

О.Б. Яременко
Г.М. Микитенко

Національний
медичний університет
ім. О.О. Богомольця, Київ

ВИБІР БАЗИСНОГО ПРЕПАРАТУ ЗАЛЕЖНО ВІД КЛІНІЧНИХ ТА ПАРАКЛІНІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

Ключові слова: ревматоїдний артрит, метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин, комбінована базисна терапія, ефективність.

Резюме. Вивчена ефективність монотерапії метотрексатом (МТ), лефлуномідом, сульфасалазином та комбінованої базисної терапії у хворих із раннім (≤ 2 роки), дуже раннім (≤ 3 міс) та пізнім (> 2 роки) ревматоїдним артритом (РА). Показано, що МТ у низьких дозах (< 15 мг/тиж) справляє значно менший позитивний вплив на активність і рентгенологічне прогресування РА і може застосовуватися лише при непереносимості більш високих доз. За допомогою багатофакторного лінійного регресійного аналізу встановлено, що найвагомішими предикторами клінічного і рентгенологічного прогресування РА є наявність антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (анти-ЦЦП) і вихідні зміни на рентгенограмах кистей і стоп. Достовірно, хоч і менш суттєво, впливають на перебіг РА також наявність і титр ревматоїдного фактора, наявність системних проявів, рівень анти-ЦЦП і СРБ, вихідний ступінь активності хвороби. Із застосуванням цих розподільчих ознак проаналізовано ефективність базисної терапії та запропоновано схему диференційного призначення базисних препаратів залежно від тривалості, клініко-лабораторної та рентгенологічної характеристик РА.

ВСТУП

Ревматоїдний артрит (РА) — найбільш розповсюджена форма запального захворювання суглобів, що вражає близько 1% населення. Лише своєчасне призначення адекватного базисного лікування здатне попередити прогресування хвороби та інвалідизацію пацієнтів [3, 12].

Сучасна лікувальна парадигма передбачає встановлення діагнозу та призначення базисного лікування на етапі раннього і дуже раннього РА, коли в патогенезі захворювання головну роль відіграє Т-клітинно-моноцито-макрофагальний механізм із цитокиновим каскадом [4]. На думку більшості фахівців, раннім вважають РА тривалістю ≤ 2 років, дуже раннім ≤ 3 міс [21, 23]. На більш пізніх стадіях ключову роль у деструкції суглобів відіграє автономний, асоційований з мутаціями синовіальних клітин, механізм ревматоїдного синовіту. Відповідно початок лікування на цих стадіях характеризується значно гіршою відповіддю на базисну терапію (БТ). Так, за даними деяких авторів [6], у разі початку базисного лікування через 2 роки після клінічної маніфестації РА ремісії захворювання вдається досягти у $< 10\%$ хворих. Тому вибір потенційно найбільш ефективного базисного препарату (БП) для конкретного пацієнта на різних стадіях хвороби є однією з головних проблем лікування РА. Сучасний арсенал традиційних БП, що застосовуються найчастіше, представлений метотрексатом (МТ), лефлуномідом (ЛФ), сульфасалазином (СС), далагілом/плаквенілом (Дел/Пл).

У рекомендаціях Американської колегії ревматологів (ACR) та Європейської антиревматичної ліги (EULAR) щодо БТ хворих на РА наголошується на важливості раннього призначення БТ та наведено перелік ефективних БП без визначення пріоритетних засобів [7, 8]. У нещодавно розроблених Британським товариством ревматологів (BSR) настановах із ведення пацієнтів із РА тривалістю менше і більше 2 років [19, 20] також підкреслюється необхідність якнайшвидшого початку БТ, при неефективності БП рекомендується підвищувати їх дозу, комбінувати між собою чи переходити на біологічну терапію. Згідно з рекомендаціями EULAR (2007) для лікування пацієнтів із раннім РА з наявністю факторів ризику персистувального перебігу захворювання слід призначати насамперед МТ [11], для інших категорій хворих — ЛФ або СС. Водночас розробники Шотландських національних рекомендацій поряд із МТ препаратом вибору для раннього РА вважають СС [10]. Запропонований ACR у 2008 р. [17] алгоритм щодо застосування небіологічної БТ при дуже ранньому, ранньому та пізньому РА враховує 2 фактори: активність хвороби (низька чи середня-висока) та ознаки несприятливого прогнозу РА. Проте критерієм дуже раннього РА автори вважають тривалість хвороби < 6 , а не < 3 міс; крім того, для кожної категорії хворих не визначений пріоритетний БП, а рекомендовані БП подаються групами. Експертна група Французької асоціації ревматологів розробила власну схему щодо вибору першого БП залежно від 3 базових критеріїв: величини європейського індексу активності хвороби (DAS28), серологічного статусу

та наявності структурних пошкоджень суглобів [18]. Однак і в цьому, найбільш обґрунтованому і деталізованому алгоритмі не йдеться про різну тривалість РА, дуже раннім вважається РА з тривалістю симптомів <6 міс, не враховується значення наявності чи відсутності антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (анти-ЦЦП).

