

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОТРЕКСАТА, АРТРОФООНА И КОМБИНАЦИИ ЭТИХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ РАННИМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Аннотация. Представлены результаты исследования эффективности метотрексата (МТ), артрофоона (АФ) и их комбинации у больных ранним ревматоидным артритом в течение двухгодичной терапии с использованием критериев ответа на лечение EULAR и ACR и оценки рентгенологического прогрессирования заболевания. Показано, что монотерапия АФ в течение первых шести месяцев лечения оказывает сопоставимый эффект с монотерапией МТ. В дальнейшем эффект АФ уменьшается, однако препарат замедляет рентгенологическое прогрессирование, снижает потребность в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов в основном у больных с низкой и умеренной степенью активности болезни. При комбинированном назначении МТ и АФ у больных с большим числом воспаленных суставов эффект нарастает постепенно, увеличиваясь к концу второго года терапии. Хорошая переносимость АФ, относительная безопасность МТ позволяют рекомендовать их к длительному применению у больных ранним ревматоидным артритом.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, метотрексат, артрофоон, комбинированная терапия.

Abstract. The article adduces the assessment result of efficacy of methotrexate, arthrofoon and combined therapy in patients with early rheumatoid arthritis (RA) during 2-year therapy using EULAR criteria and ACR criteria, and radiological assessment of disease progression. The authors point out that monotherapy with arthrofoon within the first 6 months of treatment renders comparable effect with methotrexate monotherapy. The further effect of arthrofoon decreases, however the preparation delays radiological progression, reduces the need of nonsteroidal anti-inflammatory drugs doses in patients mostly with a low and moderate degree of disease activity. The effect of combined therapy of methotrexate and arthrofoon in patients with a great number of inflamed joints grows gradually, increasing to the end of the 2 year of therapy. Good tolerability of arthrofoon and relative safety of methotrexate allow them to be recommended for prolonged application by patients with early RA.

Key words: early rheumatoid arthritis, methotrexate, arthrofoon, combined therapy.

Современная концепция терапии раннего ревматоидного артрита (РА) предусматривает раннее и агрессивное лечение, направленное на купирование симптомов и замедление прогрессирования заболевания. Важное значение в патогенезе РА имеют процессы, опосредуемые фактором некроза опухоли- α (ФНО- α), способствующие персистенции воспалительного процесса в синовиальной оболочке, деструкции хряща и костной ткани [1–3]. Российские ученые разработали таблетированный препарат артрофоон (АФ), который представляет собой аффинно очищенные антитела к человеческому ФНО- α .

В ряде отечественных исследований была доказана эффективность и удовлетворительная переносимость артрофоона у больных РА и остеоартроз (ОА) преимущественно длительного течения [1, 4–9]. Представляет интерес

изучение его эффективности и безопасности у больных с ранним РА в сравнении с метотрексатом (МТ) – «золотым стандартом» терапии РА [2] и комбинацией этих двух препаратов.

Цель работы: сравнить эффективность и безопасность МТ, АФ и комбинации этих препаратов у больных ранним РА.

Материал и методы исследования

В исследовании участвовал 101 больной с РА длительностью менее одного года. Средний возраст пациентов – 50 лет (медиана), среди них 94 женщины (93,07%). Всем больным проводили общепринятое в ревматологии клиническое, лабораторное и рентгенологическое обследование.

В течение первого месяца наблюдения все пациенты получали ежедневно нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) диклофенак в дозе 100 мг/сутки или нимесулид в дозе 200 мг/сутки, в дальнейшем – «по требованию». Через 2–4 недели от начала наблюдения в зависимости от получаемых болезнью-модифицирующих противовоспалительных препаратов (БМПП) больных распределяли в одну из трех групп.

Больные I группы (группа МТ) принимали МТ внутрь в дозе 7,5–15 мг/неделю в течение двух лет наблюдения постоянно. У пожилых лиц с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) допускалась начальная доза 5 мг/неделю во избежание выраженных побочных реакций.

Пациенты II группы (группа АФ) получали артрофоон (НПФ «Материя Медика Холдинг») сублингвально в начальной дозе 8 таблеток в сутки в четыре приема, а при улучшении состояния в поддерживающей дозе 3–4 таблетки в сутки постоянно или с небольшими перерывами в течение двух лет.

Пациентам III группы (группа МТ+АФ) назначали комбинированную терапию МТ и АФ в указанных дозах. В дни, когда пациенты не получали МТ, они принимали фолиевую кислоту по 1 мг/сутки внутрь.

