

**АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ім. акад. М.Д.СТРАЖЕСКА**

ШЕВЧУК Сергій Вікторович

УДК 616.72-002.77-08:615.015

**ОБҐРУНТУВАННЯ ТА ВИБІР БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ
РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ НА ОСНОВІ ЛЕФЛУНОМІДУ ТА МЕТОТРЕКСАТУ**

14.01.12 – ревматологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2003

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Вінницькому національному медичному університеті
ім. М.І.Пирогова МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор

Станіславчук Микола Адамович, професор кафедри факультетської
терапії Вінницького національного медичного університету ім.
М.І.Пирогова МОЗ України

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор

Свінціцький Анатолій Станіславович, завідувач кафедри госпітальної
терапії №2 Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця
МОЗ України;

доктор медичних наук, професор

Бабиніна Лідія Яківна, професор кафедри сімейної медицини з курсом
імунології та алергології Київської медичної академії післядипломної
освіти ім. П.Л.Шупіка МОЗ України

Провідна установа: Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, кафедра
госпітальної терапії №1 та профпатології

Захист відбудеться 30.09.2003 р. о 10 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01
при Інституті кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска АМН України (03680, м.Київ, вул. Народного
Ополчення, 5).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Інституту кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска
АМН України (03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5).

Автореферат розіслано 29.08.2003 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Деяк С.І.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Лікування ревматоїдного артриту (РА), незважаючи на значні успіхи в розкритті багатьох ланок його патогенезу та розроблені на цьому ґрунті нові підходи до лікування, все ще залишається складною проблемою сучасної ревматології. За останні роки переглянуто основні принципи стратегії і тактики ведення хворих на РА, які полягають в призначенні базисних засобів в дебюті захворювання, можливості одночасного застосування двох і більше базисних препаратів, використання нових лікарських засобів, створених на основі генно-інженерних технологій [Comer M. et al., 1995; Maini R.N., Taylor P.C., 2000; Kremer J.M., 2001; Lipsky P.E. et al., 2000; Jones G. et al., 2003]. На сьогодні в клінічну практику впроваджено кілька нових базисних засобів - етанерцепт, інфліксімаб, анакінра та лефлуномід. З них лише останній зареєстровано в Україні, але досвід його застосування в українських ревматологів практично відсутній.

Незважаючи на впровадження нових терапевтичних підходів, кінцевий результат лікування є не зовсім задовільним [Насонова В.А., Бунчук Н.В. 2001, Коваленко В.Н., 2002]. Внаслідок призначення базисних препаратів покращуються в основному показники активності хвороби, а анатомічні зміни, властиві РА, продовжують прогресувати, поступово накопичуватись і неухильно ведуть до глибокої інвалідизації хворого. Окрім цього, привертає також увагу і незадовільна переносимість базисних засобів. Так, середній час відміни для парентеральних препаратів золота, ауранофіну, плаквенілу та D-пеніциламіну склав 2 роки і лише для метотрексату - 4,25 роки [Paradopoulos N.G. et al., 2002; Grove M.L. et al., 2001]. Незважаючи на високу токсичність основних представників групи базисних протиревматичних засобів, більшість ревматологів схиляється до думки про необхідність якомога раннього їх призначення і одночасного застосування двох і більше базисних препаратів [Коваленко В.Н., 2001; Kremer J.M., 2001; Scotta D.L., et al., 2001, Sokka T., 2002,]. Зокрема, J.R.O'Dell та співавт. [1996] аналізуючи ефективність застосування метотрексату (7-17 мг на тиждень), сульфасалазину (500 мг 2 рази на день), гідроксихлорохіну (200 мг 2 рази на день) та їх комбінацій знайшли, що 50-відсоткова динаміка клінічних симптомів після 9 місяців лікування спостерігається у 77% пацієнтів, які отримували всі три препарати одночасно, у 33%- що лікувались тільки метотрексатом і у 40% хворих, які отримували сульфасалазин і гідроксихлорохін. Використання комбінацій кількох базисних препаратів ґрунтується на припущенні про можливість досягнення кращих результатів при впливі на різні ланки патогенезу РА [Aletaha D., Smolen J.S., 2002].

Головним обмежувальним фактором поширення комбінованої терапії в клінічну практику є ризик побічних ефектів. Бажання звести його до мінімуму спонукає ревматологів до зниження доз включених до комбінації препаратів, або ж приєднувати додатковий базисний засіб в формі курсового лікування на фоні постійної базисної монотерапії [Marchesoni A. et al., 2002; Islam M.N. et al., 2000; Saravanan V., Hamilton J. et al., 2002]. Та навіть за умов комбінованої базисної терапії сучасними препаратами, такими як лефлуномід, існує частина пацієнтів, у яких ефективність

лікування залишається низькою при високому ризику виникнення побічних ефектів. Тому розробка нових підходів до підвищення ефективності та безпечності фармакотерапії РА найбільш поширеними базисними засобами, такими як метотрексат та лефлуномід, є актуальним завданням ревматології. Ця проблема може вирішуватись як раціоналізацією схем лікування ревматоїдного артриту цими препаратами, так і шляхом застосування препаратів супроводу, які б зменшували негативні наслідки фармакотерапії засобами базисної терапії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є самостійним фрагментом комплексної науково-дослідної роботи відділу реабілітації Українського Державного НДІ реабілітації інвалідів МОЗ України, що являється клінічною базою Вінницького національного медичного університету, “Розробити комплекс заходів по підвищенню ефективності реабілітації хворих на ревматоїдний артрит на стаціонарному, амбулаторному та санаторно-курортному етапах” (№ держреєстрації 0101 У 006178), в якій дисертант є відповідальним виконавцем

Мета і задачі дослідження. Підвищення ефективності та безпеки лікування хворих на РА метотрексатом та лефлуномідом шляхом їх комбінування в мінімально ефективних дозах та включення до комплексу лікування біофлавоноїдів діосміну та гесперидину.

Відповідно до мети дослідження вирішувались наступні задачі.

1. Оцінити терапевтичну ефективність, спектр і частоту побічних ефектів монотерапії хворих на РА метотрексатом та лефлуномідом упродовж 6-місячного терміну лікування.
2. Вивчити вплив додаткового призначення біофлавоноїдів діосміну та гесперидину (детралекс) на терапевтичну активність та безпечність 6-місячної терапії метотрексатом хворих на РА.
3. Визначити ефективність та безпечність застосування у хворих на РА комбінації мінімально ефективних доз метотрексату (7,5 мг/тиждень) та лефлуноміду (10 мг/день).
4. Дослідити діагностичну цінність рівнів запальних та протизапальних цитокінів (ТНФ-альфа, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-10) в якості критеріїв активності запального процесу та ефективності лікування у хворих на РА.
5. В експерименті на моделі ад'ювантного артриту у щурів дати морфологічну та біохімічну оцінку токсичного впливу метотрексату та лефлуноміду на печінку та кишечник та оцінити наявність протизапальної і антитоксичної дії комплексу біофлавоноїдів діосміну та гесперидину.

Об'єкт дослідження: хворі на РА, щурі з АА.

Предмет дослідження: побічні ефекти лефлуноміду, метотрексату, їх корекція та ефективність лікування хворих на РА.

Методи дослідження: в роботі використано клінічні методи дослідження для контролю за ефективністю лікування, біохімічні методи для оцінки активності запального процесу та побічної

дії базисних засобів, морфологічні, імуноферментні методи для оцінки впливу базисних засобів на печінку, кишечник та імунну систему та статистичні методи дослідження для оцінки достовірності отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Доказано, що комбінація метотрексату та лефлуноміду у хворих на РА навіть в мінімально ефективних дозах хоч і супроводжується посиленням протизапальної дії (патент України №51416А), однак характеризується одночасним зростанням частоти та виразності побічних ефектів.

Вперше у хворих на РА оцінено вплив комплексу біофлавоноїдів діосміну та гесперидину на терапевтичну активність і безпечність лікування хворих на РА метотрексатом.

Встановлено наявність власної протизапальної властивості комплексу біофлавоноїдів та показано їх здатність посилювати терапевтичний ефект метотрексату (патенти України №№51417А, 54009А).

Доказано, що детралекс протидіє токсичному впливу базисних препаратів (метотрексату та лефлуноміду) на печінку і кишечник щурів та функціональний стан печінки у хворих на РА (рішення про видачу патенту за №14339/а від 08.07.2003р.).

