

Оценка эффективности стандартных базисных противовоспалительных препаратов и сроков начала базисной терапии при ревматоидном артрите

И.М. Марусенко

Петрозаводский государственный университет

Цель исследования — оценить эффективность базисной терапии ревматоидного артрита (РА) в зависимости от сроков ее начала и выбора стартового режима.

Материал и методы. В исследование включены 258 больных достоверным РА, которые были разделены на группы в зависимости от сроков начала базисной терапии. У всех пациентов оценивали динамику суставного синдрома — суставной индекс Ричи, счет болезненных суставов, счет припухших суставов, оценка боли и общей активности болезни с использованием ВАШ, утренняя скованность (в мин), счет эрозий по рентгенограммам кистей и стоп, а также эффективность проводимой терапии по критериям EULAR на основании динамики индекса DAS 4 и с использованием счета эрозий.

Результаты исследования. Отмечено достоверное улучшение клинических и лабораторных параметров в основной группе при раннем начале базисной терапии по сравнению с таковыми в контроле. При оценке по критериям EULAR лучшие ближайшие результаты получены у больных, леченных лефлуномидом, а в целом больший процент улучшений отмечен в основной группе в отличие от группы контроля. В основной группе выявлено общее достоверное замедление прироста количества новых эрозий, как и в подгруппах с разными вариантами базисной терапии, кроме сульфасалазина.

Заключение. Базисная терапия, начатая с момента диагностики РА, позволяет более эффективно контролировать активность и прогрессирование заболевания, чем отсроченное лечение.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, базисные противовоспалительные препараты.

Контакты: Ирина Михайловна Марусенко feva@karelia.ru

EVALUATION OF THE EFFICACY OF STANDARD BASIC ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND THE TIME TO START BASIC THERAPY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS

I.M. Marusenko

Petrozavodsk State University

Objective: to evaluate the efficiency of basic therapy for rheumatoid arthritis (RA) depending on the time of its start and the choice of a starting regimen.

Subjects and methods. The study included 258 patients with verified RA, who were divided into groups by the time of basic therapy initiation. All the patients were estimated for changes in the articular syndrome (Ritchie articular index, the number of painful joints, that of inflamed joints, pain and total disease activity assessment by the visual analogue scale, morning stiffness in minutes, and the number of erosions by hand and foot X-ray films). Therapeutic effectiveness was evaluated by the EULAR criteria on the basis of DAS 4 changes and the number of erosions.

Results. The study group showed significant clinical and laboratory improvements at the early start of basic therapy as compared with the controls. Assessment using the EULAR criteria indicated better short-term results in leflunomide-treated patients; overall, a greater percentage of improvements were noted in the study group than in the control one. The study group exhibited a total significantly less increase in the number of erosions as did subgroups with different basic therapy options, but not the sulfasalazine subgroup.

Conclusion. Basic therapy initiated at the time of diagnosis of RA permits disease activity and progression to be more effectively controlled than delayed therapy.

Key words: rheumatoid arthritis, basic anti-inflammatory drugs.

Contact: Irina Mikhailovna Marusenko feva@karelia.ru

Ревматоидный артрит (РА) — одно из наиболее значимых воспалительных заболеваний суставов, характеризующееся развитием хронического симметричного эрозивного артрита в ряде случаев в сочетании с внесуставными проявлениями. Важнейшей характеристикой РА является тенденция к прогрессированию эрозивного про-

цесса в суставах, что приводит к ранней инвалидизации пациентов [1,2].

Современное лечение РА предполагает раннее назначение (при установлении диагноза) базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), поскольку даже самая активная терапия позволяет замедлить прогрессирование болезни

только при своевременном назначении, а наиболее высокая скорость нарастания рентгенологических изменений в суставах наблюдается именно на ранних стадиях РА [2–5]. В ряде исследований показано, что пациенты, длительно страдающие РА, значительно хуже отвечают на базисную терапию, даже более активную, чем больные, начавшие получать БПВП на ранней стадии болезни [6–9].

Стандартные БПВП принадлежат к разным классам химических соединений, обладают медленным и постепенно развивающимся лечебным эффектом, подавляя клинические, биохимические и иммунологические проявления РА [2, 6, 10]. Наиболее изученным и часто используемым БПВП является метотрексат (МТ), обладающий прекрасным соотношением эффективность/токсичность и способный замедлить прогрессирование эрозивного артрита [11, 12]. Сопоставимым по эффективности с МТ можно считать другой БПВП — лефлуномид, появившийся в последние годы. Лефлуномид обладает противовоспалительной, иммуномодулирующей и антипролиферативной активностью и также способен замедлять прогрессирование РА [13–17].

Цель нашего исследования — оценка эффективности базисной терапии РА в зависимости от сроков ее начала. В исследование включено 258 больных с достоверным РА, среди которых было 175 (67,8%) женщин и 83 (32,2%) мужчины, средний возраст — 46,9±19,6 года. Все пациенты были разделены на 2 группы — основную и контрольную. В основной группе терапию БПВП начинали с момента установления диагноза РА. В контрольной группе лечение было отсроченным в среднем на 17,3 мес из-за несвоевременно или неправильно поставленного диагноза, неверных действий врача, отказа пациента от лечения или невозможности лабораторного контроля за токсичностью. Кроме того, в основной группе проведена сравнительная оценка эффективности различных вариантов базисного лечения в течение 1 года наблюдения.

