

ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ВАРИАНТЫ ИНТЕНСИФИКАЦИИ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

*Е.А. Васильева, А.Л. Маслянский, Е.П. Иливанова,
А.Л. Григорьева, В.М. Тришин, В.И. Мазуров
Ленинградская областная клиническая больница
Областной ревматологический центр, Санкт-Петербург
Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования*

Резюме

Цель. Оценить влияние различных режимов интенсификации терапии на клинико-лабораторные параметры активности и качество жизни больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. 1^{ая} (основная) группа (40 чел.) больных РА получала пульс-терапию метотрексатом (МТ) и дексаметазоном (ДМ), а 2^{ая} (20 чел.) - пульс-терапию метилпреднизолоном (МП) и циклофосфаном (ЦФ), с последующим приемом всеми пациентами противовоспалительных базисных препаратов. Комплексная оценка состояния проводилась исходно, через 1 и 6 мес от момента завершения цикла интенсификации терапии.

Результаты. Проведение пульс-терапии в 1^{ой} группе при оценке через 1 мес привело к достоверно более выраженному уменьшению количества болезненных и припухших суставов в сравнении со 2^{ой} группой пациентов. При оценке через 6 мес у пациентов 1^{ой} группы сохранялось достоверное снижение активности заболевания по всем оцениваемым параметрам в отличие от больных, получивших пульс-терапию ЦФ и МТ.

Заключение. Таким образом, в группе больных, получивших пульс-терапию МТ и ДМ, выявлено значимое и более продолжительное подавление клинико-лабораторной активности РА и выраженное повышение качества жизни по сравнению с пациентами, которым была проведена пульс-терапия МП и ЦФ. Обе схемы интенсивного лечения не приводили к развитию тяжелых побочных эффектов.

Ключевые слова: *ревматоидный артрит, циклофосфан, метотрексат, метилпреднизолон, дексаметазон, интенсификация терапии*

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое аутоиммунное системное заболевание, при котором воспалительный процесс преимущественно поражает периферические суставы с развитием в них эрозивно-деструктивных изменений [1]. Он является наиболее часто встречающейся воспалительной патологией суставов, поражающей до 1% населения земного шара [7].

Основным методом лечения РА является использование длительно действующих базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Полагают, что в основе патогенетического влияния БПВП на

течение РА лежит их иммуносупрессивный эффект, позволяющий отсрочить или даже приостановить деструкцию суставов, купировать внесуставные проявления и тем самым улучшить прогноз.

Вместе с тем результаты применения современных БПВП пока не могут быть признаны удовлетворительными. Даже в случае их клинической эффективности, новые эрозии формируются у 30% больных РА в 1 год и у 70% за 2 года. В результате более половины больных РА после 5 лет от начала заболевания инвалидизируются, несмотря на проводимую терапию [8, 9].

Современные БПВП характеризуются ограниченной переносимостью. После 5 лет терапии не более 60% больных в состоянии продолжить прием метотрексата (МТ) — препарата с оптимальным

соотношением эффективность/переносимость. К существенным недостаткам традиционных схем лечения БПВП также относят медленное наступление терапевтического эффекта – в среднем не ранее чем через 2-4 месяца от момента старта терапии [3].

В связи с вышесказанным в настоящее время предпринимаются попытки усовершенствования классических схем применения БПВП. К числу приоритетных направлений относят внедрение новых, более эффективных средств, среди которых наиболее перспективными оказались биологические агенты: ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО)- инфликсимаб (ремикейд) и этанерцепт (энбрел), а также антагонист интерлейкина 1 (IL-1) анакинра (кинрет). Однако даже на фоне использования этих препаратов значительного улучшения, оцениваемого в соответствии с критериями Американской коллегии по ревматологии (ACR) как ACR₅₀ и ACR₇₀, удается достигнуть не более чем у половины пациентов [10]. В связи с этим наиболее перспективными считают программы комбинированного применения БПВП, основанные на сочетанном использовании биологических агентов и МТ. К сожалению, высокая стоимость такой терапии (до 10000 - 12000 \$ в год на пациента) не позволяет рассчитывать на широкое использование подобных схем лечения РА в ближайшие годы.

