

СТРУКТУРОМОДИФІКУЮЧА ДІЯ ОСНОВНИХ НЕБІОЛОГІЧНИХ БАЗИСНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА ЇХ КОМБІНАЦІЙ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ

Оцінювали вплив основних небіологічних БП та їх комбінацій на сповільнення деструкції суглобів у хворих на РА. Через 2 роки лікування приріст кількості ерозій на тлі прийому МТ та СС був в 2,1 і 3,2 рази більшим порівняно з ЛФ ($p < 0,05$) та в 1,5 і 2,3 рази більшим порівняно з КБТ ($p > 0,05$). Відсутність прогресування ерозивного процесу зареєстровано у 51,9% хворих на МТ, 68,0% – на ЛФ, 68,9% – на КБТ, 40,7% – на СС ($p < 0,05$ порівняно з ЛФ і КБТ). Рентгенологічне прогресування при дуже ранньому та ранньому РА у хворих з різними варіантами БТ було співставним, тоді як при пізньому – менш вираженим при лікуванні ЛФ чи КБТ порівняно з МТ та СС ($p < 0,05$).

Ключові слова: ревматоїдний артрит, базисна терапія, рентгенологічне прогресування.

Вступ

Призначення адекватної базисної терапії (БТ) є першочерговим завданням у лікуванні ревматоїдного артриту (РА). При цьому оптимальний результат досягається при поєднанні позитивної клінічної відповіді зі сповільненням чи припиненням руйнування суглобів [1].

Мета роботи. Оцінити вплив основних небіологічних базисних препаратів (БП) та їх комбінацій на сповільнення рентгенологічного прогресування РА залежно від тривалості хвороби.

Матеріал і методи

З 402 хворих на РА, включених в дослідження, проаналізовано результати обстеження 133 осіб, які протягом 2 років безперервно приймали початково призначену БТ. Серед 133 хворих було 84,1% жінок, середній вік – $49,6 \pm 0,58$ років, середня тривалість хвороби – $52,3 \pm 3,15$ місяців. Ранній РА (до 2 років) був у 49,6% хворих, у тому числі дуже ранній (до 3 міс.) – у 12,4%. 63,2% хворих були серопозитивними за РФ, 75,2% – за анти-ЦЦП. У 43,5% хворих спостерігались поза-суглобові прояви РА. Методом підбору пар було сформовано чотири групи пацієнтів залежно від призначеної БТ. Хворі першої групи (52 особи) отримували метотрексат (МТ) в середній дозі $15,6 \pm 0,3$ мг/тиж., другої (25 осіб) – лефлуномід (ЛФ) в середній дозі $19,2 \pm 0,28$ мг/добу, третьої (27 осіб) – сульфасалазин (СС) в дозі 2 г/добу. В четвертій групі (29 осіб) хворі отримували різні варіанти комбінацій БП (комбінована БТ – КБТ). Глюкокортикоїди призначали за стандартними

показаннями у початкових дозах від 2,5 до 40 мг/добу (в перерахунку на преднізолон) з подальшим зниженням дози аж до відміни.

За клініко-демографічними характеристиками на початку дослідження групи хворих між собою достовірно не відрізнялись.

Підсумкову ефективність лікування оцінювали через 2 роки за динамікою рентгенографічного рахунку за модифікованою шкалою Шарпа-ван дер Хейде; розраховували різницю між початковими та кінцевими значеннями показників (\square рентгенологічного рахунку). Достовірність розбіжностей між середніми величинами оцінювали за критерієм Стьюдента (t), порівняння частоти змін – за критерієм χ^2 та точним методом Фішера.

Результати та обговорення

На початку дослідження вірогідних відмінностей між групами за рентгенологічними змінами в суглобах кистей і стоп не було. Через 2 роки лікування на фоні прийому МТ, СС і КБТ спостерігалось збільшення кількості ерозій ($p < 0,05$); в групі ЛФ відмічена лише тенденція до їх збільшення ($p > 0,05$). Приріст кількості ерозій в групах МТ та СС був в 2,1 і 3,2 рази більшим порівняно з ЛФ ($p < 0,05$) та в 1,5 і 2,3 рази більшим порівняно з КБТ ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка рентгенологічних змін за шкалою Шарпа-ван дер Хейде

Рентгенологічні параметри	МТ (n=52)	ЛФ (n=25)	СС (n=27)	КБТ (n=29)
Δ кількості ерозій	2,35 \pm 0,48	1,12 \pm 0,16**	3,44 \pm 0,85	1,58 \pm 0,67
Δ ступеня звуження суглобових щілин	7,15 \pm 1,08	4,08 \pm 0,96	7,59 \pm 1,72	4,24 \pm 1,20
Δ загального рахунку	9,51 \pm 1,37	5,20 \pm 1,0**	11,0 \pm 2,26	5,42 \pm 1,09**
Швидкопрогресуючий перебіг, % хворих	9,61	0***	18,5	3,44#

Примітка. # $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ порівняно з групою СС; * $p < 0,01$ порівняно з групою МТ.

