

УДК 616.72-002.77:615

**Безуглова С.С., Боряк Х.Р., Подробаха А.С., Ткаченко М.В.**

## **ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОТРЕКСАТУ В КОМБІНАЦІЇ З ІНШИМИ ХВОРОБОМОДИФІКУЮЧИМИ ПРОТИРЕВМАТИЧНИМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРИ РАНЬОМУ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ**

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»

*За сучасними рекомендаціями лікування пацієнтів з високим ризиком раннього ревматоїдного артриту (РА) повинно бути інтенсивним і таргетним. Стратегія, що полягає у призначенні комбінації класичних хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів (ХМПП) і глюкокортикостероїдів (ГКС) при лікуванні на ранніх етапах ревматоїдного артриту дозволила виникнути теорії «раннього вікна можливостей». Це означає, що, якщо інтенсивне лікування розпочато на ранній стадії хвороби, процес і активність захворювання швидко контролюється, більша кількість пацієнтів буде в тривалій ремісії з кращими функціональними і рентгенологічними результатами в подальшому. Метою нашого дослідження було порівняння ефективності та безпечності застосування метотрексату в комбінації з різними препаратами у пацієнтів з високим ступенем ризику при вперше встановленому ревматоїдному артриті (РА) протягом перших 16 тижнів лікування.*

Ключові слова: глюкокортикостероїди, метотрексат, ревматоїдний артрит, хворобомодифікуючі протиревматичні препарати, С-реактивний білок.

### **Вступ**

В минулому пацієнтів з вперше встановленим діагнозом ревматоїдний артрит лікували консервативно. За сучасними рекомендаціями лікування пацієнтів з високим ризиком повинно бути раннім, інтенсивним і таргетним. На даний час відомо про велику кількість цікавих та важливих наукових праць, але багато питань, які стосуються оптимального дозування і комбінації лікарських засобів в тактиці ведення пацієнтів з вперше встановленим ревматоїдним артритом, залишаються нерозкритими. Стратегія, що полягає у призначенні комбінації класичних хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів (ХМПП) і глюкокортикостероїдів (ГКС) при лікуванні на ранніх етапах ревматоїдного артриту дозволила виникнути теорії «раннього вікна можливостей» [10]. Це означає, що, якщо інтенсивне лікування розпочато на ранній стадії хвороби, процес і активність захворювання швидко контролюється, тому більша кількість пацієнтів буде в тривалій ремісії з кращими функціональними і рентгенологічними результатами в подальшому.

Дотепер обговорюється можливість оптимальних шляхів досягнення швидкої ремісії на рівні окремого пацієнта. Деякі пацієнти можуть давати позитивну відповідь на монотерапію метотрексатом. В разі недостатньої відповіді може застосовуватись терапія відразу кількох (до трьох) протиревматичними хворобомодифікуючими засобами або комбінація з біологічною терапією, яка може врятувати пацієнта. Невчасне досягнення оптимального контролю захворювання може індукувати небажаний результат який виражається в погіршенні загального стану в стандартні часові відрізки оцінки ефективності лікування.

Згідно сучасних рекомендацій необхідно адаптувати лікування відповідно до прогностичних факторів. [12] На жаль, це не гарантує успішний результат в повсякденній практиці. Допоки кращі моделі прогнозування не стануть доступними,

найбільш ефективним підходом щодо використання «вікон можливостей» це застосування базисної терапії з агентами швидко реагуючого періоду: біопрепаратами, ГКС. Глюкокортикостероїди найбільш часто використовуються як «терапія мосту» до настання терапевтичного ефекту хворобомодифікуючих протиревматичних засобів та для найбільш швидкого контролю запалення і попередження рентгенологічних змін.

У перші тижні лікування ГКС полегшують біль, скутість, зменшують порушення функції суглобів та в подальшому полегшують соціальну реабілітацію і потенційно попереджують виникнення поведінки «хронічного хворого». Проте, велика кількість лікарів-ревматологів вагаються в призначенні ГКС через побоювання їх побічних ефектів. Деякі лікарі недостатньо інформовані про оптимальну початкову дозу, тривалість лікування і шляхи введення [1].

Численні дані показують, що в порівнянні з монотерапією, біопрепарати в поєднанні з метотрексатом є більш ефективними у пацієнтів з вперше встановленим ревматоїдним артритом. Достеменно невідомо, чи можуть біологічні агенти застосовуватись в індукції ремісії (стратегія «терапії мосту») так ефективно, як ГКС. Крім того, препарати інгібітори фактору некрозу пухлини  $\alpha$  не продемонстрували більш високої ефективності у порівнянні з індукційними режимами прийому ГКС. Таким чином, застосування ГКС дозволяє уникнути або відкласти прийом вартісної довгострокової біологічної терапії.