Вперше досліджений вплив комбінованої терапії субоптимальними дозами метотрексату та лефлуноміду і поєднанням метотрексату з комплексом біофлавоноїдів на цитокіновий профіль сироватки крові пацієнтів з РА і встановлено, що співвідношення вмісту запального цитокіну ТНФ-альфа до протизапального цитокіну (ІЛ-10) адекватно відображає активність захворювання та ефективність лікування базисними засобами.

Практичне значення одержаних результатів. Застосування лефлуноміду в дозі 20 мг/добу у хворих на РА забезпечує більш ранній терапевтичний ефект в порівнянні з таким у метотрексату.

Поєднання субоптимальних доз метотрексату та лефлуноміду у хворих на РА дозволяє суттєво підвищити ефективність лікування уже через місяць після призначення комбінованої терапії і підтримувати його стійкість упродовж усього терміну спостереження. Комбінована терапія метотрексатом та лефлуномідом вимагає більш ретельного моніторингу основних показників функціонального стану печінки.

Призначення детралексу, як препарату супроводу при лікуванні хворих на РА метотрексатом, мінімізує побічні ефекти базисної терапії та посилює її протизапальну активність.

Розроблено комплекс лабораторних тестів, який включає визначення співвідношення між рівнями фактору некрозу пухлини-альфа та інтерлейкіну-10 і дозволяє вести об'єктивний моніторинг активності РА та ефективності фармакотерапії. Величина співвідношення ТНФ-альфа/ІЛ-10 на рівні 29,0 відповідає максимальній активності РА.

Впровадження результатів дослідження в практику. Основні положення дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес кафедр факультетської терапії та клінічної фармакології

Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова, а також у практику лікувальної роботи Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І.Пирогова, клінічної лікарні №3 м. Вінниці, обласних клінічних лікарень Житомира та Хмельницького, Українського НДІ травматології і ортопедії АМН України, Українського НДІ реабілітації інвалідів МОЗ України, Українського НДІ медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України, за матеріалами дисертації видано два інформаційних листки.

Особистий внесок здобувача. Внесок автора є основним і полягає в виборі теми дисертації, напрямку, обсягу та методів дослідження, в постановці мети та формуванні завдань. Дисертантом зроблено патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури з обраної теми, планування і виконання експериментальних досліджень, самостійно обстежено 189 хворих на РА та 30 осіб контрольної групи. Проведено статистичну обробку та аналіз даних, написано всі розділи дисертації сформульовано висновки та запропоновано практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження. Морфологічна частина роботи виконана за участю завідувача кафедри гістології Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова професора Пушкаря М.С., біохімічна частина досліджень за участю завідувача кафедри загальної та біоорганічної хімії професора Пентюка О.О.

Апробація результатів дисертації. Основні матеріали дисертації доповідались на III національному конгресі ревматологів України (Дніпропетровськ, 2001), Українській науково-практичній конференції з міжнародною участю “Клінічна фармакологія метаболічних коректорів та взаємодія ліків в клінічній практиці” (Вінниця, 2002), науково-практичній конференції “Актуальні питання захворювань внутрішніх органів” (Харків, 2002), Міжнародній конференції молодих ревматологів (Москва, 2002), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю “Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів” (Вінниця, 2003), об’єднаній конференції Британської та Французької асоціацій ревматології (The British Society for Rheumatology Annual Meeting and Joint Meeting with the French Society for Rheumatology 1 – 4 April 2003) (Великобританія, Манчестер, 2003).

Апробація дисертації відбулась "26" березня 2003 року на спільному засіданні кафедр факультетської терапії, терапії медичного факультету №2, кафедри фармакології з курсом клінічної фармакології, кафедри загальної та біоорганічної хімії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, клініко-експертного, функціонально-біохімічного та реабілітаційного відділів Українського державного НДІ реабілітації інвалідів МОЗ України.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 робіт, в тому числі 5 статей у фахових журналах, визнаних ВАК України (з них 2 самостійно), отримано 3 патенти на винаходи, та одне позитивне рішення про видачу патенту.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу “Матеріали та методи дослідження” трьох розділів власних досліджень з обговоренням

одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел. Зміст дисертації викладено на 148 сторінках тексту, ілюстровано 37 таблицями, 10 рисунками та 34 мікрофотографіями. Бібліографічний перелік містить 362 джерела, з яких 39 кирилицею та 323 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ.

Клінічна характеристика хворих, матеріал та методи дослідження. Робота базується на результатах комплексного обстеження 189 хворих на ревматоїдний артрит та 30 практично здорових людей, які склали контрольну групу. Діагноз ревматоїдного артриту встановлювали на основі критеріїв Американської ревматологічної асоціації (ARA, 1987) і формулювали згідно класифікації, прийнятої в Україні (Коваленко В.М., 2002).

Групу із 189 хворих на РА склали 44 чоловіки (23,3%) та 145 жінок (76,7%). Основну групу склали хворі віком до 60 років (93,7%). При цьому основна частина хворих (82,5%) була у віці від 30 до 60 років. Серед обстежених хворих було лише 12 (6,4%) пацієнтів віком більше 60 років. Ще менше було хворих віком до 20 років (5,8%).

Стадія захворювання визначалася за рентгенологічними ознаками, в основу яких покладено модифіковані критерії Штейнброчера. Згідно цих критеріїв перша стадія була встановлена лише в 3 (1,6%) хворих, друга стадія діагностована в переважній більшості хворих на РА, їх кількість складала 127 (67,2%) пацієнтів, третя – у 46 (24,3%) і четверта – у 13 хворих (6,9%).

В залежності від отриманої базисної терапії всі обстежені хворі були розподілені на три групи: першу склали 108 пацієнтів, які отримували базисну терапію метотрексатом в середній дозі $9,2 \pm 0,41$ мг/тиждень, до другої увійшли пацієнти, яким призначався лефлуномід в дозі 20 мг/добу після навантажувальної дози (по 100 мг/день, три дні підряд) і третю склали хворі, у яких використана комбінація метотрексату з лефлуномідом в субоптимальних (мінімально ефективних – 7,5 мг/тиждень, 10 мг добу, відповідно) дозах. Оскільки у частини хворих, лікованих метотрексатом, мала місце різного ступеня тяжкості венозна недостатність їм до лікування включали комплекс біофлавоноїдів (діосмін та гесперидин – детралекс 1000 мг/добу). З огляду на наявність у біофлавоноїдів антиексудативної, антиоксидантної та цитопротекторної властивостей, нами вирішено виділити з групи “метотрексат” хворих, які додатково отримували детралекс (35 хворих) і прослідкувати у них ефективність терапії, частоту та виразність побічних ефектів.

Таким чином, було сформовано 4 групи: 1 – “метотрексат” (73 хворих); 2 – “метотрексат+детралекс” (35 хворих); 3 – “лефлуномід” (40 хворих) та 4 – “метотрексат+лефлуномід” (41 хворий).

Усі хворі проходили ретельне клініко-лабораторне та рентгенологічне обстеження. Усім хворим визначали індекс Річі (Ritchie D.M. et al., 1968), тривалість вранішньої скутості, кількість болісних та набряклих суглобів. Крім цього, оцінювали сумарну активність РА за шкалою активності (Disease Activity Score, DAS), як описано van der Heijde D.M. та співавт. (1998). Функціональний стан

хворих визначали за опитувальником стану здоров'я (HAQ; Fries J.F. et al., 1980). Респондерів і нонреспондерів стосовно лікування встановлювали у відповідності до критеріїв Американської колегії ревматології (Felson D.T. et al., 1995).

Активність аланінамінотрансферази (КФ 2.6.1.2), аспартатамінотрансферази (КФ 2.6.1.1), гама-глутамілтрансферази (КФ 2.3.2.2), рівень сечовини, креатиніну, білірубину, серомукоїдів, сіалових кислот, циркулюючих імунних комплексів та С-реактивного білку оцінювали уніфікованими методами [Меньшиков В.В., 1987; Архипова О.Г., 1988]. Концентрацію жовчних кислот визначали хроматографічним методом [Ганиткевич Я.В., Карбач Я.И., 1985]

Вміст прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), туморонекротичного фактору-альфа (ТНФ- α), інтерлейкіну 1-бета (ІЛ-1 β) та протизапального цитокіну ІЛ-10 в плазмі крові визначали імуноферментними методами [Smith R., Baglioni S., 1987; Giovine F., Duff G., 1990; Howard M., O'Garra A., 1992; Brailly H. et al., 1994] з використанням стандартних наборів фірми IMMUNOTECH, Франція.

