

Conclusion: Synchronic programm intensive therapy can be considered the effective method of RA therapy enabling to achieve speedy clinical improvement, especially during severe variants of the disease progressing with systemic manifestations, resistance to basic medication, corticosteroid dependency.

Key words: Rheumatoid arthritis, systemic manifestations, metypred, methotrexate, plasmapheresis, pulse-therapy.

Поступила 1.03.2000

УДК 616. 72-002. 77- 08

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПУЛЬС-ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ И МЕТОТРЕКСАТОМ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ.

Н.Ю.Лашина, Е.А.Асеева, С.К.Соловьев

Институт ревматологии (дир. - академик РАМН В.А.Насонова) РАМН, Москва.

Резюме.

Цель работы: сравнительное изучение клинической эффективности и переносимости пульс-терапии глюкокортикостероидами и метотрексатом у больных РА, а также выявление частоты побочных реакций и осложнений.

Материалы и методы: Обследовали 31 больного серопозитивным РА (27 женщин, 4 мужчин), активность заболевания 2-3. 16 больным проводили пульс-терапию (ПТ) дексавеном в дозе 2 мг/кг веса, в течении 3 последовательных дней, 15 больным -2-й группы назначили метипред в классической дозе 1000мг № 3. После проведения ПТ на 7 и 30 день больным провели ПТ метотрексатом 100 мг и 16 мг дексаметазоном. Эффект терапии оценивали после проведения (ПТ), через месяц, полгода и год. При обследовании регистрировали выраженность артралгий, продолжительность утренней скованности, силу сжатия кисти, число воспаленных суставов, индекс Ричи, Ли, Ландсбери, наличие системных проявлений. Определяли СОЭ, содержание гемоглобина, лейкоцитов, фибриногена, серомукоида, С-реактивного белка, ЦИК, РФ.

Результаты: после проведения (ПТ) в обеих группах отмечено значительное уменьшение выраженности артралгий, утренней скованности, числа воспаленных суставов. Динамика средних величин показателей активности уменьшились в 2-3 раза. Побочные реакции, наблюдаемые после проведения процедур были минимальны и купировались без дополнительного лечения.

Ключевые слова: пульс-терапия, метипред, дексавен, метотрексат, ревматоидный артрит.

Ревматоидный артрит (РА) по-прежнему занимает одно из ведущих мест среди заболеваний которые с трудом поддаются лечению, неуклонно прогрессируют и приводят к инвалидности [1, 2]. Учитывая неблагоприятный прогноз РА, возникает вопрос, можно ли изменить его течение, т.е. вызвать длительную ремиссию и предотвратить развитие необратимой деформации суставов. Пульс-терапия (ПТ), или одномоментное введение мегадоз ГКС обеспечивает быстрое и сильное торможение воспалительных

и иммунопатологических реакций, характерное для стероидных гормонов. ПТ не вызывает в отличие от регулярной гормонотерапии стойких побочных эффектов, не формирует гормонозависимости и не подавляет функции коры надпочечников [8, 11, 14].

Неудовлетворенность базисными средствами заставляет искать путь повышения их эффективности и снижения риска побочных реакций. На начальных этапах клинического испытания метотрексата использовались малые дозы препарата еженедельно, но в последующем появились сообщения об использовании и других схем лечения. В частности, метотрексат с успехом применялся прерывистыми курсами у 100

Адрес для переписки:

Лашина Нина Юрьевна

115522, Москва, Каширское шоссе, 34а

Институт ревматологии РАМН,

тел. 114-44-80

больных РА, рефрактерных к другим видам терапии [7]. Наблюдалось выраженное улучшение процесса по клиническим и лабораторным параметрам при незначительной выраженности побочных эффектов. В другом исследовании комбинировалось внутривенное введение метотрексата в дозе 25 мг в неделю с последующим переводом больных РА на внутривенный прием в обычных дозах по 10-15 мг в неделю в течение 3-х лет [6]. Лечение было эффективно у 67 пациентов, у которых уже через 1-2 месяца удалось снизить дозу глюкокортикоидов.