Характеристика больных в зависимости от назначенной им терапии БМПП приведена в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что исходно группы были сопоставимы между собой по основным параметрам РА, кроме меньшей длительности артрита у больных II группы (АФ) по сравнению с больными I группы (МТ), а также меньшего числа больных во II группе (АФ) с серопозитивным по ревматоидному фактору РА и со II рентгенологической стадией (R-стадией) заболевания по сравнению с двумя другими группами. Эти различия были обусловлены тем, что артрофоон назначали преимущественно пациентам с «неуточненным артритом» в начале исследования или недавно перенесшим обострение заболевания ЖКТ, что явилось противопоказанием для назначения МТ. В то же время через месяц от начала НПВП-терапии по числу болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов III группа статистически значимо превосходила две другие группы, чем и определялся выбор комбинации двух БМПП для их лечения (медиана ЧБС соответственно в трех группах составила 17:15:26 суставов, медиана ЧПС – 8:8:15 суставов).

Оценку эффективности БМПП проводили через 6, 12 и 24 месяца от начала лечения по критериям EULAR на основании динамики индекса активности заболевания Disease Activity Score – DAS28 («нет ответа», «удовлетворительный», «хороший» ответы) и по критериям ACR 20/ACR50/ACR70 (20, 50 и 70 % улучшение).

Характеристика исследуемых групп
больных ранним РА в зависимости от БМПП

Признак	I группа (МТ) <i>n</i> = 32	II группа (АФ) <i>n</i> = 36	III группа (МТ + АФ) <i>n</i> = 33
Возраст, годы Ме (Q1-Q3)	50 (39–53)	50 (47–55)	50,7 (48–55)
Пол: мужской женский	1 (3,13 %) 31 (96,87)	3 (8,33 %) 33 (91,67 %)	3 (9,09 %) 30 (90,91 %)
Длительность артрита, месяцы Ме (Q1–Q3)	6 (2,69–7,63)	3 (2–6) *	5 (1,5–7,5)
Число сопутствующих болезней Ме (Q1–Q3)	4 (1,75–6)	5 (2,75–7)	5 (4–6)
Стадия РА: очень ранняя ранняя	16 (50 %) 16 (50 %)	23 (63,89 %) 13 (36,11 %)	18 (54,55 %) 15 (45,45 %)
Серопозитивный Серонегативный	20 (62,5 %) 12 (37,5 %)	11 (30,56 %) # 25 (69,44 %)	20 (60,61 %) 13 (39,39 %)
Активность РА по DAS28: I степень II степень III степень	1 (3,12 %) 16 (50 %) 15 (46,88 %)	4 (11,11 %) 15 (41,67 %) 17 (47,22 %)	1 (3,03 %) 9 (27,27 %) 23 (69,70 %)
Наличие суставных эрозий по данным УЗИ суставов	30 (93,75 %)	31 (86,11 %)	30 (90,91 %)
R-стадия РА : 0 I II	4 (12,50 %) 15 (46,88 %) 13 (40,62 %)	12 (33,33 %) 20 (55,56 %) 4 (11,11 %) #	5 (15,15 %) 17 (51,52 %) 11 (33,33 %)
Функциональный класс (ФК): I II III IV	6 (18,75 %) 17 (53,13 %) 8 (25 %) 1 (3,12 %)	10 (27,78 %) 12 (33,33 %) 13 (36,11 %) 1 (2,78 %)	3 (9,09 %) 13 (39,40 %) 14 (42,42 %) 3 (9,09 %)

Примечание. Ме – медиана выборки, Q1–Q3 – интерквартильный интервал между первым и третьим квартилями; *n* – абсолютное число больных в группе; * – статистически значимое различие с группой МТ, # – с двумя другими группами ($p < 0,05$).

Результаты исследования обрабатывали в программе Statistica 6.0 с использованием методов вариационной статистики, *t*-критерия Стьюдента и углового преобразования Фишера. Различия между показателями считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравнительная эффективность терапии МТ, АФ и их комбинации у больных ранним РА приведена на рис. 1, 2.

Из рис. 1, 2 видно, что через 6 месяцев от начала лечения монотерапия АФ (II группа) по критериям EULAR и ACR не уступает по эффективности монотерапии МТ (I группа). Через 12 и 24 месяцев ответ на монотерапию МТ

по критериям EULAR получен в большем числе случаев, чем в группе монотерапии АФ, хотя статистически значимых различий в соотношении «хорошего» и «удовлетворительного» эффектов у больных, ответивших на лечение, между группами монотерапии не установлено (рис. 1).