Наявність анти-ЦЦП у крові хворих на РА відносять до факторів несприятливого прогнозу захворювання поряд із такими чинниками, як молодий вік на початку хвороби, високі титри ревматоїдного фактора (РФ), підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), набряклість >20 суглобів, позасуглобові прояви РА. Встановлено, що анти-ЦЦП є більш специфічним діагностичним маркером РА і не поступаються за чутливістю РФ. Загальновизнаним є прогностичне значення цих антитіл. За даними зарубіжних дослідників [14, 16] рівень анти-ЦЦП корелює з активністю РА та швидкістю рентгенологічної деструкції суглобів. Виявлено поодинокі публікації щодо взаємозв'язку наявності, рівня анти-ЦЦП та відповіді на БТ. Так, у роботі K. Visser та співавторів [29] високі рівні анти-ЦЦП у крові хворих із раннім РА на початку дослідження асоціювалися з недостатньою відповіддю на лікування МТ в середніх дозах (15–30 мг/тиж). А згідно з даними E. Berglin та співавторів [9] у пацієнтів з наявністю анти-ЦЦП через 2 роки БТ спостерігалося більш виражене рентгенологічне руйнування суглобів порівняно з серонегативними за анти-ЦЦП хворими. Проте одностайної думки щодо зв'язку наявності чи рівня анти-ЦЦП та відповіді на БТ у джерелах літератури немає.

Таким чином, в існуючих рекомендаціях щодо БТ РА немає даних стосовно оптимального вибору БП при дуже ранньому РА із тривалістю хвороби <3 міс, не визначені критерії для призначення одного з кращих БП — МТ, ЛФ чи СС при різній тривалості РА, не враховується, за винятком рекомендацій ACR (2008), такий фактор ризику несприятливого прогнозу як анти-ЦЦП.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета нашого дослідження — оцінити ефективність монотерапії МТ, ЛФ, СС та комбінованої базисної терапії (КБТ) у хворих із раннім (≤2 роки), дуже раннім (≤3 міс) та пізнім (>2 років) РА і на основі отриманих даних запропонувати схему диференційованого призначення БП залежно від тривалості, клініко-лабораторної та рентгенологічної характеристики РА.

У дослідження було включено 402 хворих на РА, переважно жіночої статі (84,8%), віком від 18 до 68 років (в середньому — 49,6±0,58 року) із середньою тривалістю хвороби 52,3±3,15 міс. Ранній РА діагностовано у 50,0% осіб (в тому числі дуже ранній — у 12,4%), пізній — у 50,0% хворих. 63,2% обстежених були серопозитивними за РФ, 75,2% — за наявністю анти-ЦЦП. Рівень анти-ЦЦП у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням стандартного набору фірми «IBL-Hamburg» (Німеччина)

згідно з інструкцією фірми-виробника. Для обліку результатів ІФА використовували імуноферментний аналізатор «iEMS» Lab System (Фінляндія). Діагностична межа анти-ЦЦП — ≥15 U/ml, максимальне значення — ≥345 U/ml. Рентгенологічну стадію РА визначали за Штейнброчером [1], ступінь активності — згідно з рекомендаціями Української асоціації ревматологів [2], а також за інтегральним індексом DAS28 [25].

Методом підбору пар було сформовано чотири групи пацієнтів залежно від призначеної БТ. Хворі 1-ї групи (157 чоловік) отримували МТ в дозі 7,5–20 мг/тиж (в середньому — 11,6±0,29 мг/тиж), серед них середні дози препарату (≥15 мг/тиж) приймала 91 особа, низькі (<15 мг/тиж) — 66 осіб. 86% пацієнтів 1-ї групи отримували фолієву кислоту в середній дозі 9,47±0,72 мг/тиж. До 2-ї групи увійшли 95 хворих, яким було призначено ЛФ у навантажувальній дозі 100 мг/добу 3 дні поспіль і в подальшому у підтримувальній дозі 10–20 мг/добу (в середньому — 19,2±0,28 мг/добу). До 3-ї групи увійшли 76 хворих, які приймали СС в дозі 2 г/добу як БП. До 4-ї групи увійшли 74 хворих, яким було призначено комбінацію БП, серед яких найбільшу частку становила БТ МТ у поєднанні з Дел/Пл (n=23) чи з СС (n=15), рідше призначали ЛФ із МТ (n=9), ЛФ із СС (n=11), ЛФ із Дел/Пл (n=6) та СС із Дел/Пл (n=10).