Потрійна комбінована терапія (метотрексат, сульфасалазин, гідроксихлорокін), комбінована терапія для лікування вперше встановленого ревматоїдного артриту (метотрексат, сульфасалазин, преднізолон) або інша комбінація показали гарний клінічний ефект порівняно з монотерапією. [2,3,4,5] Обговорення оптимального складу лікарських засобів, які входять до базисної терапії при вперше встановленому ревматоїдному артриті триває дотепер. [3]

Таким чином, кількість досліджень, які порів-

нують різні інтенсивні режими та складаються з комбінації класичних базисних засобів з агентами які, індукують ремісію є недостатня.[4,5]

#### Мета дослідження

Метою нашого дослідження було порівняння ефективності та безпечності застосування метотрексату в комбінації з різними ХМПРП у пацієнтів з високим ступенем ризику при вперше встановленому ревматоїдному артриті (РА) протягом перших 16 тижнів лікування.

#### Матеріали і методи дослідження

Для дослідження було відібрано 72 пацієнта, що приймають базисну терапію та стратифіковані до груп з високим та низьким ступенем ризику у відповідності до класичних прогностичних маркерів. До пацієнтів з вперше встановленим ревматоїдним артритом з високим ступенем ризику віднесені 68 осіб, які були рандомізовані на 3 групи в залежності від отримуваної комбінації препаратів: перша (метотрексат + сульфасалазин + 48 мг метилпреднізолону зі зниженням дози до 6 мг, зменшуючи дозу протягом 7 тижнів) (n=24), друга (метотрексат + 24 мг метилпреднізолону зі зниженням дози до 4 мг зі зменшенням дози протягом 6 тижнів) (n=24), третя (метотрексат + лефлюномід + 24 мг метилпреднізолону зі зменшенням дози до 4 мг протягом 6 тижнів) (n=20). Модифікація лікування була спрямована в напрямку зменшення активності захворювання і була обов'язковою, починаючи з 8 тижня, якщо це було доцільно. Хворі на ревматоїдний артрит з низьким ступенем ризику лікувалися згідно клінічних ревматологічних протоколів. Метою ліку-

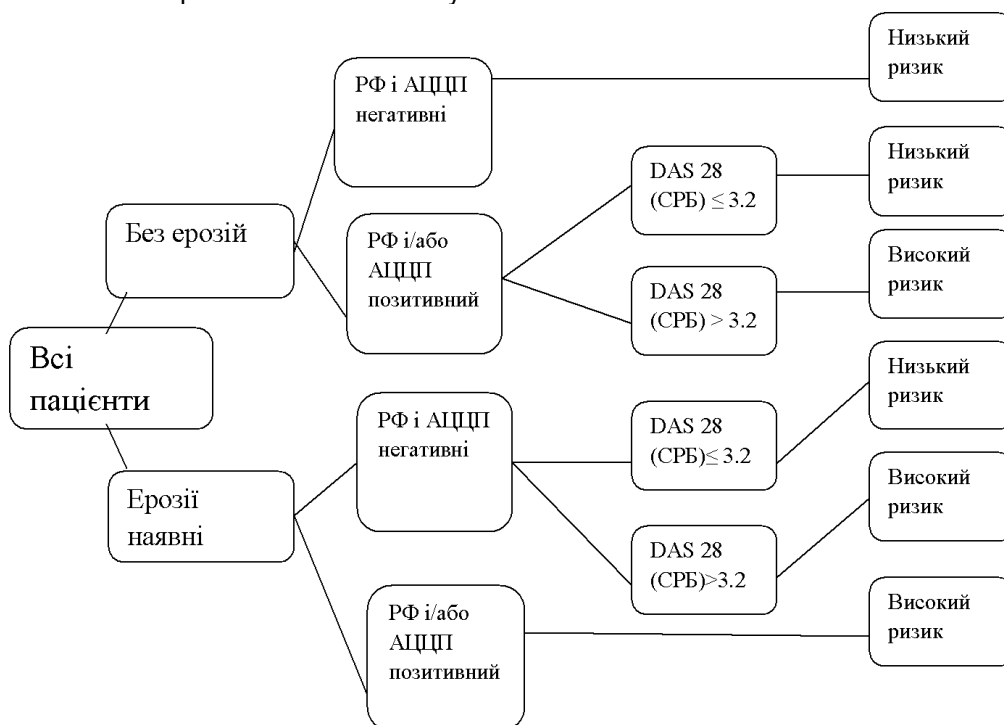
вання було досягнення ремісії, яка оцінювалась за покращенням індексу DAS28, що вираховувався за допомогою визначення рівня С-реактивного білка за 16 тижнів лікування.

