

Оценка эффективности и переносимости лефлуномида (элафра) у больных ревматоидным артритом по данным открытого многоцентрового исследования

Чичасова Н.В.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;

²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова;
kafedrarheum@yandex.ru

Contact: Natalia Chichasova;
kafedrarheum@yandex.ru

Поступила 18.06.18

В соответствии с международными и национальными рекомендациями по ведению больных ревматоидным артритом (РА) после установления диагноза назначается синтетический базисный противовоспалительный препарат (сБПВП), среди которых якорным является метотрексат (МТ), а в случаях невозможности его применения наиболее часто используется лефлуномид. Настоящее исследование оценивало эффективность и безопасность генерика лефлуномида (элафры) в условиях многоцентрового наблюдения.

Материал и методы. В исследование включены 347 больных с достоверным по критериям ACR/EULAR 2010 г. РА, наблюдавшиеся в 29 центрах России, в возрасте старше 18 лет, подписавшие информированное согласие и с длительностью РА менее и более 2 лет. Элафра назначалась с использованием насыщающей дозы 100 мг в течение первых 3 дней, затем по 20 мг/сут. Допускалось временное уменьшение дозы вдвое при развитии нежелательных явлений (НЯ). Больные обследовались до начала приема лефлуномида, через 4, 12 и 24 нед лечения. Эффективность лечения оценивали по динамике составных индексов DAS28 и CDAI, общей оценке врача.

Результаты и обсуждение. Больные были разделены на две группы: 125 пациентов с длительностью РА до 2 лет (1-я группа) и 222 пациента с длительностью РА более 2 лет (2-я группа). Средний возраст больных 1-й группы составил $48,7 \pm 12,9$ года, 2-й группы — $52,5 \pm 11,95$ года; средняя продолжительность заболевания — $11,9 \pm 7,8$ и $90,99 \pm 54,28$ мес соответственно. На фоне лечения за 24 нед отмечено высоко достоверное снижение всех оцениваемых клинических, лабораторных параметров и составных индексов активности РА в обеих группах. Через 4 нед лечения развитие эффекта отмечено у 91,8% больных 1-й группы и у 84,6% больных 2-й группы, а к 12 нед эффект отмечался практически у всех больных (99,1% в 1-й группе и 96,9% во 2-й группе). Максимальная частота НЯ на фоне терапии элафрой регистрировалась в ранние сроки: через 4 нед НЯ отмечены у 6,5% больных 1-й группы и у 9,9% больных 2-й группы без необходимости отмены препарата. При продолжении лечения частота НЯ снижалась. Отмена элафры из-за непереносимости в 1-й группе больных была в одном случае из-за диареи (через 24 нед лечения), во 2-й группе отмена из-за НЯ произведена в 6 случаях (через 12 и 24 нед лечения).

Заключение. Лечение лефлуномидом (элафрой) приводит к быстрому развитию эффекта при раннем и позднем РА у большинства больных и характеризуется хорошей переносимостью.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; лефлуномид; эффективность; нежелательные явления.

Для ссылки: Чичасова НВ. Оценка эффективности и переносимости лефлуномида (элафра) у больных ревматоидным артритом по данным открытого многоцентрового исследования. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):466–473.

EVALUATION OF THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF LEFLUNOMIDE (ELAFRA) IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS ACCORDING TO THE DATA OF AN OPEN-LABEL MULTICENTER STUDY

Chichasova N.V.^{1,2}

In accordance with international and Russian guidelines for the management of patients with rheumatoid arthritis (RA), after its diagnosis, a synthetic disease-modifying antirheumatic drug is prescribed, among these drugs, methotrexate is anchor and, when the latter is impossible to use, leflunomide is commonly administered.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of a leflunomide generic (Elafra) during a multicenter follow-up.

Subjects and methods. The investigation enrolled 347 patients aged over 18 years who met the 2010 ACR/EULAR criteria for RA, had its duration of less and more than 2 years, signed informed consent, and followed up in 29 centers of Russia. Elafra was prescribed at a saturating dose of 100 mg for the first 3 days, then 20 mg/day. There might be a temporary two-fold reduction in the dose when adverse events (AE) occurred. The patients were examined before and 4, 12 and 24 weeks after beginning leflunomide treatment. The treatment efficiency was evaluated with DAS28 and CDAI and by the physician global assessment.

