

# ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

## Сравнительная эффективность современных методов терапии раннего ревматоидного артрита (предварительные результаты)

*Е. В. Федоренко, Г. В. Лукина, Я. А. Сигидин, Д. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов  
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным полиартритом и частым системным поражением внутренних органов. Болезнь отличается неуклонно прогрессирующим течением и приводит к ранней инвалидизации и снижению продолжительности жизни пациентов. Поэтому лечение РА является актуальной проблемой клинической медицины.

В настоящее время особое внимание уделяется терапии раннего РА, поскольку предполагается, что на начальной стадии болезни еще не полностью сформировался аутоиммунный процесс, и нет тяжелых нарушений функции суставов, костной деструкции, серьезных висцеральных поражений. Поэтому есть основания считать, что активная базисная терапия на данном этапе заболевания окажется наиболее эффективной. Концепция раннего и агрессивного лечения РА за последние годы стала общепринятой. Отмечено, что назначение базисных препаратов в раннем периоде болезни приводит к достоверно более выраженному клиническому эффекту и торможению деструкции суставов [1-3] и предупреждает увеличение смертности, свойственное больным РА [4]. В то же время отдельные авторы указывают на временный эффект раннего традиционного базисного лечения: через 5 лет наблюдения преимущества ранней терапии становятся менее очевидными [5].

Теоретическое представление о начальном периоде РА как об «окне возможностей» для наиболее успешного лечения болезни подтверждается большей частотой ремиссий при раннем использовании очень активной терапии. В частности, Т. Mottonen и соавт. нашли, что комбинированное назначение

метотрексата, сульфасалазина, гидроксихлорохина и преднизолона через 2 года привело к развитию клинической ремиссии у 37% больных ранним РА, а применение одного из базисных препаратов – только у 18%, т. е. в 2 раза реже [6]. В то же время нельзя не заметить, что такая многокомпонентная комбинация вряд ли найдет широкое применение в реальной ревматологической практике. Обращается внимание также на то, что даже при очень небольшой длительности РА положительные результаты зависят от сроков назначения лечения. Так, при назначении базисной терапии пациентам с «очень ранним» РА (до 3 мес с начала заболевания) показатель DAS снизился на 2,8 баллов, тогда как применение такого же лечения больным с длительностью болезни до 12 мес вызвало снижение DAS только на 1,7 балла [7].

Среди классических базисных препаратов на первый план выходят метотрексат (MTX) и лефлуномид, высокая эффективность которых была подтверждена в двойных слепых исследованиях [8, 9].

В то же время ряд вопросов терапии раннего РА окончательно не решен. Прежде всего остается неясной сравнительная эффективность MTX и лефлуномида у этих больных [10]. 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 [11]. В одном исследовании [12] был отмечен положительный эффект при раннем РА сочетания MTX, сульфасалазина и очень высоких доз преднизолона (60 мг в день), но столь высокая доза ГК вряд ли может рекомендоваться для широкого практического применения.

Таким образом, несмотря на заметные успехи, достигнутые в лечении РА за последние годы, пока отсутствуют обоснованные рекомендации по лечению раннего РА в клинической практике. В последних рекомендациях Европейской Антивревматической Лиги 2007 года [13] подчерки-

вается, что прямых доказательств преимущества МТХ перед другими базисными препаратами в терапии раннего РА нет, но в то же время лефлуномид считается его лучшей альтернативой. Аналогичным образом не проводились прямые сопоставления монотерапии ГК и их комбинаций с одним из этих препаратов у больных ранним РА.

В соответствии с изложенным целью настоящей работы было рандомизированное исследование сравнительной эффективности и переносимости современных схем базисного лечения раннего РА. Мы планировали сопоставить результаты монотерапии наиболее эффективными иммунодепрессантами-антиметаболитами (МТХ и лефлуномидом) и комбинированного назначения МТХ и ГК. Дополнительно предполагалось уточнить, влияет ли на отдаленные результаты базисного лечения предварительное проведение пульс-терапии высокой дозой ГК с целью более быстрого подавления воспалительного процесса.

