

**КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ МЕТОТРЕКСАТОМ И
ПРЕДНИЗОЛОНОМ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ***О.В. Симонова, Б.Ф. Немцов**Кафедра госпитальной терапии (зав. – проф. Б.Ф. Немцов)
Кировской государственной медицинской академии*

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее частое воспалительное заболевание суставов, распространенность которого в популяции составляет около 1%, а экономические потери для общества сопоставимы с таковыми при ишемической болезни сердца [7]. Через 20 лет от начала болезни примерно 90% пациентов в большей или меньшей степени теряют трудоспособность, а треть становятся полными инвалидами. У пациентов с активным РА или имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза препаратом выбора является метотрексат, который при длительном применении обладает наиболее благоприятным соотношением эффективности/токсичность [5, 6]. Глюкокортикостероиды применяют для лечения РА более 50 лет. Как правило, практикуется терапия небольшими дозами преднизолона, которые назначают до развития эффекта базисной терапии. В последние годы изучается влияние низких доз глюкокортикостероидов на минеральный обмен при РА [10]. Установлено, что длительное назначение преднизолона в низких дозах (7,5–10,0 мг/в неделю), особенно в сочетании с базисной терапией (метотрексатом), способствует замедлению рентгенологического прогрессирования РА и нередко позволяет адекватно контролировать ревматоидное воспаление [1, 6, 14].

Цель исследования: сравнительный анализ клинической эффективности метотрексата в сочетании с низкими дозами преднизолона и монотерапии метотрексатом у больных РА.

Обследованию подлежали больные с достоверным диагнозом (ACR 1987 г.), со II–III степенью активности. Больных РА I степени активности, беременных и в периоде лактации, с сопутствующей патологией внутренних органов в обследовании не включали.

Под наблюдением находились 145 больных достоверным РА. 1-ю группу (76 чел.) лечили только метотрексатом, 2-ю (69 чел.) – метотрексатом и преднизолоном. Группы исходно не различались по демографическим или клиническим показателям. Преобладали женщины (131) со средней длительностью болезни 4,5 года. Большинство больных (67 и 64 соответ-

ственно в 1 и 2-й группах) были серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ). У всех пациентов имел место генерализованный суставной синдром, преимущественно III степень активности (соответственно 60 и 59), в том числе с системными проявлениями (122).

Метотрексат в условиях стационара применяли внутримышечно в дозе 10 мг в неделю, при выписке препарат назначали внутрь в той же дозе. Начальная доза преднизолона была единой для всех больных этой группы – 10 мг в сутки. В дальнейшем при отсутствии активности заболевания допускалось уменьшение суточной дозы преднизолона до полной отмены. Во время лечения больные получали те дозы НПВС, которыми их лечили до поступления в стационар в течение 2–3 недель без видимого эффекта.

Выраженность клинического эффекта оценивали по динамике ACR критериев (20%, 50%, 70%), влиянию на частоту и характер побочных действий. Тяжесть РА определяли по индексу тяжести [3]. Ремиссию заболевания устанавливали по критериям ACR (1987). Рентгенологическое прогрессирование выявляли по модифицированной методике Шарпа. Функциональный статус исследовали с помощью опросника HAQ, теста Lee. Для уточнения висцеральных поражений в процессе обследования применяли ЭКГ, ЭХО-КГ [9], рентгенографию грудной клетки. Оценку клинической эффективности и лабораторное обследование проводили после окончания стационарного этапа лечения и через 3, 6, 12, 18, 24, 36 месяцев поддерживающей терапии. Для статистической обработки использовали показатели средних величин ($\bar{X}$), стандартных отклонений (σ), парного критерия Стьюдента.

