

Е.Е. Губарь, А.Г. Бочкова, Н.В. Бунчук

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ТРОЙНОЙ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ (МЕТОТРЕКСАТ + СУЛЬФАСАЛАЗИН + ГИДРОКСИХЛОРОХИН) С МОНОТЕРАПИЕЙ МЕТОТРЕКСАТОМ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Контакты: Елена Ефимовна Губарь gubarelena@yandex.ru

Цель — сравнить эффективность и переносимость комбинированной базисной терапии метотрексатом (МТ), сульфасалазином (СС) и гидроксихлорохином (ГХ) с монотерапией МТ у больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. 60 пациентов с РА, ранее не получавших базисных противовоспалительных препаратов, были включены в открытое 24-месячное исследование. Больные рандомизированы в две группы в соотношении 1:1. В 1-й группе проводилась комбинированная терапия МТ (начальная доза 7,5 мг в неделю), СС (2,0 г/сут) и ГХ (200 мг/сут), во 2-й группе — монотерапия МТ. В случае отсутствия ремиссии доза МТ постепенно повышалась с 7,5 до 17,5 мг в неделю. Основным критерием эффективности считалось 50% улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR 50), сохраняющееся с 9-го месяца лечения до конца исследования, при отсутствии нежелательных явлений (НЯ), требующих отмены изучавшейся терапии.

Результаты. К 24-му месяцу терапии эффект, соответствующий ACR 50, был отмечен у 16 (59,3%) из 27 пациентов 1-й группы и у 11 (40,7%) из 27 пациентов 2-й группы ($p=0,174$). Этот эффект сохранялся с 9-го по 24-й месяц у 9 (33,3%) из 27 пациентов 1-й группы и у 2 (7,4%) из 27 пациентов 2-й группы ($p=0,039$). У этих больных отсутствовали НЯ, требовавшие коррекции лечения. Ремиссия ($DAS < 1,6$) к концу исследования отмечалась у 6 (22,2%) пациентов 1-й группы и у 2 (7,4%) пациентов 2-й группы ($p=0,259$). Достоверных различий между группами по прогрессированию рентгенологических признаков деструкции суставов выявлено не было. При проведении оценки по модифицированному методу Шарпа медиана счета эрозий в 1-й и 2-й группах возросла на 1 балл, медиана счета сужения суставных щелей увеличилась на 8 и 7 баллов, а медиана общего счета — на 10 и 6,5 балла соответственно. В обеих группах улучшился функциональный статус больных. Медиана показателя HAQ снизилась с 1,5 до 0,5 балла в 1-й группе и с 2,0 до 0,75 балла во 2-й группе. Переносимость комбинированной терапии и монотерапии МТ существенно не различалась. Выбыли из исследования вследствие НЯ только 4 (13,3%) пациента 1-й группы и 7 (23,3%) пациентов 2-й группы.

Выводы. Комбинированная базисная терапия МТ, СС и ГХ при РА более эффективна, чем монотерапия МТ. Переносимость обоих видов лечения была сопоставима.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, комбинированная базисная терапия, метотрексат

EFFICIENCY OF TRIPLE (METHOTREXATE + SULFASALAZINE + HYDROXYCHLOROQUINE) COMBINATION DISEASE-MODIFYING THERAPY VERSUS METOTREXATE MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

E.E. Gubar, A.G. Bochkova, N.V. Bunchuk

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact: Elena Efimovna Gubar gubarelena@yandex.ru

Objective: to compare the efficiency and tolerability of combination disease-modifying therapy with methotrexate (MT), sulfasalazine (SS), and hydroxychloroquine (HC) with that of MT monotherapy in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. Sixty patients with RA, who had received no disease-modifying anti-inflammatory drugs, were enrolled in a 24-month open-label study. The patients were randomized into two groups at a 1:1 ratio. Group 1 received combination therapy with MT (its starting dose was 7.5 mg weekly), SS (2.0 g/day), and HC (200 mg/day); Group 2 had MT therapy. If there was no remission, the dose of MT was gradually increased from 7.5 to 17.5 mg weekly. The basic efficiency rate was a 50% improvement according to the American College of Rheumatologists criteria (ACR 50), which persisted at 9 months of therapy to the end of the study in the absence of adverse reactions (AR) requiring the therapy in question to be discontinued.