Материал и методы. У всех пациентов в ходе исследования оценивали стандартные параметры суставного синдрома: суставной индекс Ричи (СИ), число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), длительность утренней скованности (УС) в минутах, выраженность боли по ВАШ (в мм) и общее состояние здоровья (ОСЗ) по ВАШ (в мм). При рентгенографии определяли стадию РА и количество эрозий в суставах кистей и стоп, в динамике оценивали прогрессирование по счету эрозий в баллах (методика Sharp в модификации van der Heijde). Степень общей активности заболевания оценивали по индексу Disease Activity Score — DAS 4 ($DAS\ 4 = 0,53938 \cdot СИ + 0,06465 \cdot ЧПС + 0,33 \cdot \ln\ СОЭ + 0,00722 \cdot ОСЗ$ по ВАШ в мм). Исследовали

Таблица 1. Динамика индекса DAS 4 по рекомендациям EULAR

Итоговое значение	Разность исходного и итогового значений		
	$\Delta DAS\ 4 > 1,2$	$0,6 \Delta DAS\ 4 \leq 1,2$	$\Delta DAS\ 4 \leq 0,6$
$DAS\ 4 \leq 2,4$	++	+	—
$2,4 < DAS\ 4 \leq 3,7$	+	+	—
$DAS\ 4 > 3,7$	+	—	—

Примечание. «—» — отсутствие эффекта терапии, «+» — удовлетворительный и «++» — хороший эффект.

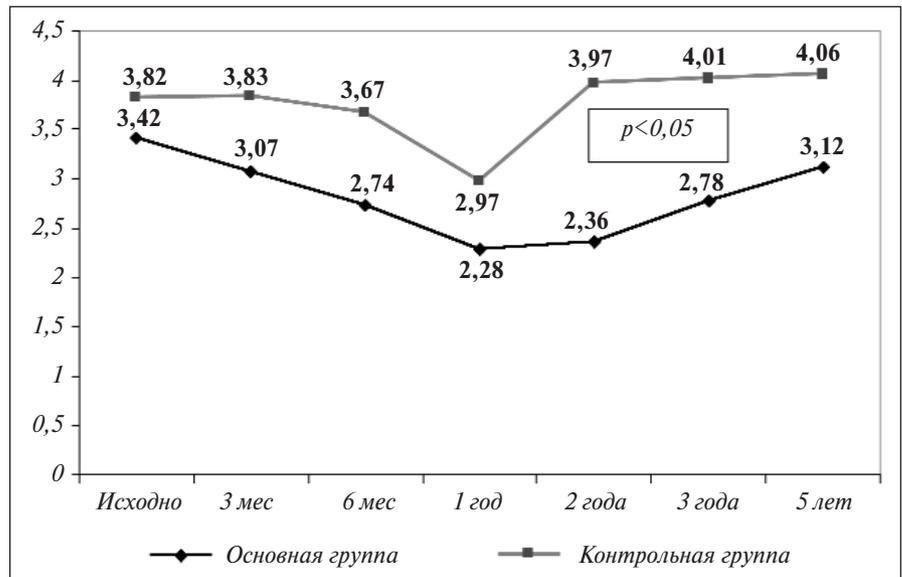


Рис. 1. Динамика индекса DAS 4 в основной и контрольной группах

лабораторные параметры: СОЭ, уровень СРБ и ревматоидного фактора (РФ).

При оценке эффективности терапии БПВП использовали динамику индекса DAS 4 согласно рекомендациям EULAR [16, 17] (табл. 1).

Результаты исследования обрабатывали с использованием пакета программы Statistica 5.0. Перед началом статистической обработки все количественные признаки были проверены на нормальность распределения. При сравнении количественных признаков в двух выборках достоверность различий оценивали с использованием критерия Стьюдента (t), при сравнении качественных признаков — таблицы сопряженности (критерий 2). Для результатов, выраженных в долях, достоверность различий оценивали с использованием углового преобразования Фишера и точного критерия Фишера. Различия считали достоверными при значении $p \leq 0,05$.

Основная группа включала 143 пациента — 99 (69,2%) женщин и 44 (30,8%) мужчины (средний возраст 47,2±21,8 года). Серопозитивный вариант зарегистрирован у 99 (69,2%) больных, серонегативный — у 44 (30,8%). I рентгенологическая стадия РА констатирована у 65 (45,5%) больных, II стадия — у 59 (41,3%) и III стадия — у 6 (4,2%). У 13 (9%) пациентов основной группы при включении в исследование не было рентгенологических изменений в клинически пораженных суставах. Средний счет эрозий составил 1,34±2,66. Степень общей активности заболевания была минимальной ($DAS\ 4 \leq 2,4$) у 11 (7,6%) больных, умеренной ($DAS\ 4 = 2,4 -$

