

Е.И. Алексеева, С.И. Валиева, Д.В. Апаева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Эффективность различных режимов иммуносупрессивной терапии циклоспорином и метотрексатом у больных системным вариантом ювенильного ревматоидного артрита

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ДАННЫЕ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ТЕРАПИИ ЦИКЛОСПОРИНОМ И МЕТОТРЕКСАТОМ У БОЛЬНЫХ ТЯЖЁЛЫМ СИСТЕМНЫМ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (ЮРА). ПОКАЗАНО, ЧТО КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ЦИКЛОСПОРИНОМ В ДОЗЕ $4,4 \pm 0,58$ МГ/КГ МАССЫ ТЕЛА В СУТ И МЕТОТРЕКСАТОМ В ДОЗЕ $8,1 \pm 1,07$ МГ/М² В НЕД ЭФФЕКТИВНЕЕ МОНОТЕРАПИИ КАЖДЫМ ИЗ ПРЕПАРАТОВ В ТЕХ ЖЕ ДОЗИРОВКАХ. КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОДЕПРЕССАНТОВ ИНДУЦИРУЕТ РАЗВИТИЕ РЕМИССИИ СУСТАВНОГО СИНДРОМА И СИСТЕМНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ОБЕСПЕЧИВАЕТ НОРМАЛИЗАЦИЮ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ БОЛЕЗНИ БОЛЕЕ ЧЕМ У ПОЛОВИНЫ БОЛЬНЫХ С ДЛИТЕЛЬНО ТЕКУЩИМ СИСТЕМНЫМ ВАРИАНТОМ ЮРА В СРЕДНЕМ ЧЕРЕЗ ГОД ПОСЛЕ НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ. КОМБИНАЦИЯ ЦИКЛОСПОРИНА С МЕТОТРЕКСАТОМ УСИЛИВАЕТ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ КАЖДОГО ИЗ ПРЕПАРАТОВ БЕЗ УСУГУБЛЕНИЯ ИХ ТОКСИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ. ВЫСОКИЙ ЭФФЕКТ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ЦИКЛОСПОРИНОМ С МЕТОТРЕКСАТОМ ПОЗВОЛЯЕТ СНИЗИТЬ ДОЗУ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЁМА, А ТАКЖЕ НЕ НАЗНАЧАТЬ ПРЕДНИЗОЛОН САМЫМ ТЯЖЁЛЫМ БОЛЬНЫМ СИСТЕМНЫМ ВАРИАНТОМ ЮРА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, ЛЕЧЕНИЕ, ЦИКЛОСПОРИН, МЕТОТРЕКСАТ, КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ, ДЕТИ.

29

Контактная информация:

Алексеева Екатерина Иосифовна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая ревматологическим отделением
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-14-94
Статья поступила 29.11.2006 г.,
принята к печати 10.03.2007 г.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — артрит неустановленной причины, продолжительностью более 6 нед, развивающийся у детей в возрасте до 16 лет при исключении другой патологии суставов. Это одно из наиболее частых ревматических заболеваний у детей. Заболеваемость ЮРА составляет 2–16 случаев на 100 000 детского населения в возрасте до 16 лет.

ЮРА является результатом нарушения механизма распознавания системой иммунобиологического надзора собственных и чужеродных антигенных структур. Аутоиммунные реакции приводят к поддержанию хронического синовита, прогрессированию процесса деструкции хрящевой и костной ткани суставов и развитию экстраартикулярных проявлений. Наиболее тяжёлым неблагоприятным течением отличаются системный вариант ЮРА [1, 2].

E.I. Alekseyeva, S.I. Valiyeva, D.V. Apayeva

Scientific center of children health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

Efficacy of different immunosuppressive protocols with cyclosporine and methotrexate for patients with systemic variant of juvenile rheumatoid arthritis

THE ARTICLE PROVIDES INFORMATION ON EFFICIENCY OF DIFFERENT PROTOCOLS OF THERAPY WITH CYCLOSPORINE AND METHOTREXATE FOR PATIENTS SUFFERING FROM SEVERE SYSTEMIC JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS (JRA). IT SHOWS THAT A THERAPY COMBINING CYCLOSPORINE WITH DOSAGE OF $4,4 \pm 0,58$ MG/KG OF BODY PER DAY AND METHOTREXATE WITH DOSAGE OF $8,1 \pm 1,07$ MG/M² A WEEK IS MORE EFFICIENT THAN MONOTHERAPY WITH EACH OF THE SAME MEDICATIONS OF SAME DOSAGE. COMBINED USE OF IMMUNOSUPPRESSANTS INDUCES REMISSION OF ARTICULAR SYNDROME AND CONSTITUTIONAL MANIFESTATIONS, AS WELL AS PROVIDES NORMALIZATION OF LABORATORY DISEASE ACTIVITY INDICATIONS IN MORE THAN 50% OF CASES OF LONG-LASTING SYSTEMIC VARIANT OF JRA ON THE AVERAGE A YEAR AFTER THE INITIATION OF TREATMENT. COMBINING CYCLOSPORINE WITH METHOTREXATE IMPROVES THE CURATIVE ACTION OF EACH OF THE MEDICATIONS WITHOUT AGGRAVATION OF THEIR TOXIC INFLUENCE. HIGH EFFICIENCY OF COMBINING CYCLOSPORINE WITH METHOTREXATE MAKES ENABLES LOWERING THE DOSAGE OF GLUCOCORTICOIDS TO BE TAKEN ORALLY, AS WELL AS NOT PRESCRIBING PREDNISOLONE TO THE SEVERE CASES OF SYSTEMIC VARIANT OF JRA.