Results. At 24 months of therapy, the effect corresponding to ACR 50 was observed in 16 (59.3%) of the 27 patients in Group 1 and in 11 (40.7%) of the 27 patients in Group 2 ($p = 0.174$). This effect persisted at 9 to 24 months in 9 (33.3%) patients in Group 1 and in 2 (7.4%) in Group 2 ($p = 0.039$). These patients had no AR that required treatment correction. By the end of the study, remission ($DAS < 1.6$) was seen in 6 (22.2%) patients in Group 1 and in 2 (7.4%) in Group 2 ($p = 0.259$). The groups showed no significant differences in the progression of X-ray signs of joint destruction. The assessment using the Sharp method indicated that the median erosion scores increased by a point in Groups 1 and 2; the median joint-space narrowing score rose by 8 and 7 points and the median total score increased by 10 and 6.5 points, respectively. There was a functional improvement in both groups. The median HAQ dropped from 1.5 to 0.5 scores in Group 1 and from 2.0 to 0.75 scores in Group 2. The tolerability of combination therapy and MT therapy did not differ greatly. Only 4 (13.3%) patients in Group 1 and 7 (23.3%) were withdrawn from the study because of AR.

Conclusions. Combination disease-modifying therapy with MT, SS, and HC is more effective than MT monotherapy. Tolerability was comparable for both treatments.

Key words: rheumatoid arthritis, combination disease-modifying therapy, methotrexate

Несмотря на существенные успехи, достигнутые в последнее время, терапия ревматоидного артрита (РА) остается одной из наиболее актуальных проблем ревматологии [1].

Согласно современным представлениям, лечение должно обеспечить скорейшее подавление аутоиммунного воспаления и предотвращение деструкции суставов [2]. Хотя в последние годы широкое признание получили биологические препараты, не утратила своих позиций и традиционная базисная терапия. Продолжаются попытки ее совершенствования. Уже более 20 лет в лечении РА применяется комбинированная терапия базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) [1], однако однозначного мнения по поводу ее эффективности не сложилось. Комбинации двух традиционных БПВП оказались в основном недостаточно эффективными [3]. В 1996 и 2002 гг. были опубликованы работы по исследованию тройной комбинированной базисной терапии метотрексатом (МТ), сульфасалазином (СС) и гидроксихлорохином (ГХ), показавшие явное ее превосходство по эффективности как над монотерапией МТ [4], так и над двухкомпонентными схемами лечения: МТ + СС и МТ + ГХ [5]. Аналогичные выводы были сделаны и в исследовании Т. Möttönen и соавт. [6] у пациентов с ранним РА.

Исходная характеристика больных, включенных в исследование (n=54)

Показатель	Значение
Пол (м/ж), число больных	9/45
Возраст больных, годы*	56,0 (22,0; 75,0)
Длительность РА, годы*	2,0 (0,25; 21,0)
Длительность РА до 1 года, % больных	22 (40,74)
Наличие РФ в сыворотке, % больных	90,74
Внесуставные проявления РА, % больных	35,19
Функциональный класс, % больных III	100
Рентгенологическая стадия РА, % больных	
II	27,77
III	69,38
IV	1,85
ЧБС (0—56)*	23 (8; 38)
ЧПС (0—54)*	14 (6; 29)
Боль в суставах, ВАШ, мм*	51,5 (14; 90)
СОЭ, мм/ч*	30 (5; 62)
Индекс DAS*	4,6 (3,2; 6,1)
Прием преднизолона, % больных	59,3
Суточная доза преднизолона, мг*	5,0 (5,0; 10,0)

Примечание. * — приведены медиана, в скобках — максимальное и минимальное значения; ЧБС — число болезненных суставов, ЧПС — число припухших суставов, ВАШ — 100-миллиметровая визуальная аналоговая шкала.

Нами также проведено сравнительное изучение эффективности и переносимости тройной комбинации БПВП (МТ + СС + ГХ) и монотерапии МТ у больных РА. Исследование проводилось с 2001 по 2006 г.