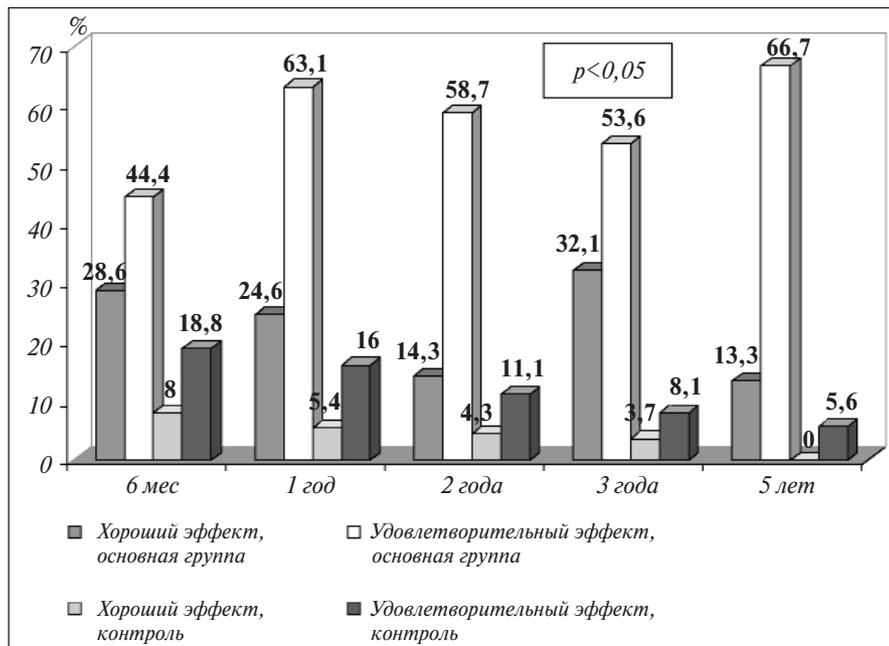


Рис. 2. Эффективность базисной терапии (в %) по критериям EULAR в основной группе по сравнению с контрольной

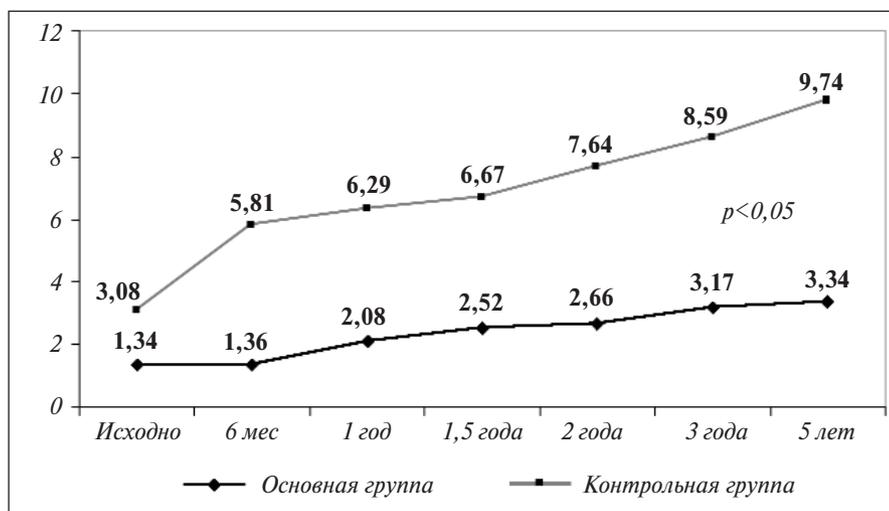


Рис. 3. Динамика счета эрозий в основной и контрольной группах

3,7) у 66 (46,2%) и высокой (DAS 4>3,7) также у 66 (46,2%). Исходные параметры суставного синдрома: СИ — в среднем $18,83 \pm 8,93$, ЧБС — $16,88 \pm 9,27$, ЧПС — $14,24 \pm 6,73$; УС — $126,7 \pm 138,1$ мин, ОСЗ по ВАШ — $54,06 \pm 23,19$ мм и выраженность боли по ВАШ — $67,63 \pm 20,28$ мм.

Контрольная группа состояла из 115 больных — 76 (66,1%) женщин и 39 (33,9%) мужчин (средний возраст $46,4 \pm 22,9$ года). Серопозитивный вариант РА выявлен у 84 (73%), серонегативный — у 31 (27%). I рентгенологическая стадия констатирована у 29 (25,2%) пациентов, II стадия — у 47 (40,9%), III стадия — у 25 (21,7%) и IV стадия — у 14 (12,2%). Средний счет эрозий составил $3,08 \pm 6,2$. При оценке общей активности заболевания по индексу DAS 4 минимальная степень (DAS 4 ≤ 2,4) констатирована у 8 (7%) больных, умеренная (DAS 4 = 2,4–3,7) — у 43 (37,4%) и высокая (DAS 4 > 3,7) — у 64 (55,6%).

Основная и контрольная группы были сопоставимы по основным характеристикам без достоверных различий по возрасту, полу, общим параметрам заболевания и основным лабораторным показателям. Обе группы были представлены в основном женщинами старше 40 лет, с клиническим вариантом РА в виде серопозитивного полиартрита, преимущественно II и III рентгенологической стадии, умеренной и высокой степени активности.

Результаты исследования и их обсуждение. При сравнении эффективности базисной терапии в зависимости от сроков ее начала выявлено, что в основной группе определялись достоверное снижение общей активности и замедление прогрессирования эрозивного артрита в отличие от контрольной. Изучение динамики DAS 4 показало его достоверное снижение в основной группе ($p < 0,05$; рис. 1). При этом в контрольной группе наиболее значимое снижение активности отмечалось через 1 год после начала терапии БПВП, но это различие с исходным не достигало статистической достоверности, а на конечной точке наблюдения (5 лет) индекс DAS 4 превышал исходный.

Оценка эффективности терапии по критериям EULAR показала, что через 6 мес в основной группе хороший эффект достигнут в 28,6% случаев, а удовлетворительный — в 44,4%; в контрольной группе — соответственно в 8 и 18,8% случаев ($p = 0,034$; рис. 2). Различия статистически достоверны во всех точках наблюдения, а через 5 лет в контрольной группе не было больных с хорошим ответом на терапию, тогда как в основной группе отмечено 13,3% хороших результатов.

