значительном и длительном лечебном эффекте как монотерапии МТ и ЛЕФ, так и комбинации МТ с ГК.

Все изучаемые варианты терапии больных ранним РА продемонстрировали в нашем исследовании как значительную эффективность, так и вполне приемлемую безопасность. Поэтому каждая из использовавшихся схем может применяться для лечения этих пациентов со значительной вероятностью достижения существенного улучшения. Естественно, что на выбор конкретных вариантов лечения будут оказывать влияние наличие противопоказаний к применению, переносимость и доступность рассматриваемых препаратов.

При сравнительной оценке использованных схем лечения обнаруживаются определенные преимущества режимов с включением ГК. Так, в группах, включавших ГК, выраженное клиническое улучшение наблюдалось уже в первые дни приема ГК, что согласуется с данными E. Harris и соавт. [7] и A.M. van Gestel и соавт. [8].

Через 12 мес наблюдения частота развития ремиссий была достоверно выше у больных, получавших МТ в сочетании с ГК. Эти данные близки результатам исследований

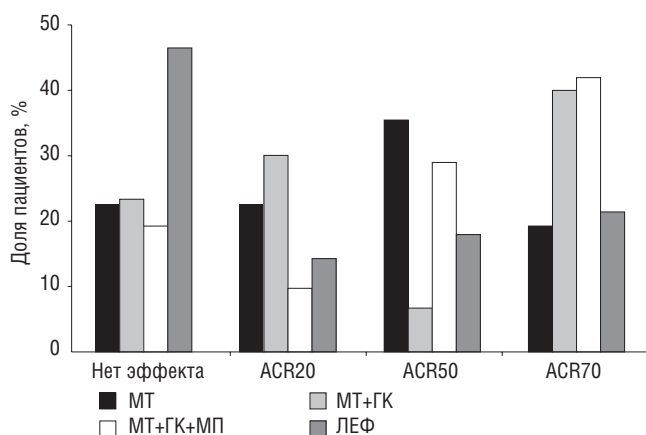


Рис. 10. Эффективность терапии по критериям ACR20/50/70 после 12 мес наблюдения

J. Kirwan [9], Д.Е. Гусева и Я.А. Сигидина [10, 11], Н.А. Виноградовой [12], Е.В. Супоницкой [13].

Наиболее яркий эффект к 3-му месяцу наблюдения был выявлен в группе с включением в лечебный комплекс однократного применения пульс-терапии высокой дозой МП. К этому сроку в данной группе (МТ+ГК+МП) не было больных, не ответивших на лечение. Это свидетельствует, по-видимому, о том, что влияние пульс-терапии МП сохранялось в течение длительного времени. В последующем, однако, оно не прослеживается. К 6-му месяцу результаты в этой группе и у получавших МТ+ГК не различаются.

При индивидуальной оценке эффективности по критериям EULAR частота хорошего эффекта при обоих вариантах комбинации МТ с ГК на всех этапах наблюдения была достоверно выше, чем при монотерапии МТ. Отсутствие лечебного эффекта несколько чаще встречалось среди пациентов, леченных ЛЕФ.

НР на фоне анализируемой терапии в большинстве случаев носили умеренный или минимально выраженный характер. В частности, клинические проявления синдрома Кушинга в группах с применением ГК были выражены незначительно и исчезали по мере снижения дозы этих препаратов. Самым тяжелым осложнением терапии было развитие распространенной крапивницы на фоне приема ЛЕФ, что потребовало внутривенного назначения ГК. Частота развития НР при всех схемах терапии оказалась одинаковой.

Лечебный эффект монотерапии МТ и ЛЕФ не обнаружил достоверных различий. Это представляется вполне естественным, поскольку оба препарата являются антимабоитами: МТ нарушает метаболизм преимущественно пуринов, а ЛЕФ — пиримидинов, что в конечном итоге приводит к нарушению включения этих оснований в молекулу ДНК. В результате активно пролиферирующие иммункомпетентные клетки погибают в S-фазе, т.е. в фазе синтеза. В то же время переносимость МТ оказалась несколько лучше, что еще раз подтверждает целесообразность его назначения в качестве первого базисного препарата при раннем РА. Данные нашей работы определенно указывают на целесообразность комбинирования МТ с малыми дозами ГК, если эффект МТ оказывается недостаточным.

