

Н.Н. Политова

КОМБИНИРОВАННАЯ БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

Кировская государственная медицинская академия

Ревматоидный артрит (РА) - хроническое прогрессирующее эрозивное заболевание суставов иммуновоспалительной природы является одной из главных проблем ревматологии, частота которого в популяции достигает 1% [1]. Выраженная боль, прогрессирующая деструкция суставов, характерные для РА, ведут к снижению качества жизни, сокращая ее длительность на 3-7 лет, и ранней инвалидности, что и определяет социальную значимость этого заболевания. РА как причина выхода на инвалидность, особенно у лиц среднего и пожилого возраста, превышает аналогичный показатель при сердечно-сосудистых заболеваниях и цереброваскулярной болезни [5].

Фактически менее, чем у 20% больных наблюдается относительно доброкачественное монофазическое течение болезни с редкими эпизодами обострений, а у двух третей - заболевание характеризуется медленным, но неуклонным прогрессированием с неполными ремиссиями и частыми обострениями, приводящим к ранней потере трудоспособности. Наконец, у 10% больных наблюдается злокачественное течение заболевания с множественным поражением суставов и тяжелым потенциально смертельным нарушением функции внутренних органов [29]. Смертность при РА особенно увеличивается при раннем развитии функциональной недостаточности суставов, тяжелом течении болезни и присоединении сопутствующих заболеваний сердца и сосудов, инфекционной патологии, осложнений терапии со стороны желудочно-кишечного тракта [5].

В последние годы были достигнуты определенные успехи в лечении РА, что связано с появлением эффективных и относительно безопасных НПВС, ранним назначением активной базисной терапии [5], внедрением интенсивной синхронизированной терапии большими дозами глюкокортикоидов и цитостатиков [1], селективной иммунодепрессией циклоспорином А [8], рациональной комбинацией базисных средств [5], включением в схемы лечения экстракорпоральных методов очищения крови [16], а также теоретическим обоснованием и клиническим применением моноклональных антител [3], иммуноглобулиновых препаратов, ферментов [4].

Однако неудовлетворенность результатами лечения, особенно при длительном наблюдении, окончательно не решенный вопрос о способности базисных средств тормозить рентгенологическое прогрессирование РА, требует постоянного поиска новых и совершенствования существующих методов лечения, а также разработки рациональных подходов к терапии РА [15].

В настоящее время системная фармакотерапия остается основным направлением в лечении РА. Основные направления фармакотерапии: уменьшение симптомов, предотвращение деструкции, нарушения функции и деформации суставов, сохранение качества жизни, достижение клинической ремиссии, увеличение продолжительности жизни. Большой арсенал лекарственных препаратов, используемых для лечения этого заболевания, традиционно подразделяют на быстродействующие (противовоспалительные) средства, к которым относят НПВС и глюкокортикоиды и группу базисных, медленно действующих. К категории «базисных препаратов» относятся препараты, обладающие способностью за счет различных механизмов подавлять воспаление и/или патологическую активацию иммунитета, суставную деструкцию [6].

Среди базисных средств цитостатические иммунодепрессанты считаются наиболее эффективными препаратами в терапии тяжелых форм РА [1, 6]. Клиническая эффективность цитостатических иммунодепрессантов в качестве базисной терапии РА в настоящее время не вызывает сомнений и подтверждена многочисленными исследованиями как отечественных, так и зарубежных авторов, и в подавляющем большинстве случаев вполне сопоставима или превосходит по результатам лечения другие базисные препараты противомаларийные, препараты золота, Д-пеницилламин. На ряду с клиническим эффектом эти препараты оказывают положительное влияние на иммунологические нарушения, свойственные РА, т. е. имеют в своей основе патогенетическую направленность [9].

Одним из направлений, позволяющих в какой-то мере улучшить результаты базисной терапии РА, является внедрение в клиническую практику комбинации нескольких базисных средств. Этот терапевтический прием рекомендуется применять у больных тяжелым, рефрактерным РА при отсутствии эффекта от монотерапии базисными препаратами. При этом предполагается получение клинического эффекта через суммацию (при назначении препаратов одной группы) или сочетание различных механизмов действия препаратов, назначаемых в средних (или минимальных) дозах, без увеличения частоты побочных эффектов [15]. Положительные результаты по клиническому применению комбинированной терапии препаратами золота и антималярийных препаратов при РА, опубликованные в начале 60-х годов, послужили основой для апробации разнообразных комбинаций базисных средств, в которые часто включают и цитостатики. В 80-х годах были проведены экспериментальные работы (Р.Пташек, Д.Вайткен и соавт. 1981 г.), в которых, на модели экспериментального артрита кроликов, была изучена динамика морфологических признаков синовита при комбинированной терапии. Комбинированная терапия D-пеницилламином (15 мг/кг), азатиоприном (10 мг/кг) и циклофосфаном (10 мг/кг) приводила к значительному торможению пролиферации кроющих клеток синовиального обратному развитию воспалительной инфильтрации и уменьшению количества лейкоцитарных элементов. Эта морфологическая динамика была достоверно выражена по сравнению с изолированным назначением изучаемых препаратов [24].