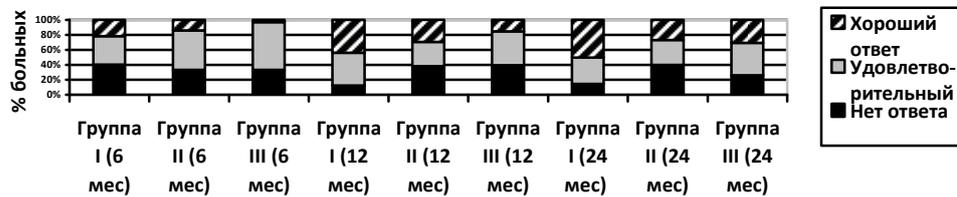


Рис. 1. Эффективность МТ, АФ и их комбинации у больных ранним РА по критериям EULAR

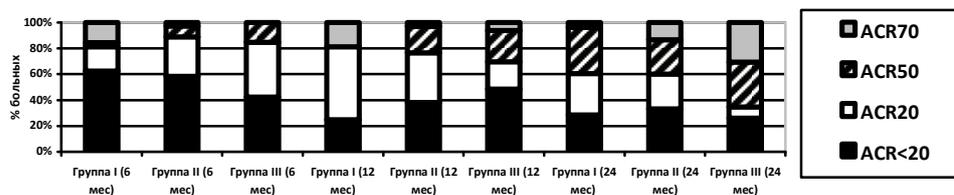


Рис. 2. Эффективность МТ, АФ и их комбинации у больных ранним РА по критериям ACR

При сравнении эффекта монотерапии МТ и монотерапии АФ по критериям ACR через 12 месяцев лечения выявлено статистически значимое различие (рис. 2). На этом этапе у больных, получавших МТ, 70 % улучшение достигнуто в большем числе случаев, чем у больных, принимавших АФ ($p < 0,05$). Тем не менее в группе лечения атрофооном 50 и 70 % улучшение составило 20,58 и 2,94 % случаев соответственно и продолжало увеличиваться через 24 месяца (26,67 и 13,33 % случаев), чаще у больных с низкой и умеренной активностью РА.

Группа комбинированной терапии МТ и АФ (III группа) по наличию эффекта от лечения, оцениваемого по критериям EULAR, сопоставима с группами монотерапии этими препаратами, уступая МТ только через 12 месяцев, что свидетельствует о более медленном снижении индекса активности заболевания DAS28 у больных с большим числом болезненных и припухших суставов (рис. 1). Частота «хорошего ответа» на лечение в этой группе к концу наблюдения увеличилась по сравнению с оценкой через 6 месяцев от начала лечения ($p < 0,01$).

По критериям ACR различий между группой комбинированной терапии и двумя другими группами в достижении эффекта за 2 года наблюдения не выявлено (рис. 2). «Очень хороший эффект» (70 % улучшение и выше) по критериям ACR через 6 месяцев от начала лечения при комбинации МТ и АФ установлен в меньшем числе случаев, чем в группе, получавшей МТ ($p < 0,05$), в связи с большим числом пораженных суставов. К концу же второго года наблюдения данный эффект в группе комбинированной терапии выявлен у большего числа больных по сравнению с группой, принимавшей МТ ($p < 0,05$).

Как видно из рис. 3, темпы рентгенологического прогрессирования РА при лечении БМПП во всех трех группах были замедлены, хотя в группе АФ исходно было 12 (33,33 %) случаев 0 стадии, не выявленной к концу второго года наблюдения. Тем не менее прием АФ позволял сдерживать прогрессирование заболевания. В этой группе не выявлено рентгенологических изменений III стадии. А появление в течение двух лет наблюдения характерных рентгенологических признаков (околосуставной остеопороз, сужение суставной щели) у больных с «неуточненным артритом» в начале исследования в данной группе подтверждало диагноз РА.

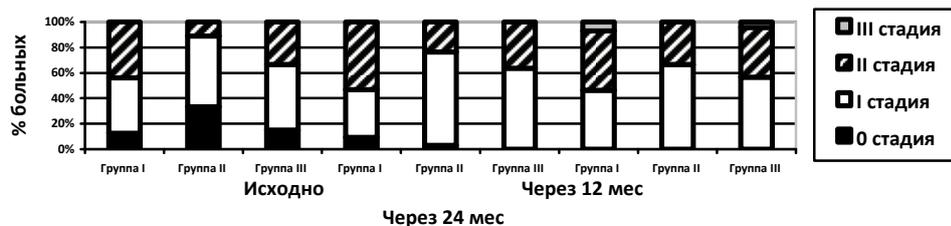


Рис. 3. Динамика рентгенологической стадии РА под влиянием терапии МТ, АФ и их комбинации в течение двух лет наблюдения

У 31 (46,29 %) из 67 больных, принимавших МТ внутрь в средней дозе 7,5–10 мг в неделю, были отмечены побочные реакции, потребовавшие отмены только в 7 случаях (10,45 %).