Визначення основних кластерів лімфоцитів (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺) проводилось методом непрямої імунофлюоресценції, який базується на використанні специфічності імунологічної реакції антиген-антитіло та чутливості флюоресцентної мікроскопії. Результати оцінювали за специфічним світінням клітин в люмінесцентному мікроскопі [Пинчук В.Г., Глузман Д.Ф., 1990; Тотолян А.А. и соавт., 2001].

Експериментальна частина дослідження виконана на 54 щурах популяції Вістар вагою 150-250 г. Модель ревматоїдного артриту - ад'ювантний артрит (АА) у щурів викликали субплантарним введенням 0,1 мл повного ад'юванта Фрейнда, що містить 0,5 мг вбитої вакцини БЦЖ в вазеліновому маслі навпіл з ланоліном. Введення щурам метотрексату, лефлуноміду та детралексу починали на 11-й день експерименту, в розпал ад'ювантної хвороби і проводили упродовж 20 днів. Перша група щурів отримувала метотрексат в дозі 0,1 мг/кг та лефлуномід в дозі 5 мг/кг; друга – метотрексат (0,1 мг/кг) та лефлуномід (5 мг/кг) в комбінації з детралексом (100 мг/кг); третя – детралекс в дозі 100 мг/кг. Зазначені препарати вводили через день, інтрагастрально. Четверта група щурів з АА лікування не отримувала. Контролем служили 10 інтактних щурів. З досліду тварин виводили шляхом декапітації під легким ефірним наркозом на 30-й день експерименту.

Ефективність лікування оцінювали за динамікою об'єму ураженої кінцівки та порогу больової чутливості, які визначались на 10-й та 30-й день після введення щурам ад'юванту (тобто до та після 20-денної терапії). Поріг больової чутливості оцінювали шляхом механічного стискання ураженої кінцівки [Тринус Ф.П., 1975; Станіславчук М.А., 1997]. Ступінь тиску реєструвалась за спеціальною шкалою видовження еластичного джгута. Об'єм кінцівки вимірювали за допомогою спеціального пристрою, описаного раніше [Тринус Ф.П., 1975; Станіславчук М.А., 1997].

В гомогенаті печінки визначали вміст загальних ліпідів за реакцією з фосфорнованіліновим реактивом, фосфоліпідів за їх здатністю утворювати гідрофобний комплекс з феротіоціанатом амонію [Пентюк А.А. та співавт., 1987], рівень відновленого глутатіону ензиматичним методом [Asaoka K., Takahashi K., 1981]. Для оцінки ентеротоксичності в гомогенаті слизової оболонки кишечника визначали вміст загального білку мікробіуретовим методом [Кочетов Г.А., 1980], кількість ДНК дифеніламіновим методом [Северин С.Е., Соловьева Г.А., 1989] та активність лужної фосфатази [Меньшиков В.В., 1987]. Вміст малонового діальдегіду визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [Владимиров Ю.В., Арчаков А.И., 1972]. В периферійній крові уніфікованими методами визначали вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів та лейкоцитів [Меньшиков В.В., 1987]. Оцінювали загальну та відносну масу печінки і тимусу.

Морфологічне дослідження печінки та кишечника шурів проводили загальноновизнаними методами, після фіксації матеріалу в формаліні та забарвлення гематоксилін-еозином [Саркісов Д.С., Перова Ю.Л., 1996]

В роботі використовували метотрексат фірми “Ебеве”(Австрія), який перереєстровано 25.06.99., лефлуномід (Арава) фірми “Aventis”(Німеччина), зареєстровано в Україні 27.12.01. за №523, дафлон (Детралекс) фірми “Servier”(Франція) зареєстровано в Україні 18.04.01.

Аналіз результатів проводився за допомогою комп’ютерної програми “Statistica” версія 5.3. Для кожного показника визначали середнє значення та стандартне відхилення. Для оцінки достовірності отриманих результатів використовувався t-тест Стьюдента. Різниця показників вважалась вірогідною при $p < 0,05$.

Результати досліджень. В ході дослідження було встановлено, що позитивна динаміка суглобового синдрому за індексом Річі на протязі шести місяців прослідковувалась в усіх досліджуваних групах (табл. 1). Причому за цим показником ефективність лефлуноміду за перший місяць спостереження була максимальною і динаміка індексу Річі склала 21% при близькій до такої у хворих які отримували комбінацію лефлуноміду з метотрексатом. Динаміка індексу Річі серед пацієнтів, які лікувались лише метотрексатом або використовували поєднання останнього з детралексом, склала 14,6% та 18,0% відповідно. Упродовж наступних п’яти місяців суглобовий синдром швидше знижувався при комбінованій базисній терапії, а в групі “лефлуномід” на кінець шостого місяця динаміка була близькою до такої в групі “метотрексат”. Детралекс мало впливав на динаміку суглобового синдрому. Динаміка кількості болісних суглобів, які є компонентами ACR-критеріїв ефективності лікування хворих на РА, через місяць прийому метотрексату з лефлуномідом становила 20,6%, тоді, як у пацієнтів, що отримували монотерапію метотрексатом – 15,1%, а при монотерапії лефлуномідом – 20,4%. Тобто, в групах, де застосовувався лефлуномід максимальна динаміка спостерігалась вже на першому місяці лікування. Однак, за умови поєднання лефлуноміду з метотрексатом ці темпи зберігались упродовж усього строку

спостереження, а при монотерапії лефлуномідом вони з другого місяця уповільнювались і на кінець строку спостереження виходили на рівень монотерапії метотрексатом.

Стосовно кількості набряклих суглобів, то цей показник, мав подібну динаміку. Зокрема, через місяць фармакотерапії достовірно вищою вона була в групах пацієнтів, що отримували лефлуномід або його комбінацію з метотрексатом. Через два та шість місяців лікування максимальною була динаміка кількості набряклих суглобів у пацієнтів, які отримували метотрексат у поєднанні з лефлуномідом, де вона склала 28% та 34% відповідно.

Звертає на себе увагу, що призначення детралексу хворим, які лікувались метотрексатом, дещо прискорювало зворотню динаміку набрякового синдрому. В цій групі через 6 місяців число набряклих суглобів зменшилось на 25,4%

Таблиця 1

Динаміка клінічних показників у хворих на ревматоїдний артрит під впливом різних варіантів базисної терапії (M±m)

Строк дослідження	MTX, n=67	ЛФ, n=36	MTX+ ЛФ, n=33	MTX+ДЛ, n=34
Індекс Річі				
До лікування	31,9±1,18	35,0±2,14	37,3±2,37	30,4±1,57
Через 1 місяць	27,1±1,03*	27,4±1,69*	30,0±2,05*	24,9±1,33*
Динаміка, %	14,6±1,39	21,4±0,96 [#]	19,8±1,47 [#]	18,0±1,12
Через 2 місяці	24,7±1,00*	26,6±1,61*	25,9±1,93*	23,0±1,36*
Динаміка, %	21,3±2,17	23,8±1,22	30,8±2,19 [#]	23,3±2,74
Через 6 місяців	23,7±0,96*	25,5±1,56*	24,1±1,94*	21,4±1,23*
Динаміка, %	24,6±1,97	26,6±1,66	36,0±2,43 [#]	28,5±2,44
Вранішня скутість, хв				
До лікування	63,5±3,49	65,8±3,75	61,8±4,20	69,6±7,33
Через 1 місяць	53,7±3,15	49,4±3,19*	45,9±3,98*	58,4±6,45
Динаміка, %	16,0±0,66	25,9±1,14 [#]	27,2±1,86 [#]	17,1±1,00
Через 2 місяці	49,0±3,00 *	48,2±2,78*	41,2±3,41*	52,4±5,75
Динаміка, %	23,8±0,91	26,9±1,01	33,7±2,08 [#]	25,2±1,57
Через 6 місяців	46,6±2,84*	46,7±2,61*	39,2±3,03*	47,9±5,37*
Динаміка, %	27,4±1,02	28,9±1,22	36,4±1,95 [#]	31,5±1,87
Кількість болісних суглобів				
До лікування	23,2±1,10	24,2±1,88	26,0±1,97	20,9±1,27
Через 1 місяць	19,6±0,93*	19,1±1,52*	20,6±1,62*	17,5±1,14
Динаміка, %	15,1±1,50	20,4±1,32 [#]	21,4±1,16 [#]	15,6±2,31
Через 2 місяці	17,9±0,93 *	18,0±1,39*	18,2±1,59*	16,1±1,14*
Динаміка, %	21,1±2,61	24,3±2,35	30,0±3,10 [#]	20,7±3,68
Через 6 місяців	17,1±0,84*	17,0±1,31*	16,7±1,55*	15,9±1,23*
Динаміка, %	24,6±2,24	27,9±2,62	36,3±2,96 [#]	22,1±3,84
Кількість набряклих суглобів				
До лікування	9,13±0,60	8,64±0,86	9,03±0,98	8,53±0,88
Через 1 місяць	7,91±0,54	6,78±0,73	7,03±0,75	7,06±0,73
Динаміка, %	13,9±1,83	23,2±1,99 [#]	21,7±2,05 [#]	16,5±2,60
Через 2 місяці	7,52±0,58	6,53±0,63	6,33±0,71*	6,53±0,63
Динаміка, %	17,9±2,34	23,7±2,45	28,4±2,92 [#]	21,3±2,39