Теоретическое обоснование комбинированной терапии заключается в том, что, во-первых, препараты участвуют в различных патогенетических механизмах в иммунопатогенезе РА, во-вторых уже есть положительный опыт комбинированной терапии в онкологии, в-третьих различия в механизмах действия и фармакодинамических характеристиках противоревматических препаратов, позволяет ожидать аддитивного или синергического эффекта при их комбинации. Комбинированное применение базисных препаратов дает возможность использования более низких доз каждого из препаратов, что снижает риск побочных эффектов. Комбинированная терапия позволяет снизить риск резистентности к одному из препаратов [15].

Основные принципы комбинированной терапии можно свести к следующим: каждый препарат должен быть эффективен в качестве монотерапии, препараты должны иметь разные механизмы действия, препараты не должны иметь одинаковых побочных эффектов [5].

Среди современных базисных средств в терапии РА препаратом «выбора» является метотрексат (МТ). Первое сообщение об использовании МТ в ревматологии появилось более 40 лет назад [5], а особенности клеточного метаболизма детально изучены в начале 60-х годов. Механизм действия метотрексата реализуется через фолатзависимые механизмы, и связан с блокадой ферментов, участвующих в обмене фолиевой кислоты. И, несмотря на то, что МТ в настоящее время является эта лоном индукции ремиссии, общая оценка его эффективности не превышает 15% [9,4]. Несмотря на то, что побочные эффекты отмечаются у большинства (до 90%) больных, получающих низкие дозы МТ, в целом соотношение эффективность/токсичность МТ существенно лучше, чем других базисных средств. Фактически частота токсических реакций на фоне лечения МТ приближается к таковой и, даже порой ниже, чем при приеме некоторых НПВП [6]. Оценка влияния метотрексата на темпы рентгенологического прогрессирования при РА до сих пор окончательно не определена. Мета-анализ опубликованных результатов не позволил четко установить преимущества МТ перед другими базисными препаратами в отношении влияния на прогрессирование эрозивного процесса, выявляемое при рентгенологическом исследовании.

[35]. Однако есть результаты, охватывающие не сколько контролируемых исследований, что длительный прием метотрексата (до 90 мес.) замедляет темпы рентгенологического прогрессирования у больных РА на фоне развития клинической ремиссии [25].

В настоящее время МТ занимает центральное место и в комбинированной базисной терапии РА. Вторым базисным препаратом при этом чаще присоединяется к метотрексату, не обнаружившему достаточного лечебного эффекта. Поскольку при этом возникают обоснованные опасения по поводу суммирования побочных эффектов, комбинируемые препараты назначаются в уменьшенных дозах. Сочетанное применение базисных средств в зависимости от конкретных условий может осуществляться по-разному: в одних случаях терапия начинается с одновременного назначения двух препаратов, в других - второй препарат присоединяется к уже используемому, но оказавшемуся недостаточно эффективным базисному средству. В некоторых работах комбинированная базисная терапия проводилась с заранее запланированной целью добиться более быстрого и выраженного улучшения с тем, чтобы после этого отменить один из использованных препаратов [15].

К настоящему времени проведено клиническое изучение ряда различных комбинаций базисных препаратов в терапии РА. Некоторые из таких комбинаций, вопреки ожиданиям, оказались полностью неэффективными.

Прежде всего это относится к сочетанному назначению Д-пенициллина с хинолиновыми препаратами. Одновременное применение как Д-пенициллина и хлорохина, так и Д-пенициллина и плаквенила [15] не имело никаких преимуществ перед изолированным назначением каждого из этих препаратов и в то же время привело к нарастанию побочных эффектов.

Комбинированное назначение таких эффективных препаратов, как МТ и азатиоприн, также оказалось неоправданным [36]. Соответствующее двойное слепое исследование, проведенное у 209 больных РА, обнаружило, что данная комбинация по своей терапевтической эффективности не превосходила МТ, а по токсичности была несколько выше. Кроме того, имеется сообщение о развитии острой лихорадочной реакции у 4 из 43 больных РА, получавших комбинированное назначение МТ и азатиоприна, причем у двух из них данная реакция развивалась вновь после возобновления терапии. По-видимому этот феномен имеет аллергическую природу.

В двух крупных двойных слепых сравнительных исследованиях эффективности МТ, сульфосалазина и их комбинации у больных ранним РА [22] эта комбинация не продемонстрировала каких-либо достоверных преимуществ. Еще в одном длительном (56-недельном) двойном слепом исследовании [15] сопоставлялось применение сульфосалазина и комбинации сульфосалазина, МТ и преднизолона, который назначался в дозе 60 мг в день с последующей отменой в течение 28 недель. После отмены преднизолона клинические различия между обеими группами стали незначительными. Однако, радиологические признаки прогрессирования болезни при комбинированном лечении были выражены меньше.