Отличия в динамике общей активности РА в сравниваемых группах с разными сроками начала терапии БПВП объясняют и разные темпы прогрессирования эрозивного артрита. На фоне лечения БПВП в обеих группах наблюдался прирост числа эрозий, но в основной группе достоверный прирост с $1,34 \pm 2,66$ до $2,52 \pm 2,16$ ($p < 0,05$) отмечен только через 1,5 года. В конечной точке наблюдения (5 лет) в основной группе счет эрозий составил $3,34 \pm 2,83$ и достоверно отличался от исходного ($p < 0,001$). В контрольной группе прирост счета эрозий оказался достоверно более значимым, чем в основной ($p < 0,05$). Достоверное увеличение числа эрозий с $3,08 \pm 6,2$ до $6,29 \pm 5,99$ ($p < 0,05$) отмечено уже через 1 год наблюдения, а через 5 лет прирост счета эрозий достиг $9,74 \pm 8,19$ ($p < 0,05$). Динамика счета эрозий в основной и контрольной группах представлена на рис. 3.

В основной группе проводили сравнительную оценку эффективности отдельных вариантов базисной терапии в

Таблица 2. Динамика основных клинических и лабораторных показателей на фоне терапии МТ в основной группе по сравнению с контрольной

Показатели	Группа больных							
	исходно	основная (МТ) через 3 мес	через 6 мес	через 1 год	исходно	контрольная через 3 мес	через 6 мес	через 1 год
СИ	14,11±12,94	13,44±9,34	8,89±6,57*	2,33±0,58**	20,3±7,4	19,31±9,22	18,86±9,67	16,18±9,44
ЧБС	14,89±12,75	10,88±9,11	8,56±7,86*	2,67±1,53**	17,18±7,32	15,62±7,84	13,28±8,65	14,35±15,61
ЧПС	14,75±12,85	6,44±6,8*	1,33±0,58*	3,56±2,46*	8,45±3,67	8,36±6,6	7,92±7,29	6,63±4,32
УС, мин	127,5±159,45	115,56±132,11	53,1±8,66*	78,89±55,33*	156,55±112,88	151,43±80,1	152,31±75,96	142,81±140,9
ОСЗ по ВАШ, мм	55,2±17,6	27,67±2,52**	35,4±22,13*	44,42±27,58*	69,7±18,46	49,17±22,53	46,67±21,95	44,38±24,83*
Боль по ВАШ, мм	56,25±31,46	38,27±25,44*	37,33±11,02*	41,13±25,57*	73,7±15,67	60,17±16,3	50,31±26,38*	49,69±26,35*
СОЭ, мм/ч	46,14±13,1	37,77±15,9*	31,2±214,29*	23,67±7,37**	51,17±18,85	39,93±12,3	38,2±10,3	36,44±17,44*
СРБ, мг/л	57,6±118,77	39,3±38,4*	15,33±16,73***	26,52±49,73*	53,4±75,62	49,8±66,58	37,1±46,35	36,4±60,37
РФ, МЕ/мл	152,4±216,54	96,14±139,5*	24,2±33,94*	80,4±61,28*	256,1±335,96	202,67±272,16	201,78±273,05	178,67±245,14

Примечание. Здесь и в табл. 3—5: * — различия достоверны при $p < 0,05$, ** — при $p < 0,01$ и *** — при $p < 0,005$.

Таблица 3. Динамика основных клинических и лабораторных показателей на фоне терапии сульфасалазином в основной группе по сравнению с контрольной

Показатели	Группа больных							
	исходно	основная (сульфасалазин) через 3 мес	через 6 мес	через 1 год	исходно	контрольная через 3 мес	через 6 мес	через 1 год
СИ	11,8±10,15	10,78±7,89	9,2±3,56	7,7±6,09*	20,3±7,4	19,31±9,22	18,86±9,67	16,18±9,44
ЧБС	9,73±0,98	8,7±7,24	6,6±6,1	6,25±3,59	17,18±7,32	15,62±7,84	13,28±8,65	14,35±15,61
ЧПС	5,68±8,66	4,57±3,41	2,9±3,63	2,6±2,32*	8,45±3,67	8,36±6,6	7,92±7,29	6,63±4,32
УС, мин	101,46±146,5	77,14±73,19	62,5±66,52	61,3±10,9	156,55±112,88	151,43±80,1	152,31±75,96	142,81±140,9
ОСЗ по ВАШ, мм	42,66±23,28	39,2±31,18	34,3±22,5	17,33±6,43**	69,7±18,46	49,17±22,53	46,67±21,95	44,38±24,83**
Боль по ВАШ, мм	54,56±22,9	54,29±27,63	39,44±21,19	21,67±5,77*	73,7±15,67	60,17±16,3	50,31±26,38*	49,69±26,35*
СОЭ, мм/ч	36,5±24,37	29,76±17,13	26,22±18,54	16,3±9,9*	51,17±18,85	39,93±12,3	38,2±10,3	36,44±7,44*
СРБ, мг/л	50,47±125,43	25,4±13,6*	18,4±26,15**	13,75±10,6**	53,4±75,62	49,8±66,58	37,1±46,35	36,4±60,37
РФ, МЕ/мл	135,7±196,04	130,67±196,33	91,8±158,9	86,34±159,35	256,1±335,96	202,67±272,16	201,78±273,05	178,67±245,14

Таблица 4. Динамика основных клинических и лабораторных показателей на фоне терапии лефлуноמידом в основной группе по сравнению с контрольной

Показатели	Группа больных			
	исходно	основная (лефлуноמיד) через 3 мес	через 1 год	исходно
СИ	13,9±5,8	6,1±2,9**	6,9±3,6**	20,3±7,4
ЧБС	13,6±12,2	4,3±4,1*	4,1±2,4**	17,18±7,32
ЧПС	10,3±6,1	2,6±1,9**	2,1±2,02**	8,45±3,67
УС, мин	144,4±99,0	22,5±26,8**	16,0±12,4**	156,55±112,88
ОСЗ по ВАШ, мм	43,2±13,2	21,9±16,3*	20,4±17,4*	69,7±18,46
Боль по ВАШ, мм	55,4±13,7	21,4±13,2**	24,5±17,7*	73,7±15,67
СОЭ, мм/ч	32,1±14,9	22,6±12,6*	19,7±11,2**	51,17±18,85
СРБ, мг/л	48,4±88,7	26,1±50,3*	7,2±9,7**	53,4±75,62
РФ, МЕ/мл	191,0±153,4	71,9±68,5*	30,4±39,5*	256,1±335,96
				контрольная
				через 3 мес
				через 6 мес
				через 1 год
				через 1 год