У табл. 1 наведено демографічну та клінічну характеристику груп хворих, включених у дослідження. Утворені групи суттєво не відрізнялися за жодним із наведених показників (всі p>0,05).

Таблиця 1
Клініко-демографічна характеристика хворих на РА, включених у дослідження

Показник	Групи хворих залежно від призначеної БТ, n (%)					
	МТ <15 мг/тиж (n=66)	МТ ≥15 мг/тиж (n=91)	ЛФ (n=95)	СС (n=76)	КБТ (n=74)	
Жінки	55 (83,3)	75 (82,4)	83 (87,4)	64 (84,2)	61 (82,4)	
Чоловіки	11 (16,7)	16 (17,6)	8 (12,6)	12 (15,8)	13 (17,6)	
Вік, років (M±m)	50,3±0,91	50,5±0,91	47,3±1,26	50,8±1,41	50,5±1,31	
Тривалість РА, міс (M±m)	47,8±7,01	47,0±6,22	54,2±6,01	50,5±7,93	52,8±6,60	
Серопозитивні за РФ	44 (66,6)	53 (58,2)	59 (62,1)	47 (61,8)	51 (68,9)	
Серопозитивні за анти-ЦЦП	50 (75,7)	64 (70,3)	71 (74,7)	57 (75,0)	58 (78,3)	
Рентгенологічна стадія	0	1 (1,51)	2 (2,19)	2 (2,11)	2 (2,63)	2 (2,70)
	I	10 (15,2)	17 (18,6)	18 (18,9)	9 (11,8)	8 (10,8)
	II	38 (57,6)	45 (49,4)	38 (40,0)	31 (40,7)	34 (45,9)
	III	17 (25,8)	16 (17,6)	17 (17,9)	21 (27,6)	20 (27,0)
	IV	0	11 (12,1)	20 (21,1)	13 (17,1)	10 (13,5)
DAS28 (M±m)	6,37±0,15	6,34±0,11	6,17±0,11	6,10±0,13	6,17±0,14	
БТ призначена вперше	38 (57,6)	58 (63,7)	51 (53,7)	38 (50,0)	37 (50,0)	
Глюкокортикоїди (ГК) перорально	53 (80,3)	73 (80,2)	72 (75,7)	55 (72,4)	56 (75,6)	
Середня доза ГК, мг/добу (M±m)	14,0±0,95	14,9±0,81	14,8±0,61	14,6±1,26	15,4±1,09	

Планові обстеження проводили через 3; 6; 12 і 24 міс від початку прийому БТ. У процесі поетапного обстеження було проведено порівняльну оцінку ефективності лікування МТ в низьких і середніх дозах, і в подальший аналіз підсумкової ефективності різних варіантів БТ включено лише

Ефективність МТ в низьких (<15мг/тиж) та середніх дозах (≥15мг/тиж) у хворих на РА

Показники ефективності БТ	МТ в дозі <15мг/тиж (n=66)	МТ в дозі ≥15мг/тиж (n=91)
«Відповідачі» за ACR20	25 (43,8%)	56 (57,7%)
«Відповідачі» за ACR50	5 (8,77%)	29 (29,8%)**
«Відповідачі» за ACR70	1 (1,81%)	13 (13,4%)***
«Невідповідачі» за DAS28	28 (50,9%)	35 (36,1%)*
«Хороша відповідь» за DAS28	4 (7,27%)	23 (23,7%)
Ремісія за DAS28	2 (3,63%)	12 (12,4%)*
Δ DAS28 через 2 роки БТ	1,08±0,28	1,85±0,24*
Зниження дози ГК	29 (51,1%)	69 (92%)*
Відміна ГК	2 (4,65%)	31 (41,3%)*
Підвищення дози ГК	15 (34,8%)	1 (1,33%)*
Δ рентгенологічного рахунку ерозій	6,38±1,11	2,39±0,51**
Δ рентгенологічного рахунку звужень	14,7±2,22	7,25±1,08**
Δ загального рентгенологічного рахунку	21,2±2,68	9,64±1,38***

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 порівняно із МТ у низьких дозах.