Материал и методы

В открытое рандомизированное 24-месячное исследование были включены 60 пациентов с диагнозом РА, установленным в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) [5]. Это были больные с активной фазой РА (наличие ≥ 6 воспаленных и ≥ 8 болезненных суставов), не получавшие в прошлом БПВП и подписавшие информированное согласие. У пациентов, вошедших в исследование, была заранее подобрана «фоновая» противовоспалительная терапия: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и/или глюкокортикоиды (ГК), применявшиеся внутрь в стабильной дозе в течение как минимум 4 нед до включения. Суточная доза ГК не превышала 10 мг в пересчете на преднизолон. Внутрисуставное введение ГК разрешалось не позже чем за 1 мес до включения. В исследование не включались пациенты с IV классом функциональной недостаточности [6]; больные с синдромами Стилла, Фелти, Шегрена, клинически выраженным ревматоидным васкулитом, высокой лихорадкой, обусловленной РА; больные, у которых подозревался амилоидоз; пациенты с вторичным или первичным клинически значимым остеоартрозом крупных суставов, ишемическим некрозом костей; пациенты с серьезными сопутствующими заболеваниями, требовавшими дополнительного обследования или активного лечения; с заболеваниями глаз, препятствующими назначению ГХ, с непереносимостью сульфаниламидных препаратов в прошлом, с активной язвой желудочно-кишечного тракта, с заболеваниями печени в анамнезе.

Рандомизация для применения МТ, СС и ГХ (1-я группа) или только МТ (2-я группа) проводилась в соотношении 1:1. Исходно обе группы пациентов были сопоставимы по всем основным клиническим и демографическим показателям (см. таблицу). В обеих группах преобладали пациенты с серопозитивным РА (90% в обеих группах), с высокой активностью по индексу DAS¹ (90 и 93,4%) в 1-й и 2-й группах соответственно. В обеих группах преобладали больные с III рентгенологической стадией РА (66,7 и 80% в 1-й и 2-й группах соответственно), отмечались преимущественно умеренные функциональные нарушения (индекс HAQ составлял соответственно 1,56 и 2,0 балла), около половины пациентов принимали преднизолон (56,6 и 53% соответственно).

Пациентам 1-й группы в течение первой недели назначался только ГХ (200 мг/сут), начиная со второй недели присоединялся СС (начальная доза 0,5 г/сут, затем, при условии хорошей переносимости, доза повышалась каждые 3 дня на 0,5 г до достижения дозы 2,0 г/сут), а с четвертой недели исследования добавлялся МТ (начальная доза 7,5 мг в неделю). Пациентам 2-й группы назначался МТ в начальной дозе 7,5 мг в неделю. При отсутствии ремиссии РА через 3 мес после назначения МТ его доза в обеих группах

¹DAS — индекс активности болезни, в который входят следующие 4 показателя (DAS 4): индекс Ричи (характеризует болезненность суставов при пальпации, оценивают 53 сустава), число припухших суставов (оценивают 44 сустава), СОЭ, общая оценка своего состояния пациентом по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале.

повышалась (при условии хорошей переносимости) с 7,5 до 12,5 мг в неделю, а через 6 мес — до 17,5 мг в неделю. Начиная с 7 мес лечения дозы всех препаратов оставались стабильными.

МТ отменялся на срок до 2 нед в случае повышения более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы активности трансаминаз в сыворотке; снижения количества лейкоцитов ($<3,0 \cdot 10^9/\text{л}$) и/или тромбоцитов ($<100,0 \cdot 10^9/\text{л}$) в крови. Решение о возобновлении приема МТ принималось после контрольных лабораторных исследований. Пациент исключался из исследования, если лечение МТ прерывалось более чем на 2 нед. Аналогичное правило существовало и в отношении применения СС и ГХ.

Оценка эффективности и безопасности терапии проводилась раз в 3 мес.

Основным критерием эффективности считалось 50% улучшение по критериям ACR (ACR 50)² [9], сохранявшееся с 9 мес лечения во время всех последующих контрольных обследований, при отсутствии нежелательных явлений (НЯ), требовавших отмены изучавшейся терапии. Оценивалось также 20% и 70% улучшение по критериям ACR. Наличие ремиссии РА устанавливалось в том случае, если индекс DAS составлял $<1,6$. Использовался также более «строгий» подход для определения ремиссии (критерии ACR 1981 г.) [10]. Неэффективной проводившаяся терапия считалась в том случае, если к 9-му месяцу лечения не было достигнуто 20% улучшение по критериям ACR.