Results and discussion. The patients were divided into two groups: 1) 125 patients with RA of less than 2 years' duration and 2) 222 patients with RA of more than 2 years' duration. The mean age of patients in Group 1 was 48.7 ± 12.9 years; that in Group 2 was 52.5 ± 11.95 years; the mean disease duration was 11.9 ± 7.8 and 90.99 ± 54.28 months, respectively. During 24-week treatment, there was a highly significant decrease in all assessed clinical, laboratory parameters and indices of RA activity in both groups. At 4 weeks of treatment, the effect was observed in 91.8% of the patients in Group 1 and in 84.6% in Group 2, whereas at 12 weeks the effect was noted in almost all patients (99.1% and 96.9% in Groups 1 and 2, respectively). The highest rate of AE during Elafra therapy was recorded in the early periods: at 4 weeks, AE were noted in 6.5% of the patients in Group 1 and in 9.9% in Group 2, without needing to discontinue the drug. Treatment continuation decreased the rate of AE. Because of its intolerance, Elafra was discontinued due to in one case in Group 1 (diarrhea at 24 weeks of treatment) and in 6 cases in Group 2 (at 12 and 24 weeks of treatment).

Conclusion. Treatment with leflunomide (Elafra) leads to the rapid development of its effect in early and late RA in

most patients and is characterized by a good tolerability.

Keywords: rheumatoid arthritis; leflunomide; efficacy; adverse reactions.

For reference: Chichasova NV. Evaluation of the efficacy and tolerability of leflunomide (Elafra) in patients with rheumatoid arthritis according to the data of an open-label multicenter study. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(4):466–473 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2018-466-473

Успехи противовоспалительной терапии ревматоидного артрита (РА) за последние десятилетия очевидны. Оптимизация лечения основывается на концепции раннего назначения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), строгого контроля за эффективностью и переносимостью терапии (стратегия «Treat to Target»), использования оптимальных доз БПВП (в частности, метотрексата – МТ), внедрения в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетного синтетического БПВП тофацитиниба [1, 2]. Из классических синтетических БПВП в клинической практике наиболее часто используются два препарата: МТ и лефлуномид (ЛЕФ). МТ является препаратом, который наиболее часто используется как препарат первой линии у лиц, заболевших РА. В рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) и Ассоциации ревматологов России (АРА) именно МТ предлагается в качестве первого БПВП у больных ранним РА [1, 2]. В рекомендациях Американской коллегии ревматологов (ACR) и МТ, и ЛЕФ могут быть использованы в качестве препаратов первой линии при РА [3].

ЛЕФ – последний из синтетических БПВП, созданный специально для лечения РА. По своей химической структуре он является низкомолекулярным дериватом изоксазола [4]. Его противовоспалительная активность была впервые показана на экспериментальных моделях [5]. Главным механизмом лечебного действия считается торможение дигидрооротат-дегидрогеназы, являющейся основным ферментом при синтезе пиримидинов. Угнетение синтеза этого фермента приводит к торможению синтеза ДНК и РНК в фазе G1 клеточного цикла [5, 6] и, тем самым, к цитостатическому эффекту в активно делящихся клетках. Для пролиферации активированных Т-лимфоцитов синтез пиримидинов особенно важен, поэтому подавление пролиферации этих клеток является одним из главных направлений иммунодепрессивного действия ЛЕФ. В экспериментальных и клинических условиях был продемонстрирован ряд других важных биологических эффектов этого препарата – торможение миграции и хемотаксиса нейтрофилов, уменьшение продукции токсичных кислородных радикалов, угнетение тканевых металлопротеиназ и некоторых эффектов фактора некроза опухоли (ФНО).

При пероральном приеме ЛЕФ в стенке кишечника, плазме и печени почти полностью превращается в активный метаболит [7], связывающийся с белками плазмы крови. Для ЛЕФ характерна длительная элиминация с достижением равновесной концентрации ко второму месяцу приема препарата и длительный период полувыведения (14–16 дней) в связи с вторичным прохождением через печень. Выведение препарата происходит через желудочно-кишечный тракт и почки. Существует корреляция клинического эффекта препарата с его дозой и достижением равновесной плазменной концентрации [8].

Ж.М. Dayer и М. Cutolo [9] в своем обзоре, посвященном эффективности ЛЕФ при раннем РА, подчеркнули, что при использовании этого препарата его действие реализуется на разных уровнях воспалительного каскада (включая как антипролиферативный, так и собственно противовоспалительный эффекты) наряду с прямым ингибирующим воздействием на дифференцировку остеокластов. Авторы считают, что ЛЕФ – это относительно безопасный препарат, положительно влияющий на клинические проявления РА, функциональный статус, качество жизни больного и рентгенологическое прогрессирование заболевания. Этот эффект, по их мнению, на фоне продолжающегося назначения препарата сохраняется в течение длительного периода времени (>5 лет) без нарастания токсичности.