Таблица 5. Динамика основных клинических и лабораторных показателей на фоне комбинированной базисной терапии в основной группе по сравнению с контрольной

Показатели	Группа больных			
	исходно	основная (комбинированная терапия) через 3 мес	через 1 год	исходно
СИ	16,89±9,69	16,8±9,2	9,88±8,9*	20,3±7,4
ЧБС	19,6±9,79	14,86±16,58	7,8±8,39*	17,18±7,32
ЧПС	10,4±3,32	6,7±8,21	4,1±5,03**	8,45±3,67
УС, мин	232,22±167,76	169,1±187,2	68,67±97,82*	156,55±112,88
ОСЗ по ВАШ, мм	65,89±16,64	50,11±30,88	33,53±23,38*	69,7±18,46
Боль по ВАШ, мм	71,25±15,39	69,2±18,1	35,67±19,22**	73,7±15,67
СОЭ, мм/ч	58,2±5,96	48,8±13,14	28,5±16,2**	51,17±18,85
СРБ, мг/л	63,75±133,51	50,11±155,1	14,6±27,95*	53,4±75,62
РФ, МЕ/мл	198,78±272,13	176,1±226,27	53,33±88,78*	256,1±335,96
				контрольная
				через 3 мес
				через 6 мес
				через 1 год
				через 1 год

течение 1 года наблюдения. В качестве стартовых БПВП для монотерапии применяли МТ, лефлуноמיד и сульфасалазин, а у ряда больных использовали комбинированную терапию БПВП. МТ назначали 63 больным в дозе 7,5–20 мг в неделю, при этом минимальная степень активности РА отмечена у 11 (17,5%) пациентов, умеренная — у 38 (60,3%), высокая — у 14 (22,2%). Переносимость лечения в целом была хорошей независимо от дозы препарата, побочные эффекты отмечены у 20 пациентов: диспепсические явления (тошнота, рвота) — у 7 (6,9%), повышение уровня трансаминаз — у 6 (5,9%) и лейкопении — у 7 (6,9%). Препарат отменен из-за развития побочных эффектов только у 4 больных.

Исходные параметры суставного синдрома: СИ — 14,11±12,94, ЧБС — 14,89±12,75, ЧПС — 14,75±12,84, УС — 127,5±159,45 мин, ОСЗ по ВАШ — 55,2±17,6 мм и выраженность боли по ВАШ — 56,25±31,46 мм. Исходные значения основных лабораторных параметров: СОЭ 46,14±13,1 мм/ч, СРБ — 46,14±13,1 мг/л, РФ — 152,4±216,54 МЕ/мл. В дальнейшем отмечена достоверная положительная динамика всех исследуемых параметров на фоне терапии МТ по сравнению с контролем (табл. 2). Достоверность различий определялась уже через 3 мес терапии и сохранялась в течение 1 года наблюдения.

Оценка эффективности МТ по критериям EULAR свидетельствовала о хорошем клиническом эффекте уже к 3 мес терапии, однако различия статистически недостоверны. В целом терапия МТ в основной группе была эффективнее, чем лечение в контрольной: через 6 мес хороший эффект достигнут у 21,4% больных основной группы против 8% контрольной, удовлетворительный эффект — у 35,7 и 18,8% соответственно ($p=0,0153$). Данные об эффективности МТ по критериям EULAR по сравнению с контролем представлены на рис. 4.

Стартовая базисная терапия сульфасалазином предпринята у 28 больных основной группы, среди них минимальная степень активности РА отмечена у 5 (17,9%), умеренная — у 20 (71,4%) и высокая — у 3 (10,7%). Переносимость сульфасалазина в большинстве случаев была хорошей, побочные эффекты отмечены у 6 (21,4%) пациентов в виде диспепсических явлений (металлический вкус во рту, отрыжка, тошнота), повышения уровня трансаминаз — 2 (7,1%) и лейкопении — 1 (3,6%). Только в 2 случаях потребовалась отмена препарата из-за развития побочных эффектов.

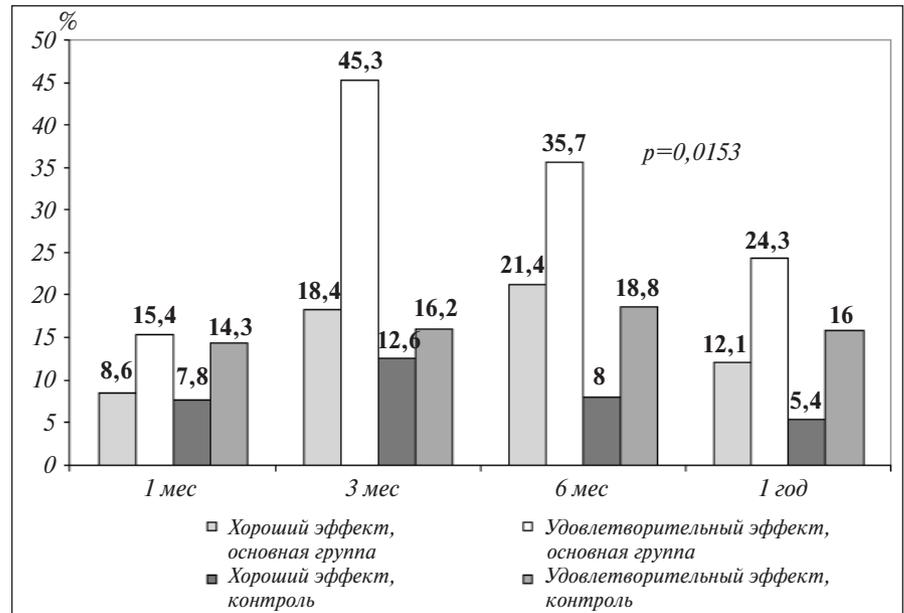


Рис. 4. Эффективность терапии МТ (в %) по критериям EULAR в основной группе по сравнению с контрольной