Результаты оценки общей эффективности лечения в группах больных представлены в табл. 1. Как видно из данной таблицы, лечение только метотрексатом по сравнению с комбинированной терапией реже приводило к улучшению на уровне ACR 20%, 50% и 70% на всех этапах наблюдения. Так, на стационарном этапе улучшение на уровне ACR 20% отмечалось у всех больных, улучшение бо-

Таблица 1

Общая оценка эффективности терапии у больных РА

Показатели	Этапы наблюдения						
	1 мес (n=70/64)	3 мес (n=64/60)	6 мес (n=62/58)	12 мес (n=62/57)	18 мес (n=55/57)	24 мес (n=54/56)	36 мес (n=52/56)
ACR 20%	28 (40%)	34 (53,1%)	44 (71%)	43(69,4%)	43(78,2%)	42(77,8%)	40(76,9%)
ACR 50%	64 (100%)	56 (93,3%)	52 (89,7%)	51(89,5%)	54(94,7%)	52(92,9%)	52(92,9%)
ACR 70%	8 (11,4%)	15 (23,4%)	16 (25,8%)	16(25,8%)	12(21,8%)	12(22,2%)	11(21,1%)
Отсутствие эффекта	40 (62,5%)	26 (43,3%)	30 (51,7%)	34 (59,6%)	31(54,4%)	30(53,6%)	30(53,6%)
	3 (4,3%)	5 (7,8%)	7 (11,3%)	5 (8,1%)	5 (9,1%)	5 (9,2%)	4 (7,7%)
	15 (23,4%)	20 (33,3%)	10 (17,2%)	11(19,2%)	8(14,0%)	9 (16,1%)	9 (16,1%)
	42 (60%)	30 (46,9%)	18 (29%)	19 (30,6%)	12 (21,8%)	12 (22,2%)	12 (23%)
	0	4 (6,7%)	6 (10,3%)	6 (10,5%)	3 (5,3%)	4 (7,1%)	4 (7,1%)

Примечание: в числителе — число больных, леченных метотрексатом, в знаменателе — метотрексатом и преднизолоном. То же в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Динамика основных лабораторных показателей у больных РА под влиянием комбинированной терапии ($\bar{X} \pm \sigma$)

Показатели	Этапы наблюдения							
	до лечения (n=76/69)	1 мес (n=70/64)	3 мес (n=64/60)	6 мес (n=62/58)	12 мес (n=62/57)	18 мес (n=55/57)	24 мес (n=54/56)	36 мес (n=52/56)
СОЭ, мм/ч	34,6±13,1	27,1±13,2**	26,7±13,2**	26,5±12,3**	29,2±14,4*	27,9±12,3**	31,3±11,7	29,7±9,6*
СРБ, мг/дл	43,0±13,4	23,0±9,9***	20,4±7,5***	15,5±3,5***	15,3±3,3***	19,3±9,2***	21,3±9,0***	21,0±10,2***
РФ титр (N-20МЕ/мл)	27,4±12,1	24,6±9,7	19,2±7,8***	18,3±5,6***	24,2±6,9	20,3±7,1**	23,4±7,8*	21,3±10,3*
ЦИК, ед.опт.пл. (52,8±4,5)	37,1±8,1	12,6±8,5***	11,2±2,9***	9,5±2,9***	8,0±3,0***	10,7±3,1***	11,4±2,3***	9,5±2,1***
	132,4±23,5	108,6±19,8	102,6±23,7	115,7±21,3	102,8±26,3	92,4±28,1	91,1±38,0	98,5±24,6
	122,4±36,6	55,8±28,3***	44,4±26,7***	39,5±27,7***	41,9±16,9***	36,3±13,1***	26,5±15,5***	26,7±21,2***
	73,1±8,5	72,9±9,3	69,9±9,8	70,8±11,5	71,2±12,3	65,6±14,4	64,7±16,7	68,7±12,9
	95,1±24,3	70,6±17,1**	64,6±15,2**	61,3±17,2**	50,1±15,6***	53,2±14,9***	49,8±20,4***	46,8±19,4***

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — различия достоверны по отношению к показателям до лечения. То же в табл. 3 и 4.