### *Материал и методы*

В исследование включались больные обоего пола, в возрасте от 18 до 75 лет, с достоверным диагнозом РА в соответствии с критериями Американской Коллегии Ревматологов (АКР) 1987г. и длительностью заболевания до двух лет, имеющие не менее 3 воспаленных (из 66) и 6 болезненных (из 68) суставов и оценивающие тяжесть своей болезни по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) не менее 20 мм. Критерием включения было также отсутствие базисной терапии (в том числе системного назначения ГК) до включения в исследование и внутрисуставных введений ГК в течение месяца до включения. Пациенты с детородным потенциалом должны были применять адекватные меры по контролю рождаемости в период лечения. Все больные подписывали соответствующее информированное согласие.

Критерии исключения из исследования:

1. Противопоказания к назначению МТХ, лефлуномида и ГК в эффективных терапевтических дозах: тяжелые активные инфекции (СПИД, туберкулез, активный вирусный гепатит и др.), выраженные нарушения функции внутренних органов (почечная, печеночная, сердечная недостаточность, высокая неконтролируемая артериальная гипертензия, декомпенсированный сахарный диабет и др.), стойкие гематологические изменения (гемоглобин менее 90 г/л, лейкоциты менее  $3 \times 10^9$ /л, тромбоциты менее  $100 \times 10^9$ /л).

2. Любые имеющиеся злокачественные новообразования или предраковые состояния, либо злокачественные новообразования в анамнезе за 5 последних лет.

3. Алкогольная и/или наркотическая зависимость.

4. Беременность или лактация.

5. Невозможность наблюдения за больным на протяжении 2-х лет.

Путем случайного распределения (с использованием бумажных конвертов, в каждый из которых была вложена определенная схема лечения) пациенты были разделены на 4 группы соответственно исследуемым вариантам терапии:

1-я группа получала МТХ 15 мг/нед;

2-я группа: МТХ 15 мг/нед в сочетании с низкими дозами ГК (преднизолон 10 мг в сутки или метипред 8 мг в сутки);

3-я группа: пульс-терапия (ПТ) 1000 мг метилпреднизолона посредством его внутривенного капельного введения с последующим назначением низких доз ГК (преднизолон 10 мг в сутки или метипред 8 мг в сутки) и МТХ 15 мг/нед;

4 группа: лефлуномид (Арава) 20 мг в сутки.

Планируемая длительность лечения в каждой группе – 1 год.

К настоящему времени в это продолжающееся исследование вошли 120 больных. Заключительная оценка полученных данных планируется по наиболее объективному принципу “intention to treat”, т. е. окончательные результаты будут рассчитываться не среди закончивших полный срок лечения, а по отношению ко всем пациентам, включенным в исследование. В настоящей работе, имеющей предварительный характер, мы рассматриваем только пациентов, которые смогли завершить полный годичный курс лечения. Этот подход позволяет ориентировочно оценить терапевтические возможности сравниваемых схем при достаточно хорошей переносимости применявшихся препаратов, не потребовавшей преждевременной отмены ни из-за побочных эффектов, ни вследствие очевидной неэффективности.

В соответствии с указанным подходом в настоящей работе анализируются 40 больных ранним РА (по 10 в каждой группе), закончивших запланированный 12-месячный период терапии. Среди них было 5 мужчин и 35 женщин, преобладала высокая степень активности по DAS28, т. е. более 5, 1 (у 31 из 40).

Клиническая характеристика пациентов по группам представлена в табл. 1, из которой следует, что по основным показателям – степени активности и стадии рентгенологического прогрессирования – эти пациенты с ранним РА существенно не различались. Длительность заболевания в группе МТХ оказалась больше, чем в других группах, но это различие оказалось статистически недостоверным ( $p > 0,1$  при сопоставлении с каждой из остальных 3 групп).

Больным перед лечением и через 3 мес, 6 мес и 1 год от начала терапии проводилось подробное клиническое исследование, включая определение основных критериев лечебного эффекта: активность болезни по DAS28, число воспаленных и болезненных суставов (ЧВС и ЧБС), СОЭ, С-реактивный белок (СРБ), ревматоидный фактор (РФ) и стандартные гематологические и биохимические пока-

Таблица 1  
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ  
(ПРИВЕДЕНЫ СРЕДНИЕ ВЕЛИЧИНЫ ПОКАЗАТЕЛЕЙ).