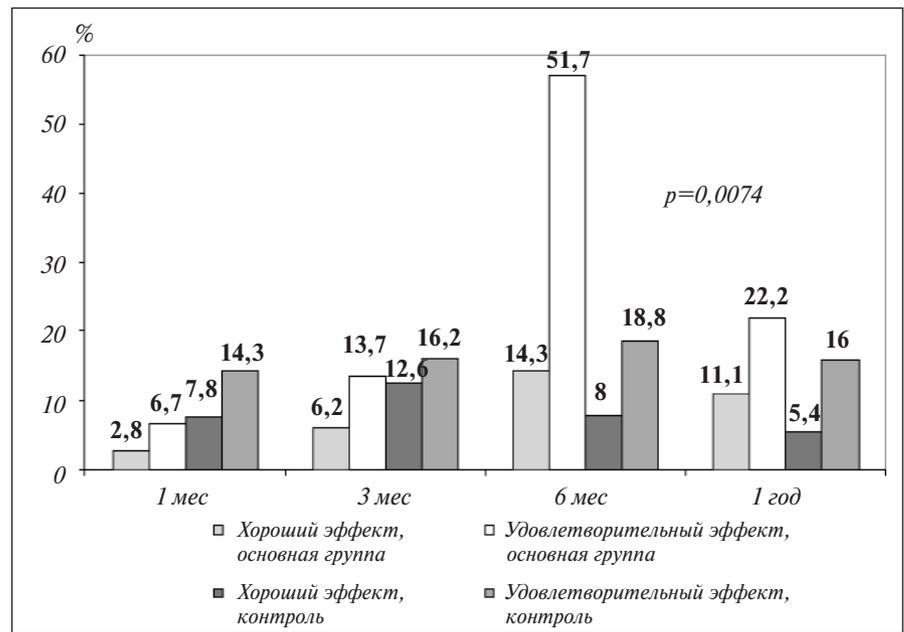


Рис. 5. Эффективность терапии сульфасалазином (в %) по критериям EULAR в основной группе по сравнению с контрольной

Исходные параметры суставного синдрома до начала терапии сульфасалазином: СИ — 11,8±10,15, ЧБС — 9,73±0,98, ЧПС — 5,68±8,66, УС — 101,46±146,5 мин, ОСЗ по ВАШ — 42,66±23,28 мм, выраженность боли по ВАШ — 54,56±22,9 мм. Исходные лабораторные данные: СОЭ — 36,5±24,37 мм/ч, уровень СРБ — 50,47±125,43 мг/л, РФ — 135,7±196,04 МЕ/мл. Динамика клинических и лабораторных данных на фоне терапии сульфасалазином по сравнению с контролем отражена в табл. 3. Следует отметить, что терапия сульфасалазином сопровождалась достоверной положительной динамикой клинических и лабораторных

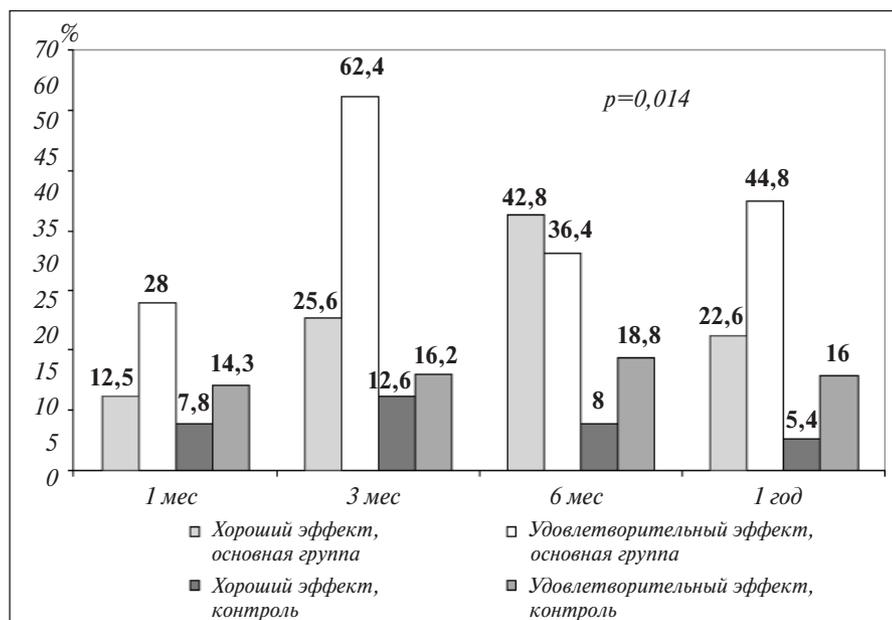


Рис. 6. Эффективность терапии лефлуномидом (в %) по критериям EULAR в основной группе по сравнению с контрольной