Дослідження проводилося на базі ревматологічного відділення Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського, протягом 2016 - 2017 року.

СРБ визначався за методом ELISA, який заснований на принципі непрямого твердофазного імуноферментного аналізу.

DAS28 - сумарний індекс, який використовували для оцінки та контролю активності РА. Компоненти індексу включають кількість болючих суглобів із 28, кількість припухлих суглобів, СРБ, загальну оцінку стану здоров'я за шкалою HAQ.

В дослідження були включені пацієнти з РА, діагноз встановлювався за критеріями EULAR 2010 р. Основними критеріями включення в дослідження була тривалість хвороби  $\leq 1$  року і наївність до терапії ХМПРП та ГКС. Тривалість хвороби була визначена за проміжком часу між постановкою діагнозу ревматоїдного артриту та початком лікування. Пацієнти, що мали протипоказання до інтенсивного лікування у комбінації з ГКС, які визначав лікуючий лікар були виключені з дослідження. Пацієнти були віднесені в групу високого ризику, базуючись на алгоритмі побудованому на класичних прогностичних факторах РА: наявність ерозій, РФ, і /або АССР та активності захворювання розрахованого за допомогою DAS28 СРБ на скринінгу.



Мал.1. Класифікація пацієнтів в групи високого чи низького ризику згідно класичних прогностичних факторів РА

Після розподілення пацієнтів за групами ризику, пацієнти з високим ризиком рандомізовані на 3 групи: перша група отримувала – 15 мг метотрексату/тиждень, сульфасалазин 2000мг./добу, метилпреднізолон з подальшим зниженням дози за схемою ( 48-32-20-16-12-8-6 мг); друга група – 15 мг метотрексату/тиждень, метилпреднізолон з подальшим зниженням дози за схемою (24-16-10-8-6-4мг); третя група – 15 мг. метотрексату/тиждень, лефлюномід 10мг. метилпреднізолон з подальшим зниженням дози за схемою (24-16-10-8-6-4 мг);

Доза ГКС знижувалась щотижнево до досягнення мінімальних (в першій групі до 6 мг, в другій та третій до 4 мг). Дозу ГКС знижували на основі пропуску однієї дози кожен день протягом тижня в період 6 тижнів до повного припинення прийому. В усіх пацієнтів профілактичне лікування включало прийом: фолієвої кислоти та кальцію з вітаміном D. До того ж усі пацієнти отримали детальну інформацію щодо тактики лікування. Основною метою вживаної терапії було зниження індексу DAS28 СРБ  $\leq 3.2$ . Якщо пацієнти не відповідали на лікування, починаючи з 8 тижня, то їм проводилася корекція терапії.

Внутрішньом'язові і внутрішньосуглобові ін'єкції ГКС дозволялися кожні 8 тижнів, але не раніше 4 тижнів, до початку лікування (до 16 тижнів спостереження). Супутня терапія нестероїдними протизапальними засобами (НПЗП) та анальгетиками дозволялася і реєструвалася. Оцінка активності РА проводилася на 4, 8, 16 тижні лікування. Демографічні показники реєструвалися на початку дослідження. Оцінка DAS28 СРБ і HAQ проводилася на початку 4, 8, 16 тижнів.

При кожному візиті пацієнти були опитані про будь-які несприятливі події і зміни в лікуванні. Кожне повідомлене (виконання додатка) було зареєстроване і оцінене відносно терапії і чіткості її виконання. В разі наявності побічних реакцій, змінювався/переривався протокол призначеної стратегії лікування.

Основною метою всього дослідження було визначення кількості осіб, які досягли ремісії згі-

дно індексу DAS28 СРБ  $\leq 3.2$  на 16 тижні лікування; визначення кількості пацієнтів, які відповіли на лікування згідно зміни індексу DAS28 СРБ  $> 1.2$  та кількості осіб, які мали достовірне клінічне покращення за даними анкети HAQ (зміни HAQ  $> 0.22$ ). Також проводилося визначення кількості пацієнтів, які не відповідали на лікування за даними HAQ на 16 тижні спостереження.

Дизайн дослідження включав поверхневий аналіз груп лікування. Розмір вибірки розраховувався, базуючись на кількості пацієнтів, які досягли ремісії на 16 тижні лікування.