Определенные надежды связывают с изменением стратегии лечения РА, в частности, перспективными считают комбинированную терапию препаратами, отличающимися по механизму действия. Такое лечение могло бы позволить снизить дозы токсических препаратов [5].

Применение высоких доз цитотоксических иммунодепрессантов позволяет добиться более раннего и выраженного клинического эффекта. Проведенные, хотя и немногочисленные, контролируемые исследования показали безусловную эффективность пульс-терапии метотрексатом [7]. В частности, метотрексат с успехом применялся прерывистыми курсами у 100 больных РА, рефрактерных к другим видам терапии [7].

Настоящая работа посвящена анализу эффективности интенсивной терапии у больных РА с торпидным течением, включающей комбинированное применение пульс-терапии глюкокортикоидными и мегадоз метотрексата.

Материал и методы

Интенсивная терапия проводилась у 31 больного с достоверным РА, по критериям АРА. Отбор больных в исследование осуществляется рандомизировано по ранее составленным кодам. Обязательными условиями включения пациентов в эту группу были высокая степень активности РА, наличие системных проявлений и ревматоидного фактора (РФ), торпидность течения и неэффективность предшествующей терапии.

Среди отобранных больных (табл. 1) было 27 женщин, 4 мужчин, в возрасте от 18 до 65 лет (в среднем $48, 20 \pm 1,92$ г.). Длительность заболевания составила от 5 мес до 26 лет (в среднем $7,10 \pm 1,32$ года).

Результаты обработаны статистически с использованием t критерия Стьюдента и критерия χ^2 .

Методы лечения и контроля. На первом этапе больных разделили на 2 группы, сопоставимые между собой по основным клиническим

показателям. 16 больным проводили пульс-терапию дексаметазоном (дексаметазоном) в дозе 2 мг/кг веса, в течение 3-х последовательных дней; 15 больным 2-й группы назначали метипред (6-метилпреднизолон) в классической для пульс-терапии дозе 1000 мг также в течение 3-х последовательных дней. После проведения ПТ на 7 день 30 больным провели пульс-терапию 100 мг

Табл.1
Клиническая характеристика больных

Всего больных	31
Мужчины	4
Женщины	27
Средний возраст, годы	$48,2 \pm 1,9$
Длит.заболевания, годы	$7,10 \pm 1,32$
Рентгенол. стадия	
I	2
II	7
III	12
IV	10

метотрексата совместно с 16 мг дексаметазона. 27 больным на 30 день повторно провели в/в введение 100 мг метотрексата и 16 мг дексаметазона. Затем в качестве базисного препарата назначали метотрексат в дозе 10-20 мг в/м, ежедневно.

Эффект терапии оценивали после проведения ПТ глюкокортикоидами, через месяц, 6 месяцев и год (схема 1).

При обследовании больных регистрировали выраженность артралгий в баллах (0- более нет, 1-слабые, 2-умеренные, 3-сильные), продолжительность утренней скованности (в минутах и баллах), окружность проксимальных межфаланговых суставов, силу сжатия кисти, число воспаленных суставов, индекс Ричи, Ландсбери, Ли, наличие внесуставных проявлений заболевания. Определяли СОЭ, содержание гемоглобина, лейкоцитов, фибриногена, серомукоида, уровень сывороточной глюкозы, С-реактивного белка, циркулирующих иммунных комплексов, ревматоидного фактора. Оценивалась динамика системных проявлений болезни.

Диагностика системных проявлений РА основывалась на тщательном изучении клинической картины, данных инструментальных и лабораторных методов исследования в соответствии с общепринятыми критериями. Так, диагноз кожного васкулита ставился при наличии характерных геморрагических высыпаний, дигитальных капилляритов, инфарктов ногтевого

ложа, сетчатого ливедо. Синдром Рейно встречался достаточно часто и рассматривался как отдельная форма васкулита, следует отметить что он носил стертый характер. Наиболее часто встречались лихорадка, лимфаденопатия, полинейропатия, дигитальный васкулит и ревматоидные узелки (табл.2).