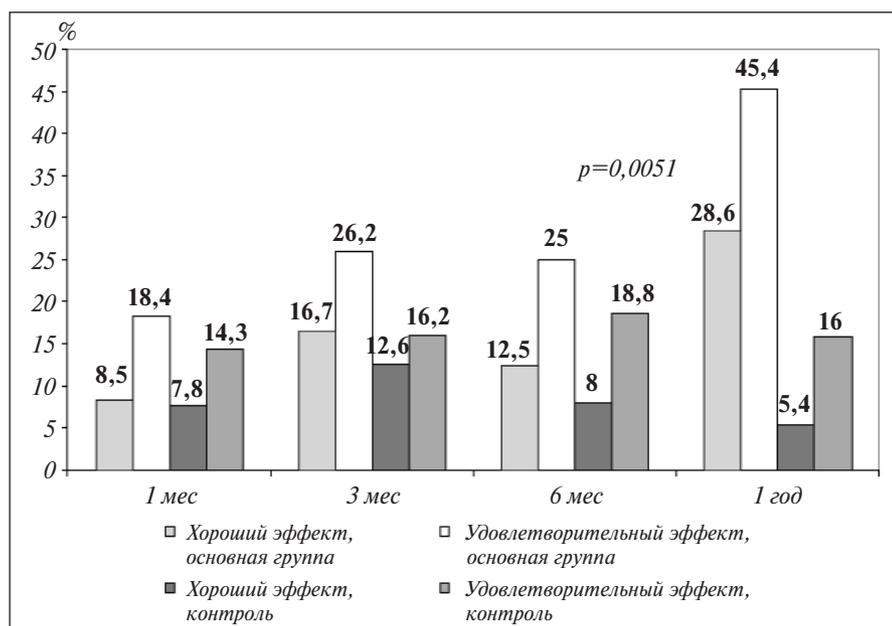


Рис. 7. Эффективность комбинированной базисной терапии (в %) по критериям EULAR в основной группе по сравнению с контрольной

показателей по сравнению с показателями в контрольной группе только через 1 год наблюдения.

При оценке эффективности по критериям EULAR сульфасалазин превосходил отсроченную терапию БПВП в контрольной группе: через 6 мес хороший результат достигнут в 14,3% случаев против 8%, а удовлетворительный — в 57,1% против 18,8% ($p=0,0074$). Сравнение эффективности сульфасалазина и МТ по критериям EULAR не выявило достоверных различий в течение 1 года наблюдения ($p=0,8382$). Данные об эффективности сульфасалазина по сравнению с контрольной группой по критериям EULAR представлены на рис. 5.

Базисную терапию лефлуномидом проводили у 20 пациентов основной группы, среди которых умеренная степень активности РА была у 6 (30%), высокая — у 14 (70%). Терапию лефлуномидом начинали с нагрузочной дозы 100 мг/сут в течение 3 дней, затем дозу уменьшали до 20 мг/сут. В целом отмечалась хорошая переносимость лефлуномида, однако у 4 пациенток наблюдались периоды усиленного выпадения волос в первые месяцы терапии и у 1 — диспепсические явления. Указанные побочные эффекты не потребовали отмены препарата ни в одном случае.

Исходные параметры суставного синдрома: СИ — $13,9 \pm 5,8$, ЧБС — $13,6 \pm 12,2$, ЧПС — $10,3 \pm 6,1$, УС — $144,4 \pm 99,0$ мин, ОСЗ по ВАШ — $43,2 \pm 13,2$ мм, выраженность боли по ВАШ — $55,4 \pm 13,7$ мм; лабораторные параметры: СОЭ — $32,1 \pm 14,9$ мм/ч, уровень СРБ — $48,4 \pm 88,7$ мг/л, РФ — $191,0 \pm 153,4$ МЕ/мл. Терапия лефлуномидом позволила достичь наиболее быстрого клинического эффекта, и большинство параметров суставного синдрома улучшились к 3 мес наблюдения. Динамика основных исследуемых параметров на фоне терапии лефлуномидом представлена в табл. 4.

При оценке эффективности терапии лефлуномидом по критериям EULAR выявлены лучшие ближайшие результаты по сравнению с другими вариантами лечения, в том числе МТ: уже через 1 мес удалось достичь хорошего эффекта у 12,5% больных и удовлетворительного — у 28%. Также эффективность лефлуномида оказалась достоверно выше по сравнению с контрольной группой в основных точках наблюдения (рис. 6).

Комбинированную терапию использовали в лечении 32 больных, при этом основным препаратом был МТ или сульфасалазин. Перед началом лечения у 19 (59,4%) констатирована умеренная степень общей активности РА, у 13 (40,6%) — высокая. Исходные параметры суставного синдрома: СИ — $16,89 \pm 9,69$, ЧБС — $19,6 \pm 9,79$, ЧПС — $10,4 \pm 8,32$, УС — $232,22 \pm 167,76$ мин, ОСЗ по ВАШ — $65,89 \pm 16,64$ мм, выраженность боли по ВАШ — $71,25 \pm 15,39$ мм. Исходные лабораторные данные: СОЭ — $58,2 \pm 5,96$ мм/ч, уровень СРБ — $63,75 \pm 133,51$ мг/л, РФ — $198,78 \pm 272,13$ МЕ/мл. Применение комбинации БПВП позволило добиться достоверной положительной динамики основных клинических и лабораторных параметров в большинстве случаев через 1 год наблюдения (табл. 5).

По критериям EULAR комбинированная терапия достоверно превосходила по эффективности терапию БПВП в контрольной группе: через 1 год отмечено 28,6% хороших результатов и 45,4% удовлетворительных, тогда как в контроле — только 5,4 и 16% соответственно ($p=0,0051$). Сравнительная эффективность комбинированной терапии и лечения в контрольной группе отражена на рис. 7. Следует отметить, что комбинированная терапия через 1 год наблюдения по критериям EULAR оказалась более эффективной, чем монотерапия МТ ($p=0,0085$), тогда как при сравнении с лефлуномидом достоверных различий не получено.