Н.А. Носков в своих работах отмечал отсутствие достоверной разницы в динамике клинических показателей при применении одновременно 2-х цитостатиков - циклофосфана и метотрексата по сравнению с монотерапией метотрексатом [13].

Неоднозначные результаты были получены при комбинировании препаратов золота с другими базисными средствами. Так Scott и соавт. нашли, что присоединение плаквенила к парентеральным препаратам золота приводит к умеренному (на 10%) улучшению результатов. Однако, это относится лишь к динамике суммарного индекса оценки результатов. При сравнении конкретных показателей терапевтического эффекта различия между препаратами золота и их комбинацией с плаквенилом были недостоверными. Данная комбинация сопровождалась увеличением побочных эффектов.

Н. Williams и соавт. [37] сравнивали эффективность МТ (7,5 мг/нед.), ауранофина (бмг/сут) и их комбинации у 335 больных РА. Существенных различий по клинической эффективности между сравниваемыми группами не

зарегистрировано (улучшение было получено в 33 и 37% случаях), а частота тяжелых побочных действий была выше при комбинированной терапии (21%), по сравнению с группой больных, получавших монотерапию препаратами в сочетании с плацебо (15%). По данным R. Rau [30], проведенного открытого испытания МТ и комбинации МТ и парентерально вводимого золота у 271 больного РА, по эффективности и переносимости сравниваемые группы не различались. Однако, больные, получавшие комбинированное лечение, изначально имели более тяжелые проявления РА.

В то же время, в ряде работ как отечественных, так и зарубежных авторов результаты комбинированного базисного лечения оказались весьма обнадряющими.

Я.А. Сигидин и Г.Н. Жуковская [14] сопоставляли эффект препарата золота для приема внутрь ауранофина, метотрексата и их комбинации. Авторы нашли, что указанная комбинация приводит к более раннему развитию клинического улучшения, в последующем эти различия сглаживаются. Переносимость комбинации была по меньшей мере не хуже, чем при монотерапии. При комбинации препарата золота для парентерального применения (кризанол) и МТ результаты лечения не были лучше, чем после монотерапии [14, 15].

Необычно высокий клинический эффект сочетанной терапии двумя цитостатиками (метотрексат и азатиоприн) в сочетании с противомаларийными препаратами у больных с серопозитивным РА был описан McCarty et al. 1995. Авторы отметили клиническое улучшение у 169 из 175 наблюдаемых пациентов, при этом в 43% отмечена ремиссия болезни, а суточная доза преднизолона у гормонозависимых больных была уменьшена с 9,3 до 5,9 мг [27].

В то же время в другом исследовании, проведенном С. Naagtsma и соавт. [22] выявили более высокую эффективность комбинированной терапии МТ (7,5 мг/нед. с постепенным увеличением до 15 мг/нед.) и сульфосалазина (2000 мг/день) по сравнению с монотерапией МТ у 40 больных активным РА, резистентных к сульфосалазину при сходной токсичности. Аналогичные данные получены Е. Morand и соавт. [28], продемонстрировавшими отсутствие нарастания частоты побочных эффектов на фоне комбинированной терапии МТ и сульфосалазином и возможность более длительного лечения.

Серия исследований посвящена оценке эффективности комбинированной терапии МТ и антималарийными препаратами. Интерес к этой комбинации возник после исследований J. Fries и соавт. [20], которые обнаружили, что при сочетанном назначении МТ и гидроксихлорохина достоверно снижается частота гепатотоксических побочных эффектов МТ. По мнению авторов это связано с гепатопротективным действием аминокислотных препаратов за счет способности вызывать стабилизацию лизосомальных ферментов. Однако, по данным Seidman и соавт. [31], у больных РА, леченных МТ, прием антималарийных препаратов вызывает снижение уровня МТ в плазме. Этот эффект связывают со способностью аминокислотных препаратов уменьшать биодоступность МТ. Тем не менее, в контролируемом исследовании, выполненном D. Clegg и соавт. [9], были получены данные об определенных преимуществах комбинированного использования МТ и гидроксихлорохина по сравнению с монотерапией этими препаратами. Было показано, что гидроксихлорохин пролонгирует продолжительность ремиссии после отмены МТ и сокращает частоту и длительность обострений. M. Feghali отмечает, что комбинированная терапия МТ и гидроксихлорохином более эффективна в отношении влияния на суставной счет, силу сжатия кистей и функциональную способность больных.