К настоящему времени опубликован ряд работ, демонстрирующих эффективность ЛЕФ (оригинальный препарат Арава®) в лечении РА в сравнении как с плацебо [10], так и с другими базисными препаратами [11–15], что обобщено в метаанализе [16].

Обобщенные результаты этих исследований следующие:

- Доказана эффективность монотерапии ЛЕФ при РА.
- Эффективность лечения РА ЛЕФ сопоставима с таковой МТ (в дозах до 15 мг/нед) и сульфасалазина.
- ЛЕФ отличается быстрым развитием (в течение первых 4 нед) клинического эффекта, длительным сохранением эффекта (нарастание эффективности лечения и стойкое сохранение улучшения в течение 2–5 лет) и равной эффективностью при ранних и поздних стадиях РА [17, 18].
- ЛЕФ подавляет прогрессирование деструкции в мелких суставах кистей и стоп [19–21].
- Показана эффективность комбинированного лечения РА ЛЕФ и МТ без увеличения непереносимости терапии [22–24].

К настоящему времени в России зарегистрирован ряд генериков ЛЕФ, в том числе препарат элафра (Германия; рег. № ЛП-000804 от 03.10.11). Элафра представляет собой ЛЕФ в аналогичной араве форме выпуска, но отличающийся от оригинального препарата большей стабильностью. В европейском патенте на араву сообщается, что при хранении таблеток, содержащих ЛЕФ, более 2 лет образуется 6–9% продуктов разложения. В свете современных требований к чистоте и стабильности такие препараты не соответствуют действующим правилам допуска лекарственных средств на рынок и должны быть запрещены к обращению (рекомендации ЕМЕА от 2003 г. – содержание посторонних примесей >1% является достаточным основанием для отказа в допуске препарата на рынок) [25]. Стабильность препарата должна сохраняться в течение всего срока хранения, заявленного производителем. Состав элафры запатентован в Европейском патентном бюро как изобретение, обеспечивающее улучшенную стабильность при хранении. Стаби-

лизатор — винная кислота. Проведенные исследования показали биоэквивалентность элафры оригинальному препарату (рис. 1).

Настоящее сообщение посвящено результатам открытого постмаркетингового многоцентрового исследования эффективности и переносимости препарата элафра у больных РА с длительностью заболевания менее и более 2 лет. Исследование проводилось на базе клинических больниц в условиях реальной клинической практики в течение 6 мес.

Цель исследования — оценить при 6-месячном проспективном наблюдении динамику показателей активности, функции больных и переносимость элафры у больных РА с длительностью заболевания менее и более 2 лет, ранее не получавших оригинальный ЛЕФ (араву).

Материал и методы

В исследование включались больные с достоверным (по критериям EULAR/ACR 2010 г.) диагнозом РА в возрасте ≥ 18 и ≤ 75 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, не получавшие ГИБП. Пациенты с детородным потенциалом должны были принимать адекватные меры по контролю рождаемости в период лечения. Критериями исключения были пациенты в период беременности и лактации, имеющие противопоказания к назначению ЛЕФ (активные инфекции, тяжелые нарушения функции внутренних органов — почечная, печеночная, сердечная недостаточность, высокая неконтролируемая артериальная гипертензия, декомпенсированный сахарный диабет и др., гематологические нарушения — гемоглобин < 90 г/л, лейкоциты $< 3 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты $< 100 \cdot 10^9$ /л; любые имеющиеся злокачественные новообразования или предраковые состояния либо злокачественные новообразования

в анамнезе за 5 последних лет; алкогольная и наркотическая зависимость).

В исследовании участвовали 347 пациентов: 125 пациентов с длительностью РА ≤ 2 лет (группа 1) и 222 — с длительностью РА > 2 лет (группа 2). Элафру назначали по стандартной схеме: в первые 3 дня 100 мг/сут, затем по 20 мг/сут. При развитии нежелательных явлений (НЯ) рекомендовалось временно уменьшить дозу до 10 мг/сут.