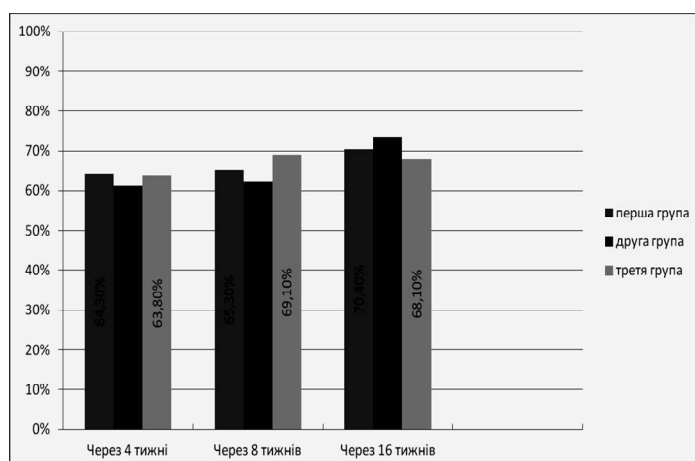
Даних, яких виявилось недостатньо, оброблялись таким чином, скринінг змінних був використаний для умовного розрахунку вихідних змінних і навпаки. Максимально правдивої моделі (алгоритм очікування-максимізація) був застосований для розрахунку DAS28(СРБ) в 4, 6 та 16 тижнів.

Був також проведений аналіз «намір лікуватися»  $\chi^2$  або тест Крускала-Уолліса, коли це було необхідно. Площа під кривою (графік2) була використана для оцінки в DAS28 (СРБ) протягом часу. Всі статистичні аналізи були проведені з використанням статистичного пакету для соціальних наук (SPSS) V.20/ P-значення $<0,05$ , вважалось статистично значущим.

### Результати та їх обговорення

В наше дослідження було включено 72 пацієнта. Між пацієнтами, які були включені в дослідження і тими особами, які не відповідали критеріям включення в дослідження жодних істотних відмінностей між демографічними і клінічними характеристиками не спостерігалось. Загальна кількість пацієнтів, яка була віднесена до групи високого ризику складала 68 осіб. Ці пацієнти рандомізувалися на 3 групи.

Первинні результати. Ремісія була досягнута у 70,4% пацієнтів першої групи (17/24), 73,5% другої групи (17/24) і 68,1% у пацієнтів третьої групи (13/20) ( $p=0,713$ ) через 16 тижнів.



Графік 1. Оцінка співвідношення кількості пацієнтів, які досягли ремісії через 4, 8, 16 тижнів лікування

Таблиця 1.  
Характеристика груп пацієнтів при лікуванні

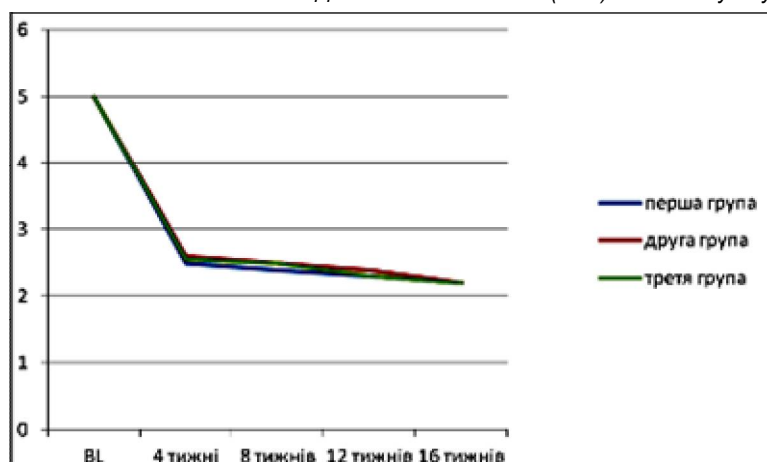
	1-а група	2-а група	3-тя група
Кількість пацієнтів	24	24	20
Вік (роки)	53.2±11.9	51.8±13.1	51.2±12.8
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	26.0.99±4.3	26.8±4.2	26.5±4.2
Стать (жінки)	65.3%	64.3%	69.1%
Статус курця будь-коли	57.1%	59.2%	60.6%
Алког. статус	55.1%	56.1%	54.3%
Тривалість симптомів	33.8±35.5	33.2±38.2	44.2±65.6
Тривалість зах-ня	1.8±3.1	2.6±3.3	3.1±6.3
Тривал.симпт до вст.діагн.	52.0%	65.3%	62.8%
Спостереження	44.9%	53.1%	51.1%
Коморб в скр.	72.4%	74.5%	64.9%
Нічний біль	69.4%	72.4%	68.1%
Вран. скутість	74.5%	68.4	58.4
РФ	79.6%	83.7%	75.5
АССР	76.2%	79.5%	74.2%
Ерозії	38.1%	36.8%	34%
Заг. к-ть сугл.,що болять	14.7±9.5	13.7±8.2	14.0±9.0
Заг.к-ть сугл.,що припухли	11.9±8.9	10.8±6.5	10.5±6.8
Заг. к-ть сугл.,що болять DAS 28	9.5±6.0	8.5±5.5	8.2±5.5
Заг.к-ть сугл.,що припухли DAS 28	7.9±6.0	7.1±4.6	7.0±5.1
ВАШ пацієнта	59.5±21.7	56.2±21.7	54.5±24.3
Біль	59.5±23.6	56.5±21.9	56.9±23.88
Виснаження	50.6±26.0	49.0±21.3	48.68±23.78
ВАШ лікаря	54.7±18.5	53.1±18.1	51.8±18.2
ШОЕ	33.59±25.2	32.1±23.3	25.18±17.7
СРБ	19.7±28.9	21.5±33.3	15.1±20.0
DAS28 ШОЕ	5.4±1.3	5.2±1.2	5.0±1.3
DAS28СРБ	5.0±1.2	4.9±1.1	4.7±1.2
HAQ (0–3)	1.2±0.7	0.98±0.69	0.99±0.64