Г.Д. Иммамендинова, Н.В. Чичасова, Е.Л. Наумов оценивали эффективность монотерапии МТ или комбинированной терапии МТ и плаквенилом у 55 больных РА. Комбинированная терапия МТ и плаквенилом продемонстрировала более стабильное влияние на клинические проявления РА, по критериям ACR через 6 мес. улучшение наблюдалось у 48% больных 1 группы и 39% 2 группы. Комбинация МТ и плаквенила способна замедлять темпы рентгенологического прогрессирования через 6-12 мес. непрерывной терапии [5].

Czuka et al. в открытом неконтролируемом исследовании при проведении комбинированной терапии циклофосфаном, азатиоприном и противомаларийными средствами отмечает очень высокую частоту клинического улучшения (96%) у больных РА, при этом на фоне многочисленных нежелательных побочных действий в течение 6-8 лет было зарегистрировано 3 смертельных случая от злокачественных новообразований. Комбинированная терапия ауранофином, хлорохином и метотрексатом у больных РА в течение 2-х лет показала хорошую клиническую эффективность (87% улучшения) при отсутствии случаев отмены препаратов, связанных с токсичностью [29].

В последнее время особый интерес представляет изучение возможности комбинированной терапии МТ и ЦсА, эффективность которой была продемонстрирована в экспериментальных исследованиях на модели коллагенового артрита [8, 17]. В недавних исследованиях [21] было установлено, что сочетанный прием МТ и ЦсА приводит к увеличению концентрации МТ в плазме на 26% и снижению концентрации основного метаболита МТ на 80%. При этом какого-либо изменения метаболизма самого ЦсА не наблюдается. Таким образом, в процессе комбинированной терапии МТ и ЦсА наблюдается новый ранее неизвестный тип синергического действия лекарственных препаратов, который с одной стороны может обуславливать увеличение антиарtritических действий МТ, с другой - к снижению побочных реакций.

По данным Tugweel и соавт. у больных с тяжелым РА, у которых на фоне монотерапии МТ отмечалось неполное клиническое улучшение, комбинированное лечение МТ в сочетании с ЦсА позволяет добиться статистически достоверного улучшения показателей. Высокая эффективность и хорошая переносимость комбинированной терапии МТ и ЦсА подтверждена и в других исследованиях.

Открытое контролируемое исследование эффективности комбинированной терапии лефлюномидом и МТ у больных РА продемонстрировало достаточно высокую эффективность данной комбинации [33].

Полученные результаты комбинированной терапии МТ с антагонистом ИЛ-1 рецептора (Anakinra), подавляющий активность ИЛ-1, позволяют снизить активность иммунопатологического процесса и добиться клинического эффекта, улучшить качество жизни и замедлить рентгенологическое прогрессирование поражения суставов [6, 18].

Получены обнадеживающие результаты, свидетельствующие об эффективности комбинированной терапии МТ в сочетании с препаратом Etanercept (рекомбинантный растворимый

ФНО-а рецептор, соединенный с Fc фрагментом Ig G) [34, 7, 23, 26].

Обобщая материалы по комбинированному применению базисных препаратов для лечения РА, следует признать, что, несмотря на нарастающую популярность этого метода, его место в общей системе терапии этого заболевания окончательно еще не определено в связи с недостаточной предсказуемостью лечебного эффекта, реальным риском нарастания лекарственной непереносимости и необходимостью особенно тщательного и регулярного наблюдения за больными в течение длительного времени. Таким образом, данная проблема требует дальнейшего изучения.

Для расширения возможностей базисной терапии РА в 80-х годах Бененсоном Е.В. и Немцовым Б.Ф. был предложен, апробирован и внедрен в клиническую практику противоопухолевый препарат проспидин. Проспидин применяется в клинической онкологии как активный противоопухолевый препарат при проведении химиотерапии злокачественных опухолей различной локализации. Проспидин обладает иммунодепрессивным действием. Наличие у проспицина иммунодепрессивных свойств не вызывает снижения общей неспецифической резистентности организма. Установлена самостоятельная противовоспалительная активность проспицина. Наличие самостоятельного анальгетического, антиэкзудативного и жаропонижающего действия проспицина, не уступающего по этим параметрам другим цитостатическим средствам, подтверждено экспериментальными работами на модели асептического воспаления. Проспидин оказывает благоприятное влияние на функцию коры надпочечников. Есть данные об успешном применении проспицина в ревматологии при СКВ [2] и РА [10, 11]. Установлено, что проспидин, применяемый при СКВ, оказывал противовоспалительное и иммунодепрессивное действие. Применение проспицина при СКВ на фоне снижения дозы кортикостероидов позволяет уменьшить активность СКВ и вызвать ремиссию. Наиболее выражено его влияние на люпус-нефрит, суставной синдром и цитопению. Также установлено нормализующее влияние проспицина на иммунологические сдвиги, свойственные СКВ. В сравнительном исследовании проспидин превосходит азатиоприн по выраженности и скорости вызываемого положительного клинического эффекта. Есть данные об успешном применении проспицина у больных с РА, в т.ч. в открытом контролируемом исследовании по сравнению с ЦФ и МТ. Применение проспицина в режиме малых доз у 114 больных РА в открытом контролируемом исследовании показывает клинический эффект у 80% больных РА на стационарном этапе и у 72% в процессе поддерживающей терапии и способность вызывать ремиссию. По непосредственным результатам лечения проспидин превосходит циклофосфан (частота улучшения 83 и 70% соответственно) за счет более быстрого и выраженного противовоспалительного эффекта, лучшей переносимости и меньшей частоты побочных действий (34 и 45% соответственно) [12].