KEY WORDS: JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS, TREATMENT, CYCLOSPORINE, METHOTREXATE, COMBINED THERAPY, CHILDREN.

Основным направлением терапии ЮРА является подавление иммуноагрессивного и воспалительного механизмов развития болезни. По мнению большинства исследователей, в настоящее время целями терапии являются не только уменьшение боли и улучшение функции суставов, но и достижение полной клинико-лабораторной ремиссии, восстановление функциональной способности суставов, предотвращение деструкции хрящевой и костной ткани, купирование системных проявлений, модификация течения болезни, восстановление темпов роста и развития и повышение качества жизни больного ребёнка [3–6]. Для достижения этих целей используется широкий спектр противоревматических препаратов.

Одним из наиболее широко используемых в детской ревматологии лекарственных средств является метотрексат. В стандартных дозах (10–12 мг/м² в нед) препарат обладает противовоспалительным и умеренным иммуносупрессивным эффектом. Многие авторы признают его высокую эффективность у больных суставными вариантами ЮРА и ревматоидным артритом взрослых, однако указывают на его недостаточную способность контролировать активность болезни при системных вариантах [1, 7–10]. Что касается способности метотрексата тормозить развитие костно-хрящевой деструкции в суставах, она проявляется, в основном, лишь при условии снижения лабораторных показателей активности заболевания на фоне терапии [1, 7, 11, 12]. Одним из главных достоинств метотрексата является возможность его приёма в течение длительного времени без развития тяжёлых побочных эффектов [13, 14].

Другим препаратом для лечения ЮРА, способным оказывать болезнь-модифицирующее действие, является циклоспорин, относящийся к селективным иммунодепрессантам. Особенности его механизмов действия (ингибирующее влияние на синтез интерлейкина (ИЛ) 2 и провоспалительных цитокинов) делают его особенно эффективным при системных вариантах ЮРА. Высокий эффект циклоспорина при системном ЮРА подтверждён в наших исследованиях, а также в работах других авторов [15, 16]. Результаты многочисленных проведённых исследований также подтверждают способность циклоспорина тормозить процессы костно-хрящевой деструкции [15–21]. Более того, была показана способность циклоспорина стимулировать процессы репарации, обеспечивать восстановление хрящевой и костной ткани суставов [1, 7, 15].

Несмотря на успехи последних лет, лечение тяжёлых системных вариантов ЮРА остается сложной задачей. Весьма часто монотерапия одним из болезнь-модифицирующих препаратов не обеспечивает полного контроля над суставным

синдромом, системными проявлениями и лабораторными показателями активности болезни, что служит поводом к поиску новых эффективных схем терапии [1, 7, 9, 10]. Одним из возможных терапевтических подходов является применение комбинаций различных болезнь-модифицирующих средств. Показано, что сочетание двух или более иммуноподавляющих препаратов обладает большей эффективностью, по сравнению с монотерапией каждым из них, и при этом практически не отмечено нарастание частоты развития побочных эффектов лечения [22, 23]. Многие исследования доказывают весьма высокую эффективность комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом при РА взрослых и ЮРА, рефрактерном к монотерапии каждым из этих препаратов, как в отношении клинических и лабораторных показателей активности, так и в отношении способности тормозить костно-хрящевую деструкцию [24–31].

Всё вышеизложенное стало основанием для проведения данного исследования, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности комбинированной иммуносупрессивной терапии циклоспорином и метотрексатом, в сравнении с монотерапией каждым из этих препаратов, у больных тяжёлым системным вариантом ЮРА.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 96 детей (29 мальчиков и 67 девочек) в возрасте от 2 до 17 лет (средний возраст $11,2 \pm 0,8$ года), страдающих системным вариантом ЮРА. Больные были разделены на три группы в зависимости от режима иммуносупрессивной терапии. В основную группу было включено 45 детей, которые получали комбинированную терапию циклоспорином с метотрексатом. Первую группу сравнения составили 26 детей, лечившихся циклоспорином. Вторую группу сравнения — 25 больных, лечившихся метотрексатом. По демографическим показателям группы были сопоставимы между собой (табл. 1). Диагноз ювенильного ревматоидного артрита устанавливался на основании классификационных критериев ЮРА Американской коллегии ревматологов [32].