лее 50% — у 62,5%, более 70% — у 23,4%. Результаты в группе монотерапии метотрексатом были скромнее — соответственно 40%, 11,4%, 4,3%. В процессе поддерживающей терапии число больных с клиническим улучшением по АСР-критериям в группе монотерапии метотрексатом увеличивалось, но было меньше, чем в группе комбинированной терапии. Оба способа лечения приводили к уменьшению числа экстраартикулярных проявлений РА. В 1-й группе число системных проявлений уменьшилось с 61 до 43 к 6-му месяцу и до 41 к 12-му месяцу терапии. Во 2-й группе большинство системных проявлений исчезало уже на стационарном этапе лечения — с 82 до 61. Длительная поддерживающая терапия метотрексатом и преднизолоном способствовала дальнейшему уменьшению числа системных проявлений — к концу 36-го месяца лечения с 82 до 13. Наиболее чувствительными к комбинированной терапии были лихорадка, анемия, похудание, лимфаденопатия. Комбинированная терапия метотрексатом и преднизолоном по сравнению

с монотерапией метотрексатом чаще приводила к ремиссии заболевания (соответственно в 20,3% и 10,5% случаев).

При сравнительном анализе динамики лабораторных и некоторых иммунологических показателей было выявлено, что оба способа лечения достоверно снижали уровни СОЭ и С-РБ (табл. 2). Но на фоне комбинированной терапии по сравнению с монотерапией метотрексатом наблюдалось более быстрое и выраженное снижение этих показателей, а уровни РФ и ЦИК достоверно снижались только под влиянием комбинированной терапии. Оба способа лечения в нашем исследовании улучшали функциональные показатели и снижали индекс тяжести (табл. 3). Однако комбинированная терапия по сравнению с монотерапией метотрексатом сопровождалась более выраженным (особенно на стационарном этапе) и стойким улучшением показателей НАQ, теста Lee и индекса тяжести в процессе длительной поддерживающей терапии.

В табл. 4 представлены данные о влиянии комбинированной терапии и моно-

Таблица 3

Динамика функциональных показателей и индекса тяжести у больных РА (X±σ)

Показатели, баллы	Этапы наблюдения							
	до лечения (n=76/69)	1 мес (n=70/64)	3 мес (n=64/60)	6 мес (n=62/58)	12 мес (n=62/57)	18 мес (n=55/57)	24 мес (n=54/56)	36 мес (n=52/56)
HAQ	2,47±0,7 2,6±0,6	2,0±0,6* 0,7±0,4***	1,6±0,7*** 0,7±0,3***	1,5±0,7*** 0,8±0,2***	1,5±0,6*** 0,8±0,1***	1,3±0,3*** 0,5±0,4***	1,4±0,5*** 0,5±0,3***	1,3±0,5*** 0,5±0,4***
Тест Lee	14,4±4,6 16,5±4,8	11,7±4,5* 7,0±4,7***	11,4±4,6** 6,7±1,9***	10,6±5,3*** 7,0±1,8***	10,9±4,8** 6,1±1,3***	10,7±5,1** 7,0±1,7***	12,3±6,1 6,3±1,3***	11,2±4,5** 5,7±1,7***
Индекс тя- жести	6,2±1,5 7,4±1,3	5,6±1,6* 4,0±1,6***	5,2±1,6** 3,4±1,9***	5,1±1,5*** 3,2±1,6***	5,3±1,6** 3,0±1,5***	5,4±0,5* 3,3±1,6***	5,3±0,5* 3,2±1,7***	5,2±0,5** 3,3±1,2***

Таблица 4

Влияние видов терапии на рентгенологическое прогрессирование деструкции суставов у больных РА (X±σ)

Показатели	Этапы наблюдения					
	до лечения (n=76/69)	6 мес (n=62/58)	12 мес (n=62/57)	18 мес (n=55/57)	24 мес (n=54/56)	36 мес (n=52/56)
Общее количество эрозий	3,29±2,94	4,35±3,49	5,5±3,46***	6,5±3,5***	7,2±4,5***	7,9±4,9***
Количество эрозированных суставов	2,85±2,45	3,64±2,86	4,6±2,9***	5,1±3,0***	5,6±3,9***	6,3±4,4***
Коэффициент костной деструкции	1,9±2,6	2,1±1,7	2,2±1,9	2,2±1,1	2,2±1,2	2,2±1,2
Коэффициент хрящевой деструкции	—	0,63±0,33	0,65±0,46	0,68±0,41	0,72±0,4	0,78±0,29
	—	0,27±0,2	0,2±0,1***	0,2±0,2***	0,18±0,1***	0,15±0,1***
Коэффициент хрящевой деструкции	—	2,4±1,32	2,4±1,1	2,5±0,9	2,6±0,6	2,8±0,56
	—	2,6±1,2	1,5±1,3***	1,4±1,1***	1,2±0,9***	1,2±0,8***

терапии на темпы рентгенологического прогрессирования болезни в течение 36 месяцев. Первый способ лечения приводил к замедлению суставной деструкции при РА по количеству эрозий и коэффициентам костной и хрящевой деструкции, при этом его эффективность сохранялась в течение 3 лет с максимальной выраженностью в ранние сроки РА.