В сравнительном контролируемом рандомизированном исследовании пульс-терапии проспидином и МТ установлено более раннее наступление клинического эффекта (на 1-2 нед.) в случае применения проспицина, что проявляется более лучшими результатами лечения на стационарном этапе (улучшение 79 и 48% соответственно), сопоставимыми показателями эффективности к 12 месяцев-терапии: улучшение - 72-80%, ремиссия - 12-10%. Отмена МТ в 19,3% связана с побочными действиями и 12,7% в связи с отсутствием эффекта. Отмена проспицина обусловлена в меньшей мере (4,8%) побочными действиями и чаще вторичной (23,2%) резистентностью к препарату [10].

Сравнительный анализ эффективности пульс-терапии проспидином и циклофосфаном, в открытом контролируемом 12-месячном исследовании, показал сопоставимые общие результаты лечения (клиническое улучшение в 72,3 и 70%, ремиссия 12,7 и 10%) и выявил преимущество проспицина по меньшей частоте побочных действий и осложнений, потребовавших отмены препарата (4,8 и 21,9% соответственно). Лучшая переносимость проспицина позволяет окончить лечение к 12 мес. наблюдения 75,8% больных по сравнению с 47,6% в случае применения циклофосфана [11].

Внутрисуставное применение проспицина оказывает достаточно быстрый и выраженный противовоспалительный эффект на локальные проявления синовита у больных РА, что проявляется положительной динамикой субъективных и объективных показателей суставного синдрома.

Литературные данные указывают на достаточно высокую эффективность проспицина в качестве монотерапии при лечении РА, а МТ считается «золотым стандартом» фармакотерапии РА [6]. Нами (Немцов Б.Ф., Симонова О.В., Политова Н.Н.) была предложена новая комбинация двух базисных препаратов в терапии РА-проспидин и метотрексат (положительное решение о выдаче патента на изобретение №2001125695/14(027311) от 29.08.2002.).

Исследование проведено у 60 больных достоверным РА, преимущественно женщины (53), 4-5-го десятилетия жизни со средней длительностью болезни 5,4 года, с полиартритическим суставным синдромом и системными проявлениями (46) в виде похудания, анемии, аллопеции, ревматоидных узлов, лимфаденопатии, лихорадки, признаков вторичного кожного васкулита, нейропатии, эписклерита, синдрома Шегрена. 48 были серопозитивны по РФ, стероидозависимость выявлена у 17. Больные имели II (51) и III (9) степени активности, I-III стадии болезни, преимущественно быстро прогрессирующее течение. 48 были серопозитивны по РФ. У 46 больных выявлялись анти-ДНК,

Для оценки эффективности терапии использовали общепринятые клинические, лабораторные, и иммунологические показатели активности заболевания. Из инструментальных методов использовали ЭКГ, ЭХОКС, рентгенография грудной клетки и суставов, УЗИ брюшной полости, почек и суставов. Из специальных методов оценивали уровень стабильных метаболитов NO в сыворотке крови и моче с предварительным осаждением белков методом спектрофотометрии с реактивом Грисса. Выраженность клинического эффекта оценивали по динамике ACR критериев (20, 50, 90%), влиянию на потребность в ГКС и НПВС, частоте и характеру побочных действий. При анализе подерживающей терапии ремиссию заболевания оценивали по критериям ARA.

Результаты обрабатывали методом вариационной статистики с оценкой различия в динамике при помощи достоверности t по Стьюденту, на основании руководства «Медико-биологическая статистика» Глянц Ф. (пер. с англ.). - М. «Практика» 1998 г. 459 с. Электронная версия для Windows «Biostat-4.03».

В процессе комбинированной терапии проспицина и МТ отмечена положительная динамика клинических показателей,

отражающих выраженность суставного синдрома (табл. 1). Произошло достоверное уменьшение боли, суставного индекса и длительности утренней скованности. Из объективных показателей достоверно установлено уменьшение количества воспаленных припухших суставов, уменьшение утренней скованности, а так же положительная динамика функциональных показателей. При применении комбинированной терапии проспидином и МТ положительная динамика клинических показателей наступала уже на стационарном этапе лечения и сохранялась в более поздние сроки наблюдения (3-6-12 мес.).