Через 6 місяців	7,01±0,49*	6,31±0,59*	5,85±0,64*	6,15±0,54*
Динаміка, %	22,0±1,98	25,2±3,08	34,2±2,98 [#]	25,4±2,59

Примітка: * - достовірні відмінності у порівнянні зі станом до лікування (p<0,05); [#] - достовірні відмінності порівняно з групою "МТХ" (p<0,05)

Аналіз зміни функціонального стану хворих за шкалою HAQ (табл. 2) показав, що в усіх досліджуваних групах відбулось достовірне зниження ступеню втрати функціональної здатності, однак найсуттєвіше покращення спостерігалось в групі "МТХ + ЛФ", де воно залишалось таким як через 2, так і через 6 місяців лікування.

Таблиця 2

Динаміка показників HAQ, DAS та ефективність лікування хворих на РА під впливом різних варіантів базисної терапії (M±m)

Строк дослідження	МТХ, n=67	ЛФ, n=36	МТХ+ ЛФ, n=33	МТХ+ДЛ, n=34
HAQ				
До лікування	1,70±0,05	1,72±0,09	1,88±0,07	1,72±0,08
Через 1 місяць	1,40±0,05*	1,32±0,06*	1,47±0,06*	1,36±0,06*
Динаміка, %	17,1±1,61	20,3±2,96	21,8±1,83	19,4±2,48
Через 2 місяці	1,27±0,05*	1,18±0,06*	1,19±0,05*	1,15±0,06*
Динаміка, %	24,4±1,88	28,6±3,25	36,1±2,10 [#]	31,3±2,81
Через 6 місяців	1,16±0,04*	1,11±0,07*	1,06±0,05*	1,01±0,05*
Динаміка, %	30,6±2,29	33,3±3,32	43,5±2,43 [#]	39,2±2,78 [#]
DAS				
До лікування	4,70±0,10	4,72±0,17	4,87±0,17	4,54±0,14
Через 1 місяць	4,29±0,10*	4,13±0,15*	4,26±0,15*	4,08±0,13*
Динаміка, %	8,76±0,78	12,3±0,87 [#]	12,7±0,89 [#]	9,74±1,16
Через 2 місяці	4,08±0,10*	4,00±0,14*	3,97±0,16*	3,87±0,12*
Динаміка, %	12,7±1,43	14,8±1,42	18,4±1,76 [#]	13,9±1,98
Через 6 місяців	3,98±0,09*	3,88±0,14*	3,75±0,16*	3,77±0,13*
Динаміка, %	14,8±1,35	17,2±1,71	23,2±2,00 [#]	16,0±2,10
ACR20				
Через 1 місяць	13 (19,4%)	14 (38,9%) [#]	13 (39,4%) [#]	9 (26,4%)
Через 2 місяці	21 (31,3%)	14 (38,9%)	16 (48,5%) [#]	14 (41,1%)
Через 6 місяців	26 (38,8%)	15 (41,7%)	22 (66,7%) [#]	17 (50,0%)
ACR50				
Через 1 місяць	0	1 (2,8%)	1 (3,0%) [#]	0
Через 2 місяці	3 (4,5%)	2 (5,6%)	2 (6,0%)	2 (5,9%)
Через 6 місяців	4 (6,0%)	3 (8,3%)	8 (24,2%) [#]	4 (11,8%)

Примітка: * - достовірні відмінності у порівнянні зі станом до лікування (p<0,05); [#] - достовірні відмінності порівняно з групою "МТХ" (p<0,05)

Інтегральний показник активності РА – DAS, який є комплексним критерієм, що включає як клінічні, так і лабораторні складові, при всіх чотирьох видах терапії достовірно зменшувався. Базисна терапія метотрексатом при використанні середніх терапевтичних доз виявилась найменш ефективною. Найбільша динаміка DAS реєструвалась у пацієнтів, що отримували комбінацію

метотрексату з лефлуномідом в мінімально ефективних дозах. Особливістю дії лефлуноміду була рання поява терапевтичного ефекту – вже через 1 місяць відмічали достовірно вищу динаміку DAS в порівнянні з такою в групі “MTX”, хоча через 6 місяців терапії різниця між групами MTX та ЛФ за динамікою DAS була не достовірною.

Smolen J.S. et al. (2003) вказують на високу валідність цього показника, як для оцінки активності запального процесу, так і для контролю за лікуванням. За рекомендацією робочої групи по виробленню консенсусу з застосування біологічних засобів в лікуванні РА показник DAS включений до переліку необхідних для об’єктивного контролю за лікуванням (Furst D.E. et al., 2002). Це засвідчує, що результати, отримані в ході нашого дослідження за показником активності захворювання, в контексті контролю різних варіантів терапії, є об’єктивними і дозволяють з певністю стверджувати про еквівалентність метотрексату та лефлуноміду.

В подальшому ми проаналізували якою була ефективність порівнюваних варіантів лікування за критеріями ACR-20 та ACR-50. З’ясувалось, що через місяць лікування метотрексатом лише 19,4% пролікованих хворих відповідали критеріям ACR-20. Включення до комплексу лікування детралексу упродовж місяця забезпечило 26,4% респондерів. В групі з комбінованою базисною терапією таких було достовірно більше (38,9%). Максимальною була ефективність лікування в цій групі і на строк 2 та 6 місяців, де кількість респондерів відповідно склала 48,5 та 66,7%.

В процесі проведеної фармакотерапії критеріям ACR-50 через місяць лікування відповідали лише по одному хворому з групи “ЛФ” та “MTX + ЛФ”, у двох інших групах таких пацієнтів не виявлено.

Як через два, так і через шість місяців лікування, найменше спостерігалось респондерів серед пацієнтів, що лікувались лише метотрексатом. Тільки поєднання упродовж 6 місяців метотрексату з лефлуномідом викликало достовірне збільшення кількості респондерів ACR-50.

Таким чином, аналізуючи ефективність різних варіантів лікування за критеріями ACR, можна зазначити, що монотерапія лефлуномідом в стандартному дозуванні забезпечує більш швидкий терапевтичний ефект в порівнянні з метотрексатом. Суттєво вищою виявилась ефективність лікування при поєднанні низьких доз метотрексату та лефлуноміду. Включення до комплексу лікування хворих на РА детралексу дещо підвищує ефективність лікування.

Окрім клінічної ефективності, ми оцінили вплив різних варіантів лікування на лабораторні показники активності РА, такі як ШОЕ, СРБ, рівень в крові прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ТНФ-альфа) та протизапального ІЛ-10.

Було встановлено, що упродовж першого місяця не відбулося істотного зниження ШОЕ в жодній з обстежуваних груп. Через два місяці лікування найсуттєвішою (на $32,9 \pm 2,87\%$) динаміка ШОЕ була у пацієнтів, які отримували метотрексат та лефлуномід. Трохи меншими, були зміни

ШОЕ у осіб, що приймали лефлуномід чи метотрексат з детралексом. ШОЕ у зазначених групах зменшилась на $29,9 \pm 3,08\%$ та $28,4 \pm 3,41\%$ відповідно.