хворих, які отримували МТ в середніх дозах. Такими, що повністю завершили дослідження і можуть бути включені до підсумкового аналізу ефективності лікування і розробки алгоритму диференційованого призначення БТ, були визнані 143 хворих, які відповідали щонайменше таким вимогам: з'явилися у клініці і були обстежені через 24±4 міс від початку призначення БТ; продовжували прийом призначених БП принаймні 75% часу протягом періоду спостереження, у тому числі в стабільній дозі не менше 3 міс перед фінальним візитом; не приймали протягом періоду спостереження інших БП; не змінювали дозу ГК (у разі їх прийому) протягом 1 міс перед фінальним обстеженням. Решта хворих вибули з дослідження через розвиток побічних ефектів БП, неефективність призначеної БТ, незадовільний комплаєнс, соціальні причини. За клініко-демографічними характеристиками на момент включення в дослідження групи хворих, які завершили 2-річне спостереження (МТ <15 мг/тиж — 39 хворих, МТ ≥15 мг/тиж — 57, ЛФ — 27, СС — 27, КБТ — 32 хворих), суттєво не відрізнялися ні одна від одної, ні від початкового складу відповідних груп.

Підсумкову ефективність лікування оцінювали через 2 роки за кількістю «відповідачів» за критеріями ACR20/50/70 [13], динамікою DAS28 та кількісного рахунку рентгенологічних змін за модифікованою шкалою Шарпа — ван дер Хейде [24]. Розраховували різницю між початковими та кінцевими значеннями показників (Δ DAS28, Δ рентгенологічного рахунку), отримані дані обробляли методом параметричної статистики з використанням t-критерію Стюдента. Для порівняння ефективності різних доз МТ застосовували критерій χ². Відмінності вважали вірогідними при p<0,05.

Для вивчення предикторів прогресування РА використовували багатofакторний лінійний регресійний аналіз. Показниками прогресування РА вважали динаміку змін DAS28 та рентгенологічного рахунку структурних змін у суглобах кистей та стоп за модифікованою шкалою Шарпа — ван дер Хейде через 2 роки БТ. За допомогою цього аналізу оцінювали не лише наявність чи відсутність впливу кожного конкретного чинника на прогресування хвороби, але й ступінь їх значущості.

Порівняльний аналіз ефективності різних варіантів БТ проводили у 3 групах залежно від тривалості захворювання на момент призначення БТ (дуже ранній, ранній та пізній РА), а також клініко-лабораторних та рентгенологічних показників, які виявилися прогностично значущими за даними багатofакторного лінійного регресійного аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз кумулятивної ефективності різних доз МТ засвідчив, що застосування препарату в середніх дозах забезпечує значно вираженіший вплив як на активність хвороби, так і на ступінь рентгенологічного прогресування порівняно з низькими дозами (табл. 2).

Як видно (див. табл. 2), кількість осіб, які відповіли на лікування згідно з критерієм ACR20, при застосуванні препарату в низьких та середніх дозах достовірно не відрізнялася: 43,8 та 57,7% відповідно. Водночас вираженість ефекту була достовірно вищою у пацієнтів, які приймали МТ у середніх дозах порівняно з низькими: кількість «відповідачів» за ACR50 становила 29,8 і 8,77%, за ACR70 — 13,4% і 1,81% осіб відповідно. Неефективність лікування МТ, згідно з індексом DAS28, спостерігалася на 14,8% частіше у разі застосування його в низьких дозах. Кількість осіб з хорошою відповіддю на МТ була у 3 рази більшою за умови прийому препарату у дозі ≥15 мг/тиж порівняно з <15 мг/тиж. Ремісії вдалося досягти у 12,4% хворих, які приймали МТ у середніх дозах, та лише 3,63% альтернативної групи (p<0,05). Динаміка показника DAS28 (Δ DAS28) у двох досліджуваних групах становила 1,85±0,24 та 1,08±0,28 відповідно (p<0,05). Майже всі хворі, які приймали МТ у дозі ≥15 мг/тиж, знизили дозу ГК, у тому числі 31 (41,3%) особа повністю їх відмінила. Водночас лише половина осіб порівнюваної групи змогли знизити, а 2 (4,65%) хворих — відмінити прийом ГК (p<0,05). Потреба у підвищенні дози ГК виникла у 1,33 та 34,8% хворих, які застосовували МТ у середніх та низьких дозах відповідно (p<0,05). Динаміка рентгенологічних параметрів через 2 роки лікування МТ була значно більш вираженою (у 2–2,7 рази) при застосуванні препарату в низьких дозах порівняно із середніми. Ці дані підтверджують спостереження інших авторів [27, 28], які також встановили нижчу ефективність МТ в дозах <15 мг/тиж порівняно з середніми дозами.