Переносимость терапии в обеих группах была удовлетворительной. Побочные действия, в частности диспептические расстройства, повышение активности печеночных ферментов и нарушения менструального цикла, были выявлены у 32,7% больных, получавших терапию метотрексатом, и у 31,9% пациентов, леченных метотрексатом и преднизолоном, причем большинство из них в первые 6 месяцев терапии. Частота отмены препаратов из-за лекарственной токсичности в сравниваемых группах была сопоставима.

С начала 90-х годов метотрексат является самым популярным препаратом из базисных средств, назначаемых при РА [5, 8], обычно используются низкие его дозы. Клиническая эффективность низкодозового режима при РА колеблется, по данным различных исследований, от 60 до 80%: улучшение клинических показателей наступает на 6–8-й неделе лечения и достигает максимума через 3–4 месяца, истинная ремиссия болезни регистрируется

нечасто – в 5–12% случаев. Отсутствие эффекта является основанием для прекращения лечения у 10–31% больных; у 15–31% лиц препарат отменяют в связи с побочными действиями [4, 5, 8, 13]. В нашем исследовании результаты, полученные в группе монотерапии метотрексатом, соответствовали данным литературы: клиническая эффективность по ACR критериям – у 40–76,9% пациентов, ремиссия – у 10,5%, побочные действия – у 32,7%, у 18,3% из них он был отменен.

К важным параметрам, отражающим эффективность базисных противоревматических препаратов при РА, относится их влияние на выраженность рентгенологического прогрессирования деструкции суставов. Однако влияние метотрексата на темпы последней до сих пор окончательно не определено. По данным ряда авторов, он замедляет рентгенологическое прогрессирование только у тех больных, у которых удалось подавить общую воспалительную активность болезни [15, 16]. В нашем исследовании терапия низкими дозами метотрексата по динамике общего количества эрозий и коэффициентам костной и хрящевой деструкции не замедляла темпы рентгенологического прогрессирования в течение 3 лет наблюдения.

Системное применение глюкокортикостероидов относится к числу наиболее эффективных методов фармакотера-

Таблица 5

Побочные действия и частота отмены препаратов (в скобках) в процессе терапии

Побочные действия	Больные, леченные			
	метотрексатом		метотрексатом + преднизолоном	
	абс.	%	абс.	%
Аллергический дерматит	2 (2)	2,6 (2,6)	2 (2)	2,9 (2,9)
Алопеция	2 (2)	2,6 (2,6)	1 (1)	1,4 (1,4)
Нарушения менструального цикла	4 (1)	5,2 (1,3)	7	10,1
Диспептические расстройства	6	7,9	4 (2)	5,8 (2,9)
Повышение активности печеночных ферментов	7 (5)	9,2 (6,6)	8 (8)	11,6 (11,6)
Анемия	2 (2)	2,6 (2,6)	—	—
Язвенный стоматит	2 (2)	2,6 (2,6)	—	—
Всего	25 (14)	32,7 (18,3)	22 (13)	31,9 (18,8)

пии РА, позволяя существенно улучшить прогноз и продолжительность жизни пациентов. О том, что лечение низкими дозами преднизолона в сочетании с метотрексатом более эффективно, чем только метотрексат, и о более выраженном антидеструктивном действии малых доз глюкокортикостероидов и метотрексата свидетельствуют результаты многих исследований [2, 11]. Так, 7,5 мг преднизолона в сочетании с базисной терапией, назначаемые в течение 2 лет, снижают скорость рентгенологического прогрессирования у больных ранним РА [14]. Примечательно, что прогрессирование эрозий не коррелировало с клиническими признаками воспалительной активности. Сравнение результатов лечения больных, получавших метотрексат и глюкокортикостероиды, и леченных только метотрексатом, показало лучшие результаты у больных 1-й группы, и в первую очередь в отношении более высокой частоты развития ремиссий.