Динамика клинических показателей у больных РА под влиянием комбинированной терапии проспидином и метотрексатом

Таблица 1

Показатель	Этапы наблюдения				
	До леч. n=60	1 мес. n=56	3 мес. n=56	6 мес. n=53	12 мес. n=52
Суставной индекс (баллы)	21,12±9,8	5,9±2,3***	5,49±1,8***	5,36±3,31***	3,07±0,89***
Боль по ВАШ (мм)	60,2±8,2	30,6±14,4***	23,19±11,4***	20,8±12,3***	15,24±3,05***
Количество воспаленных суставов	14±3,2	2,7±0,03***	1,96±0,07***	1,93±0,08***	0,55±0,031***
Количество болезненных суставов	30,39±12,8	12,5±1,46**	9,41±1,7***	8,5±2,36***	4,93±0,04***
Длительность утренней скованности (мин)	308,1 ±40,1	59,3±7,6***	38,9±12,8***	22,9±11,9***	14,9±3,2***
Функциональный тест Lee (баллы)	16,1±5,3	7,7±2,9**	7,37±2,86**	7,4±2,03**	6,24±1,6**

Примечание: здесь и в табл. 2: достоверность различий по отношению к показателям до лечения: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Соответственно положительной динамике клинических показателей под влиянием комбинированной терапии проспидином и МТ происходило снижение лабораторных и иммунологических показателей, отражающих активность болезни: СОЭ, СРВ, уровня ЦИК и титров РФ (табл. 2). Применение проспидина и МТ оказало положительное влияние и на стероидозависимость у больных РА.

Удалось уменьшить суточную потребность в сте роидах на 10-30% у четверти больных и на 50% еще у трети больных, а у 5 больных, принимавших не- большие дозы стероидов (10-15мг/сут.), их полно стью отменить.

Таблица 2

Динамика основных лабораторных показателей у больных РА под влиянием комбинированной терапии
проспидином и метотрексатом

Показатель	Этапы наблюдения				
	До леч. n=60	1 мес. n=56	3 мес. n=56	6 мес. n=53	12 мес. n=52
СОЭ (мм/час)	38,6±11,3	25,1±7,2*	22,8±8,54**	18,4±3,1**	15,83±2,6***
СРВ (мг/дл)	35,9±14,1	17±1,3**	12,21±0,43***	9,5±0,59***	8,2±0,72***
Фибриноген (г/л)	5,25 ±0,98	4,75±0,78*	3,97±0,97**	2,29±0,87**	1,9±0,69***
Глобулины (%) бi	10,66±1,3	9,88±0,98*	8,64±0,98*	8,99±1,78*	8,95±0,97*
г	22,46±1,5	15,7±1,92**	10,92±1,85**	9,28±1,88**	8,97±1,74**
РФ (титр)	135,9±18,5	62,9±7,9**	45,8±3,07***	43,9±4,2***	35,9±5,8***
ЦИК, ед. опт. пл.	95,48±5,1	75,5±4,18*	69,68±8,65*	60,1±8,97*	52,36±4,63*

В ходе исследования выявлено достоверное уве личение концентрации стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и моче у больных РА по сравнению с контрольной группой здоро вых доноров. При сравнении больных РА с нали чием или отсутствием артериальной гипертензии (АГ), было установлено, что у больных РА с АГ показатели стабильных метаболитов оксида азо та были достоверно ниже, чем у больных РА без АГ как в сыворотке крови, так и моче. Отмечены достоверно более высокие показатели стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и моче у больных РА с экстраартикулярными про явлениями, по сравнению с группой больных РА без экстраартикулярных проявлений. У больных РА серопозитивных по ревматоидному фактору показатели стабильных метаболитов оксида азо та были достоверно выше, по сравнению с боль ными РА серонегативными по ревматоидному фактору. При проведении корреляционного ана лиза уровня показателей стабильных метаболитов оксида азота и некоторых клинических особенно стей болезни отмечена прямая сильная корреляция ($r=0,41$, $p<0,001$) уровня показателей стабильных метаболитов оксида азота с увеличением индекса тяжести болезни, наличием экстраартикулярных проявлений и наличием сопутствующей артериаль ной гипертензии. И отсутствие связи между уров нем стабильных метаболитов оксида азота сыво ротки крови и мочи и полом, возрастом и стажем болезни.

При изучении динамики показателей стабиль ных метаболитов оксида азота в процессе лечения было установлено, что к 3 месяцу лечения наблю далась тенденция к снижению уровня стабильных метаболитов оксида азота по сравнению с показа телями до лечения, а к 6-12 месяцам лечения отме чено достоверное снижение показателей стабиль ных метаболитов оксида азота.

При оценке общих результатов лечения (табл.3), с использованием критериев ACR вы явлено, что клинический эффект проявляется в полной мере на 2-6 неделе терапии, а к 12 меся цам лечения у половины больных отмечено улуч шение на 50% согласно ACR критериям. Ремис сия наблюдалась у 12 человек, отсутствие эффекта у 2 человек.