Темпи збільшення кількості ерозій в групах ЛФ і КБТ були співставними. Отже, прийом ЛФ чи КБТ протягом 2 років справляв вираженіший вплив на сповільнення суглобової деструкції порівняно з МТ чи СС. Ще одним свідченням цього була кількість хворих з відсутністю прогресування ерозивного процесу: на МТ – 51,9% хворих, на ЛФ – 68,0%, на КБТ – 68,9%, на СС – 40,7% ($p < 0,05$ порівняно з ЛФ та КБТ) (рис.1.).

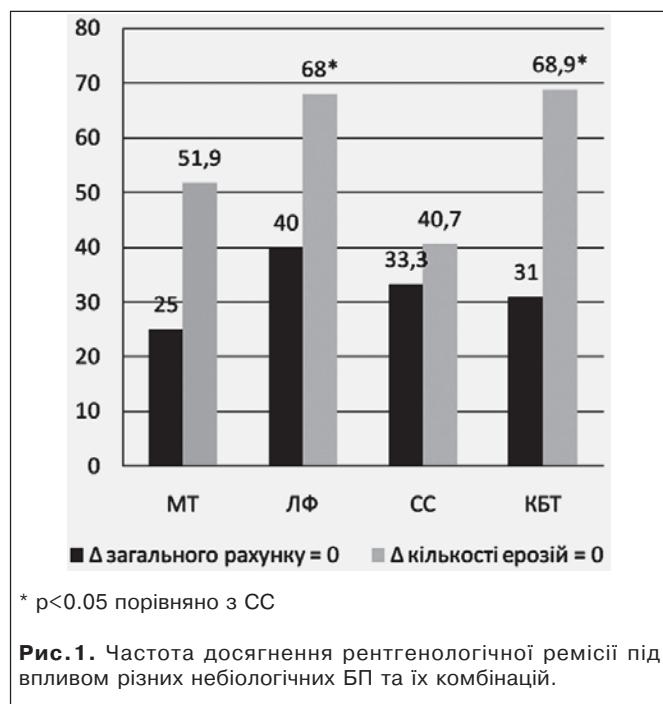


Рис. 1. Частота досягнення рентгенологічної ремісії під впливом різних небіологічних БТ та їх комбінацій.

Розвиток рентгенологічної ремісії (одночасна відсутність збільшення кількості ерозій і ступеня звуження суглобової щілини) дещо частіше спостерігався в групі ЛФ (40,0%) порівняно з групами МТ (25,0%), СС (33,3%) та КБТ (31,0%) ($p > 0,05$). При аналізі річного приросту ерозій швидко прогресування хвороби (приріст 4 і більше ерозій за рік) достовірно частіше реєструвалось в групах МТ (9,61%) та СС (18,5%) порівняно з ЛФ (0%, $p < 0,05-0,01$ порівняно з МТ та СС) та КБТ (3,44%, $p < 0,05$ порівняно з СС).

Проведено оцінку рентгенологічної динаміки залежно від призначеної БТ та тривалості РА (табл. 2). Як видно з таблиці, рентгенологічне

Таблиця 2

Динаміка рентгенологічних змін через 2 роки БТ залежно від тривалості захворювання (Δ рахунку за шкалою Шарпа – ван дер Хейде)

Тривалість РА	БТ			
	МТ	ЛФ	СС	КБТ
Дуже ранній	4,67±2,20	4,0±2,32	6,0±3,14	3,86±2,88
Ранній	8,32±1,57	5,8±1,60	8,5±1,72	5,4±1,79
Пізній	11,5±2,46#	6,23±1,26*	11,3±3,03	7,11±3,49*

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з групою МТ та СС; # $p < 0,05$ порівняно з дуже раннім РА.

прогресування при дуже ранньому та ранньому РА у хворих з різними варіантами БТ було співставним, тоді як при пізньому – менш вираженим при лікуванні ЛФ чи КБТ порівняно з МТ та СС ($p < 0,05$).

На фоні лікування ЛФ, СС и КБТ зі збільшенням тривалості хвороби спостерігалася лише тенденція до більш швидкого прогресування РА, тоді як при застосуванні МТ на пізніх стадіях хвороби рентгенологічні зміни в суглобах були вірогідно вираженішими порівняно з дуже раннім початком лікування.