Табл.2

Системные проявления наблюдаемые у больных РА

Клинические проявления	До лечения*	1 мес.	6 мес.	12 мес.
Лихорадка	16	5	3	4
Лимфаденопатия	15	2	1	3
Полинейропатия	20	7	6	6
Дигитальный васкулит	12	7		
Синдром Рейно	19	8	1	6
Ревматоидные узелки	6	2	3	0

* Число больных

Результаты обработаны статистически с использованием t критерия Стьюдента и критерия χ^2 .

Результаты.

После проведения ПТ глюкокортикостероидами отмечено значительное уменьшение выраженности артралгий, числа воспаленных суставов и количества внесуставных проявлений как при применении метипреда, так и дексавена. Показано, что применение ПТ оказывало отчетливое влияние на сокращение времени утренней скованности. Одновременно при межгрупповых сопоставлениях, четкого превосходства по силе

синдрома до и после проведения лечения представлена в табл 3 . Как видно из таблицы средние величины показателей активности уменьшились в 2-3 раза, а оценки боли приблизились к минимальным. В целом средняя выраженность артралгий и числа воспаленных суставов оставались достоверно ниже, чем до лечения. После

проведения ПТ мегадозами метотрексата изменения суставного синдрома можно сравнить со значениями, полученными после проведения ПТ глюкокортикоидами. Положительная динамика сохранялась на протяжении года после проведения терапии.

Системные проявления заболевания,

наблюдаемые почти у всех больных, купировались после проведения 1 этапа лечения (пульс-терапии кортикостероидами). Значительно уменьшились такие проявления системности как: лихорадка, лимфаденопатия, полинейропатия. После проведения 2 этапа (введение мегадоз метотрексата) не отмечалось наличия дигитального васкулита, а лимфаденопатия, синдром Рейно встречался только в 1 случае. На фоне проведения терапии не наблюдалось ухудшения состояния и обострения заболевания (табл.2).

Влияние методов, способных модифицировать заболевания, на течение болезни должно

Табл. 3

Динамика клинических показателей. $M \pm \sigma$

Показатель	До лечения n=23	1мес n=23	P	6мес n=15	P	12мес n=23	P
Индекс Ричи	16,25±15,68	6,26±8,21	0,002	9,37±12,65	0,011	7,16±6,99	0,002
Оценка боли (ВАШ)	17,44±15,68	7,06±8,21	0,002	5,7±1,41	0,079	7,16±12,05	0,02
Утренняя скованность (мин)	177,93±158,47	67,33±115,24	0,001	82,72±91,22	0,26	113±127,37	0,06
Индекс припухлости (0-3)	8,87±6,07	2,60±3,83	0,000	4,75±5,31	0,13	2,5±2,76	0,000

эффекта обеих методик не выявлено. Той же закономерностью характеризовалось влияние обоих препаратов на величину силы сжатия кисти. Число активных суставов у больных снижалось после 3 дней ПТ, в последующие сроки число активных суставов оставалось стойко сниженным в течении месяца (табл.3).