Таблица 3

Динамика ACR - критериев у больных РА под влиянием комбинированной терапии проспидином и метотрексатом

КритерийАСИ	3-6 мес. n=56	6-8 мес. n=53	8-10 мес. n=53	10-12 мес. n=52
ACR20%	32	22	21	18
ACR50%	16	26	28	29
ACR70%	4	2	3	3
отсутствие эффекта и отмена препарата	4	3	1	2

Отрицательной динамики рентгенологических изменений у больных, получавших проспидин и МТ за 12 месяцев лечения не отмечено. Переход в более тяжелую стадию (из II в III) с развитием эро зивного процесса в суставах кисти произошел у 1 больного на 9 месяце лечения. В анамнезе у паци ента отмечалась резистентность и к другим видам базисной терапии.

Переносимость комбинированной терапии про спидином и МТ в процессе лечения была вполне удовлетворительной. Побочные действия различной степени выраженности возникали у трети больных (34%), однако их характер и тяжесть были различными. Чаще возникали побочные действия со стороны нервной системы (парестезии, повышенная чувствительность к холоду) - 5%, переходящие нарушения менструального цикла (5%), умеренное повышение активности печеночных ферментов (5%). Реже возникали переходящая умеренная протеинурия (3%) и невыраженные дизурические явления (3%) без изменений со стороны анализов мочи и мочевого пузыря. Все эти побочные действия были доброкачественными, переходящими и не требовали отмены препаратов. Развитие выраженных церебральных расстройств (5%), проявляющихся сильными головными болями, головокружением, гипотонией, а также развитие кожного дерматита (1,6%), повышение креатинина (1,6%) и диспепсические расстройства (5%) послужило поводом для отмены препаратов.

Заключение

До сих пор место комбинированной базисной терапии РА окончательно не определено. Это и послужило поводом для нашего исследования.

Комбинированная терапия проспидином и МТ обладает выраженным клиническим эффектом при РА по данным открытого контролируемого исследования, позволяет подавить активность заболевания на ранних этапах лечения и позволяет замедлить темпы рентгенологического прогрессирования. Комбинированная терапия проспидином и МТ позволяет уменьшить потребность в ГКС и НПВС. Уровень стабильных метаболитов оксида азота у больных РА может являться показателем, отражающим степень тяжести и наличие экстраартикулярных проявлений, а также дополнительным критерием оценки эффективности проводимой терапии.

Побочные действия комбинированной терапии проспидином и МТ являются не тяжелыми, обратимыми и не требуют в большинстве случаев отмены препаратов.

Список литературы

1. Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматические болезни. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. - М.: Медицина, 1997. - С.257-295.
2. Бененсон Е.В., Миррахимова Э. М. Клиническая эффективность проспидина при системной красной волчанке. // Тер. архив. - 1989, №5. - С.21-26.
3. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Скуркович С.В. и др. Новые направления антицитокиновой терапии ревматоидного артрита. // Клиническая ревматология. - 1997 г. - №3. - С.9-16.
4. Мазуров В.И., Лиля А.М. Ревматоидный артрит (клиника, диагностика, лечение). - СПб., «Мед. Мае. Медиа», 2000 - 96 с.
5. Насонов Е.Л. Метотрексат. // Противовоспалительная терапия ревматических болезней. Под ред. Е.Л. Насонова. М. 1996. - С.143-168.
6. Насонов Е.Л. Перспективы фармакотерапии воспалительных ревматических заболеваний: моноклональные антитела к фактору некроза опухоли. РМЖ, 2001, 9, 7-9, 280-284.
7. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации. РМЖ, 2002, 10, 6, 294-301.
8. Насонов Е.Л., Тареева И.Е. Перспективы применения циклоспорина А в ревматологии и нефрологии. // Тер. архив. - 1997. - №8. - С. 62-64.
9. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В. Ревматоидный артрит: терапевтические проблемы. // Врач - 1999. - №5. - С.5-9.
10. Немцов Б. Ф., Бененсон Е.В., Тимина О.В. Сравнительная эффективность пульс-терапии проспидином и метотрексатом при ревматоидном артрите (12 мес. контролируемое исследование). Клиническая медицина 1998. №8. - С. 25-28.
11. Немцов Б.Ф., Тимина О.В., Смирнова Л.А. Пульс-терапия проспидином и циклофосфаном при РА. II Всероссийский съезд ревматологов. Тезисы. Тула. 1997. С. 136.
12. Немцов Б.Ф., Бененсон Е.В., Бишинов А.Д., Миррахимова Э.М. Пропидин в терапии ревматоидного артрита. Ревматология, 1990, №3, С.44-48.
13. Носков С.М. Клиническая эффективность комбинированного применения метотрексата и циклофосфана при ревматоидном артрите. // Со временные проблемы ревматологии. I съезд ревматологов России. Тезисы. Оренбург. - 1983, - С.305-306.
14. Сигидин Я. А., Муравьев Ю.В., Жуковская Г.Н. Новые подходы к базисной терапии ревматоидного артрита. // Тер. архив - 1990, №5. - С.8-12.
15. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Ревматоидный артрит. Москва, «АНКО». - 2001, 328 с.
16. Соловьев С.К. Экстракорпоральные методы лечения. // Ревматические болезни. Ред. В.А. Насонова, Н.В. Бунчук - М., - 1997. - С.125-127.
17. M.Brahn E., Peacock D.J., Banquerico M.L. Supression of collagen induced arthritis by combination of cyclosporin A and methotrexate. Arthritis Rheum. 1991; 34: 1282-1288.
18. Bresniman B. Treatment of rheumatoid arthritis with interleukin 1 receptor antagonist. Ann Rheum. Dis., 1999, 58, suppl. 1, 96-98.
19. Ferraccioli G.F., Bartoli E. Xenobiotics or biological response modifiers? Methotrexate remains the anchor drug for rheumatoid arthritis. Clin. Exp. Rheumatol. 1998; 16: 662-666.
20. Fries J.F. Effectiveness and toxicity considerations in outcome directed therapy in rheumatoid arthritis. J. Rheumatol. 1998; 23 (Suppl.44): 102-106.