Оценка активности болезни и эффективности терапии проводилась на основании определения числа суставов с экссудацией, болезненных и активных суставов (с экссудацией, болью и/или скованностью), суставов с нарушением функции, болевого индекса Ричи, числа системных проявлений на одного больного и индекса DAS4 (Disease Activity Score), вычисляемого по формуле: $DAS4 = 0,54 \times \sqrt{\text{индекс Ричи}} + 0,065 \times (\text{кол-во припухших суставов}) + 0,33 \times \ln(CO_3) + 0,007 \times (\text{общая оценка состояния здоровья по мнению пациента по 100-мм визуально-аналоговой шкале})$, где $\sqrt{}$ — корень квадратный [32]. Функциональная активность паци-

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика больных, включённых в исследование

Показатель	Основная группа	I группа сравнения	II группа сравнения
Число больных	45	26	25
Пол: мальчики/девочки	15/30	8/18	6/19
Средний возраст, годы (M ± m)	$11,6 \pm 1,1$	$9,1 \pm 0,56$	$10,7 \pm 0,73$
Средний возраст начала заболевания, годы (M ± m)	$3,8 \pm 0,71$	$3,1 \pm 0,60$	$3,4 \pm 0,74$
Длительность заболевания, годы (M ± m)	$6,1 \pm 0,80$	$6,0 \pm 0,90$	$7,3 \pm 0,77$
Режим терапии	Комбинация циклоспорина <i>per os</i> в дозе $4,4 \pm 0,58$ мг/кг массы тела в сут и метотрексата <i>per os</i> в дозе $8,1 \pm 1,07$ мг/м ² в нед	Циклоспорин <i>per os</i> в дозе $4,3 \pm 0,6$ мг/кг массы тела в сут	Метотрексат <i>per os</i> в дозе $7,3 \pm 0,2$ мг/м ² в нед

ентов оценивалась в соответствии с критериями Штейн-брокера: функциональный класс (ФК) I — полная сохранность выполнения ежедневной нагрузки без ограничения, ФК II — адекватная сохранность выполнения нормальной ежедневной нагрузки, несмотря на определённые трудности, ФК III — ограниченная возможность выполнения нормальной ежедневной нагрузки, ФК IV — полная потеря возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки [33]. До начала исследования все больные лечились нестероидными противовоспалительными препаратами, пульс-терапией метилпреднизолоном, локальной терапией глюкокортикоидами; 18 (40%) больных основной группы, 16 (62%) пациентов I группы сравнения и 15 (60%) больных II группы сравнения получали преднизолон *per os* (средняя доза — $8,3 \pm 1,31$ мг/сут в основной группе, $8,67 \pm 1,19$ мг/сут — в I группе сравнения, $7,86 \pm 1,39$ мг/сут — во второй группе сравнения), 6 (36%) больных основной группы и 5 (19%) пациентов I группы сравнения до начала исследования лечились метотрексатом, 24 (53%) пациента основной группы — циклоsporин (табл. 2). Несмотря на активную противоревматическую терапию, у всех больных перед началом исследования сохранялся полиартикулярный суставной синдром и выраженные системные проявления болезни, включавшие фебрильную лихорадку, сыпь, кардит, пневмонит, полисерозит, гепатоспленомегалию (табл. 3). У всех больных выявлялись функциональные нарушения суставов. У 71% больных основной группы функциональная способность суставов была ограничена, но не сопровождалась ограничением способности к самообслуживанию (ФК II), у 25% была снижена способность к самообслужива-

нию (ФК III). У 20% пациентов I группы сравнения функциональная способность суставов соответствовала ФК II, у 50% — ФК III, 30% — не обслуживали себя (ФК IV). Во II группе сравнения у 20% больных функциональная способность суставов соответствовала ФК II, у 68% — ФК III, у 8% — ФК IV. Активность болезни соответствовала III степени у 80% больных основной группы, у 100% пациентов I группы сравнения и у 70% больных II группы сравнения, у остальных пациентов отмечалась II степень активности болезни.

Больные основной группы получали комбинированную терапию циклоsporин (Сандиммун Неорал, Новартис Фарма, Швейцария) в дозе $4,4 \pm 0,58$ мг/кг массы тела в сут и метотрексатом в дозе $8,1 \pm 1,07$ мг/м² поверхности тела в неделю *per os*. Больные I группы сравнения — монотерапию циклоsporин в дозе $4,3 \pm 0,6$ мг/кг массы тела в сут, пациенты II группы сравнения — монотерапию метотрексатом в дозе $7,3 \pm 0,2$ мг/м² в неделю *per os*.

Основанием для назначения второго препарата 40 пациентам основной группы, получавшим до начала исследования ЦсА (24) или МТ (16), стала неэффективность проводимой монотерапии одним из препаратов в течение 6 мес и более: рецидивирование суставного синдрома, сохраняющиеся системные проявления, высокие лабораторные показатели активности, нарастание функциональной недостаточности суставов.