Другим вариантом повышения эффективности лечения РА является так называемая интенсификация иммуносупрессивной терапии [1]. Интенсификация представляет собой короткие курсы высокодозной сочетанной иммуносупрессивной терапии (сочетание глюкокортикоидов-ГК- и цитостатических иммунодепрессантов), что позволяет в короткие сроки существенно снизить активность иммуновоспалительного процесса, а впоследствии поддержать достигнутый эффект на фоне традиционной терапии БПВП. В настоящее время разработано несколько схем интенсификации терапии, однако вопросы их переносимости и влияния на клинический статус больных РА остаются недостаточно изученными [2, 4]. В связи с этим целью нашей работы явилась оценка влияния различных режимов интенсификации лечения на клинико-лабораторные параметры активности и качество жизни больных РА.

Материал и методы

Обследовано 60 больных РА, которые получили в 2002-2003гг. лечение с применением пульс-терапии. Клиническая характеристика обследованных групп пациентов представлена в табл. 1. Внесуставные проявления РА зафиксированы у 47 (78%) больных. Наиболее часто выявлялись снижение веса (55%), лихорадка (43%), лимфаденопатия (45%), ревматоидные узелки (49%), анемический синдром (40%), амиотрофия в 23 % случаев, полинейропатия- у 6 % больных РА.

Больным основной группы (40 чел.) была проведена интенсификация лечения в варианте сочетанной пульс-терапии МТ и дексаметазоном (ДМ). Схема лечения: 3-х кратная в/в инфузия МТ в дозе 30 мг/м² в сочетании с ДМ (2 мг/кг) с интервалом 4-5 дней на фоне приема фолиевой кислоты (1 мг/сут per os), за исключением дней введения МТ.

Пациентам группы сравнения (20 чел.) была проведена стандартная пульс-терапия метилпреднизолоном (МП) (1г в/в капельно №3) и циклофосфаном (ЦФ) (1г в/в капельно однократно). После проведения режима интенсификации все больные продолжили прием БПВП, которые они получали и до начала исследования (2-мя и более препаратами), но без достаточного эффекта на активность РА (табл.2, 2^а). 13 чел. в обеих группах принимали ГК (преднизолон 5-10 мг) перорально. Кроме того, все пациенты на момент начала пульс-терапии получали НПВП в стабильных дозах.

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ И ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ

Режим терапии	МТ+ДМ (n=40)	ЦФ+МП (n=20)
Муж.	2	1
Жен.	38	19
Возраст, годы	50 ± 11	51 ± 15
Длительность заболевания, годы	7 ± 6,4	7,4 ± 7,05
Серопозитивные	34	19
С преимущественным поражением суставов	10	3
С системными проявлениями	30	17
Активность, степени:		
1-ая	0	0
2-ая	9	4
3-ая	31	16
Рентгенологическая стадия: I-ая	1	1
II-ая	20	10
III-ая	12	8
IV-ая	7	2

Таблица 2

ПРЕДШЕСТВУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РА В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ

Терапия	МТ+ДМ n (%)	ЦФ+МП n (%)
Базисная терапия последовательно 2-мя и более препаратами (соли золота, сульфасалазин, цитостатики, метотрексат)	40 (100)	20 (100)
Отмена из-за неэффективности	38 (95)	17 (85)
Отмена из-за развития побочных реакций	2 (5)	3 (15)

Показаниями для интенсификации терапии мы считали сохранение высокой активности РА, несмотря на проведение терапии БПВП в течение

Таблица 2^a

ТЕРАПИЯ НА МОМЕНТ НАЗНАЧЕНИЯ ПУЛЬС-ТЕРАПИИ В СРАВНИВАЕМЫХ ГРУППАХ БОЛЬНЫХ РА

Терапия	MT+DM n (%)	ЦФ+МП n (%)
Метотрексат (10 – 17,5 мг/нед)	27 (67)	12 (60)
Азатиоприн	3 (8)	1 (5)
Хлорбутин	0 (0)	2 (10)
Циклофосфан	1 (2)	0 (0)
Сульфасалазин	2 (5)	1 (5)
Соли золота	3 (8)	2 (10)
Комбинированная базисная терапия	4 (10)	2 (10)
Глюкокортикоиды перорально (5 – 10 мг/д)	6 (15)	7 (35)

не менее 6 мес. с использованием последовательно не менее двух препаратов. Высокая активность РА оценивалась нами при наличии как минимум двух критериев: СОЭ > 30 мм/час или СРБ > 20 мг/л, число припухших суставов > 5.

Противопоказаниями для проведения интенсификации лечения больных РА служили значимая дыхательная, сердечная, печеночная, почечная недостаточность, несанированные очаги хронической инфекции, острые инфекционные заболевания, хронический гепатит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, цитопении и беременность.