АССР, антитіла до циклічного цитрулінового пептиду; ІМТ індекс маси тіла; СРБ, С – реактивний білок; DAS28, ШОЕ- швидкість осідання еритроцитів; HAQ - опитувальник стану здоров'я; ВАШ пацієнта - візуальна аналогова шкала пацієнта; ВАШ лікаря візуальна аналогова шкала лікаря; РФ-ревматоїдний фактор;

Таблиця 2.

Періоди лікування	перша група	друга група	третя група	р-значення
	24	24	20	
через 4 тижні	15 (64,3%)	15 (65,3%)	14 (70,4%)	0,892
через 8 тижнів	14 (61,2%)	14 (62,2%)	14 (73,5%)	0,602
через 16 тижнів	15 (63,8%)	16 (69,1%)	13 (68,1%)	0,713

Графік 2.  
Динаміка даних DAS28 (СРБ) на початку лікування та через 16 тижнів



В середнє  $\pm$ SD AUC для DAS28(СРБ) від початку лікування до 16-го тижня визначався  $10.66 \pm 3.41$ ,  $\pm 11.05$   $3.39$  і  $10.72 \pm 2.96$  на першу, другу і третю групу відповідно ( $p=0,521$ )

Ремісія визначалась за зменшенням показника DAS28 (С-реактивний білок) < 2,6; Зниження активності захворювання вважали за зміною показника С- реактивного білка  $\leq 3,2$

Через 16 тижнів був досягнутий позитивний результат відповіді на лікування у 79,6% в першій групі пацієнтів, в 79,6% в другій групі і

76,6% в третій групі пацієнтів ( $p=0.844$ ). Клінічно значуща відповідь, яка визначалась за показниками HAQ, була досягнута в 84,7% пацієнтів першої групи, в 86,7% другої групи і в 76,6% третьої групи ( $p= 0.271$ ). HAQ був рівний нулю в 45,9% першої групи пацієнтів, в 42,9% другої групи, в 48,9% третьої групи ( $p= 0,700$ ).

Таблиця 3.  
Клінічні результати на 16-му тижні лікування

	Перша група	Друга група	Третя група	Значення р	Δ між першою та другою групою (95%CI)	Δ між третьою та другою групою (95%CI)
Кількість хворих	24	24	20			
Зміни С реактивного білка DAS28	2.8±1.2	2.6±1.2	2.4±1.3	0.140	0.2 (-0.13 до 0.52)	-0.2 (-0.49 до 0.21)
Ремісії	43,7%	45,7%	42,3%	0.713	-3.1% (-15.4% до 9,5%)	-5.4% (-18.0% до 7,4%)
Низька активність захворювання	52,6%	86,7%	87,2%	0,863	-2.0% (-12.0% до 7,9%)	0,5% (-9.3% до 10,2%)
Позитивна відповідь DAS28 (СРБ)	49,5%	49,5%	76,6%	0.844	0,0% (-11,3% до 11,3%)	-3.0% (-14,7% до 8,7%)
Помірна відповідь DAS28 (СРБ)	98,0%	59,6%	58,2%	0.320	2,1% (-3,6% до 8,2%)	-2,3% (-9,6% до 4,6%)
HAQ зміни	0.5 ± 0.4	± 0.4 0.4	0.7 ± 0.4	0.081	0,2 (0.02 до 0,37)	0.1 (-0.17 до 0.19)
HAQ клінічно значущих змін	52,6%	47,5%	76,6%	0,271	8,2% (-3,0% до 19,1%)	0,1% (-11,9% до 12,0%)
HAQ=0	28,5%	26,7%	30,4%	0.700	3,0% (-10,7% до 16,6%)	6,0% (-7,9% до 19,7%)