Основанием для одновременного назначения ЦсА и МТ 5 больным основной группы явилось длительное тяжёлое течение болезни, развитие выраженной функциональной недостаточности суставов, необходимость эффективного терапевтического воздействия для предотвращения нарастания необратимых анатомических изменений в суставах.

Таблица 2. Характеристика противоревматической терапии у больных ЮРА до начала исследования

Показатель	Основная группа (n = 45)	I группа сравнения (n = 26)	II группа сравнения (n = 25)
НПВП	45 (100%)	26 (100%)	25 (100%)
Пульс-терапия метилпреднизолоном	45 (100%)	26 (100%)	25 (100%)
Локальная терапия глюкокортикоидами	45 (100%)	26 (100%)	25 (100%)
Преднизолон <i>per os</i> Средняя доза (мг/сут)	18 (40%), $8,3 \pm 1,31$	16 (62%), $8,67 \pm 1,19$	15 (60%), $7,86 \pm 1,39$
Метотрексат	16 (36%)	5 (19%)	0
Циклоsporин	24 (53%)	0	0
Другие базисные противоревматические препараты	3 (7%)	4 (15%)	0
Не лечились иммунодепрессантами	2 (4%)	17 (66%)	25 (100%)

Таблица 3. Характер суставного синдрома, системных проявлений, СОЭ и уровень СРБ у больных ЮРА до начала исследования

Показатель	Основная группа (n = 45)	I группа сравнения (n = 26)	II группа сравнения (n = 25)
Число суставов с экссудацией	$8,3 \pm 1,04$	$17,3 \pm 2,1^{***}$	$12,8 \pm 2,4$
Число болезненных суставов	$7,8 \pm 1,01$	$18,1 \pm 1,6^{***}$	$13,9 \pm 2,3^*$
Индекс Ричи	$15,6 \pm 2,23$	$43,5 \pm 3,8^{***}$	$58 \pm 5,7^{***}$
Число активных суставов	$8,7 \pm 1,08$	$18,4 \pm 1,7^{***}$	$13,8 \pm 2,1^*$
Число суставов с нарушением функции	$12,9 \pm 1,2$	$23,1 \pm 2,5^{**}$	$15,3 \pm 2,3$
Индекс DAS4	$4,69 \pm 0,32$	$6,45 \pm 0,68^*$	$6,73 \pm 0,90^*$
Число системных проявлений на 1 больного	$3,7 \pm 0,4$	$3,6 \pm 0,3$	$3,2 \pm 0,2$
СОЭ, мм/ч	$52,4 \pm 4,39$	$50,9 \pm 4,2$	$51,9 \pm 6,1$
Уровень СРБ, мг%	$16,8 \pm 3,7$	$18,1 \pm 3,8$	$17,2 \pm 3,4$

Примечание:

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$, по сравнению с основной группой.

Всем пациентам проводилось стандартное клиничко-лабораторное обследование, принятое в детской ревматологии. Контроль уровня гемоглобина, содержания числа эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов в периферической крови, лейкоцитарной формулы, СОЭ, а также сывороточных концентраций креатинина, мочевины, мочевой кислоты, билирубина, трансаминаз осуществлялся 1 раз в 2 нед. Концентрации IgA, IgM, IgG, ревматоидного фактора, С-реактивного белка в сыворотке крови определялись ежемесячно. Контроль общего анализа мочи осуществлялся 1 раз в 2 нед. Измерение артериального давления проводилось ежедневно.

В основной группе комбинированную терапию ЦсА и МТ все пациенты получали в течение 6 мес, 38 (84%) пациентов — в течение 9 мес, 24 (53%) больных — в течение 12 мес, 16 (36%) пациентов — в течение 24 мес. Средняя продолжительность комбинированной терапии в основной группе составила 12,8 мес. В I и во II группах сравнения монотерапию ЦсА и МТ все пациенты получали в течение 12 мес. Статистической обработке подверглись данные, полученные через 6, 12 и 24 мес проводимой терапии.

Эффект терапии оценивался как отличный, хороший, удовлетворительный и неудовлетворительный в соответствии с критериями Европейской противоревматической лиги [34].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уже через 6 мес терапии достоверно снизилась активность заболевания у больных основной группы, получающих комбинированную терапию, и пациентов I группы сравнения, лечившихся циклоспорином. У больных этих групп достоверно уменьшились число суставов с экссудацией и болезненных суставов, снизились индекс Ричи и значение индекса DAS4 (рис. 1–3). Также отмечено достоверное уменьшение числа системных проявлений на одного больного в основной и в I группе сравнения (рис. 4). У пациентов этих групп купировались фебрильная лихорадка, кардит, пневмонит, полисерозит; сохраняющиеся системные проявления не носили характера опасных для жизни, в основном были отмечены лимфаденопатия, гепатомегалия. В то же время у пациентов II группы сравнения, лечившихся метотрексатом, не отмечено существенного влияния терапии в течение первых 6 мес на активность суставного синдрома и выраженность системных проявлений болезни (рис. 1–4).