Среди 70 больных, получавших АФ, побочные эффекты были зарегистрированы у двух пациенток (2,86 %). У одной больной отмечено усиление болей в суставах на вторые сутки, из-за которых она отказалась от дальнейшего приема препарата и перешла в группу терапии МТ, хотя начинала с комбинированной терапии. У другой больной через 2 недели от начала лечения АФ возникли боли в правом подреберье, купировавшиеся самостоятельно и не потребовавшие отмены препарата.

При лечении МТ на втором году терапии в приеме НПВП полностью не нуждались 13 (40,6 %) больных, при лечении артрофооном – 17 (47,22 %), при комбинированной терапии – только 4 (12,12 %) пациента, что объяснялось затруднением достижения хорошего ответа у них из-за большего числа воспаленных суставов в начале лечения.

Выводы

Монотерапия МТ и монотерапия АФ оказывают сопоставимый эффект у больных ранним РА в течение первых 6 месяцев лечения. В дальнейшем эффект АФ уступает метотрексату, но прием препарата замедляет рентгенологическое прогрессирование, снижает потребность в приеме НПВП до полной отмены почти у половины пациентов, в основном у больных с низкой и умеренной степенью активности болезни. Поэтому при снижении эффекта с увеличением срока болезни и высокой активности показана комбинация этого препарата с МТ. При комбинированном назначении МТ и АФ у больных с большим числом воспаленных суставов эффект нарастает постепенно, увеличиваясь к концу второго года терапии.

Простота применения, хорошая переносимость АФ, относительная безопасность МТ позволяют рекомендовать их к длительному применению у больных ранним РА.

Список литературы

1. **Алиханов, Б. А.** Артрофоон в лечении остеоартроза / Б. А. Алиханов // Клиническая геронтология. – 2004. – № 12. – С. 63–66.
2. **Каратеев, Д. Е.** Современная медикаментозная терапия ревматоидного артрита / Д. Е. Каратеев // Леч. врач. – 2007. – № 2. – С. 40–46.
3. **Каратеев Д. Е.** Фармакотерапия раннего ревматоидного артрита / Д. Е. Каратеев // Фарматека. – 2006. – № 6. – С. 92–97.
4. **Кострюкова, И. В.** Клиническая и лабораторная оценка эффективности препарата «Артрофоон» в лечении больных остеоартрозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. В. Кострюкова. – Волгоград, 2006. – 26 с.
5. **Петров, В. И.** Биологические агенты в фармакотерапии болезней суставов / В. И. Петров, А. Р. Бабаева, С. А. Сергеева, О. И. Эпштейн. – Волгоград, 2009. – 176 с.
6. **Петров, В. И.** Сверхмалые дозы антител к фактору некроза опухоли- α (препарат «Артрофоон»): эффективность при лечении больных ревматоидным артритом / В. И. Петров и др. // Бюл. экспер. биол. – 2003. – Прил. 1. – С. 72–76.
7. **Солоденкова, К. С.** Фармакодинамика препаратов антицитокинового действия «Артрофоон» и «Анаферон» при их комбинированном применении у больных ревматоидным артритом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / К. С. Солоденкова. – Волгоград, 2007. – 23 с.
8. **Черевкова, Е. В.** Клиническая фармакодинамика препарата артрофоон, содержащего антитела к ФНО- α , у больных с воспалительными заболеваниями суставов : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. В. Черевкова. – Волгоград, 2005. – 27 с.
9. **Эйд Риад.** Ревматоидный артрит: фактор некроза опухоли альфа при различных клинических вариантах : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Эйд Риад. – Ярославль, 2005. – 26 с.

Сизова Людмила Викторовна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра поликлинической терапии,
Оренбургская государственная
медицинская академия Росздрава

E-mail: lusizova@yandex.ru

Sizova Lyudmila Viktorovna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of polyclinic
therapeutics, Orenburg State Medical Acad-
emy "Roszdava"

Багирова Генриетта Георгиевна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой поликлинической
терапии, Оренбургская государственная
медицинская академия Росздрава

E-mail: bagirova@yandex.ru

Bagirova Genrietta Georgievna

Doctor of medical sciences, professor, head
of sub-department of polyclinic therapeu-
tics, Orenburg State Medical Academy
"Roszdava"

УДК 616.72-022.77-08

Сизова, Л. В.

Сравнение эффективности и безопасности метотрексата, артрофона и комбинации этих препаратов у больных ранним ревматоидным артритом / Л. В. Сизова, Г. Г. Багирова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 1 (17). – С. 116–122.