Ремісія визначена за допомогою показника DAS28 (СРБ) <2.6. Низька активність захворювання визначена за DAS (СРБ)  $\leq 3.2$ . Позитивною відповіддю, згідно критеріїв EULAR вважали зміну активності захворювання за зміною показників DAS28 (СРБ) > 1.2. Помірна EULAR відповідь визначалась за змінами показників DAS28(СРБ) > 1.2 або за DAS28 (СРБ)  $\leq 5.1$  і DAS28 (СРБ) 0,6 до 1,2. Клінічно значущими змінами HAQ вважались зміни показника HAQ > 0,22.

Провівши повний аналіз первинних і вторин-

них результатів даного випадку, не було отримано істотних відмінностей в результаті лікування між трьома групами.

Побічні реакції, пов'язані з терапією були зареєстровані у 40 пацієнтів (59%) протягом перших 16-ти тижнів. В першій групі в 61,2%, в другій групі в 46,9% і в третій в 69,1% пацієнтів ( $p=0,006$ ). Загальна кількість хворих, у яких виникли побічні реакції становила 14, 11, 13 відповідно в першій, другій, третій групах.

Таблиця 4.  
Побічні реакції протягом 16-ти тижнів лікування

	Перша група	Друга група	Третя група
Кількість пацієнтів	24	24	20
Побічні реакції терапії	36	17	26
Дискомфорт	29	12	21
Токсичність	7	2	5
Інфекції	1	1	1
Інші	1	2	2
Хірургічні	1	0	0
Тяжкість ускладнень пов'язаних з терапією			
Легкого ступеню	31	14	22
Середнього	2	1	1
Тяжка ступеню	1	0	1
Дуже тяжкого	0	0	0

### Висновок

Помірне зниження дози ГКС, на фоні прийому метотрексату, мало такий же позитивний лікувальний ефект, як при застосуванні ХМПРП з помірним або високим зниженням дози ГКС для індукції ремісії через 16 тижнів у пацієнтів з вперше встановленим РА, які мали несприятливі прогностичні фактори такі, як РФ, АССР, наявність ерозій і наявність високої активності. Комбінована терапія метотрексату з помірним зниженням доз ГКС продемонстрували більш сприятливий короткостроковий профіль безпеки. Цей висновок має два наслідки. По-перше поєднання

метотрексату з високими або помірними дозами ГКС і ХМПРП не виявилось більш ефективним, в порівнянні з монотерапією метотрексатом, зокрема на початковому етапі лікування. Дотепер, лише деякі дослідження розглядали питання, що комбінації ХМПРП виявились ефективнішими, ніж монотерапія метотрексатом без додавання ГКС «терапії мосту» для лікування первинного РА. Дослідження Treach мало спробу показати, що комбінована терапія ХМПРП в поєднанні з низькими дозами ГКС мала кращий результат, ніж монотерапія метотрексатом. В нашому дослідженні ми використовували схеми з помірними або високими дозами ГКС, як схему «терапії мо-

ста» до отримання ефекту базисних засобів, і це виключило різницю між схемами призначення ХМПП. Як наслідок, потрібно використовувати меншу кількість препаратів, що будуть запобігати виникненню побічних реакцій, та збільшувати прихильність пацієнтів до лікування.

По-друге, незалежно від препаратів базисної терапії, схеми використання високих доз ГКС, починаючи з 48мг. метилпреднізолону, не поліпшують ранні клінічні наслідки, в порівнянні з використанням схем помірних доз, починаючи з 24мг. Використовуючи низькі кумулятивні дози ГКС, можна уникнути довготривалих побічних ефектів.

Багато ревматологів з задоволенням та схваленням своїх пацієнтів використовують низько дозовані ГКС в поєднанні з базисною терапією для лікування вперше виявленого РА в повсякденній практиці.

Аналіз безпеки лікування покращив результати ефективності в подальшому. Питомо вага і кількість, пов'язаних з терапією побічних ефектів, можна було порівнювати в першій і третій групі, в той час в другій групі їх було в половину менше. Розмір дози ГКС не має ніякого впливу щодо частоти і типу побічних ефектів на даному етапі. Цікаво, що при використанні комбінованої терапії з різними дозами ГКС частота виникнення побічних ефектів однакова, що ще раз підкреслює упередження щодо ГКС та відсутність достатніх знань про їх побічні ефекти.