21. Gonzalez-Gay M., Garcia-Porrua C., Ibanez D., et al. Long-term followup of patient receiving combination therapy with cyclosporin and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 1703-1704.
22. Haagsma C., van Reid P., de Rooij D.J., van der Putte. Combination of sulphosalazine and methotrexate. Versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Brit. J. Rheumatol.* 1997;36:1082-1088.
23. Harriman G., Happer L.K., Schaible T.F. Summary of clinical trials in rheumatoid arthritis using infliximab, an anti-TNF- α treatment. // *Ann Rheum. Dis.*, 1999, v.58(suppl.1), p.61-64.
24. Hazleiman B.L. The comparative incidence of malignant diseases in rheumatoid arthritis exposed to different treatment regimens. // *Ann Rheum. Dis.* -1992- V.41-Suppl.1-P.12-17.
25. Kerstens P.J.S.M., Boerbooms A., Jeurissen M.E.C., et al. Methotrexate and azathioprine in RA: radiologic progression after 4 years. A prospective study. *Arthritis Rheum.* 1998;41(Suppl.):S727.
26. Maini R., Bracedveld F.C., Kalden J.R., et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of, an anti-TNF- α combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 1552-1563.
27. McCarty D.J., Harman J. G. Grassonovich J.L. et al. Combination drug therapy of seropositive rheumatoid arthritis. // *J. Rheumatol.* -1995- V.22-№9- P.1636-1645.
28. Morand E.F., Axtens R.S.K., Littejohn G.O. Combination methotrexate and sulphosalazine therapy in patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999;36 (suppl.):S-53.
29. Pincus T. Rheumatoid arthritis: a medical emergency. *Scand. J. Rheumatol.* 1994;23 (suppl. 100):21-30.
30. Rau R., Schleusser B., Herbon G., Karger T. Long-term treatment of destructive rheumatoid arthritis with methotrexate. *J. Rheumatol.* 1997; 24: 1881-1889.
31. Seidemann P., Albertioni R., Berck J., et al. Chloroquine reduced the bioavailability of methotrexate in patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1999;37:830-833.
32. Van De Putte L.B.A., van Gestel A.M., van Riel P.C. Early treatment of rheumatoid arthritis: rationale, evidence and implications. // *Ann Rheum. Dis.* -1998.-V.57-P.511-512.
33. Weinblatt M., Kremer J.M., Coblyn J.S., et al. Leflunomid plus methotrexate in refractory rheumatoid arthritis: a pilot study. // *Arthritis Rheum.* 1997;40(suppl9):S 193
34. Weinblatt M., Kremer J.M., Bankhurst A.D., et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. // *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 353-359.
35. Weinblatt M.E., Polisson R., Blotner S.D., et al. The effect of drug therapy on radiographic progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1998;36:613-619.
36. Wilkens R.F., Urowitz M.B., Stablein D.M., et al. Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;35:849- 856.
37. Williams H., Word J.R., Reading J.C., et al. Comparison of auranofin, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1992;35:259-269.

Summary

COMBINED THERAPY OF RA. REVIEW OF LITERATURE AND OWN DATA

Politova N.N.

The article offers review of the literature on combined drug therapy of RA.

The efficiency of combination of basic drug therapy with prospidin and methotrexate was investigated in patients with RA. Clinical effect of combined therapy with prospidin and methotrexate has been proved. Evaluation of efficiency of combined therapy according to ACR criteria, frequency of side effects and effect on progress of radiographic alterations of rheumatoid arthritis were investigated.