Всем пациентам определялись СОЭ, СРБ, РФ, ЦИК, подсчитывалось количество болезненных и припухших суставов, индексы функциональной недостаточности (Lee и HAQ), проводилась оценка интенсивности болевого синдрома, тяжести состояния по мнению больного и врача с помощью визу-

Таблица 3

ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ РА, ПОЛУЧАВШИХ ПУЛЬС-ТЕРАПИЮ MT И DM (M±SD), N=40

	До пульс-терапии	Через 1 мес после пульс-терапии	Через 6 мес после пульс-терапии	p
	1	2	3	
Утренняя скованность, час.	4,1±2,9	1,0±1,9	2,5±2,9	1-2 <0,001 1-3 <0,01
Количество болезненных суставов	22,2±9,8	6,2±8,1	10,1±11,0	1-2 <0,001 1-3 <0,01
Количество припухших суставов	10,2±6,5	2,5±4,1	5,5±6,5	1-2 <0,001 1-3 <0,01
HAQ, баллы	1,5±0,7	0,8±0,7	1,0±0,7	1-2 <0,001 1-3 <0,01
ВАШ боли, см	7,6±1,7	3,7±2,1	4,7±2,4	1-2 <0,001 1-3 <0,001
ВАШ тяжести состояния, см	7,0±1,3	3,5±1,9	4,5±2,1	1-2 <0,001 1-3 <0,001
СОЭ, мм/час	48,7±14,1	23,8±11,7	32,7±17,5	1-2 <0,001 1-3 <0,001

Таблица 4

ДИНАМИКА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ РА, ПОЛУЧАВШИХ ПУЛЬС-ТЕРАПИЮ ЦФ И МП (M±SD), N=20

	До пульс-терапии	Через 1 месяц после пульс-терапии	Через 6 месяцев после пульс-терапии	p
	1	2	3	
Утренняя скованность, час.	4,2±4,0	0,7±0,7	2,4±3,3	1-2 <0,001 1-3 <0,01
Количество болезненных суставов	22,8±9,7	15,3±9,9	20,3±11,4	1-2 <0,001 1-3 <0,01
Количество припухших суставов	14,8±5,5	6,3±4,5	11,8±6,0	1-2 <0,001 1-3 >0,05
HAQ, баллы	18,5±5,4		14,7±9,3	1-3 <0,05
ВАШ боли, см	7,2±1,9	3,8±2,2	6,4±2,9	1-2 <0,001 1-3 >0,05
ВАШ тяжести состояния, см	7,3±1,4	3,6±1,3	6,0±2,1	1-2 <0,001 1-3 >0,05
СОЭ, мм/час	49,7±11,9	26,1±11,3	38,5±15,3	1-2 <0,001 1-3 >0,05

альной аналоговой шкалы (ВАШ). Качество жизни пациентов оценивали с помощью опросника MOS 36-Item Short-Form Health Survey – MOS SF-36. Больные проходили обследование исходно и через 1 и 6 мес от момента завершения цикла интенсификации терапии. В качестве интегрального показателя, характеризующего динамику состояния больных, рассчитывались индексы улучшения ACR₂₀, ACR₅₀ и ACR₇₀. Для оценки достоверности различий средних значений между группами использовался U критерий Манна-Уитни, динамика изучаемых показателей внутри группы определялось с помощью T критерия парных сравнений Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты исследования в группах больных РА, получивших пульс-терапию с использованием МТ и ДМ, либо ЦФ и МП, соответственно представлены в табл. 3 и 4, из которых следует, что сразу после завершения пульс-терапии снижение клинико-лабораторной активности было получено в обеих группах пациентов.

При анализе результатов обращало на себя внимание два обстоятельства. Во-первых, через 1 мес после проведения пульс-терапии МТ и ДМ у больных основной группы отмечалась более значимая положительная динамика признаков клинической активности РА (количество болезненных и припухших суставов) по сравнению с группой сравнения.

Во вторых, снижение активности РА оказывалось также более стойким у пациентов основной группы. Так, через 6 мес у этих пациентов сохранялась достоверно сниженная активность заболевания по всем оцениваемым параметрам (утренняя скованность, количество болезненных и припухших суставов, ВАШ оценки боли и тяжести состояния, СОЭ, HAQ) (табл. 4). Напротив, у пациентов, получивших пульс-терапию ЦФ и МП, через 6 мес величины СОЭ, оценки боли пациентом и общей тяжести состояния по ВАШ, количество припухших суставов, существенно не отличались от исходных показателей (табл. 4).