Отже, відзначимо, що дані, представлені при застосуванні класичної терапії метотрексатом в поєднанні з низькими дозами ГКС свідчать про високоефективний результат безпечної терапії

для індукції ремісії більш ніж у 70% високого ризику пацієнтів з вперше встановленим РА, що може використовуватись в повсякденній практиці, для досягнення лікувальної мети.

### Література

1. Коваленко В. М. Національний підручник з ревматології / В. М. Коваленко, Н.М. Шуба - Київ, 2013 - С 381-384; С 78-86;
2. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики програми лікування ревматичних хвороб / В. М.Коваленко, Н. М. Шуба, Г. В. Гайко, Г. В. Дзяк. - Київ, 2004. - С. 95-99.
3. Стерлинг Д. В. Секреты ревматологии / Дж. Вест Стерлинг. - Москва, 2009. - С. 151-164.
4. Насонов В. А. Клиническая ревматология / В. А. Насонов, М. Г. Остапенко. - М., 2012. - С. 253-312.
5. Алгоритм діагностично-лікувальних навичок та вмінь з внутрішніх хвороб / В. І. Кривенко, С. П. Пахомова, В. Г. Єремеев, О. П. Федорова. - Запоріжжя, 2011. - С. 176-181.
6. Deighton C. Management of rheumatoid arthritis: summary of NICE guidance. / C. Deighton, R. O'Mahony, J. Tosh. // BMJ. - 2009. - V. 338. - P. 702-703.
7. Singh J. American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. / J. Singh, D. Furst, A. Bharat. // Arthritis Care Res - 2012. - V. 64(5). - P. 625-639.
8. Smolen J.S. ULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs / J.S. Smolen, R. Landewe, F.C. Breedveld // Annals of the Rheumatic Diseases. - 2013. - V.3. -P. 492-509.
9. Verschueren P. Optimal care for early RA patients: the challenge of translating scientific data into clinical practice. / P. Verschueren, R. Westhovens // Rheumatology (Oxford) - 2011. - V.50(7) - C. 1194-1200.
10. Boers M. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. / M. Boers, H.M. Markusse, A.C. Verhoeven // Lancet. - 1997. - C. 309-318.
11. De Cock D. Two-year clinical and radiologic follow-up of early RA patients treated with initial step up monotherapy or initial step down therapy with glucocorticoids, followed by a tight control approach: lessons from a cohort study in daily practice. / D. De Cock, G. Vanderschueren, S. Meyfroidt // Clin Rheumatol. - 2014. - V. 33(1). - P. 125-130.
12. Meyfroidt S. Factors influencing the prescription of intensive combination treatment strategies for early rheumatoid arthritis / S. Meyfroidt, L.T. van Hulst, D. De Cock // Scand J Rheumatol. - 2014. - V. 43(4). - P. 265-274.

### Реферат

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТА В КОМБИНАЦИИ С ДРУГИМИ БОЛЕЗНЬ-МОДИФИЦИРУЮЩИМИ ПРОТИВРЕВМАТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРИ РАННЕМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Безуглова С.С., Боряк К.Р., Подробаха А.С., Ткаченко М.В.

Ключевые слова: глюкокортикостероиды, метотрексат, ревматоидный артрит, болезнь-модифицирующие противоревматические препараты, С-реактивный белок.

Согласно современным рекомендациям, лечение пациентов с высоким риском раннего ревматоидного артрита должно быть интенсивным и таргетным. Стратегия, которая заключается в назначении комбинации классических болезней-модифицирующих противоревматических препаратов (БМПП) и глюкокортикостероидов для лечения на ранних этапах ревматоидного артрита позволила возникнуть теории «раннего окна возможностей». Это означает, если интенсивное лечение применено на ранней стадии заболевания, процесс и активность заболевания поддается быстрому контролю, поэтому большое количество пациентов будет находиться в долгосрочной ремиссии с лучшими функциональными и рентгенологическими результатами в дальнейшем. Целью нашего исследования являлось сравнение эффективности и безопасности применения метотрексата в комбинации с различными БМПП у пациентов с впервые выявленным ревматоидным артритом и высокой степенью риска на протяжении 16 недель.

### Summary

PECULIARITIES OF METHOTREXATE THERAPY COMBINED WITH OTHER DISEASE-MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

Bezuglova S.S., Boryak K.R., Podrobakha A.S., Tkachenko M.V.

Key words: glucocorticosteroids, methotrexate, rheumatoid arthritis, disease-modifying anti-rheumatic drugs, C-reactive protein.