Для оценки функционального статуса пациентов использовали опросник состояния здоровья HAQ [11].

Прогрессирование рентгенологических признаков деструкции суставов оценивалось по рентгенограммам кистей и дистальных отделов стоп, которые выполнялись на момент включения и через 24 мес после начала терапии. Оценку проводил один исследователь слепым методом (фамилии пациентов ему не были известны), рентгенограммы оценивали парами в хронологическом порядке (до и после лечения) по методике Sharp/van der Heijde [12]. Оценивали динамику счета эрозий, счета сужения суставных щелей и общего счета изменений.

Перед назначением терапии, а затем ежемесячно выполняли общий анализ крови, биохимический анализ крови, анализ мочи. Содержание ревматоидного фактора с помощью латекс-теста и С-реактивного белка методом радиальной иммунодиффузии в сыворотке определяли перед началом терапии и в конце наблюдения. Пациентов, получивших комбинированную терапию, 2 раза в год осматривал офтальмолог.

В ходе исследования «фоновая» терапия не наращивалась, а по возможности уменьшалась, что учитывалось при оценке результатов лечения. Допускались единичные внутрисуставные введения ГК (не более 3 раз в год, причем не ранее чем за 1 мес до очередного визита).

Статистический анализ проводился по принципу «intent-to-treat». Учитывались все пациенты, получившие

назначенные препараты хотя бы однократно, при наличии данных как минимум одного контрольного обследования через 3 мес от начала терапии. В случае преждевременного выбывания пациента из исследования использовался принцип переноса последних из имевшихся показателей эффективности вперед. Эти данные рассматривались в качестве результата терапии на всех последующих (несостоявшихся) этапах обследования. Анализ безопасности проводился у всех больных, получивших хотя бы одну дозу изучавшихся препаратов. Для статистической обработки материалов использовались непараметрические методы.

Результаты

Оценка эффективности по принципу «intent-to-treat» проведена в общей сложности у 54 из 60 пациентов (по 27 пациентов в каждой группе), включенных в исследование. В анализ эффективности не были включены 6 пациентов, выбывших до первого контрольного обследования, которое проводилось через 3 мес после начала терапии.

Средняя доза МТ к концу наблюдения в 1-й группе составила 15 мг в неделю, а во 2-й группе — 12,5 мг в неделю ($p=0,449$). Поскольку доза МТ повышалась медленно, дозы 15 и 12,5 мг в неделю были достигнуты к 7-му месяцу исследования.

К 24 мес терапии 50% улучшение по критериям ACR было отмечено у 16 (59,3%) из 27 пациентов 1-й группы и у 11 (40,7%) из 27 пациентов 2-й группы ($p=0,174$). Этот эффект сохранялся с 9-го по 24-й месяц исследования (при отсутствии нежелательных явлений, требовавших коррекции лечения) у 9 пациентов 1-й группы и у 2 пациентов 2-й группы. Таким образом, комбинированная терапия достоверно чаще, чем монотерапия МТ, обеспечивала стойкий ACR 50 ответ (соответственно 33,3 и 7,4%, $p=0,039$), являвшийся основным критерием эффективности в настоящем исследовании.