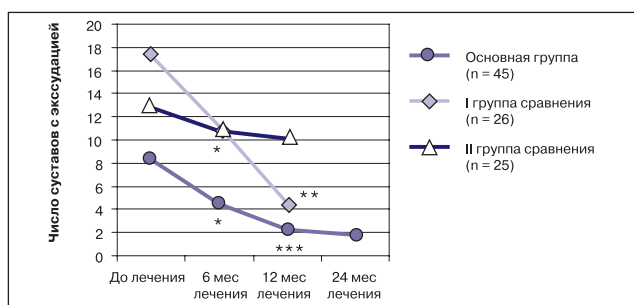
В последующем показатели активности заболевания продолжали снижаться у больных как основной, так и I группы сравнения (рис. 1–4). Через 12 мес терапии среднее значение индекса DAS4 достигло 1,54 у больных основной груп-

пы, получавших комбинированную терапию ЦсА и МТ, что соответствует критериям клиничко-лабораторной ремиссии ($\text{DAS4} < 1,6$). У пациентов I группы сравнения, лечившихся ЦсА, среднее значение индекса DAS4 через год терапии соответствовало умеренной степени активности заболевания. К концу первого года наблюдения зарегистрировано достоверное снижение СОЭ и сывороточной концентрации СРБ только у больных основной группы, получавших ЦсА с МТ (рис. 5). У больных II группы сравнения, лечившихся метотрексатом, в течение всего периода наблюдения показатели активности суставного синдрома оставались высокими, достоверного их снижения отмечено не было. У пациентов этой группы число системных проявлений на 1 больного и через год терапии уменьшилось незначительно, у них продолжали рецидивировать лихорадка, сыпь, полисерозит, кардит, пневмонит.

На фоне монотерапии ЦсА в I группе сравнения отмечено повышение функциональной активности пациентов: через 12 мес лечения функциональной недостаточности не наблюдалось (ФК I) у 31% пациентов, у 54% больных функциональная недостаточность отмечалась, но не сопровождалась ограничением способности к самообслуживанию (ФК II), и лишь у 15% больных сохранялось ограничение способности к самообслуживанию (ФК III) (рис. 5). В основной группе пациентов, получавших комбинированную терапию ЦсА с МТ, отмечено более значительное повышение функциональной способности суставов и в более ранние сроки: уже через 6 мес лечения функциональная способность суставов соответствовала норме (ФК I) у 36% пациентов, у 47% больных функциональные нарушения не сопровождалась ограничением к самообслуживанию (ФК II), а у 17% — имелось умеренное ограничение способности к самообслуживанию (ФК III). Через 12 мес лечения функциональная способность суставов у половины пациентов не отличалась от таковой у здоровых детей (ФК I), у 38% больных отмечалось умеренное снижение функциональной активности (ФК II), и лишь у 12% детей имелось снижение способности к самообслуживанию. У пациентов II группы сравнения, лечившихся метотрексатом, не было достигнуто улучшения функциональной способности суставов, более того, отмечено увеличение числа больных с утраченной способностью к самообслуживанию (ФК IV).

Комбинированная терапия циклоспорином и метотрексатом, так же как и монотерапия циклоспорином, продемонстрировала значительный гормоносберегающий эффект: глюкокортикоиды для перорального приёма были отменены 4 (22%) больным основной группы, получавших комбинацию ЦсА с МТ, и 10 (63%) пациентам I группы сравнения

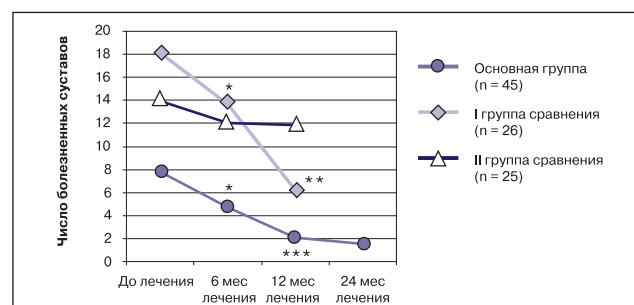
Рис. 1. Изменение числа суставов с экссудацией на фоне моно- и комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом



Примечание:

- * — $p < 0,01$ по сравнению с показателем до лечения;
- ** — $p < 0,001$ по сравнению с показателем до лечения;
- *** — $p < 0,001$ по сравнению с показателями до лечения, I и II группы сравнения.