	MTX	MTX+ГК	MTX+ПТ+ГК	Лефлуноמיד
Возраст	49,4	57,7	52,8	50,2
Длительность заболевания (недели)	44,6	28,6	26,4	21,3
Пол (м/ж)	0/10	0/10	3/7	2/8
ЧВС	12,7	11	8	11,6
ЧБС	14,3	12,1	9,5	15,1
СОЭ (мм/час)	29,4	31,7	23,7	20,2
DAS 28	5,7	5,9	5,4	6,0
Рентгенологи- ческая стадия	I-1 II-8 III-1	I-1 II-8 III-1	I-1 II-8 III-1	II-10

затели для оценки безопасности терапии. У одного пациента в группе лефлуномида эти исследования были проведены только до начала лечения и через 12 месяцев терапии. Индивидуальная эффективность терапии оценивалась также по критериям АКР.

Больным разрешалось продолжать прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в прежних дозах. При необходимости проводилось внутрисуставное введение ГК (не более 2 раз за 3 мес с использованием не более 1 мл дипропана на одно введение).

За пациентами проводилось тщательное наблюдение согласно приводимой ниже тактике ведения больных.

Через 3 месяца. Если у пациента наблюдалось улучшение не менее чем на 50% по критериям АКР или уменьшение DAS28 на 1, 2 и более, то начатую терапию продолжали без изменений. В группах, получавших ГК, начинали постепенное снижение их дозы (при возможности до полной отмены). При отсутствии улучшения основная терапия оставалась прежней, но дополнительно разрешались внутрисуставные введения ГК.

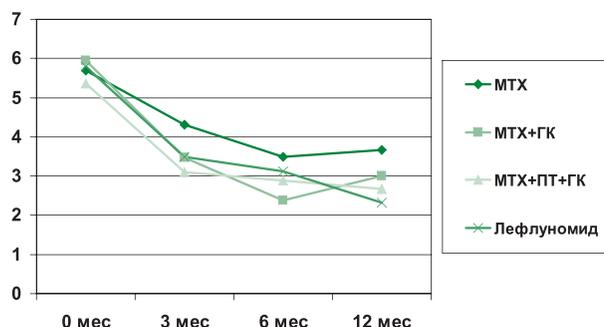
Через 6 месяцев. Если у пациента наблюдалось улучшение не менее чем на 50% по критериям АКР или уменьшение DAS28 на 1, 2 и более, то продолжали ту же базисную терапию. У пациентов, продолжающих прием ГК, начинали постепенное снижение их дозы до возможной полной отмены. Пациенты, достигшие ремиссии по DAS28 или критериям АКР, начинали постепенное снижение дозы базисных препаратов и ГК до поддерживающих доз. При отсутствии клинического эффекта или ухудшении проводилась замена базисного препарата или присоединение биологической терапии.

Через 12 месяцев. При развитии клинико-лабораторной ремиссии начиналось снижение дозы базисного препарата до поддерживающей, проводилась постепенная ступенчатая отмена ГК, возможная отмена НПВП. При отсутствии ремиссии, но при улучшении по критериям АКР на 50% и более или уменьшении DAS28 на 1, 2 баллов и более продолжали ту же базисную терапию. У пациентов, продолжающих прием ГК, начинали постепенное снижение их дозы до возможной полной отмены. При отсутствии улучшения проводилась смена базисного препарата или присоединение биологической терапии.

### Результаты и обсуждение

Все 40 пациентов, представленных в данной работе, завершили запланированный 12-месячный курс лечения. Во всех группах уже через 3 мес терапии отмечалось достоверное улучшение всех исследуемых клинических и лабораторных показателей активности заболевания. Их существенное снижение затем продолжалось до 6 месяцев, после чего они в основном сохранялись на том же уровне до года, хотя за период между 6 и 12 мес немного повысились в группах пациентов, получавших MTX и MTX+ГК. Аналогичную динамику обнаружил также интегральный показатель активности ревматоидного процесса – DAS28 (рис. 1).