Статистически достоверных различий в частоте развития 20%, 50% и 70% улучшения по критериям ACR к 24 мес исследования между сравнивавшимися группами больных не было. 20% улучшение отмечалось у 9 (33,3%) пациентов 1-й группы и у 13 (48,1%) больных 2-й группы ($p=0,406$). 70% улучшение отмечено у 4 (14,8%) пациентов 1-й группы и у 1 (3,7%) пациента 2-й группы ($p=0,351$). Критериям клинической ремиссии по ACR соответствовали 5 (18,5%) пациентов 1-й группы и 1 (3,7%) пациент 2-й группы ($p=0,192$). Статистически значимых различий между группами в динамике активности РА, определявшейся с помощью индекса DAS, выявлено не было. Клиническая ремиссия по DAS к 24 мес исследования наблюдалась у 6 (22,2%) пациентов 1-й группы и у 2 (7,4%) пациентов 2-й группы ($p=0,259$). Низкая активность РА ($1,6 < \text{DAS} < 2,4$) отмечалась у 6 (22,2%) пациентов 1-й группы и у 3 (11,1%) пациентов 2-й группы ($p=0,604$). Умеренная активность РА ($2,4 < \text{DAS} < 3,7$) к концу исследования отмечалась у 11 (40,7%) больных 1-й группы и у 14 (51,9%) больных 2-й группы ($p=0,417$). Высокая активность РА ($\text{DAS} > 3,7$) сохранялась у 4 (14,8%) пациентов 1-й группы и у 8 (29,6%) пациентов 2-й группы ($p=0,531$). При сравнении отдельных показателей эффективности статистически значимых различий между группами выявлено не было. Имелась только положительная тенденция в отношении динамики числа припухших суставов и ин-

²50% улучшение по критериям ACR (ACR 50) определялось как уменьшение (по сравнению с исходными величинами) числа припухших и болезненных суставов по крайней мере в 2 раза, а также улучшения как минимум на 50% любых 3 из 5 следующих показателей: боль в суставах, общая оценка активности болезни больным, общая оценка активности болезни врачом, HAQ (опросник для оценки здоровья), СОЭ. 20% и 70% улучшение по критериям ACR (ACR 20 и ACR 70) определялось как улучшение перечисленных выше показателей соответственно на 20 или на 70%.

декса DAS. У пациентов 1-й группы медиана числа припухших суставов уменьшилась на 11, а у пациентов 2-й группы — на 9 ($p=0,053$). У пациентов 1-й группы медиана индекса DAS уменьшилась на 2,1, а у пациентов 2-й группы — на 1,2 ($p=0,060$).

За период исследования у пациентов обеих групп достоверно улучшился функциональный статус: медиана показателя HAQ снизилась в 1-й группе с 1,5 (0,37; 3,0) до 0,5 (0; 2,5) балла, а во 2-й группе — с 2,0 (0,37; 3,0) до 0,75 (0; 3,0) балла (в обоих случаях $p<0,001$).

5 (18,5%) пациентов 2-й группы и 2 (7,4%) пациентов 1-й группы выбыли из исследования в связи с неэффективностью лечения ($p=0,420$).

К 24 мес исследования в 1-й группе из 27 пациентов, включенных в анализ эффективности, осталось 18, выбыло 9 (4 — из-за НЯ, 2 — в связи с неэффективностью, 3 — из-за нарушений протокола). Во 2-й группе к концу исследования из 27 пациентов осталось 14, выбыло 13 (8 — из-за НЯ, 5 — в связи с неэффективностью).

Динамика фоновой терапии. До начала исследования ГК внутрь принимали по 17 пациентов в каждой группе. Средняя суточная доза ГК в пересчете на преднизолон в обеих группах до начала исследования составляла 5,0 мг. 51 пациент получал НПВП: диклофенак в дозе 150 мг/сут или нимесулид в дозе 200 мг/сут. Уменьшить фоновую терапию (НПВП и/или ГК) как минимум на 50% удалось у 22 (81,5%) пациентов 1-й группы и у 19 (70,4%) пациентов 2-й группы ($p=0,352$). Отменить ГК удалось у 6 пациентов в каждой группе. В обеих группах средняя суточная доза ГК в пересчете на преднизолон к концу исследования составила 2,5 мг. Таким образом, ни исходно, ни в ходе исследования фоновая терапия у пациентов сравниваемых групп существенно не различалась.

Оценка прогрессирования рентгенологических признаков деструкции суставов. Оценка динамики рентгенологических изменений проведена у 46 пациентов. Оценивались рентгенограммы пациентов, получавших изучаемое лечение ≥ 9 мес. В обеих группах за период исследования медиана счета эрозий возросла на 1 балл. Медиана счета сужений суставных щелей увеличилась на 8 баллов в 1-й группе и на 7 баллов во 2-й группе. Медиана общего счета увеличилась на 10 баллов у пациентов 1-й группы и на 6,5 балла у больных 2-й группы. Отсутствие прогрессирования эрозивных изменений отмечено соответственно у 37,0 и 33,3% пациентов ($p=0,759$). Таким образом, прогрессирование рентгенологических изменений суставов в исследуемых группах существенно не различалось.