Згідно з отриманими нами раніше результатами [5], при застосуванні МТ у середніх дозах достовірно частіше порівняно з низькими дозами виникають гастроентерологічні ускладнення, але частота випадків відміни лікування внаслідок побічних ефектів приблизно однакова.

Отже, МТ у низьких дозах за ефективністю значно поступаються середнім дозам при порівнянні кількості серйозних побічних ефектів і тому можуть застосовуватися лише при непереносимос-

ті середніх доз препарату. У зв'язку з цим хворі, які отримували МТ у низьких дозах, з подальшого аналізу порівняльної ефективності різних методів БТ були виключені.

Наступний етап дослідження полягав у проведенні множинного лінійного регресійного аналізу з метою визначення факторів, які зумовлюють незалежний вплив на динаміку клінічної активності та рентгенологічного прогресування РА.

Згідно з отриманими нами даними до факторів, що найбільше впливають на рентгенологічне прогресування хвороби, належали наявність у крові хворих анти-ЦЦП, кількісні показники рентгенологічних змін у суглобах кистей та стоп на вихідному етапі та наявність РФ. Менш вагомими, проте достовірними чинниками — предикторами несприятливого перебігу РА — були наявність системних проявів хвороби, ступінь активності РА, рівень анти-ЦЦП та титр РФ (табл. 3).

Таблиця 3

Прогностична значущість основних клінічних, лабораторних та рентгенологічних показників щодо динаміки рентгенологічного прогресування (Δ рентгенологічного рахунку) та клінічної активності РА (Δ DAS28) протягом 2 років спостереження (початково n=336)

Фактори, включені в аналіз	Рентгенологічне прогресування		Динаміка клінічної активності	
	Коефіцієнт В (значущість фактора)	р	Коефіцієнт В (значущість фактора)	р
Наявність анти-ЦЦП	12,8	<0,001	1,7	<0,001
Загальна рентгенологічна шкала на вихідному етапі	6,7	<0,001	0	>0,05
Ерозивна рентгенологічна шкала на вихідному етапі	6,4	<0,001	0,03	>0,05
Наявність РФ	3,3	<0,001	0,17	>0,05
Наявність системних проявів	0,2	<0,01	0,04	>0,05
Ступінь активності	0,2	<0,01	0,1	>0,05
Рівень анти-ЦЦП	0,03	<0,01	0,13	>0,05
Титр РФ	0,01	<0,01	0,1	>0,05
Рівень СРБ	0,04	>0,05	0,15	>0,05
DAS28 на вихідному етапі	0,1	>0,05	0,7	<0,001
Рівень ШОЕ	0,09	>0,05	0,01	>0,05
Загальна оцінка пацієнтом свого стану	0,05	>0,05	0,14	>0,05
Загальна оцінка стану пацієнта лікарем	0,04	>0,05	0,12	>0,05

Фактори, для яких $p > 0,05$, не впливають на прогресування хвороби.

До факторів, що впливають на клінічну ефективність лікування, оцінену за динамікою DAS28, належать наявність анти-ЦЦП та вихідне значення індексу DAS28. Інші фактори (див. табл. 3), суттєвого впливу на динаміку активності РА не справляли. Подібні результати, зокрема щодо значення анти-ЦЦП, були отримані й деякими іншими дослідниками [22].

Аналіз значущості впливу оцінюваних факторів на результат БТ залежно від тривалості РА показав, що основні предиктори прогресування дуже раннього РА загалом відповідали результатам, отриманим у загальній когорті пацієнтів: наявність анти-ЦЦП ($B=14,4$; $p < 0,001$), рентгенологічні зміни на вихідному етапі ($B=0,08$; $p < 0,001$) і титр РФ ($B=0,04$;

$p < 0,01$) суттєво впливали на клінічні та структурні зміни у хворих через 2 роки БТ.

У разі раннього РА значущим фактором, окрім вищенаведених, виявився і рівень СРБ ($B=0,01$; $p < 0,05$), на відміну від величини ШОЕ ($B=0,15$; $p > 0,05$), що не мала вагомого впливу на прогноз захворювання. Ця думка підтверджується і в роботах зарубіжних авторів. Так, нещодавні дослідження свідчать, що в загальній когорті пацієнтів рівень СРБ кращий, ніж ШОЕ, корелює як з активністю РА за DAS [30], так і з рентгенологічною прогресією захворювання [15, 26].

На відміну від раннього та дуже раннього, при пізньому РА, поряд із наявністю ерозій на рентгенограмах кистей та стоп, суттєве значення мав рівень анти-ЦЦП ($B=0,1$; $p < 0,01$), а не лише його наявність.