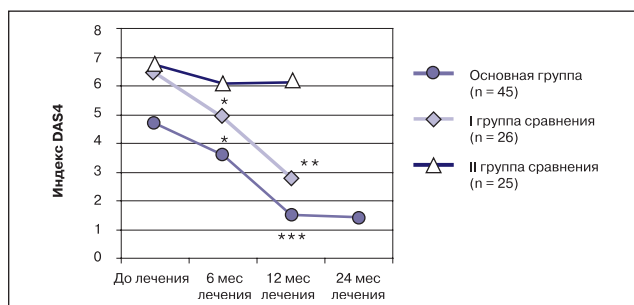
Рис. 2. Изменение числа болезненных суставов на фоне моно- и комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом



Примечание:

- * — $p < 0,01$ по сравнению с показателем до лечения;
- ** — $p < 0,001$ по сравнению с показателем до лечения;
- *** — $p < 0,001$ по сравнению с показателями до лечения, I и II группы сравнения.

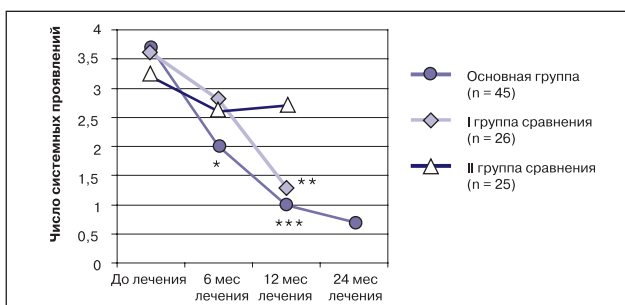
Рис. 3. Изменение значения индекса DAS4 на фоне моно- и комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом



Примечание:

* — $p < 0,01$ по сравнению с показателем до лечения;
 ** — $p < 0,001$ по сравнению с показателем до лечения;
 *** — $p < 0,001$ по сравнению с показателями до лечения, I и II группы сравнения.

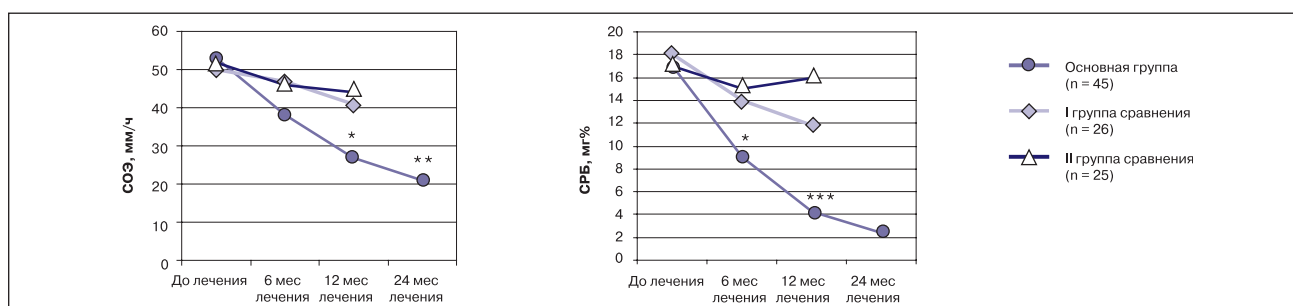
Рис. 4. Динамика числа системных проявлений у больных ЮРА на фоне моно- и комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом



Примечание:

* — $p < 0,01$ по сравнению с показателем до лечения;
 ** — $p < 0,001$ по сравнению с показателем до лечения;
 *** — $p < 0,001$ по сравнению с показателями до лечения, I и II группы сравнения.

Рис. 5. Динамика СО₂ и уровня СРБ на фоне моно- и комбинированной терапии циклоспорином и метотрексатом



Примечание:

* — $p < 0,01$ по сравнению с показателем до лечения;
 ** — $p < 0,001$ по сравнению с показателем до лечения;
 *** — $p < 0,001$ по сравнению с показателями до лечения, I и II группы сравнения.

(монотерапия ЦсА). Доза преднизолона была снижена 12 (67%) больным основной группы (с $8,3 \pm 1,31$ до $4,2 \pm 0,6$ мг/сут, $p < 0,001$) и 5 (31%) пациентам I группы сравнения (с $8,67 \pm 1,19$ до $1,6 \pm 0,2$ мг/сут, $p < 0,001$). На фоне монотерапии метотрексатом удалось несколько снизить дозу преднизолона (с $7,86 \pm 1,39$ до $5,26 \pm 0,9$ мг/сут, $p < 0,05$) 10 больным, отменить глюкокортикоиды для перорального приема — 1 пациенту. Через 1 год терапии клинико-лабораторная ремиссия была зарегистрирована у 26 (58%) больных основной группы и только у 6 (23%) и 3 (12%) пациентов I и II групп сравнения соответственно ($p < 0,001$). В основной группе, где дети получали комбинированную терапию ЦсА и МТ, только у 13% пациентов через 12 мес лечения сохранялась высокая и у 13% — умеренная степень активности заболевания. В I группе сравнения у 65% пациентов, получавших монотерапию ЦсА. А через 12 мес лечения сохранялась умеренная и высокая степень активности заболевания. У 88% детей, получавших монотерапию МТ, через 12 мес лечения сохранялась высокая и умеренная степень активности заболевания. У пациентов, продолжающих получать комбинированную терапию циклоспорином и метотрексатом, отмечено дальнейшее снижение активности заболевания и улучшение функциональной способности суставов (рис. 1–5). Через 2 года лечения у 78% больных основной группы активность заболевания не превышала I степени (клинико-лабораторная ремиссия была зарегистрирована у 60% детей, у 18% — активность соответствовала I степени), у 9% пациентов была зарегистрирована II степень активности болезни, и лишь у 13% больных сохранялась высокая (III) степень активности. Через 24 мес комбинированной те-