Оценка переносимости лечения. Переносимость комбинированной терапии оказалась в целом не хуже, чем переносимость монотерапии МТ. НЯ наблюдались у 76,7% больных в каждой группе.

Серьезные НЯ наблюдались у 2 (6,7%) больных 1-й группы и у 5 (16,7%) — 2-й группы ($p=0,423$). В 1-й группе у 1 больного развился туберкулез легких и у 1 была впервые выявлена язва двенадцатиперстной кишки. Во 2-й группе было выявлено по одному случаю лимфомы, лекарственного гепатита, пневмонии, гнойного отита, потребовавшего госпитализации, и herpes zoster. Все пациенты с серьезными НЯ, кроме больной с впервые выявленной язвой двенадцатиперстной кишки, выбыли из исследования. Язва двенадцатиперстной кишки зарубцевалась в

течение 10 дней, что потребовало лишь кратковременного перерыва в лечении (<2 нед), допускавшегося протоколом исследования.

НЯ, которые не расценивались как серьезные, наблюдались у 21 (70,0%) больного 1-й группы и у 18 (60%) больных 2-й группы. НЯ (включая тошноту в дни приема МТ), не требовавшие отмены изучавшейся терапии и назначения дополнительного лечения, наблюдались у сходного числа больных в обеих группах — у 14 (46,7%) больных 1-й группы и у 11 (36,7%) больных 2-й группы ($p=0,436$). Спектр НЯ, не относящихся к категории серьезных, в обеих лечебных группах также был сходным. Каких-либо неожиданных НЯ не наблюдалось. Наиболее частыми были НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарные НЯ и инфекции.

НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались у 11 (36,7%) пациентов 1-й группы и у 4 (13,3%) больных 2-й группы ($p=0,072$). Во 2-й группе тошнота возникла у 4 (13,3%) больных, а в 1-й группе — у 9 (30,0%) пациентов ($p=0,209$). Гепатобилиарные НЯ отмечены у 7 (23,3%) пациентов 1-й группы и у 11 (36,7%) пациентов 2-й группы ($p=0,241$). У преобладающего большинства пациентов эти реакции исчерпывались повышением активности трансаминаз в сыворотке. Повышение уровня трансаминаз, превышавшее верхнюю границу нормы в 2 раза и более, отмечалось у 3 (11,1%) пациентов 1-й группы и у 7 (23,3%) пациентов 2-й группы ($p=0,256$). Различные инфекции наблюдались соответственно у 4 (13,3%) и 8 пациентов (26,7%) ($p=0,33$).

Гематологические НЯ выявлены у 5 (16,7%) пациентов 1-й группы и у 1 (3,3%) пациента 2-й группы ($p=0,076$). Все гематологические НЯ были обратимыми и ни в одном случае не послужили причиной отмены терапии.

Краткосрочное (≤ 2 нед) изменение режима дозирования вследствие развития НЯ потребовалось у 12 (44,4%) больных 1-й группы и у 8 (29,6%) пациентов 2-й группы ($p=0,232$).

Преждевременно выбыли из исследования вследствие НЯ 4 (13,3%) пациента 1-й группы и 7 (23,3%) больных 2-й группы ($p=0,318$).

НЯ в 1-й группе развивались в среднем на сроке 5 мес, во 2-й группе — на сроке 6 мес.

