

КОМБИНИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОТРЕКСАТА И КЛАДРИБИНА В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

О.П. Сирош

Белорусский государственный медицинский университет

Ревматоидный артрит (РА) – это гетерогенное заболевание по клиническим проявлениям, иммунологическим характеристикам, воспалительной активности и скорости прогрессирования деструктивных изменений [1]. Для лечения РА применяют несколько групп лекарственных препаратов: базисные противовоспалительные препараты (БПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), глюкокортикоиды (ГК), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Терапия БПВП по-прежнему остается патогенетической основой лечения РА [2]. Препараты данной

группы назначают в виде монотерапии или комбинированной терапии. Известны три основные схемы комбинированного применения БПВП при РА:

- монотерапия с последующим назначением при сохранении активности процесса еще одного или нескольких БПВП (step-up);
- комбинированная терапия с последующим переводом на монотерапию при подавлении активности процесса (step-down);
- комбинированная терапия в течение всего периода болезни (параллельная схема).

В 2010 г. были опубликованы Европейские рекомендации по лечению РА синтетическими БПВП и ГИБП. В данных рекомендациях комбинированное применение БПВП признано нецелесообразным. Европейская антиревматическая лига (EULAR) предлагает в случае неэффективности терапии первым БПВП и наличии у пациента признаков неблагоприятного прогноза заболевания добавить к лечению биологический агент, а при отсутствии данных признаков – заменить неэффективный БПВП другим БПВП [3]. В тоже время, ряд пациентов не отвечают на монотерапию БПВП, а высокая стоимость ГИБП ограничивает их широкое применение. Сложившаяся ситуация способствует продолжению изучения возможности и целесообразности комбинированного применения БПВП у пациентов с РА. Подтверждением данного факта является появление новых исследований по сравнению эффективности и безопасности комбинированной базисной терапии РА. Как правило, в этих исследованиях метотрексат, являясь «золотым стандартом» в лечении РА, выступает в роли основного компонента комбинированной терапии.

Цель. Изучить клиническую эффективность комбинированного применения БПВП (метотрексат и кладрибин) у пациентов с ревматоидным артритом.

Задачи:

1. Оценить динамику суставного синдрома у пациентов с ревматоидным артритом на фоне цитостатической терапии (метотрексат, кладрибин).
2. Изучить влияние комбинированной терапии на лабораторные показатели и индекс DAS₂₈.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с достоверным диагнозом РА (средний возраст 45 лет, средняя длительность заболевания 3 года). У всех пациентов (n=22) на фоне длительного приема метотрексата (более 3 мес.) в дозе 10–15 мг/неделю сохранялась умеренная или высокая степень активности заболевания. Препарат «Лейккладин» (кладрибин) производства РУП «Белмедпрепараты» назначали пациентам в дозе 0,075 мг/кг/сут. в виде двухчасовой внутривенной инфузии в течение 7 дней на фоне приема метотрексата в прежней дозе.

Лейккладин (2-хлор-2'-дезоксиаденозин, кладрибин) – отечественный цитостатический препарат из класса нуклеозидов. Данный препарат является аналогом 2'-дезоксиаденозина, входящего в состав молекулы ДНК. Лимфоидные клетки являются более чувствительными к лейккладину, который проявляет цитотоксические эффекты в отношении делящихся и неделящихся клеток, ингибируя синтез и репарацию ДНК.

Наблюдение за пациентами проводилось в течение шести месяцев с момента включения в исследование. Для оценки эффективности проводимой терапии использовали следующие параметры: оценка пациентом боли, длительность утренней скованности, общая оценка здоровья пациентом (ООЗП), число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), СОЭ по методу Вестергрена (СОЭ_w), уровень С-реактивного белка (СРБ), индекс активности болезни DAS₂₈.

Полученные данные обрабатывали с помощью программы «StatSoft STATISTICA 6,0» с использованием непараметрических методов статистики (вычисление медианы, 25 и 75 перцентилей методом Манна-Уитни). Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У пациентов исследуемой группы на фоне комбинированной цитостатической терапии (метотрексат, кладрибин) было выявлено снижение выраженности боли в суставах через 3 и 6 мес. наблюдения с достоверным снижением через 3 месяца. Кроме этого, данная терапия привела к уменьшению длительности утренней скованности и положительной динамике показателя «общей оценки здоровья пациентом». Динамика данных показателей была достоверна после трех месяцев наблюдения. В результате проведенных исследований обнаружено уменьшение количества болезненных и припухших суставов с более выраженной положительной динамикой последнего показателя. Достоверное уменьшение количества припухших суставов мы наблюдали уже с +21 дня, в то время как уменьшение количества болезненных суставов было выявлено только через 3 месяца наблюдения с достоверным значением через 6 мес. (табл. 1).