Суммируя изложенные материалы, следует заключить, что все использованные схемы терапии раннего РА могут быть рекомендованы для применения в ревматологической практике. Индивидуальные особенности пациента и прежде всего сопутствующая патология должны определять выбор конкретной схемы. Отсутствие лечебного эффекта рассмотренных режимов лечения может служить одним из показаний для назначения генно-инженерной биологической терапии.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Чичасова НВ, Имамединова ГР. Методы оценки поражения суставов, активности заболевания и функционального состояния больных ревматоидным артритом. Методическое пособие для врачей. Москва; 2001. 32 с. [Nasonov EL, Chichasova NV, Imametdinova GR. *Metody otsenki porazheniya sustavov, aktivnosti zabolevaniya i funktsional'nogo sostoyaniya bol'nykh revmatoidnym artritom. Metodicheskoe posobie dlya vrachei* [Methods of assessment of joint damage, disease activity and functional status in patients with rheumatoid arthritis. Methodological manual for doctors]. Moscow; 2001. 32 p.].
2. Prevoo MLL, van Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:44–8. doi: 10.1002/art.1780380107
3. Van der Heijde DMFM, van 't Hof MA, van Riel PLCM, et al. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1992;51:177–81. doi: 10.1136/ard.51.2.177
4. Van Gestel AM, Anderson JJ, van Riel PLCM, et al. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. *J Rheumatol.* 1999;26:705–11.
5. Fries JF, Spitz PW, Kraines RG, et al. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980;23:137–45. doi: 10.1002/art.1780230202
6. Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol.* 1982;9:780–93.
7. Harris E, Emkey R, Nichols J, et al. Low dose prednisone therapy in rheumatoid arthritis: a double blind study. *J Rheumatol.* 1983;10:713–21.
8. Van Gestel AM, Laan RFJM, Haagsma CJ, et al. Oral steroids as bridge therapy in rheumatoid arthritis patients starting with parenteral gold. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Brit J Rheum.* 1995;34:347–51. doi: 10.1093/rheumatology/34.4.347
9. Kirwan JR and the Arthritis and Rheumatism Council Low Dose Glucocorticoid Study Group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1995;333(3):142–6.
10. Гусев ДЕ. Влияние глюкокортикоидов на прогрессирование ревматоидного артрита. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 1997. 117 с. [Gusev DE. *Vliyanie glyukokortikoidov na progressirovaniye revmatoidnogo artrita. Diss. ... kand. med. nauk* [Glucocorticoid effects on the progression of rheumatoid arthritis. Diss. ... cand. med. sci]. Moscow; 1997. 117 p.].
11. Гусев ДЕ, Сигидин ЯА. К характеристике влияния кортикостероидов на деструкцию суставов при ревматоидном артрите. Клиническая ревматология. 1996;(1):29–32. [Gusev DE, Sigidin YaA. On the characterization of the effect of corticosteroids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya revmatologiya.* 1996;(1):29–32].
12. Виноградова НА. Влияние комбинированной терапии глюкокортикоидами и метотрексатом на суставную деструкцию при ревматоидном артрите. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2004. 134 с. [Vinogradova NA. *Vliyanie kombinirovannoi terapii glyukokortikoidami i metotreksatom na sustavnyuyu destrukttsiyu pri revmatoidnom artrite. Diss. ... kand. med. nauk* [Effect of combination therapy with glucocorticoids and methotrexate on joint damage in rheumatoid arthritis. Diss. ... cand. med. sci]. Moscow; 2004. 134 p.].
13. Супоницкая ЕВ. Влияние низких доз глюкокортикоидов на течение раннего ревматоидного артрита. Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2003. 134 с. [Suponitskaya EV. *Vliyanie nizkikh doz glyukokortikoidov na techenie rannego revmatoidnogo artrita. Diss. ... kand. med. nauk* [The effect of low doses of glucocorticoids on the course early rheumatoid arthritis. Diss. ... cand. med. sci]. Moscow; 2003. 134 p.].