Як видно з наведених даних, наявність анти-ЦЦП, меншою мірою титр цих антитіл, мають найбільшу прогностичну значущість щодо клінічної відповіді та рентгенологічної динаміки при проведенні БТ. Значущість цього показника суттєво перевищує таку для РФ і його титру. Отже, визначення анти-ЦЦП варто проводити не лише з діагностичною метою у негативних за РФ хворих; це доцільно робити у всіх пацієнтів для оптимального вибору БТ.

З урахуванням результатів регресійного аналізу проаналізовано ефективність різних варіантів БТ в окремих підгрупах хворих, при формуванні яких у ролі дискримінантних факторів були використані показники з найвищим коефіцієнтом прогностичної значущості (наявність анти-ЦЦП, РФ, системних проявів, рівень СРБ, активність хвороби, наявність ерозій на рентгенограмах) і тривалість хвороби.

Результати оцінки клініко-рентгенологічної ефективності різних варіантів БТ наведено в табл. 4 і 5, де знаками =, > або < позначено відповідно рівноцінну, достовірно вищу чи нижчу ефективність препаратів порівняно один з одним.

На підставі підсумкових даних щодо ефективності МТ, ЛФ, СС та КБТ залежно від тривалості та інших характеристик РА пропонуємо схему вибору оптимального БП для конкретного пацієнта (див. табл. 4, 5).

Таблиця 4

Вибір БП при різних клініко-лабораторних характеристиках РА незалежно від тривалості хвороби

Показник	Ефективність БТ при I ступені активності	Препарат вибору	Ефективність БТ при II–III ступені активності	Препарат вибору
Без системних проявів	МТ=ЛФ=СС, КБТ=моноТ	МТ, ЛФ чи СС (для всіх підгруп)	МТ=ЛФ=СС, КБТ=моноТ	МТ, ЛФ чи СС
Із системними проявами	(для всіх підгруп)		МТ=ЛФ>СС, КБТ=моноТ	МТ чи ЛФ
РФ(-) і ЦЦП(-)			МТ=ЛФ=СС, КБТ=моноТ	МТ, ЛФ чи СС
РФ(+)			Залежить від тривалості РА (див. табл. 5)	
анти-ЦЦП(+)				
РФ(+), СРБ(+)				
анти-ЦЦП(+), СРБ(+)				

*МоноТ – монотерапія МТ, ЛФ чи СС.

Таблиця 5

Вибір БП при II–III ступені активності РА залежно від тривалості вороби

Показник	Ефективність БТ при II–III ст. акт.	Препарат вибору
Дуже ранній РА (≤3міс)		
РФ(+)	МТ=ЛФ>СС, КБТ=моноТ	МТ чи ЛФ
анти-ЦЦП(+)	МТ=ЛФ>СС, КБТ=моноТ	МТ чи ЛФ
РФ(+) ^і СРБ(+)	МТ=ЛФ>СС, КБТ=моноТ	МТ чи ЛФ
анти-ЦЦП(+) ^і СРБ(+)	МТ=ЛФ>СС, КБТ>моноТ	МТ, ЛФ чи КБТ*
Ранній РА (≤24 міс)		
РФ(+)	МТ=ЛФ>СС, КБТ=моноТ	МТ чи ЛФ
анти-ЦЦП(+)	МТ<ЛФ>СС, КБТ>моноТ	ЛФ чи КБТ*
РФ(+) ^і СРБ(+)	МТ=ЛФ>СС, КБТ>моноТ	МТ, ЛФ чи КБТ*
анти-ЦЦП(+) ^і СРБ(+)	МТ<ЛФ>СС, КБТ>моноТ	ЛФ чи КБТ*
Пізній РА (>24 міс)		
РФ(+)	МТ=ЛФ>СС, КБТ>моноТ	МТ, ЛФ чи КБТ*
анти-ЦЦП(+)	МТ<ЛФ>СС, КБТ>моноТ	ЛФ чи КБТ*
РФ(+) ^і СРБ(+)	МТ=ЛФ>СС, КБТ>моноТ	МТ, ЛФ чи КБТ*
анти-ЦЦП(+) ^і СРБ(+)	МТ<ЛФ>СС, КБТ>моноТ	ЛФ чи КБТ*
Без ерозивних змін на рентгенограмах	МТ=ЛФ=СС, КБТ=моноТ	МТ, ЛФ чи СС
Із наявністю ерозій на рентгенограмах	МТ=ЛФ>СС, КБТ>моноТ	МТ, ЛФ чи КБТ*

*КБТ слід призначати при неефективності зазначеної монотерапії на попередньому етапі.