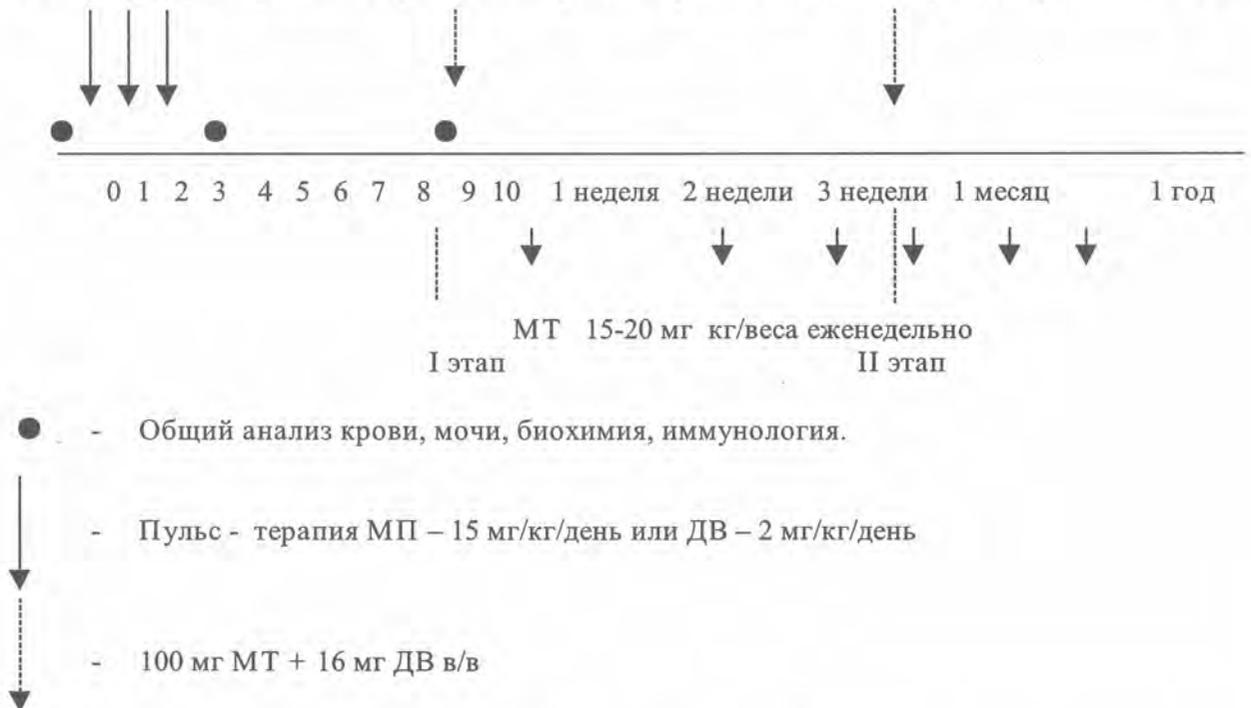
Динамика основных показателей тяжести состояния больных РА со стороны суставного

быть верифицировано лабораторными показателями активности патологического процесса (табл. 4). Показатель СОЭ является самым употребительным лабораторным индикатором активности воспалительного процесса. Улучшение клинической симптоматики сопровождалось достоверным снижением СОЭ, С-реактивного белка, циркулирующих иммунных комплексов и оставалось стойко сниженным на протяжении

года. Как и предполагалось влияние повышенных доз метотрексата на функцию печени и кроветворения не было выявлено, что подтверждает

назначении сверхвысоких доз стероидов. Возникновение его, по-видимому, связано с развитием вазомоторных реакций в постинфузион-

Схема 1. Комбинированное применения пульс – терапии ГКС и метотрексата у больных РА.



ется нормальными показателями печеночных ферментов, тромбоцитов и формулы крови. Наблюдаемое повышение печеночных ферментов у 5 больных носило транзиторный характер и не потребовало отмены препарата.

Побочные реакции и осложнения.

Побочные реакции, наблюдаемые после проведения ПТ, были минимальны и купировались без дополнительного медикаментозного лечения. Наиболее часто встречались - гиперемия

лиц.

Со стороны сердечно-сосудистой системы мы наблюдали тахикардию в 8 случаях, проходившую самостоятельно через 3-5 часов, и повышение АД на фоне предшествующей артериальной гипертензии. В остальных случаях повышение АД носило транзиторный характер и не отличалось в группах.