У пациентов основной группы оценивали динамику счета эрозий по данным рентгенографии в зависимости от вида базисного лечения (рис. 8).

Исходный счет эрозий оказался наименьшим у больных, получавших сульфасалазин, и достоверно отличался от данного параметра у пациентов, получавших другие БПВП ($p<0,05$), что может быть связано с несколько менее выраженной активностью РА у этих больных. В течение 1 года при всех вариантах терапии БПВП отмечен прирост счета эрозий, который оказался наибольшим и достоверно отличался от исходного у леченных сульфасалазином. В случае использования других БПВП прирост счета эрозий замедлялся, при этом достоверной динамики показателя не отмечено. Вероятно, выявленные различия можно объяснить более слабым влиянием сульфасалазина на прогрессирование эрозивного артрита. У пациентов, получавших комбинированную терапию БПВП, отмечены более высокие показатели счета эрозий, связанные, на наш взгляд, с исходно активным течением РА. При этом даже у получавших комбинированное лечение выявлено замедление прогрессирования по сравнению с больными, леченными сульфасалазином.

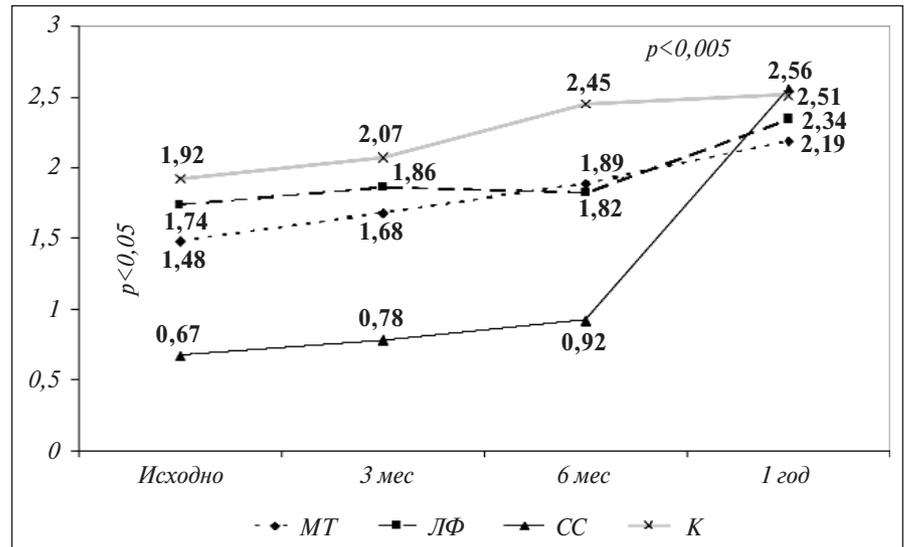


Рис. 8. Динамика счета эрозий в зависимости от вида терапии БПВП. ЛФ — лефлуномид, СС — сульфасалазин, К — комбинированная терапия

Таким образом изучение эффективности различных вариантов базисной терапии позволило сделать следующие выводы.

1. Назначение БПВП в максимально ранние сроки с момента установления диагноза РА позволяет достичь достоверного снижения активности заболевания по клиническим, лабораторным данным и индексу DAS 4 в отличие от отсроченного лечения.

2. При сравнительной оценке эффективности монотерапии БПВП по критериям EULAR лучшие ближайшие результаты получены при использовании лефлуномида.

3. Стартовая комбинированная базисная терапия превосходит по эффективности монотерапию БПВП: через 1 год улучшение достигнуто у 74% больных по критериям EULAR.

4. Ранняя базисная терапия МТ, лефлуномидом и комбинированное лечение позволяют замедлить темпы рентгенологического прогрессирования РА, тогда как терапия сульфасалазином сопровождается достоверным приростом числа эрозий через 1 год наблюдения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ревматология. Национальное рук-во. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008, 720 с.
2. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы. РМЖ 2006;8(14):573—7.
3. Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? РМЖ 2002;22:1009—12.
4. Vykerk V.P., Keystone E.C. What are the goals and principles of management in the early treatment of rheumatoid arthritis? Best Pract. Res Clin Rheumatol 2005;19(1):147—61.
5. Hochberg M.C. Early aggressive DMARD therapy: the key to slowing disease progression in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1999;28(Suppl. 112):3—7.
6. Чичасова Н.В. Лечение воспалительных ревматических заболеваний в клинической практике. РМЖ 2002;10(22):1026—8.
7. Emery P. Therapeutic approaches for early rheumatoid arthritis. How early? How aggressive? Br J Rheumatol 1995;34(2):87—90.
8. Jarrett S., Quinn M., Emery P. The evidence for early intervention in rheumatoid arthritis. Intern. J Adv Rheumatol 2003;1:42—52.
9. Nell V., Machold K., Eberl G. et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. Rheumatology 2004;43:906—14.
10. Saag K., Teng G., Patkar N. et al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2008;59:762—84.
11. Насонов Е.Л., Соловьев С.К. Применение метотрексата в ревматологии. М., 2000;128 с.
12. Rau R., Herborn G. Benefit and risk of methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2004;22(Suppl. 35):83—94.
13. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Новые возможности применения лефлуномида при ревматоидном артрите — ранняя и комбинированная терапия. РМЖ 2005;24:1573—6.
14. Emery P., Breedveld F.C., Lemmel E.M. et al. A comparison of the efficacy and safety