ВИСНОВКИ

1. МТ у низьких дозах (<15 мг/тиж) справляє значно менший позитивний вплив на активність і рентгенологічне прогресування РА і може застосовуватися лише при непереносимості більш високих доз.

2. Для оцінки прогнозу та оптимального вибору БП слід визначати анти-ЦЦП навіть у РФ-позитивних пацієнтів.

3. СС можна застосовувати як ефективний БП при мінімальному ступені активності РА; при II–III ступені активності призначення препарату є доцільним лише при відсутності у крові хворих РФ, анти-ЦЦП, відсутності системних проявів і ерозій на рентгенограмах кистей та стоп незалежно від тривалості РА.

4. ЛФ — препарат вибору при ранньому (≤24 міс) та пізньому (>24 міс) РА за наявності у крові хворих анти-ЦЦП, включаючи пацієнтів із підвищеним рівнем СРБ.

5. МТ як препарат, що має однакову з ЛФ і рівноцінну чи вищу ефективність порівняно з СС, можна призначати всім категоріям хворих, за винятком осіб з раннім та пізнім РА за наявності анти-ЦЦП.

6. У разі неефективності монотерапії МТ чи ЛФ у хворих із II–III ступенем активності РА доцільно застосовувати КБТ у таких випадках: при дуже ранньому РА — за наявності анти-ЦЦП і одночасно підвищеного рівня СРБ; при ранньому РА — за наявності анти-ЦЦП незалежно від рівня СРБ; при пізньому РА — у всіх хворих, за винятком тих, у яких немає ерозій на рентгенограмах кистей і стоп.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В.Н., Шуба Н.М., Шолохова Л.Б., Борткевич О.П. (2001) Ревматоїдний артрит. Диагностика и лечение. МОРИОН, Киев, 272 с.
 2. Коваленко В.М., Шуба Н.М. (ред.) (2004) Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб. Київ., 156 с.

3. Насонов Е.Л. (2002) Ранняя диагностика и фармакотерапия ревматоидного артрита: новые рекомендации для ревматологов и терапевтов. Врач, 9: 12–14.
 4. Яременко О.Б. (2002) Сучасна стратегія базисної терапії ревматоїдного артриту. Укр. ревматол. журн., 3 (9): 45–51.
 5. Яременко О.Б., Микитенко Г.М. (2009) Проблеми переносимості базисної терапії ревматоїдного артриту. Укр. ревматол. журн., 4: 51–56.
 6. Ahmed K., Emery P. (1999) A case for early aggressive therapy. In: Bird H.A., Snaith M.L. (Eds.) Challenges in Rheumatoid Arthritis. — Blackwell Science, Oxford, England, 106–115.
 7. American College of Rheumatology and Hoc Committee on Clinical Guidelines (1996) Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum., 39 (5): 713–722.
 8. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid arthritis Guidelines (2002) Guidelines for the Management of Rheumatoid arthritis. 2002 Update. Arthr. Rheum., 46: 328–346.
 9. Berglin E., Johansson T., Sundin U. et al. (2006) Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. Ann. Rheum. Dis. 65: 453–458.
 10. Capell H., Morrison E., Brandon W. et al. (2000) Management of Early Rheumatoid Arthritis. SIGN Publication., 48: 1–7.
 11. Combe B., Landewe R., Lukas C. et al. (2007) EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). Ann. Rheum. Dis., 66: 34–45.
 12. Emery P., Breedveld F.C., Dougados M. et al. (2002) Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. Ann. Rheum. Dis., 61: 290–297.
 13. Felson D.T., Anderson J.J., Boers M., Bombardier C., Furst D., Goldsmith C. (1995) The American College of rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum., 38: 727–735.
 14. Forslind K., Almen M., Eberhardt K. et al. (2004) Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). Ann. Rheum. Dis., 63: 1090–1095.
 15. Jansen L.M., van der Horst-Bruinsma I.E., van Schaardenburg D. et al. (2001) Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 60: 924–927.
 16. Kastbom A., Strandberg G., Lindroos A., Skogh T. (2004) Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). Ann. Rheum. Dis., 63: 1085–1089.
 17. Kenneth G.S., Gim G.T., Nivedita M.P. et al. (2008) American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arth. Rheum., 59 (6): 762–784.
 18. Le Loët X., Berthelot J.M., Cantagrel A. et al. (2006) Clinical practice decision tree for the choice of the first disease modifying antirheumatic drug for very early rheumatoid arthritis: a 2004 proposal of the French Society of Rheumatology. Ann. Rheum. Dis., 65: 45–50.
 19. Luqmani R., Hennell S., Estrach C. et al. (2006) British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis (The first 2 years). Rheumatology, p. 1–16.
 20. Luqmani R., Hennell S., Estrach C. et al. (2009) British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis (after the first 2 years). Rheumatology., p. 1–23.
 21. Suresh E., Lambert C.M. (2005) Combination treatment strategies in early rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 64: 1252–1256.
 22. Syversen S.W., Gaarder P.I., Goll G.L. et al. (2008) High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict

radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study. *Ann. Rheum. Dis.*, 67: 212–217.