На кінець шостого місяця найменш виразний протизапальний ефект за динамікою ШОЕ (на $27,6 \pm 2,82\%$) спостерігався в групі з монотерапією метотрексатом. Динаміка цього показника в групі хворих, до комплексу лікування яких входив детралекс, була достовірно вищою, ніж така в групі "МТХ". Найбільше зниження ШОЕ спостерігалось у пацієнтів, які отримували комбіновану базисну терапію ($41,8 \pm 3,52\%$).

Стосовно впливу оцінюваних методів лікування на цитокіни, як ключові фактори патогенезу РА, то слід зауважити, що усі чотири варіанти терапії знижували вміст прозапальних цитокінів в плазмі крові і дещо підвищували рівень протизапального інтерлейкіну-10 (табл. 3).

Під впливом метотрексату сироваткові рівні ІЛ-1 β , ТНФ- α та ІЛ-6 у хворих на РА зменшились на 27, 29 та 26%, відповідно, хоча залишались істотно підвищеними.

Динаміка зазначених показників при лікуванні лефлуномідом була близькою (26-30%). В той же час, комбінована базисна терапія ефективніше гальмувала запальний процес та зменшувала вміст прозапальних цитокінів в крові (в середньому на 40%). Детралекс також сприяв зменшенню вмісту циркулюючих в крові прозапальних цитокінів і їх динаміка за 6 місяців лікування метотрексатом в поєднанні з детралексом, була достовірно більшою від такої у лікованих лише метотрексатом.

Одним із важливих протизапальних цитокінів, від якого залежить спрямованість імунної відповіді при РА, є інтерлейкін-10. Початковий вміст ІЛ-10 в крові хворих на РА майже вдвічі перевищував такий в контролі. Зміни цього показника під впливом лікування були менш динамічними та мали іншу спрямованість, ніж зміни прозапальних цитокінів. Зокрема, прийом метотрексату чи лефлуноміду викликав збільшення вмісту ІЛ-10 в крові всього на 3,5% – 4,0%. При цьому, у хворих, які отримували метотрексат в поєднанні з лефлуномідом або метотрексат в поєднанні з детралексом, динаміка вмісту ІЛ-10 була більшою удвічі і становила 8,9% та 7,6%, відповідно.

Про здатність базисних засобів гальмувати продукцію прозапальних цитокінів і тим самим зменшувати активність запального процесу свідчать результати й інших досліджень (Burger et al., 2003; Seitz M et al., 2003). Зокрема, Seitz M. та співавт. (2003) показали, що метотрексат активно гальмував продукцію ІЛ-1 поліморфноядерними нейтрофілами і у респондерів виявлено більшу чутливість нейтрофілів до гальмівного впливу метотрексату. Автори вказують на можливість використання рівнів прозапальних цитокінів як предикторів ефективності терапії метотрексатом. Тому з антицитокіновими властивостям традиційних базисних засобів багато авторів пов'язують їхній терапевтичний ефект у хворих на РА (Schuerwegh A.J. et al., 2001; Saravanan V., Hamilton J., 2002).

**Динаміка цитокінового профілю сироватки крові хворих на РА в процесі фармакотерапії
(M±m)**

Термін спостереження	ІЛ-1β, нг/л	ТНФ-α, нг/л	ІЛ-6, нг/л	ІЛ-10, нг/л	ТНФ-α/ІЛ-10
Контроль, n=16	13,7±3,25	57,5±9,3	6,65±2,01	4,99±0,68	11,1±0,60
Хворі на РА, група "МТХ"					
До лікування	46,1±4,06*	213±15*	11,9±0,94*	9,33±0,53*	24,7±2,62*
Через 6 місяців	33,6±3,24 [§]	150±13 [§]	8,73±0,77 [§]	9,63±0,53	16,5±1,65 [§]
Динаміка, %	27,2±2,72	29,4±2,69	26,1±2,37	3,54±1,52	31,1±3,28
Хворі на РА, група "ЛФ"					
До лікування	45,5±4,72*	198±12*	11,1±1,00*	9,71±0,53*	22,6±2,84*
Через 6 місяців	33,2±3,87 [§]	137±10 [§]	8,20±0,77 [§]	10,1±0,57	15,0±1,86 [§]
Динаміка, %	27,4±2,69	30,4±2,66	26,2±2,46	3,97±1,39	32,7±3,03
Хворі на РА, група "МТХ+ЛФ"					
До лікування	44,3±3,43*	193±12*	10,9±0,79*	9,78±0,74*	22,6±2,91*
Через 6 місяців	25,8±1,60 [§]	115±7 [§]	6,45±0,40 [§]	10,5±0,71	12,0±1,35 [§]
Динаміка, %	39,8±2,47**	40,0±2,38**	39,3±2,25**	8,85±1,54**	44,3±2,81**
Хворі на РА, група "МТХ+ДЛ"					
До лікування	47,9±3,63*	193±12*	12,2±0,82*	9,87±0,87*	22,5±2,31*
Через 6 місяців	31,3±2,53 [§]	122±9 [§]	8,08±0,64 [§]	10,6±0,89	13,1±1,36 [§]
Динаміка, %	34,5±1,96**	36,5±1,85**	33,7±2,18**	7,64±1,05**	40,7±2,10**

Примітка: * - достовірні відмінності щодо групи контролю (p<0,05), § - щодо стану "до лікування"(p<0,05); ** - щодо групи "МТХ"(p<0,05)

Співвідношення ТНФ-α/ІЛ-10 у хворих на РА було майже вдвічі вищим ніж таке у здорових осіб. Особливо значне зростання цього показника спостерігали у хворих з максимальною активністю запального процесу. Величина ТНФ-α/ІЛ-10 у цих хворих склала 29,0 і більше, що вказує на високу чутливість цього показника стосовно активності процесу. Прийом метотрексату або лефлуноміду достовірно його зменшував (на 31%) без суттєвих відмінностей між групами. Однак, у хворих, лікованих метотрексатом в поєднанні з лефлуномідом, співвідношення ТНФ-α/ІЛ-10 зменшилось (на 44%) і наблизилось до такого в контролі. Прийом детралексу на тлі метотрексату також прискорював зворотній розвиток дисбалансу між ТНФ-α та ІЛ-10, хоча і менш виразно, ніж лефлуномід в поєднанні з метотрексатом. На наявність дисбалансу між про- та протизапальними цитокінами вказують і інші автори (Clair E.W., 1999).

Доцільність впровадження в клінічну практику будь-якого методу лікування визначається не тільки його ефективністю, але й безпечністю, тому ми прослідкували за побічними ефектами різних варіантів терапії РА.

Дослідження показали, що клінічно маніфестовані побічні ефекти лікування зустрічаються відносно часто (табл. 4). Причому ні один з варіантів лікування не був повністю безпечним. Найбільш частими побічними ефектами у досліджуваних нами хворих були диспепсичні прояви (нудота, діарея) та зростання активності трансаміназ. Частота діареї у хворих на РА, які приймали

метотрексат або лефлуномід, достовірно не відрізнялась. Так на 1 місяці лікування вона реєструвалась у 5,5 та 7,5% випадків відповідно, а через 6 місяців – приблизно у 15% хворих обох груп.

Поєднання метотрексату і лефлуноміду привело до недостовірного зростання частоти цього побічного ефекту і через 6 місяців лікування послаблення випорожнень реєструвалось у 26,8% хворих. Детралекс сприяв достовірному зменшенню частоти проносу, індукованого метотрексатом. Через 6 місяців терапії кількість хворих з діареєю в цій групі була майже втричі менша порівняно з групою “метотрексат”. Підвищення активності трансаміназ уже на першому місяці лікування було зареєстровано у 2,7 та 5,0% хворих, які отримували метотрексат і лефлуномід, відповідно. В наступні місяці кількість хворих з аберантними значеннями АЛТ, АСТ зростала і на кінець 6-місячного терміну лікування становила приблизно 15% в обох групах. В групі хворих, які лікувались поєднанням метотрексату і лефлуноміду, підвищення активності трансаміназ на 1 і 2 місяці лікування реєструвалось достовірно частіше, ніж у пацієнтів з монотерапією і мало тенденцію до зростання в наступні місяці. Застосування детралексу в значній мірі попереджало гепатотоксичну дію метотрексату.