В нашем исследовании комбинированная терапия метотрексатом и низкими дозами преднизолона также была более эффективной, чем лечение только метотрексатом, по оценке общих результатов лечения по АСР-критериям, влиянию на динамику основных лабораторных и некоторых иммунологических показателей, функциональному статусу, индексу тяжести и темпам рентгенологического прогрессирования. Частота побочных действий при лечении метотрексатом и преднизолоном была сопоставимой с таковой при монотерапии метотрексатом, а применение преднизолона позволяло исключать такие тяжелые побочные действия, как анемия и язвенный стоматит (табл. 5).

Таким образом, метотрексат в сочетании с низкими дозами преднизолона, наряду с быстрым и выраженным клиническим эффектом, положительно влияет на экстраартикулярные проявления РА, улучшает общие результаты лечения, замедляет темпы рентгенологического прогрессирования и предотвращает развитие некоторых побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грунина Е.А., Виноградова Н.А., Надирова Н.Н. // Научно-практич. ревматол. – 2001. – № 3. – С. 31.
2. Грунина Е.А., Виноградова Н.А., Надирова Н.Н. // Научно-практич. ревматол. – 2000. – № 1. – С. 29–31.
3. Иванова М.М., Каратеев Д.Е. и др. // Клин. ревматол. – 1994. – № 2. – С. 5–9.
4. Насонов Е.Л. В кн.: Противовоспалительная терапия ревматических болезней. /Под ред. Е.Л. Насонова. – М., 1996. – С. 143–168.
5. Насонов Е.Л., Соловьев С.К. Применение метотрексата в ревматологии. – М., 2000.
6. Насонов Е.Л. // РМЖ. – 2002. – № 6. – С. 294–301.
7. Насонов Е.Л. // РМЖ. – 2002. – № 22. – С. 1009–1012.
8. Павлова Е.В., Лесняк О.М., Рябицева О.Ф. // Научно-практич. ревматол. – 2000. – № 1. – С. 18–23.
9. Салихов И.Г., Бомбина Л.К. и др. Тезисы юбилейной конференции, посвященной 70-летию ассоциации ревматологов России и 40-летию Института ревматологии РАМН. – М., 1998. – С. 56.
10. Салихов И.Г., Бурнашева З.А., Зиганшина Л.Е. Тезисы III съезда ревматологов России. – Рязань, 2001. – С. 19.
11. Супоницкая Е.В., Смирнов А.В. и др. // Научно-практич. ревматол. – 2003. – № 2. – С. 91.
12. Bologna C., Jorgensen C., Sany J. // Clin. Exp. Rheumatol. – 1996. – Vol. 14. – P. 401–406.
13. Furst D.E. // Br. J. Rheumatol. – 1997. – Vol. 36. – P. 1196–1204.
14. Kirwan J.B. and ARC Low Dose Corticosteroid Group. // Rheumatol. In Europe. – 1995. – Vol. 24. – P. 223.
15. Kremer J.M., Phelps D.T. // Arthr. Rheum. – 1992. – Vol. 35. – P. 138–145.
16. Kremer J.M. // Rheum. Clin. North. Amer. – 1998. – Vol. 24. – P. 651–658.
17. Rau R., Schleusser B. et al. // J. Rheumatol. – 1998. – Vol. 25. – P. 1485–1492.
18. Weinblatt M.E., Polisson R., Blotner S.D. et al. // Arthritis Rheum. – 1998. – Vol. 36. – P. 613–619.

Поступила 02.04.04.

COMBINED THERAPY WITH METHOTREXATE AND PREDNISOLONE IN RHEUMATOID ARTHRITIS

O.V. Simonova, B.F. Nemtsov

Summary

The comparative analysis of clinical efficiency of the combined therapy with methotrexate and low doses of prednisolone and monotherapy with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis is carried out. It is established that the therapy with methotrexate in combination with prednisolone is more effective than the treatment with methotrexate alone and is effective in diminishing roentgenologic progression rates.