рапии у 56% пациентов основной группы функциональная способность суставов не отличалась от таковой у здоровых детей (ФК I), у 36% больных имелось умеренное снижение функциональной активности, не сопровождавшееся ограничением способности к самообслуживанию (ФК II), и лишь у 8% пациентов сохранялось умеренное снижение способности к самообслуживанию (ФК III). Побочные эффекты комбинированной терапии ЦсА и МТ были достаточно редкими и незначительными. Они включали: эритропению у 1 больного, эритроцитрию у 1 пациента, транзиторное повышение сывороточных концентраций мочевины (у 1) и креатинина (у 1), транзиторное повышение уровня билирубина (у 2) и трансаминаз (у 2) в сыворотке крови, а также умеренную артериальную гипертензию у 3 пациентов. Общее число побочных эффектов терапии составило 11 (24%) в основной группе. Побочные эффекты монотерапии циклоспорином наблюдались у 5 (19%) больных и включали развитие умеренной артериальной гипертензии у 1 и повышение сывороточных концентраций креатинина у 4 детей. Побочные эффекты монотерапии метотрексатом развились у 5 (20%) больных и включали эритропению (у 1), эритроцитрию (у 2), развитие парапроктита и сепсиса у 2 пациентов. Достоверной разницы в частоте развития побочных эффектов между группами выявлено не было ($p > 0,05$). Таким образом, фактические данные, полученные в ходе данного исследования, позволяют сформулировать следующие выводы:

1. Комбинированная терапия циклоспорином в дозе $4,4 \pm 0,58$ мг/кг в сут и метотрексатом в дозе $8,1 \pm 1,07$ мг/м² в нед индуцировала развитие ремиссии суставного синдрома, системных проявлений и нор-