Літературні дані вказують на дещо більшу частоту розвитку алопеції при застосуванні лефлуноміду, порівняно з метотрексатом [Strand et al 1999, Emery P., 2000;], що узгоджується і з нашими даними. Порідіння волосся спостерігалось у 12,5 та 6,8% хворих, які лікувались лефлуномідом і метотрексатом, відповідно. Частота алопеції при застосуванні комбінованої терапії зросла до 19,5%. Наші спостереження узгоджуються з даними літератури, за якими лефлуномід частіше спричиняв підвищення артеріального тиску, ніж метотрексат і плацебо, відповідно у 6,0, 1,6 та 4,2% хворих протягом першого року лікування [Strand et al., 1999]. За іншими даними частота гіпертензії при прийомі лефлуноміду складала 4,5% і дещо перевищувала таку при застосуванні сульфасалазину [Smolen et al., 1999].

Таблиця 4

Частота побічних ефектів та відміни лікування у хворих на РА в процесі фармакотерапії

Побічні ефекти	Строк лікування	Групи пацієнтів в залежності від лікування			
		МТХ, n=73	ЛФ, n=40	МТХ + ЛФ, n = 41	МТХ + ДЛ, n=35
Нудота	1 місяць	6/8,2	3/7,5	5/12,2	0/0*
	2 місяці	10/13,7	4/10,0	7/17,1	1/2,8*
	6 місяців	12/16,4	4/10,0	10/24,4	2/5,7*
Діарея	1 місяць	4/5,5	3/7,5	4/9,8	1/2,8
	2 місяці	10/13,7	4/10,0	9/22,0	2/5,7
	6 місяців	11/15,1	6/15,0	11/26,8	2/5,7*
Алопеція	1 місяць	0/0	0/0	1/2,4	0/0
	2 місяці	1/1,4	2/5,0	6/14,6	1/2,8
	6 місяців	5/6,8	5/12,5	8/19,5	1/2,8
Гіпертензія	1 місяць	0/0	1/2,5	2/4,9	1/2,8
	2 місяці	2/2,7	2/5,0	4/9,8	1/2,8
	6 місяців	3/4,1	3/7,5	4/9,8	1/2,8
Висипка	1 місяць	1/1,4	1/2,5	1/2,4	1/2,8

	2 місяці	2/2,7	1/2,5	2/4,9	1/2,8
	6 місяців	2/2,7	1/2,5	2/4,9	1/2,8
Високий рівень печінкових ферментів	1 місяць	2/2,7	2/5,0	6/14,6*	0/0*
	2 місяці	6/8,2	5/12,5	9/22,0*	1/2,8
	6 місяців	11/15,1	6/15,0	12/26,8	2/5,7*
Відміна лікування	1 місяць	4/5,5	3/7,5	5/12,2	0/0*
	2 місяці	6/8,2	4/10,0	8/19,5*	1/2,8

Примітка: в чисельнику вказана кількість хворих, в знаменнику відсоток;

* - достовірні відмінності у порівнянні з групою "MTX" ($p < 0,05$)

Загалом зареєстровані побічні ефекти стали причиною відміни лікування у 8,2% хворих, що отримували метотрексат, 10% - що отримували лефлуномід, майже в 20% - пацієнтів що отримували комбінацію базисних засобів, і лише в 2,8% лікованих метотрексатом та детралексом.

За даними літератури серйозні побічні ефекти при застосуванні метотрексату виникають на протязі року у 9,7 – 28% хворих і потребують припинення прийому препарату [Gispén JG, 1987, Ohosone Y, 1997, Nakazaki S, et al., 2001]. При п'ятирічному терміні спостереження за хворими, що отримували метотрексат лікування було припинено через побічні ефекти у 53% пацієнтів [McKendry R.J., Dale P., 1993]. Причому в більшості випадків побічні ефекти, що вимагали відміни, виникали в перші 6 місяців лікування (Grove M.L. et al., 2001).

Отримані результати вказують на необхідність зваженого підходу до поєднання таких базисних препаратів як метотрексат та лефлуномід і ретельного моніторингу їх побічних ефектів.

Призначений з метою корекції венозної недостатності комплекс біофлавоноїдів виявився не тільки ефективним стосовно судинної патології, але й справив позитивний вплив на терапевтичний ефект метотрексату і, головне, суттєво зменшив його побічну дію.

Для з'ясування механізмів антитоксичної та можливої протизапальної дії детралексу було проведено експериментальне дослідження, в якому ми оцінили ефективність включення до комплексу лікування хронічного автоімунного запального процесу (ад'ювантного артриту) біофлавоноїду детралексу.

Нами встановлено, що застосування метотрексату в поєднанні з лефлуномідом у щурів з АА упродовж 20 днів викликало істотне гальмування автоімунного запалення, зменшуючи об'єм лапки та підвищуючи поріг больової чутливості. При цьому максимальну позитивну динаміку спостерігали за умов комбінації базисних засобів з детралексом. Детралекс в вигляді монотерапії призупиняв прогресування ад'ювантного артриту, на що вказували достовірні відмінності досліджуваних показників з групою тварин, що не отримували лікування. Це свідчить про наявність у детралексу власних антиексудативних властивостей. На здатність біофлавоноїдів гальмувати гостру та хронічну фазу автоімунного запалення вказували й інші автори. Зокрема Guardia T. et al. (2001) показали, що гесперидин (входить до складу детралексу) гальмував розвиток АА, а такі біофлавоноїди як катехін та О-бетагідроксиетилрутозид попереджали порушення обміну колагену [Rao C.N. et al., 1983]

За результатами наших досліджень, на тлі прийому імуносупресивних препаратів (метотрексат+лефлуномід) у експериментальних тварин істотно зменшувалась маса тимусу, а при поєднанні з детралексом зменшення маси було менш виразним, хоча сам детралекс за умов монотерапії не впливав на цей показник.

Комбінація метотрексату з лефлуномідом, справляла негативний вплив на печінку, про що свідчило значне зростання активності в плазмі крові трансаміназ та гама-глутамілтранспептидази. У щурів, яким додатково призначали детралекс, рівень цих показників був достовірно меншим. Активність АЛТ зросла лише на 9,4%, АСТ - на 7,2%, гама-глутамілтранспептидази - на 6,8%, що вказує на наявність у детралексу гепатопротекторних властивостей.

Гепатопротекторний ефект біофлавоноїдів було підтверджено і гістологічно. Детралекс зберігав морфологічну структуру та репаративну активність головних клітинних елементів печінки, гальмував некротичні та фібротичні процеси в паренхімі печінки.

За літературними даними, метотрексат викликає значні пошкодження слизової оболонки кишечника, які проявляються зменшенням концентрації білку та ДНК в слизовій оболонці, зниженням активності гідролітичних ферментів [Warden R.A. et al., 1997], активацією апоптозу клітин кишкового епітелію [Papaconstantinou H.T. et al., 2001] та підвищенням проникності стінки тонкої кишки [Horie T. et al., 1999]. Подібні результати отримано і нами – введення метотрексату в поєднанні з лефлуномідом викликало падіння вмісту в слизовій оболонці кишечника білку на 35%, ДНК – на 29%, фосфоліпідів – майже на 50%, тоді як включення до комплексу лікування детралексу зменшувало ентеротоксичний ефект базисної терапії за падінням вмісту білку, ДНК та фосфоліпідів, відповідно на 15,0%, 25,0% та 22%. При монотерапії детралексом вказані показники не зазнавали істотних змін.

Таким чином, проведене клініко-експериментальне дослідження виявило перспективність використання комбінації лефлуноміду з метотрексатом в субоптимальних дозах при лікуванні хворих на РА, однак таке лікування вимагає ретельного клініко-лабораторного контролю за побічними ефектами. Отримані результати вказують на перспективність використання детралексу (після належного документального оформлення через Фармакологічний комітет) в комплексному лікуванні хворих на РА.

ВИСНОВКИ

У дисертації узагальнено теоретичні та практичні аспекти комбінованої базисної терапії хворих на РА, можливість використання субоптимальних доз метотрексату та лефлуноміду, та виявлено здатність біофлавоноїдів зменшувати побічні ефекти базисних засобів.