Згідно літературних даних [2] прогресування рентгенологічних змін є вірогідно нижчим при застосуванні МТ порівняно з СС. Водночас, згідно Шотландських рекомендацій щодо ведення хворих з раннім РА [3], відмінностей в ефективності СС і МТ немає. За нашими даними, на тлі лікування СС спостерігалася тенденція до більш вираженої рентгенологічної деструкції суглобів порівняно з МТ. Обидва препарати поступалися ЛФ за здатністю сповільнювати деструкцію суглобів. Ці результати не суперечать даним міжнародним досліджень US301, MN301/303/305, згідно яких гальмуючий вплив ЛФ на рентгенологічне прогресування РА був вірогідно вираженішим порівняно з МТ [4]. Хоча, за даними інших дослідників [5], застосування МТ в середніх дозах та ЛФ є однаково ефективним. Згідно результатів довготривалих спостережень [6], прийом КБТ сприяє більшому сповільненню деструкції суглобів порівняно з монотерапією МТ чи СС, що співпадає з нашими даними. Терапевтичний вплив ЛФ (за даними досліджень US301, MN301/303/305) не залежить від тривалості РА, на відміну від МТ, ефективність якого є нижчою при пізньому РА.

Висновки

1. У хворих на РА прийом ЛФ чи КБТ протягом 2 років справляє вираженіший вплив на сповільнення суглобової деструкції порівняно з МТ чи СС (як за кількістю та швидкістю утворення ерозій, так і за частотою досягнення рентгенологічної ремісії).
2. Час призначення БТ є значущим для МТ (результати лікування значно кращі при призначенні МТ протягом перших 2 років РА), тоді як ЛФ і КБТ є однаково ефективними при будь-якій тривалості захворювання.

Література

1. Radiological damage in patients with rheumatoid arthritis on sustained remission / G. Cohen, L.

- Gossec, M. Dougados [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – P. 358-363.
2. Hider S L. Comparing the long-term clinical outcome of treatment with methotrexate or sulfasalazine prescribed as the first disease-modifying antirheumatic drug in patients with inflammatory polyarthritis / S. L. Hider, A. Silman, D. Bunn // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 1449-1455.
 3. Management of Early Rheumatoid Arthritis / H. Capell, E. Morrison, W. Brandon [et al.] // SIGN Publication. – 2002.- Vol. 48. – P. 1-7.
 4. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared placebo or methotrexate / V. Strand, S. Cohen, M. Schiff [et al.] // *Arch. Intern. Med.* - 1999. – Vol. 159. – P. 2542-2550.
 5. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis / C. Gaujoux-Viala, J.S. Smolen, R. Landewé [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 1004-1009.
 6. Clinical and epidemiological research extended report: Survival, comorbidities and joint damage 11 years after the COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis / L.H.D van Tuyl, M. Boers, W.F. Lems [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* - 2010.- Vol. 69.- P. 807-812.

Реферат

Яременко О.Б., Микитенко Г.М.

Структуромодифицирующее действие основных небиологических базисных препаратов и их комбинаций при ревматоидном артрите

Оценивали влияние основных небиологических БП и их комбинаций на замедление рентгенологического прогрессирования РА. Через 2 года лечения прирост количества эрозий в группах МТ и СС был в 2,1 и 3,2 раза большим по сравнению с ЛФ ($p < 0,05$) и в 1,5 и 2,3 раза большим по сравнению с КБТ ($p > 0,05$). Отсутствие прогрессирования эрозивного процесса зарегистрировано у 51,9% больных на МТ, 68,0% – на ЛФ, 68,9% – на КБТ, 40,7% – на СС ($p < 0,05$ по сравнению с ЛФ и КБТ). Рентгенологическое прогрессирование при очень раннем и раннем РА у больных с различными вариантами БТ было сопоставимым, в то время как при позднем – менее выраженным при лечении ЛФ или КБТ по сравнению с МТ и СС ($p < 0,05$).

Abstract

Yaremenko O.B., Mykytenko H.M.

Modifying the structure action of the main nonbiological basic drugs and their combinations in rheumatoid arthritis

The aim of study was to assess effect of different nonbiological DMARDs on radiographic RA progression after 2 yrs of treatment. After 2 yrs of treatment increased number of erosions in MTX and SS groups was 2.1 and 3.2 times higher vs LF group ($p < 0.05$); 1.5 and 2.3 times higher compared to CBT ($p > 0.05$). The number of pts without erosive progression was: for MTX – 51.9%, LF – 68.0%, CBT – 68.9%, for SS – 40.7% ($p < 0.05$ vs LF and CBT). All therapeutic strategies have equal efficacy on radiologic progression in pts with early and very early RA, whereas in pts with late RA LF and CBT resulted in greater improvement in rate of X-ray progression vs SS and MTX ($p < 0.05$).