Воздействие ПТ на желудочно-кишечный тракт достаточно хорошо известно, и выявлен-

Табл. 4
Динамика лабораторных показателей у больных РА М±σ

Показатель	До лечения n=23	1 мес n=23	P	6мес n=15	P	12мес n=23	P
СОЭ (мм/ч)	47,96±12,17	35,52±16,06	0,00	32,54±14,11	0,009	34,66±16,43	0,000
Тромбоциты (тыс)	206,6 ±41,39	190,28±30,87	0,5	184,9±17,52	0,3	202,2±25,22	0,14
АЛТ	13,54±7,42	24,26±17,59	0,03	15,00±6,75	0,6	16,47±10,85	0,2
АСТ	18,68±8,86	28,72±13,85	0,8	20,42±6,67	0,3	28,76±34,20	0,2
ЦИК	413,87±155,35	262,32±133,51	0,000	322,14±173,82	0,03	347,35±186,30	0,2
Серомукоид	0,80±0,30	0,58±0,31	0,003	1,18±0,18	0,10	0,42±0,13	0,000

ные у больных в настоящем исследовании, в сопоставлении с описанными в литературе, относятся к сравнительно легким.

Желудочно-кишечных расстройств, требующих отмены препарата или дополнительных

лечений, не было выявлено.

назначений, нами не наблюдалось. Только в 2 случаях больные отмечали тошноту, изжогу в течение 1-2 часов после введения препарата.

После проведения инфузии метотрексата характерными побочными реакциями были горечь во рту, тошнота, проходящие через 1-3 часа после процедуры. 3 больных выбыли из исследования после проведения 1 инфузии метотрексата, в связи с появлением на 1-7 день геморрагической сыпи, цистита, стоматита, повышения печеночных ферментов, без явлений цитопении. Состояние нормализовалось, при введении небольших доз глюкокортикоидов, сосудистых препаратов, гепатопротекторов. У одной больной после месяца в/м применения 15 мг метотрексата появился ревматоидный узел на правом локтевом суставе, без явлений воспаления и исчезнувший после дальнейшего приема препарата через месяц. Повышение печеночных ферментов в 2 и более раза от нормы были зарегистрированы у 5 больных после 1 месяца лечения, показатели нормализовались через 2-4 недели после временной отмены препарата, в последующем повышение ферментов не отмечалось. В связи с невозможностью приобретения парентеральной формы препарата 6 больных перешли на пероральный прием 5-7,5 мг/нед. метотрексата.

Обсуждение:

Переходя к анализу воздействия, применявшихся в данном исследовании, методов терапии на конкретные клинические проявления системного РА следует отметить их влияние, как на суставные так и внесуставные манифестации заболевания. Основной особенностью эффекта явилась способность пульс-терапии как метипреда, так и дексавена купировать системные проявления заболевания у всех без исключения больных. Полученные данные об эффективности метода в плане воздействия на системные проявления РА находятся в соответствии с результатами, имеющимися в публикациях [4, 12]. Опубликованы клинические исследования, в которых пульс-терапия используется в составе плановой терапии РА как альтернатива систематическому приему глюкокортикоидов [10, 12, 13]. Внутривенное введение глюкокортикоидных гормонов оказывало быстрое и положительное действие на клинические проявления РА. На 2-3 день от начала лечения полностью исчезает утренняя скованность, уменьшаются боли, число воспаленных суставов и др. Проведение ПТ способствует быстрому переходу течения заболевания на менее активное.

Необходимость назначения базисных препаратов после проведения ПТ отмечена многими исследователями [3, 15]. Е. Harris и соавт. предложил использовать глюкокортикоиды в качестве так называемой "bridge" -терапии до того момента, когда начнут действовать базисные противоревматические препараты [3]. Изменение режима назначения метотрексата позволило сохранить улучшения состояния, достигнутое проведением пульс-терапии ГКС на более длительный срок.

Положительную динамику со стороны внесуставных проявлений, лабораторных показателей в отдаленные сроки можно предположить действием малых доз метотрексата. При применении небольших доз метотрексата были обнаружены все основные свойства базисного антиревматического препарата: нарастание лечебного эффекта, постепенное снижение клинико-лабораторной активности заболевания (в том числе ревматоидного фактора и системных проявлений).

Таким образом, синхронное проведение ПТ кортикостероидами и цитостатиками (в данном случае - метотрексатом) позволяет уменьшить активность заболевания, сократить время начала действия базисного препарата и снизить частоту побочных реакций .