23. **Tsakonas E., Fitzgerald A.A., Fitzcharies M.A. et al.** (2000) Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year follow-up on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J. Rheumatol.*, 27: 623–629.

24. **van der Heijde D.M.F.M.** (2000) How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J. Rheumatol.*, 27 (1): 261–263.

25. **van Gestel A.M., Prevoo M.L.L., van Hof M.H., van Rijswijk L.B.A., van de Putte, van Riel P.L.C.M.** (1996) Development and validation of the European League against rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 39 (1): 34–40.

26. **van Leeuwen M.A., van der Heijde D.M., van Rijswijk M.H.** (1994) Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis A comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts and acute phase reactants. *J. Rheumatol.*, 21: 425–429.

27. **Visser K., van der Heijde D.** (2009) Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann. Rheum. Dis.*, 68: 1094–1099.

28. **Visser K., Katchamart W., Loza E. et al.** (2009) Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann. Rheum. Dis.*, 68: 1086–1093.

29. **Visser K., Verpoort K.N., van Dongen H. et al.** (2008) Pretreatment serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are associated with the response to methotrexate in recent-onset arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 67: 1194–1195.

30. **Yildirim K., Karatay S., Melikoglu M.A. et al.** (2004) Associations between acute phase reactant levels and disease activity score (DAS28) in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 34: 423–426.

ВИБОР БАЗИСНОГО ПРЕПАРАТА В ЗАВИСИМОСТІ ОТ КЛІНІЧЕСКИХ И ПАРАКЛІНІЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

О.Б. Яременко, А.Н. Микитенко

Резюме. Изучена эффективность монотерапии метотрексатом (MT), лефлуномидом, сульфасалазином и комбинированной базисной терапии у больных с ранним (≤ 2 лет), очень ранним (≤ 3 мес) и поздним (> 2 лет) ревматоидным артритом (РА). Показано, что MT в низких дозах (< 15 мг/нед) оказывает значительно меньший положительный эффект на активность и рентгенологическое прогрессирование РА и может применяться только при непереносимости более высоких доз. С помощью многофакторного линейного регрессионного анализа установлено, что наиболее весомыми предикторами клинического и рентгенологического прогрессирования РА являются наличие антител к циклическому цитруллинированному пептиду (анти-ЦЦП) и исходные изменения на рентгенограммах кистей и стоп. Достоверно, хотя и менее существенно, влияют на течение РА

также наличие и титр ревматоидного фактора, наличие системных проявлений, уровень анти-ЦЦП и СРБ, исходная степень активности болезни. С использованием этих распределительных признаков проанализирована эффективность базисной терапии и предложено схему дифференцированного назначения базисных препаратов в зависимости от длительности, клинико-лабораторной и рентгенологической характеристики РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, комбинированная базисная терапия, эффективность.

THE SELECTION OF BASIC PREPARATION DEPENDS ON CLINICAL AND PARACLINICAL CHARACTERISTICS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

O.B. Yaremenko, G.M. Mykytenko

Summary. The effectiveness of the treatment with methotrexate (MTX), leflunomide, sulfasalazine and combined basic therapy in patients (pts) with early (≤ 2 y.), very early (≤ 3 mth.) and late (> 2 y.) rheumatoid arthritis (RA) was evaluated. It was shown that low dose of MTX is less effective in reducing disease activity and radiologic progression and can be used only in case of side effects due to higher dose of MTX. Using a stepwise multiple logistic regression analysis the most important prognostic factors of RA progression were found. There are presence of antibodies to a cyclic citrullinated peptide (anti-CCP), the basic change in the total radiologic score. Other factors (presence and titre of rheumatoid factor, presence of extraarticular manifestation, level of anti-CCP and CRP, basic degree of disease activity) have even less but significant influence to course of RA. Using these variables the scheme of differentiated assignment of disease-modifying antirheumatic drugs was proposed depending on duration, clinical, laboratory and radiological characteristics of RA.

Key words: rheumatoid arthritis, methotrexate, leflunomide, sulfasalazine, combined basic therapy, effectiveness.

Адреса для листування:

Яременко Олег Борисович
01601, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця,
кафедра внутрішньої медицини № 2