1. Застосування метотрексату в середній терапевтичній дозі $9,2 \pm 0,41$ мг/тиждень упродовж 6 місяців у хворих на РА забезпечує терапевтичний ефект на рівні ACR20 у 38,8%, а ACR50 –

- у 6,0% лікованих хворих. 61,2% пацієнтів при такому лікуванні виявились нонреспондерами. У 23% хворих застосування метотрексату супроводжується побічними ефектами, що в 8,2% випадків вимагає відміни препарату.
2. Монотерапія лефлуномідом в добовій дозі 20 мг вже через 1 місяць забезпечує терапевтичний ефект на рівні ACR20 в 38,9% випадків, що значно вище ніж в групі хворих, лікованих метотрексатом (19,4%). На строк 6 місяців за ефективністю лікування, частотою та спектром побічних ефектів монотерапія лефлуномідом еквівалентна такій метотрексатом.
 3. Комбінація метотрексату (7,5 мг/тиждень) та лефлуноміду (10 мг/день) у хворих на РА істотно підвищує ефективність лікування, однак супроводжується значним зростанням частоти побічних ефектів, що в 12% випадків вимагає відміни лікування.
 4. Включений до лікування хворих на РА з супутньою хронічною венозною недостатністю комплекс біофлавоноїдів детралекс в добовій дозі 1000 мг/добу упродовж 6 місяців підвищує його ефективність, збільшуючи кількість респондерів за критеріями ACR20 до 50,0%, і суттєво зменшує частоту побічних ефектів базисної терапії метотрексатом.
 5. Рівні прозапальних цитокінів (ТНФ-альфа, ІЛ-1 та ІЛ-6) в плазмі крові є чутливими маркерами активності РА і критеріями ефективності терапії. Співвідношення між вмістом в крові ТНФ-альфа та протизапального цитокіну (ІЛ-10) є більш чутливим показником активності хвороби та ефективності лікування, ніж будь-який окремо взятий з досліджуваних цитокінів, а його величина на рівні 29,0 і вище відповідає максимальній активності запального процесу.
 6. Морфологічними ознаками токсичної дії комбінації метотрексату з лефлуномідом на печінку є фокальні та зональні некрози в центрилобулярній та середній зонах печінкових часточок, пригнічення проліферативної активності гепатоцитів, застійне повнокров'я, утворення гранулемних структур та активація фібробластів. Ентеротоксичні ефекти цих препаратів проявляються пригніченням проліферації епітелію, синтетичної активності клітин Панета та мітотичної активності у криптах, спустошенням Т-лімфоцитарних зон в пейєрових бляшках та солітарних фолікулах.
 7. В експерименті на моделі ад'ювантного артриту щурів встановлена наявність власної протизапальної та антитоксичної дії детралексу, що проявлялось гальмуванням прогресування автоімунного запального процесу, зменшенням токсичного впливу метотрексату та лефлуноміду на печінку, кишечник та кров.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на РА з супутньою венозною недостатністю, що отримують базисну терапію метотрексатом з метою підвищення ефективності його застосування, до лікування слід

включати комплекс біофлавоноїдів детралекс в добовій дозі 1000 мг. Показами до його призначення є граничні рівні активності трансаміназ в крові та клінічні прояви побічної дії метотрексату.

2. В дебюті РА, особливо при агресивному перебігу захворювання, з метою швидшого досягнення клінічного ефекту базисну терапію доцільно починати з призначення лефлуноміду.
3. Поєднання мінімально ефективних доз метотрексату (7,5 мг/тиждень) та лефлуноміду (10 мг/день) забезпечує швидку і більш повну редукцію клінічних та лабораторних ознак активності РА, ніж монотерапія і може застосовуватись у хворих з прогностично несприятливим перебігом захворювання, однак супряжено з підвищеним ризиком побічних ефектів, що диктує необхідність постійного (щомісячного) моніторингу рівня трансаміназ, гама-глутамілтранспептидази та жовчних кислот в крові.
4. З метою контролю за ефективністю лікування хворих на РА рекомендовано включати до діагностичного комплексу визначення співвідношення вмісту ТНФ-альфа та ІЛ-10, як найбільш чутливого та динамічного показника активності ревматоїдного артриту. Його величина на рівні 29,0 свідчить про максимальну активність запального процесу.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шевчук С.В. Морфологічні прояви токсичного ураження печінки та кишечника метотрексатом у поєднанні з лефлуномідом та їх корекція детралексом у щурів на моделі адьювантного артриту // Вісник морфології. – 2002. – №8(2). – С. 260-263.
2. Шевчук С.В. Вплив біофлавоноїдів на токсичність метотрексату в сукупності з лефлуномідом при адьювантному артриті // Ліки України. – 2003. – №2. – С.26-28.
3. Шевчук С.В., Станіславчук М.А., Пентюк О.О. Ефективність та безпека лікування хворих на ревматоїдний артрит метотрексатом, лефлуномідом та поєднанням метотрексату з лефлуномідом чи детралексом // Лікарська справа. – 2003. – №3-4. – С. 34-41. (Здобувачем особисто проведено лікування, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих даних, аналіз результатів; підготовка до друку здійснена разом зі співавторами).
4. Шевчук С.В., Станіславчук М.А. Роль біофлавоноїдів в комплексному лікуванні хворих на ревматоїдний артрит з супутньою хронічною венозною недостатністю // Ліки України. – 2003. – №6. – С.25-28. (Здобувачем особисто проведено лікування, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих даних, аналіз результатів; підготовка до друку здійснена разом зі співавторами).
5. Шевчук С.В. Станіславчук М.А. Пентюк О.О. Вплив лефлуноміду, метотрексату та їх поєднання на вміст інтерлейкінів та субпопуляцій лімфоцитів в крові хворих на ревматоїдний артрит // Укр. ревм. журнал. – 2003. – №2. – С. 20-26. (Здобувачем особисто проведено лікування, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих даних, аналіз результатів; підготовка до друку здійснена разом зі співавторами).
6. Патент 51417 А Україна. Шевчук С.В. Спосіб лікування ревматоїдного артриту. Заявл.15.03.2002; Опубл. 15.11.2002. – 2 с. Бюл.№11.
7. Патент 51416 А Україна. Шевчук С.В. Спосіб лікування ревматоїдного артриту. Заявл.15.03.2002; Опубл. 15.11.2002. – 2 с. Бюл. №11.
8. Патент 54009 А Україна. Шевчук С.В. Спосіб лікування ревматоїдного артриту. Заявл. 18.04.2002; Опубл. 17.02.2003. – 2 с. Бюл. №2.
9. Рішення Держдепартаменту інтелектуальної власності №14339/А від 8.07.2003р. про видачу деклараційного патенту на винахід по заявці “Спосіб лікування системних захворювань сполучної тканини”.
10. Синев Е.М., Шевчук С.В., Мрищук Л.А., Синева О.И. Клинико-лабораторные соотношения у больных ревматоидным артритом // Матеріали III національного конгресу ревматологів України. – Дніпропетровськ, 2001. – Український ревматологічний журнал, додаток. – 2001. – С.33-34. (Здобувачем особисто проведено лікування, обстеження хворих, статистичну

обробку отриманих даних, аналіз результатів; підготовка до друку здійснена разом зі співавторами).

11. Шевчук С.В. Станіславчук М.А. Клінічна ефективність детралексу в комплексному лікуванні хворих на ревматоїдний артрит. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю “Клінічна фармакологія метаболічних коректорів та взаємодія ліків в клінічній практиці”. – Вінниця, 2002. – Вісник Вінницького Державного медичного університету. – 2002. – № 6(1). – С. 238-239. (Здобувачем особисто проведено лікування, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих даних, аналіз результатів; підготовка до друку здійснена разом зі співавторами).
12. Шевчук С.В. Эффективность лефлуномида и его сочетания с метотрексатом у больных ревматоидным артритом // Материалы конференции молодых ученых/ Москва-Звенигород, 2002. – Научно-практическая ревматология. – 2002. – №2. – С. 51.
13. Шевчук С.В. Вплив біофлавоноїду детралексу на ефективність та токсичність метотрексату у хворих на ревматоїдний артрит // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, “Сучасні аспекти діагностики та лікування захворювань внутрішніх органів”. – Вінниця, 2003. – Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2003. – №7(1/1). – С.200.
14. Stanislavchuk M.A., Shevchuk S.V., Ursol N.B. The efficacy and safety of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patient with active rheumatoid arthritis // Rheumatol. – 2003. – 42, Suppl. 1. – P.97. (Здобувачем особисто проведено лікування, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих даних, аналіз результатів; підготовка до друку здійснена разом зі співавторами).