Таблица 1

Динамика суставного синдрома

показатели	до лечения	+21 день	+3 мес.	+6 мес.
боль (ВАШ, мм)	50 (38; 66)	55 (33; 64)	32,5 (22; 48) *	39 (21; 52)
утренняя скованность (мин.)	60 (30; 180)	60 (30; 120)	25 (0; 60) *	20 (5; 60)
ООЗП (ВАШ, мм)	54 (38; 73)	52,5 (32; 67)	37,5 (24,5; 51,5) *	41,5 (20,5; 54) *
ЧБС (0 - 28)	8 (6; 12)	8 (5; 12)	5,5 (2,5; 10,5)	6 (4; 9,5) *
ЧПС (0 - 28)	3 (1; 6)	2 (0; 3) *	1 (0; 2,5)*	1 (0; 2,5)*

Примечание: * - $p \leq 0,05$

Из лабораторных показателей оценивали динамику СРБ и СОЭ. Достоверного снижения уровня СРБ выявлено не было. Его значение с 18 мг/мл снизилось до 12 мг/мл к + 21 дню, а через 6 мес. наблюдения достигло 6 мг/мл. Снижение СОЭ наблюдали в течение всего периода исследования с достоверным снижением через 3 и 6 мес.

В исследуемой группе медиана исходного значения индекса DAS₂₈ было равно 5,2. На фоне проводимой терапии к +21 дню индекс DAS₂₈ снизился до 4,8, а через 3 и 6 мес. наблюдения было выявлено его достоверное снижение до 4,1 (табл. 2).

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей и DAS₂₈

показатели	до лечения	+21 день	+3 мес.	+6 мес.
СРБ (мг/мл)	18 (6; 36)	12 (6; 32)	12 (5,5; 24)	6 (6; 18)
СОЭ _w (мм/час)	31 (15; 61)	29,5 (18; 58)	28 (12; 40) *	24,5 (12,5; 33) *
DAS ₂₈	5,2 (4,5; 6,1)	4,8 (4,1; 6)	4,1 (3,7; 5) *	4,1 (3,7; 4,8) *

Примечание. * $p \leq 0,05$

Оценку эффективности проводимой терапии провели также по динамике индекса DAS₂₈. Известно, что терапия является эффективной, если у пациента с высокой степенью активности РА индекс DAS₂₈ уменьшается более чем на 1,2, а у пациента со средней степенью активности – более чем на 0,6. По нашим данным на + 21 день наблюдения комбинированная терапия была эффективна у 6 пациентов, через 3 мес. у 9 пациентов, через 6 мес. у 11 пациентов (табл. 3).

Таблица 3

Оценка эффективности терапии по DAS₂₈

сроки терапии кол-во пациентов	+21 день (n=22)		+3 мес. (n=19)		+6 мес. (n=20)	
	≥0,6	>1,2	≥0,6	>1,2	≥0,6	>1,2
уменьшение DAS ₂₈						
2 ст. активности	2	2	5	1	4	3
3 ст. активности	-	2	-	3	-	4
всего пациентов с «+» ответом	6		9		11	

В нашем исследовании принимали участие пациенты с неполным ответом на монотерапию метотрексатом. Включение кладрибина в патогенетическую терапию данных пациентов привело к уменьшению

выраженности суставного синдрома и снижению лабораторной активности процесса. По нашим данным комбинированная терапия (метотрексат, кладрибин) была эффективна у каждого второго пациента, не ответившего на монотерапию метотрексатом. Так как метотрексат и кладрибин имеют различные механизмы действия, то можно предположить, что их комбинированное назначение способствовало развитию синергического эффекта.

Выводы. У пациентов с ревматоидным артритом не достигшим состояния ремиссии или минимальной активности заболевания дополнительное назначение кладрибина (комбинированная терапия) приводит к усилению терапевтического эффекта, что сопровождается положительной динамикой клинических и лабораторных показателей, отражающих активность заболевания. По индексу DAS28 данная комбинированная терапия была эффективна у 11 пациентов с ревматоидным артритом из 20.

COMBINED USAGE OF METHOTREXATE AND CLADRIBINE FOR TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

O.P. Sirosh

Aim. To study clinical effectiveness of the combined therapy (methotrexate, cladribine) in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. There were studied 22 patients with rheumatoid arthritis, who received methotrexate for ≥ 3 months (10–15 mg per week), but the disease remained active on DAS28. Cladribine was prescribed in dose 0,075 mg/kg/day as a two-hour intravenous infusion during 7 days while taking methotrexate in the former dose. The patients were observed for 6 months. In order to assess the effectiveness of the therapy there were used the following parameters: VASpain, duration of morning stiffness, GH, TJS, SJC, ESR_w, CRP, DAS28.

Results. There was revealed a reliable decrease of VASpain, duration of morning stiffness, GH, TJS, SJC, ESR_w, DAS28.

Conclusion. In patients with rheumatoid arthritis and without remission or minimal clinical disease activity additional administration of cladribine leads to therapeutic effect augmentation with associated positive dynamics of clinical and laboratory indices that reflect the activity of disease. The mentioned combined therapy was effective in 11 patients out of 20 according to DAS28 index.

Key words: rheumatoid arthritis, methotrexate, cladribine.

Литература.

1. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Современная стратегия терапии ревматоидного артрита // РМЖ. 2012. № 30. С. 1504.
2. Ревматология: национальное руководство под ред. Насонова Е. Л., Насоновой В. А. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
3. Smolen J., Landewe R., Breedveld F. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. P. 964 – 975.