Рисунок 1  
ДИНАМИКА DAS 28 НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ



При сравнительной оценке индивидуальной эффективности несколько более скромные результаты наблюдались среди получавших монотерапию MTX. Через 3 мес лечения в этой группе значительное улучшение (50% и 70% по АКР) было достигнуто у 5 больных, тогда как в группе MTX+ГК – у 9, MTX+ПТ+ГК – у 8, лефлуномида – у 7. Через 6 мес терапии значительное улучшение отмечалось у 9 из 10 пациентов группы MTX (рис. 2), но через год оно регистрировалось только у 7 (рис. 3), и у двух результат расценен как отсутствие эффекта. Как видно из диаграмм 2 и 3, при назначении комбинации MTX с ГК значительное улучшение отмечалось у всех больных через 6 мес, через год оно сохранилось у 8, и у одной пациентки эффекта не было. Среди получавших лефлуноמיד через 6 и 12

Рисунок 2  
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПО КРИТЕРИЯМ АКР  
ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ЛЕЧЕНИЯ

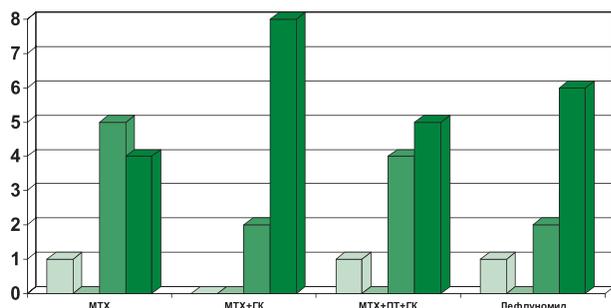


Рисунок 4  
ЧИСЛО РЕМИССИЙ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ  
ТЕРАПИИ

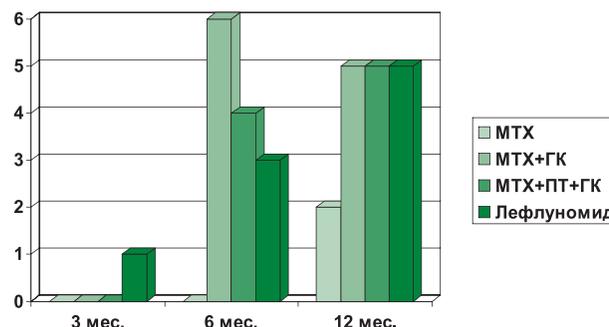
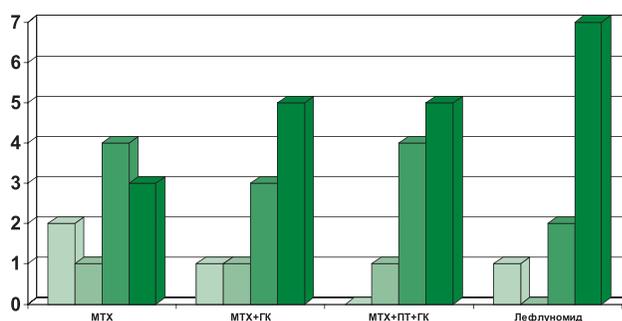


Рисунок 3  
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПО КРИТЕРИЯМ АКР  
ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ ЛЕЧЕНИЯ



мес эффекта не было у одной больной, а у остальных пациентов данной группы к этим срокам было достигнуто значительное улучшение. При назначении комбинации МТХ+ПТ+ГК значительное улучшение (на 50% и более) отмечено через 6 мес у 9 из 10 пациентов, а через год у всех, причем у 9 из 10 больных – значительное.

Аналогичные результаты получены при анализе числа развившихся ремиссий в результате применения используемых схем лечения (рис. 4). После 12 мес лечения среди получавших МТХ ремиссия была достигнута только у 2 пациентов. В то же время ее развитие было установлено у половины больных в каждой из остальных групп, что следует расценить как весьма высокий результат. Ввиду небольшого количества анализируемых больных в данной статье не оценивается влияние терапии на рентгенологические признаки прогрессирования РА.