ЛИТЕРАТУРА.

1. Балабанова Р.М., Егорова О.Н. Новые подходы к терапии РА. Тер. архив, 1996, 12, 78-82.
2. Кузьмина Н.Н., Брюэр Э., Шайков А.В. и др. Оценка терапевтической эффективности и переносимости различных доз метотрексата при ЮРА. Клиническая ревматология, 1994, 1, 3-7.
3. Микунис Р.И., Морозова Р.З., Дубовой А.Ф. Пути сокращения инвалидизации при ревматоидном артрите. Тер. архив 1987, 1, 66-69.
4. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Ковалев В.Ю., Глюкокортикоиды в ревматологии, 1988.
5. Насонов Е.Л., Иванова М.М., Панин Д.И. Глюкокортикоиды в ревматологии: опыт использования Солю-Медрола. Клин. Фармакология и терапия 1994, 1, 46.
6. Насонова В.А., Болотина А.Ю., Яковлева Г.И. Значение ранней диагностики в диспансеризации больных ревматическими заболеваниями. Тер. архив 1986, 1, 7.
7. Носков С.М. Тактика применения метотрексата при ревматоидном артрите. Клин. мед., 1994, 4, 49-51.

8. Bitter T. Methylprednisolone pulse therapy in conjunction with azathioprine in rheumatoid arthritis. Clin. Exp. Rheum., 1990, 28, 4.-Suppl., 162.
9. Boylis E.M., Williams G. A., English I. High dose intravenous methotrexate with leucovorin rescue in rheumatoid arthritis. Europ.J.Clin. Pharmacol., 1992, 21, 385-388.
10. Clarke A.G., Salaman J.R. Long-term treatment of destructive rheumatoid arthritis with methotrexate. Clin. Nephrol., 1974, 2, 6, 230-234.
11. Liebling M.R., Lieb E., Me Laughlin et al. Pulse methylprednisolone in rheumatoid arthritis. Ann. intern. Med., 1981, 94, 21-26.
12. Liebling M.R. Pulse methylprednisolone in rheumatoid arthritis: a double-blind cross-over trial. Intern. Med., 1993, 4, 8-12.
13. Radia M., Furst D.E. Comparison of three pulse methylprednisolone regimens in the treatment of rheumatoid arthritis. J. Rheum., 1988, 15, 242-246.
14. Shipley M.E., Bacon P.A., Berry H. Et al. Pulsed methylprednisolone in active early rheumatoid disease: a dose-ranging study. Brit. J. Rheum., 1988, 27, 211-214.
15. Williams G.A., Baylis E.M., Schipley M.E. Combination second-line therapy for rheumatoid arthritis. Lancet, 1982, 2, 237-240.

Summary

Aim of study: Comparative study of clinical efficacy and tolerability of pulse-therapy (PT) by glucocorticosteroids and methotrexate in RA pts and frequency of side effects and aggravations.

Material and methods: 31 pts with seropositive RA (M:F=4:27) with disease activity 2-3 were examined. 16 pts had pulse-therapy by dexaven in dosage of 2 mg/kg of weight for 3 consecutive days, 15 pts of the 2nd group had methypred in classic dose of 1000 mg No3. After PT on the 7th and 30th day pts had PT by methotrexate 100 mg and dexaven 16 mg. Therapy effect was evaluated after PT, in a month, 6 month and a year. During examination the following parameters were registered: severity of arthralgia, morning stiffness duration, grip strength, number of inflamed joints, Ritchie's, Li, Landsbery indices, extra-articular manifestations. ESR, hemoglobin content, leukocytes, fibrinogen, seromucoid, C-reactive protein, CIC, RF were determined.

Results: After PT in both groups arthralgia, morning stiffness, number of inflamed joints considerably subsided. Dynamics of medial indices of activity decreased by 2-3 times. Side effects after the procedures were minimal and were stopped without additional treatment.

Key words: pulse-therapy, methypred, dexaven, methotrexate, rheumatoid arthritis.