На фоне пульс-терапии как в основной, так и в группе сравнения наблюдалась положительная динамика системных проявлений РА. Непосредственно после курсов интенсивного лечения и через 1 мес полностью купировались лихорадка и лимфаденопатия, прекратилось снижения массы тела пациентов. У 11 больных основной группы зафиксировано повышение уровня гемоглобина, у 12- уменьшение размеров ревматоидных узелков. Рецидив системных проявлений (лихорадки, лимфаденопатии, снижения массы тела) отмечался при обследовании через 6 мес у 3 пациентов основной группы и у 6 больных в группе сравнения. Динамики проявлений полинейропатии выявлено не было.

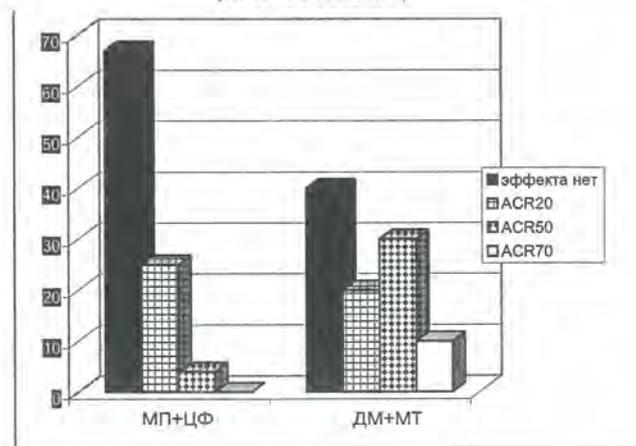
Через 6 мес после проведения пульс-терапии МТ и ДМ в 1/3 случаев результаты лечения могли быть расценены как хорошие и очень хорошие (по ACR₅₀ и ACR₇₀ соответственно), тем не менее у 40% больных не удалось получить клинический эффект (рис.). Следует отметить, что у более чем 60 % пациентов, получавших ЦФ и МП, эффективность терапии оказалась недостаточной, и лишь у 25 % из них могла быть оценена как удовлетворительная (по ACR₂₀).

Уменьшение тяжести суставного синдрома закономерно отражалось на КЖ больных РА. Через 6 мес у больных основной группы сохранялась достоверная динамика улучшения показателей КЖ по шкалам физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, болевой синдром, жизнеспособность, социальное и ролевое эмоциональное функционирование, а также психическое здоровье. В группе сравнения достоверного улучшения показателей КЖ выявить не удалось.

Можно полагать, что в основе выявленных различий клинических эффектов между группами больных РА, получавших пульс-терапию ЦФ и МП либо МТ и ДМ, лежат фармакологические свойства именно МТ. Так, при использовании препарата в низких дозах (до 10 мг/нед.) он оказывает преимущественно противовоспалительный эффект, обусловленный влиянием на метаболизм аденозина [6]. Высокие терапевтические дозы МТ, традиционно применяемые в онкологической практике, обладают также и антипролиферативным действием и, следовательно, вызывают значимый иммуносупрессивный эффект. С последним можно связать отчетливое подавление активности иммунорегуляторного процесса. Таким образом, МТ обладает как противовоспалительным, так и иммуносупрессивными эффектами, что определяет его широкое использование в комплексном лечении РА. ЦФ относится к группе классических цитостатических препаратов с алкилирующим механизмом дей-

Рисунок

ПОКАЗАТЕЛИ УЛУЧШЕНИЯ ТЕЧЕНИЯ РА ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ (КРИТЕРИИ ACR)



твия, обусловленным наличием в его структуре бис-(хлорэтил)аминной группы. Он обладает значимым иммуносупрессивным эффектом, но его противовоспалительная активность выражена слабо [5].

Оба режима интенсификации терапии достаточно легко переносились пациентами. На фоне пульс-терапии МТ и ДМ мы отмечали повышение аминотрансфераз у 1 пациента более чем в 3 раза, в связи с чем введение МТ было прекращено. В ходе дальнейшего наблюдения за больным в течение 1 мес уровни аминотрансфераз нормализовались. У другой пациентки наблюдались минимальные явления стоматита, которые удалось полностью купировать, не прерывая введение МТ, а лишь заменив прием фолиевой кислоты на лейковорин.