Обсуждение

В этом исследовании для оценки индивидуальной эффективности лечения использовался комплексный показатель, включавший, помимо 50% улучшения по критериям ACR, еще два параметра: устойчивость этого улучшения и хорошую долгосрочную переносимость терапии. Эти два дополнительных условия представляются нам существенными для всесторонней оценки базисной терапии РА. Мы оценивали стабильность результатов терапии начиная с 9-го месяца исследования, так как только к этому времени можно было ожидать устойчивости клинического действия применявшейся максимальной дозы МТ (17,5 мг в неделю). Благодаря использованию этого показателя нами было установлено важное преимущество тройной базисной терапии — достоверно большая устойчивость хорошего клинического эффекта (ACR 50). Этот эффект сохранялся на протяжении не менее 15 мес у 33,3% больных, получавших тройную терапию, и только у 7,4% больных, получавших монотерапию МТ ($p=0,039$). Достигнутое 50% улучшение по кри-

териям ACR (ACR 50) стойко сохранялось у всех 9 пациентов, у которых тройная базисная терапия была продолжена после завершения исследования (медиана общей длительности данного эффекта составляла 47 мес). Мы считаем это свойство комбинированной базисной терапии важным с клинической точки зрения и ценным для больных РА.

Существенное значение для достижения эффекта как тройной терапии, так и монотерапии МТ, несомненно, имеет повышение дозы последнего (до 15–17,5 мг в неделю). Определенным недостатком нашего исследования является низкая скорость повышения дозы МТ. В соответствии с современными клиническими рекомендациями необходимо проводить терапию более интенсивно на начальном этапе. Дозу МТ следует повышать на 5 мг каждые 4 нед до адекватной (15–25 мг в неделю), при условии хорошей переносимости. Таким образом, адекватная стабильная доза МТ (15–20 мг в неделю в случае применения тройной терапии) будет достигаться к 3-му месяцу лечения. Кроме того, наше исследование было начато в 2001 г., когда еще не были разработаны используемые в настоящее время критерии эффективности.

В данном исследовании переносимость тройной базисной терапии оказалась не хуже, чем переносимость монотерапии МТ. Число больных, у которых НЯ вынуждали отменять комбинированную терапию, было небольшим (4 пациента, 13,3%). Пропорция больных, у которых воз-

никали НЯ, была одинаковой в обеих лечебных группах (76,7%). Спектр НЯ, не относящихся к категории серьезных, в обеих группах пациентов также был сходным. У больных, получавших тройную терапию, не нарастала частота серьезных неблагоприятных явлений, не наблюдалось каких-либо неожиданных реакций.

Учитывая устойчивость клинического эффекта при использовании тройной базисной терапии и доступность этого лечения, полученные результаты позволяют рекомендовать совместное применение МТ, СС и ГХ у больных активным РА, не получавших в прошлом БПВП, при условии обеспечения адекватного контроля лечения.

Однако не вполне ясен вопрос о том, назначать тройную комбинацию БПВП в качестве терапии «первой линии» или только после того, как будет установлена недостаточная эффективность изолированного применения МТ.

Выводы

1. Тройная базисная терапия (МТ, СС и ГХ) эффективна у больных активным РА.
2. Существенным преимуществом изучавшейся комбинации БПВП по сравнению с монотерапией МТ является устойчивость клинического эффекта (50% улучшение по критериям ACR) на протяжении 15 мес.
3. Изучавшаяся тройная базисная терапия по переносимости сопоставима с монотерапией МТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации. Рус мед журн 2002;10(6):294–301.
2. Fries J.F. Current treatment paradigms in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:30–5.
3. Губарь Е.Е., Бочкова А.Г., Бунчук Н.В. Некоторые аспекты комбинированной базисной терапии ревматоидного артрита. Науч-практич ревматол 2006;1:49–55.
4. O'Dell J.R., Haire C.E., Erikson N. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulphasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334:1287–91.
5. O'Dell J.R., Leff R., Paulsen G. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of three medications. *Arthr Rheum* 2002;46:1164–70.
6. Möttönen T., Hannonen P., Leirisalo-Repo M. et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet* 1999;353:1568–73.
7. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1988;31:315–24.
8. Hochberg M.C., Chang R.W., Dwosh I. et al. The American College of Rheumatology revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1992;35:498–502.
9. Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1995;38:727–35.
10. Pinals R.S., Baum J., Bland J. et al. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1981;24:1308.
11. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р. Методы оценки поражения суставов, активности заболевания и функционального состояния больных ревматоидным артритом. Методическое пособие кафедры ревматологии ФППО ММА. М., 2003.
12. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 1999;26:743–5.

Поступила 27.05.10