Таким образом, все анализируемые схемы лечения раннего РА обнаружили значительную эффективность. При назначении монотерапии МТХ результаты по сравнению с другими схемами лечения оказались несколько ниже, что, возможно, отчасти связано с относительно большей длительностью болезни до начала лечения в этой группе пациентов. У 17 из 40 больных ранним РА, завершивших запланированное исследование, развилась клиническая ремиссия (42,5%), что может рассматриваться как показатель значительного тера-

певтического эффекта. Возможно, что столь высокий результат связан именно с тем, что активное лечение было начато рано (средняя длительность РА у наших пациентов до назначения базисной терапии составляла 29 нед.), и развитие аутоиммунных реакций в полной мере еще не завершилось. В этом смысле примечательно также, что в группе МТХ, где наблюдался несколько менее выраженный эффект, длительность болезни оказалась относительно большей (44, 6 нед.), хотя это различие не было достоверным при сопоставлении с группами, получавшими ГК.

Наиболее высокий результат отмечен у пациентов, которые помимо комбинации МТХ и ГК получили пульс-терапию высокой дозой метилпреднизолона (1000 мг). Этот факт подтверждает представление о большом значении раннего подавления воспаления для сдерживания последующего развития аутоиммунного процесса. Торможение воспаления приводит к уменьшению деструкции воспаленных тканей, к меньшему поступлению в циркуляцию компонентов собственных тканей (в том числе суставных) и, соответственно, к уменьшению их контактов с иммунокомпетентными клетками. Отчетливый положительный результат получен у больных, завершивших монотерапию лефлунонимидом, что совпадает с данными Р. М. Балабановой и соавт. [14].

В то же время, несмотря на очевидную эффективность использованных терапевтических схем, обращается внимание на то, что даже среди больных ранним РА, которые хорошо переносили рассматриваемые варианты терапии и полностью завершили годичный курс лечения, у половины пациентов не удалось достичь ремиссии.

Как мы уже указывали, эти материалы являются предварительными и имеют скорее ориентирующее значение. Окончательная оценка результатов данного исследования, включая изучение влияния различных вариантов лечения на деструкцию суставов, будет проведена после его окончания с учетом всех вынужденных отмен терапии – как в связи с непереносимостью, так и в результате очевидной неэффективности.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Bukhari M. A., Wiles N. J., Lunt M. et al. Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years: results from a large observational inception study. *Arthr. Rheum.*, 2003, 48, 46-53.
2. Choy E. H., Scott D. L., Kingsley G. H. et al. Treating rheumatoid arthritis early with disease modifying drugs reduces joint damage; a randomised double blind trial of sulphasalazine versus diclofenac sodium. *Clin. Exper. Rheumatol.*, 2002, 20, 351-358.
3. Lard L. R., Visser H., Speyer I. et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: Comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Amer. J. Med.*, 2001, 111, 446-51.
4. Peltomaa R., Paimela L., Kautiainen H. et al. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated actively from the time of diagnosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61, 889-894.
5. Verstappen S. M., Jacobs J. W., Bijlsma J. W. et al. Utrecht arthritis cohort study group. Five-year followup of rheumatoid arthritis patients after early treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs versus treatment according to the pyramid approach in the first year. *Arthr. Rheum.*, 2003, 48, 1797-1807.
6. Mottonen T., Hannonen P., Leirisalo-Repo M. et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *FIN-RACo trial group. Lancet*, 1999, 353, 1568-1573.
7. Nell V. P., Machold K. P., Eberl G. et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, 43, 906-914.
8. Strand V, Cohen S, Schiff M et al. from the Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators group. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch. Intern. Med.*, 1999, 159, 2542-50.
9. Emery P., Breedveld F. C., Lemmel E. M. et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and metotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2000, 39, 655-65.
10. Smolen J. S., Kalden J. K., Scott D. L. et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: A double-blind, randomized, multicentre trial. *Lancet*, 1999, 353, 259-266.
11. van Everdinger A. A., Jacobs J. W., van Reesema D. R., Bijlsma J. W. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann. Intern. Med.*, 2002, 136, 1-12.
12. Boers M., Verhoeven A. C., Marcusse H. M. et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1997, 350, 309-318.
13. Combe B., Landewe R., Lucas C. et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European standing committee for international clinical studies including therapeutics. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, 66, 34-45.
14. Балабанова Р. М., Кашеваров Р. Ю., Олюнин Ю. А. и др. Антидеструктивное действие лефлуномида при раннем ревматоидном артрите. *Тер. архив*, 2006, 6, 6-10.

Поступила 17.03.08