- мализацию лабораторных показателей активности болезни у 58% больных с длительно текущим системным вариантом ЮРА, рефрактерном к монотерапии каждым из препаратов, в среднем через год после начала лечения.
2. Комбинация циклоспорина и метотрексата обеспечивала улучшение функциональной способности суставов у больных тяжёлым системным вариантом ЮРА и уменьшала степень инвалидизации пациентов.
 3. Применение циклоспорина в дозе $4,4 \pm 0,58$ мг/кг в сут с метотрексатом в дозе $8,1 \pm 1,07$ мг/м² в нед усиливало терапевтическое действие каждого из препаратов без усугубления их токсического влияния.
 4. Высокий эффект комбинированной терапии циклоспорином с метотрексатом позволил снизить дозу глюкокортикоидов для перорального приёма, а также не назначать преднизолон самым тяжёлым больным системным ЮРА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cassidy J.T., Petty R.E. Textbook of pediatric rheumatology II Churchill livingstone, New York etc. — 2002.
2. Шахбазян И.Е. Ювенильный ревматоидный артрит — суставно-висцеральная форма // Педиатрия. — 1983. — № 11. — С. 28–31.
3. Blumenauer B., Cranney A., Clinch J. et al. Quality of life in patients with rheumatoid arthritis: which drugs might make a difference? // Pharmacoeconomics. — 2003. — V. 21, № 13. — P. 927–940.
4. Pincus T., Ferraccioli G., Sokka T. et al. Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying antirheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 review // Rheumatol (Oxford). — 2002. — V. 41, № 12. — P. 1346–1356.
5. Guthrie B., Rouster-Stevens K.A., Reynolds S.L. Review of medications used in juvenile rheumatoid arthritis // Pediatr. Emerg. Care V. — 2007. — V. 23, № 1. — P. 38–46.
6. Wallace C.A. Current management of juvenile idiopathic arthritis // Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol. — 2006. — V. 20, № 2. — P. 279–300.
7. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжёлых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. Серия Аутоиммунные болезни № 5. — М., 2002. — 127 с.
8. Hashkes P.J., Laxer R.M. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. JAMA 2005. — V. 294, № 13. — P. 1671–1684.
9. Woo P., Southwood T.R., Prieur A.M. et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis // Arthr. Rheum. — 2000. — V. 43, № 8. — P. 1849–1857.
10. Chikanza I.C. Juvenile rheumatoid arthritis: therapeutic perspectives // Paediatr. Drugs. — 2002. — V. 4, № 5. — P. 335–348.
11. Reiff A., Shaham B., Wood B.P. et al. High dose methotrexate in the treatment of refractory juvenile rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. — 1995. — V. 13, № 1. — P. 113–118.
12. Tambic-Bukovac L., Malcic I., Prohic A. Personal experience with methotrexate in the treatment of idiopathic juvenile arthritis // Rheumatism 2002. — V. 49, № 1. — P. 20–24.
13. Papadopoulos N.G., Alamanos Y., Papadopoulos I.A. et al. Disease modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: a longterm observational study // J. Rheumatol. — 2002. — V. 29, № 2. — P. 261–266.
14. Aletaha D., Smolen J.S. The rheumatoid arthritis patient in the clinic: comparing more than 1,300 consecutive DMARD courses // Rheumatology (Oxford). — 2002. — V. 41, № 12. — P. 1367–1374.
15. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Сандиммун-Неорал — новое качество жизни для больных с тяжёлым системным ювенильным ревматоидным артритом // Тер. архив, 1999. — V. 71, № 5. — С. 26–29.
16. Gerloni V., Cimaz R., Gattinara M. et al. Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study // Rheumatol (Oxford). — 2001. — V. 40, № 8. — P. 907–913.
17. Drosos A.A., Voulgari P.V., Katsaraki A. et al. Influence of cyclosporin A on radiological progression in early rheumatoid arthritis patients: a 42-month prospective study // Rheumatol. Int. — 2000. — V. 19, № 3. — P. 113–118.
18. Tanaka Y., Tsujimura S. Clinical implication of cyclosporin for rheumatoid arthritis // Nippon Rinsho. — 2002. — V. 60, № 12. — P. 2345–2350.
19. Drosos A.A., Voulgari P.V., Papadopoulos I.A. et al. Cyclosporine A in the treatment of early rheumatoid arthritis. A prospective, randomized 24-month study // Clin. Exp. Rheumatol. — 1998. — V. 16, № 6. — P. 695–701.
20. Marcos J.C., Maccagno A., Gutfraind E. et al. Efficacy, tolerability and safety of cyclosporine for microemulsion in the treatment of active rheumatoid arthritis. Open study // Medicina (B. Aires). — 2000. — V. 60, № 4. — P. 435–440.
21. Di Munno O., Delle Sedie A., Rossini M. et al. Disease-modifying antirheumatic drugs and bone mass in rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. — 2005. — V. 23, № 2. — P. 137–144.
22. Babic-Naglic D. Treatment of rheumatoid arthritis // Reumatizam. — 2003. — V. 50, № 2. — P. 22–27.
23. Johnsen V., Forre O., Haga H.J. et al. Combination therapy in rheumatoid arthritis // Tidsskr. Nor. Laegeforen. — 2003. — V. 29, № 123(11). — P. 1511–1513.
24. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Апаева Д.В. Эффективность и безопасность комбинированной иммуносупрессивной терапии циклоспорином А и метотрексатом у больных тяжёлым ювенильным ревматоидным артритом // Вопросы современной педиатрии. Приложение. Ревматические болезни — 2006. — Т. 5, № 2. — С. 19–27.
25. Ravelli A., Moretti C., Temporini F. et al. Combination therapy with methotrexate and cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. — 2002. — V. 20, № 4. — P. 569–572.
26. Hetland M.L., Stengaard-Pedersen K., Junker P. et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intra-articular betamethasone compared with methotrexate and intra-articular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study // Arthritis. Rheum. — 2006. — V. 54, № 5. — P. 1401–1409.
27. Gremese E., Ferraccioli G.F. Benefit/risk of cyclosporine in rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. — 2004. — V. 22 (5 Suppl. 35). — P. 101–107.
28. Farooqui A.N., Ahmad S.L., Mansuri F.A. Efficacy of cyclosporin-A in refractory rheumatoid arthritis // J. Coll. Physicians Surg. Pak. — 2004. — V. 14, № 3. — P. 139–141.
29. Darmawan J., Rasker J.J., Nuralim H. Ten-year radiographic outcome in patients with rheumatoid factor positive rheumatoid arthritis treated with aggressive immunosuppressive combination therapy // J. Rheumatol. Suppl. — 2004. — V. 69. — P. 66–69.
30. Marchesoni A., Battafarano N., Arreghini M. et al. Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporin and methotrexate with methotrexate alone // Rheumatol (Oxford). — 2003. — V. 42, № 12. — P. 1545–1549.
31. Johnsen V., Forre O., Haga H.J. et al. Combination therapy in rheumatoid arthritis // Tidsskr. Nor. Laegeforen. — 2003. — V. 29, № 123 (11). — P. 1511–1513.
32. Arnett F.C., Edworth S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis // Arthr. Rheum. — 1988. — № 31. — P. 315–324.
33. Smolen J.S., Breedveld F.C., Schiff M.H. et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice // Rheumatol. — 2003. — № 42. — P. 144–257.
34. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова. М., 2005. — № 25–71. — С. 120–140.
35. Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis // Arthr. Rheum. — 1993. — № 36. — P. 729–740.