According to current recommendations, the treatment of patients at high risk of early rheumatoid arthritis should be intensive and targeted. The strategy, which consists in the prescription of combination of standard disease-modifying antirheumatic drugs and glucocorticosteroids for the treatment of early rheumatoid arthritis gave raise the theory of an "early window of opportunities". This means that if intensive treatment starts at an

early stage of the disease, the course and intensity of the disease can be successfully controlled, therefore a large number of patients will be in a long-term remission with the best functional and radiologic further outcomes. The aim of our study was to compare the efficacy and safety of methotrexate in combination with various disease-modifying antirheumatic drugs in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis and at high risk for 16 weeks.

УДК [616.12-008.331.1+616.379-008.64]-008.9:57.088.6

**Беловол А.Н., Бобронникова Л.Р.**

## **ОСОБЕННОСТИ АДИПОЦИТОКИНОВОГО ДИСБАЛАНСА И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАССЫ ТЕЛА**

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

*Статья посвящена рассмотрению особенностей метаболических нарушений и дисбаланса ретинол-связывающего протеина-4, оментина в сыворотке крови у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа в зависимости от массы тела.*

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, метаболические нарушения, адипоцитокнины, индекс массы тела.

*Данная работа явилась фрагментом темы НИР «Оптимизация диагностики поражения органов-мишеней и лечебной стратегии у пациентов с артериальной гипертензией молодого возраста» (№ гос. регистрации 0114U003386)*

Артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) 2 типа приводят к чрезвычайно быстрому развитию осложнений со стороны как мелких сосудов почек и сетчатки, так и крупных сосудов сердца, мозга, периферических сосудов нижних конечностей и др. [8]. Повышение артериального давления (АД) обнаруживается у 80 % больных с СД 2-го типа [4]. При сочетании СД и АГ риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) повышается в 2–4 раза, инсульта — в 2–3 раза, полной потери зрения — в 10–25 раз, уремии — в 15–20 раз, гангрены нижних конечностей — в 20 раз. [6]. АГ значительно чаще отмечается у больных СД по сравнению с показателем распространенности гипертензии в общей популяции. АГ и СД 2 типа часто протекают на фоне повышенной массы тела или ожирения, так как являются компонентами метаболического синдрома [5].

Почти 90% больных СД 2 типа имеют ожирение, которое признано важнейшим модифицируемым фактором риска диабета [3]. Риск развития СД 2 типа возрастает по мере нарастания массы тела, увеличения степени и длительности ожирения. У лиц с ожирением риск развития АГ на 50% выше, чем у лиц с нормальной массой тела [7]. На каждые лишние 4,5 кг систолическое артериальное давление повышается на 4,4 мм рт. ст. у мужчин и на 4,2 мм рт. ст. у женщин, что было показано в Фрамингемском исследовании [2]. Была выявлена прямо пропорциональная зависимость между массой тела и общей смертностью. В большей степени повышенная смертность была обусловлена сердечно-сосудистой патологией [1].

В настоящее время нет единого мнения о механизмах патологического накопления жировой ткани. Вместе с тем доказано, что жировая ткань играет роль не только энергетического

депо, но представляет собой эндокринный орган, функциональная активность которого тесно связана с состоянием иммунной системы [2]. Известно, что адипоцитокриновый дисбаланс в большой степени сопряжен с повышенными рисками кардиоваскулярных осложнений. Поэтому актуальным является изучение особенностей метаболических нарушений и адипоцитокринового дисбаланса у пациентов с АГ и СД 2 типа с нарушенной массой тела.

### **Цель исследования**

Изучить особенности метаболических нарушений и адипоцитокринового дисбаланса у пациентов с АГ в сочетании с СД 2 типа в зависимости от массы тела.

### **Материалы и методы**

Материалы и методы исследования. Обследовано 94 пациента с АГ II стадии и 2-й степени (45 мужчин и 49 женщин). Средний возраст пациентов составил 51,5±5,5 года. Пациенты разделены на группы: 1-я группа (n=46) пациенты с АГ без СД 2 типа; 2-я группа (n=48) с сочетанным течением АГ и СД 2 типа. Контрольная группа (n=20) была сопоставима по возрасту и полу с обследуемыми больными.

Диагностику АГ проводили согласно рекомендациям Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC, 2013), а также Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению АГ (2013). Диагноза абдоминального ожирения (АО) устанавливался на основании критериев, принятых ВООЗ (1997), проводили антропометрические измерения с расчетом индекса массы тела (ИМТ) и степени ожирения согласно критериям IDF (2015). Диагноз СД 2 типа устанавливали согласно общих рекомендаций Европейской Ассоциации по изучению СД (EASD, 2013).