Среди пациентов, получавших пульс-терапию МП и ЦФ, наблюдались такие побочные эффекты, как тошнота (у 3-х больных), требовавшая введения антиэметиков, повышение трансаминаз (АСТ, АЛТ) в 3 раза выше нормы (у 2-х больных), с последующим снижением в течение 1 мес после завершения пульс-терапии, и у 1 пациента отмечались явления цистита.

Наряду с этим более чем в половине случаев у пациентов основной (70%) и группы сравнения (75%) в течение 1-2-х суток после инфузии препаратов отмечались бессонница, нервозность, сер-

дцебиение, транзиторное повышение АД, что мы связывали с в/в введением высоких доз ГК.

При оценке степени тяжести выявленных у обследованных пациентов побочных эффектов, согласно рекомендациям ВОЗ, все они были отнесены к легкой (1) степени.

Итак, показанием для проведения пульс-терапии МТ и ДМ является высокая степень активности РА, сохраняющаяся при последовательном проведении лечения не менее чем 2-мя базисными препаратами в течение не менее 6 месяцев.

С осторожностью следует проводить интенсификацию лечения РА МТ пациентам с высоким риском развития нарушений гемопоэза, а также поражения печени и почек.

Выводы

1) Проведение пульс-терапии МТ и ДМ у больных РА, резистентных к стандартной терапии БПВП, обеспечивает более значимое и продолжительное подавление клинико-лабораторной активности РА по сравнению с эффектом пульс-терапии ЦФ и МП, а также способствует повышению КЖ пациентов.

2) Частота и степень тяжести побочных эффектов в основной группе больных РА и группе сравнения значимо не различались.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мазуров В.И. (ред.) Клиническая ревматология. СПб., "Фолиант", 2005.
2. Насонов Е.Л. Метотрексат: Перспективы применения в ревматологии. М., "Филоматис", 2005.
3. Насонова В.А., Насонов Е.Л. (ред.) Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. М., "Литерра", 2003.
4. Соловьев С.К., Иванова М.М., Насонов Е.Л. Интенсивная терапия ревматических заболеваний. М., "МИК", 2001.
5. Allison A.C. Immunosuppressive drugs: the first 50 years and a glance forward. Immunopharmacol., 2000, 47, (2-3), 63 - 83.
6. Chan E.S, Cronstein B.N. Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases. Arthr. Res., 2002, 4, (4), 266 - 273.
7. Hochberg M.C. Changes in the incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in England and Wales, 1970-1982. Sem. Arthr. Rheum., 1990, 19, (5), 294 - 302.
8. Lorenz H.M., Herrmann M., Kalden J.R. The pathogenesis of autoimmune diseases. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 2001, 235, suppl., 16 - 26.
9. Pincus T., Marcum S.B., Callahan L.F. Longterm drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices: II. Second line drugs and prednisone. J. Rheumatol., 1992, 19, (12), 1885 - 1894.
10. Rau R. Have traditional DMARDs had their day? Effectiveness of parenteral gold compared to biologic agents. Clin. Rheumatol., 2005, 24, (3), 189 - 202.

Поступила 25.12.06

Abstract

E.A. Vasiljeva, A.L. Maslyansky, E.P. Ilivanova, A.L. Grigorjeva, V.M. Trishin, V.I. Masurov

Variants of intensification of immunosuppressive therapy of rheumatoid arthritis

Objective. To assess influence of different treatment intensification regimens on clinico-laboratory parameters of activity and quality of life of pts with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. 40 RA pts of group 1 received pulse-therapy with methotrexate (MT) and dexamethasone (DM), 20 pts of group 2 received pulse-therapy with methylprednisolone (MP) and cyclophosphane (CP). After that all pts continued treatment with disease modifying antirheumatic drugs. Pts were examined at baseline, 1 and 6 months after completion of therapy intensification cycle.

Results. At 1 month tender and swollen joint counts decrease in group 1 was more prominent than in group 2. After 6 months significant decrease of all disease activity measures was maintained in group 1 but not in pts received CP and MP.

Conclusion. Pulse therapy with MT and DM provided more prolonged decrease of RA clinico-laboratory activity than treatment with MP and CP. Group 1 pts also showed significant increase of quality of life. None method of intensive treatment caused severe adverse events.

Key words: rheumatoid arthritis, methylprednisolone, dexamethasone, cyclophosphane, methotrexate, therapy intensification