АНОТАЦІЯ

Шевчук С.В. Обґрунтування та вибір базисної терапії ревматоїдного артриту на основі лефлуноміду та метотрексату. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.12 – ревматологія. – Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска АМН України, Київ, 2003.

В дисертації представлено дані стосовно обґрунтування вибору оптимальної базисної терапії РА на основі метотрексату та лефлуноміду. Встановлено, що застосування у пацієнтів з РА в ролі базисного засобу метотрексату в середній терапевтичній дозі упродовж півроку забезпечує помірний терапевтичний ефект, однак при цьому супроводжується виникненням цілого ряду побічних ефектів. Для монотерапії лефлуномідом в дозі 20 мг/добу виявлено більш раннє, в порівнянні з метотрексатом, настання лікувального ефекту (уже на першому місяці терапії), проте через 6 місяців ефективність обох препаратів виявилась ідентичною. Показано, що застосування комбінованої базисної терапії мінімально ефективними дозами метотрексату та лефлуноміду забезпечувало значне зростання ефективності лікування, однак характеризувалось високим

ризиком виникнення побічних ефектів, що вимагало ретельного моніторингу активності трансаміназ в крові. В роботі експериментально обґрунтовано доцільність застосування в комплексному лікуванні РА біофлавоноїду детралексу, у зв'язку з наявністю у нього власної протизапальної активності та здатності суттєво зменшувати побічні ефекти базисної терапії.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, лікування, лефлуномід, метотрексат, детралекс.

АННОТАЦІЯ

Шевчук С.В. Обоснование и выбор базисной терапии ревматоидного артрита на основе лефлуномида и метотрексата. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – ревматология. – Институт кардиологии им. акад. Н. Д. Стражеско АМН Украины, Киев, 2003.

В диссертации представлено данные относительно обоснования выбора оптимальной базисной терапии РА на основе метотрексата и лефлуномида. Показано, что использование метотрексата в средних терапевтических дозах на протяжении полугода обеспечивает терапевтический эффект на уровне ACR20 у 38,8%, а ACR50 – у 6,0% больных. У большей части пациентов не удается достичь приемлемого результата. При этом у части больных (23%) лечение сопровождалось возникновением побочных эффектов, которые в 8,2% случаев требовали отмены препарата. При использовании в роли базисного препарата лефлуномида в суточной дозе 20 мг уже через 1 месяц обеспечивается терапевтический эффект на уровне ACR20 в 38,9% случаев, что в 2 раза превосходило аналогичный при лечении метотрексатом (19,4%). Однако к 6-месячному сроку эффективность лечения метотрексатом и лефлуномидом были одинаковыми. Не установлено также отличий в частоте и спектре побочных эффектов метотрексата и лефлуномида. Все зарегистрированные побочные эффекты, связанные с использованием базисных средств метотрексата и лефлуномида квалифицированы как ожидаемые и несерьезные.

Комбинированная базисная терапия минимальными эффективными дозами метотрексата (7,5 мг/неделю) и лефлуномида (10 мг/день) у больных ревматоидным артритом отличалась значительно большей эффективностью чем монотерапия метотрексатом или лефлуномидом при использовании средних терапевтических доз. Наряду с высокой терапевтической эффективностью комбинация базисных средств даже в минимально эффективных дозах характеризовалась высоким риском возникновения побочных эффектов. В группе скомбинированной терапией в 12% случаев лечение было прекращено из-за возникших побочных эффектов. При использовании в качестве коррекции сопутствующей венозной недостаточности биофлавоноида детралекса в суточной дозе 1000 мг значительно уменьшались частота и выраженность побочных эффектов метотрексата при одновременном увеличении в этой группе количества респондеров, соответствующих критериям ACR20 до 50,0%

Изучено содержание провоспалительных интерлейкинов в плазме крови больных ревматоидным артритом и показана их тесная связь с активностью воспалительного процесса и эффективностью противовоспалительной терапии, что позволяет рекомендовать их определение с целью контроля за течением заболевания и эффективностью лечения. Особенно высокой чувствительностью обладает соотношение ТНФ-альфа/IL-10, которое адекватно отображает активность ревматоидного артрита, а его величина на уровне 29,0 и выше соответствует максимальной активности воспалительного процесса.

В работе на экспериментальной модели ревматоидного артрита – адьювантном артрите крыс изучены механизмы токсического влияния метотрексата и лефлуномида на печень и кишечник, а также возможность его предупреждения биофлавоноидом детралексом. Показано, что морфологическими признаками токсического действия комбинации метотрексата с лефлуномидом на печень являются фокальные и зональные некрозы в центрилобулярной и средней зонах печеночных долек, угнетение пролиферативной активности гепатоцитов, застойное полнокровие, образование гранулематозных структур с активацией фибробластов. Влияние обоих базисных препаратов на кишечник проявляется угнетением пролиферации эпителия, активности клеток Панета, митотической активности в криптах, опустошением Т-лимфоцитарных зон в пейеровых бляшках и солитарных фолликулах.

В эксперименте на модели адьювантного артрита крыс установлено наличие собственной противовоспалительной активности и антитоксических свойств у детралекса, о чем свидетельствовало торможение прогрессирования аутоиммунного воспалительного процесса, уменьшение токсического влияния метотрексата и лефлуномида на печень, кишечник и кровь.

В работе экспериментально и клинически обосновано применение детралекса в комплексной терапии больных ревматоидным артритом при получении в качестве базисного средства метотрексата. Рекомендованная суточная доза детралекса составляет 1 г при продолжительности лечения до 6 месяцев. Обоснованы показания для применения детралекса, которые включают повышенный уровень трансаминаз в крови и необходимость длительного использования метотрексата.

Результаты исследования свидетельствуют, что для использования комбинированной базисной терапии минимально эффективными дозами метотрексата и лефлуномида у больных ревматоидным артритом необходим тщательный мониторинг уровня трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы, желчных кислот, гемоглобина и количества эритроцитов в крови. Показаниями для комбинированной терапии являются: прогностически неблагоприятное течение заболевания, максимальная степень активности, высокий титр ревматоидного фактора в крови.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, лечение, лефлуномид, метотрексат, детралекс.

SUMMARY

Shevchuk S.V. Ground and choice of basis therapy for rheumatic arthritis using leflunomide and methotrexate. – The manuscript.

Dissertation for obtaining of scientific degree of Candidate of Medical Sciences on speciality 14.01.12. – Rheumatology. – Strazhesko Institute of Cardiology of Ukraine Medical Sciences Academy, Kyiv, 2003.

Data on ground and choice of basis therapy using leflunomide and methotrexate are represented in this thesis. Methotrexate in mean therapeutic dose during 6 months was found to provide moderate therapeutic effect in patients with RA but it was associated with the number of side effects. Monotherapy with leflunomide in dose of 20mg/24h was more effective during the first month than that of methotrexate though after 6 months the two drug efficacy appeared to be identical. Combined basis therapy with minimal-effective both methotrexate and leflunomide doses was found to have therapeutic effectiveness increase but it was connected with high risk of side effect occurrence. When meticulous blood transaminase activity monitoring was necessiated. Benefit of bioflavonoid detralex use in complex treatment was experimentally grounded as it has antiinflammatory activity and ability to decrease side effects of basis therapy.

Key words: rheumatic arthritis, therapy, leflunomide, methotrexate, detralex.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АА	- ад'ювантний артрит
АлАТ	- аланінамінотрансфераза
АсАТ	- аспартатамінотрансфераза
ВАШ	- візуальна аналогова шкала
ГГТП	- гама-глутамілтранспептидаза
ДЛ	- детралекс
ІЛ-1	- інтерлейкін-1
ІЛ-6	- інтерлейкін-6
ІЛ-10	- інтерлейкін-10
ЛФ	- лефлуномід
МТХ	- метотрексат
РА	- ревматоїдний артрит
ТНФ-альфа	- туморонекротичний фактор альфа
ШКТ	- шлунково-кишковий тракт
АСР	- Американська колегія ревматології
CD	- кластери диференціювання лімфоцитів
DAS	- шкала активності хвороби
HAQ	- опитувальник стану здоров'я