В 1-й группе 88 пациентов получали элафру в качестве первого БПВП, 4 пациента на ранних сроках РА получали плаквенил (6–9 мес) в дозе 200–400 мг/сут с отменой из-за неэффективности, 6 пациентов получали сульфасалазин в суточной дозе 2 г (2–16 мес) с отменой из-за неэффективности в 4 случаях и из-за НЯ — в двух, 27 пациентов получали МТ в дозе 7,5–20 мг/нед (однократный прием — 24 мес) с отменой из-за НЯ в 20 случаях, из-за неэффективности — в 6 случаях, и в одном случае МТ был отменен по организационным причинам. Преднизолон получали двое больных в дозе 10 мг/сут. Во 2-й группе ранее больные получали: плаквенил в дозе 200–400 мг/сут (1–39 мес; $n=40$) с отменой из-за неэффективности у 22, из-за НЯ — у 9 и по экономическим причинам — в двух случаях; сульфасалазин в суточной дозе 1,5–2 г (0,5–68 мес; $n=79$) с отменой из-за неэффективности в 55 случаях, из-за НЯ — в 19 и в 5 случаях — вследствие отказа пациента; два пациента получали циклоспорин А в дозе 150 мг/сут (48–72 мес) с отменой по экономическим причинам; двое — азатиоприн в дозе 50–150 мг/сут с отменой из-за отсутствия эффекта; 168 пациентов получали МТ в дозе 7,5–25 мг/нед с отменой из-за НЯ у 107 пациентов, из-за отсутствия эффекта — у 50 пациентов и в 11 случаях — вследствие отказа пациента. Глюкокортикоиды получали 58 больных преимущественно в дозе 5–10 мг/сут в пересчете на преднизолон,

единичные больные коротко получали высокие дозы (20–60 мг/сут), но к моменту назначения элафры и у этих больных суточная доза не превышала 10 мг/сут. Все пациенты обеих групп получали и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в общепринятых терапевтических дозах.

Клинико-лабораторные показатели, отражающие активность РА: число болезненных суставов (ЧБС), припухших суставов (ЧПС), боль, общее состояние здоровья (ОСЗ) по оценке пациентом и врачом по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), СОЭ, С-реактивный белок (СРБ) и составные индексы активности (DAS28 и CDAI) регистрировались до назначения элафры и через 6 мес. Через 4, 12 и 24 нед оценивалась переносимость препарата клинически и по лабораторным данным: клинический анализ крови, общий анализ мочи, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), а также эффективность терапии по оценке врача: выраженный

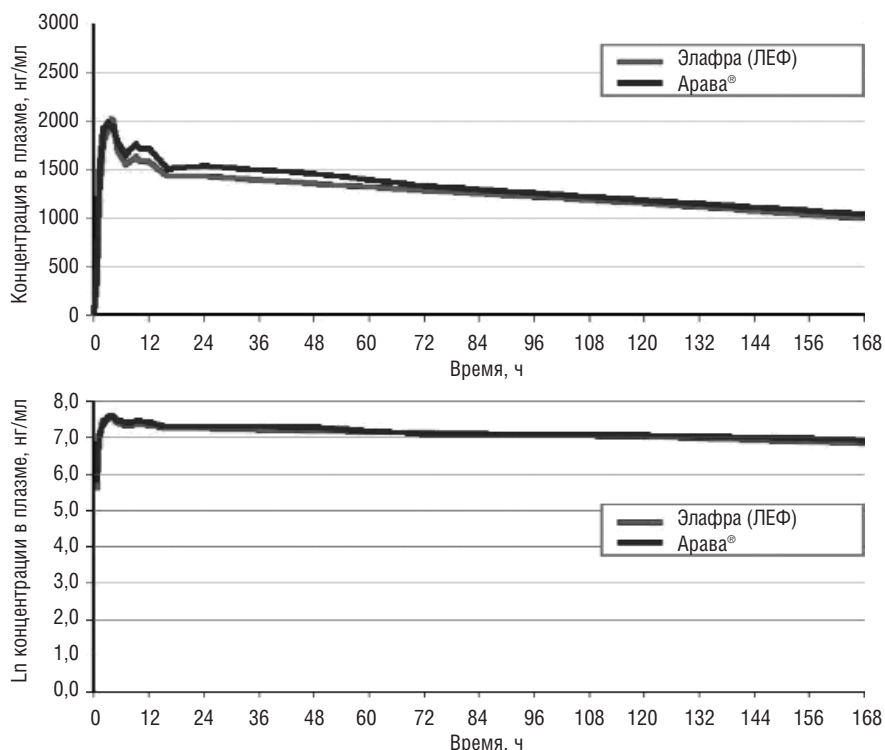


Рис. 1. Биоэквивалентность элафры оригинальному препарату, составляющая 94,8% (исследование проведено в исследовательской организации ANAPHARM, Канада)

Таблица 1 Клинико-демографическая характеристика больных, получавших лечение элафрой

Параметры	Пациенты с длительностью РА ≤2 года (n=125)	Пациенты с длительностью РА >2 лет (n=222)
Мужской пол, n (%)	29 (23,2%)	32 (14,4)
Средний возраст, годы, M±SD	48,7±12,9 (min – 24; max – 74)	52,51±11,95 (min – 22; max – 70)
Средняя длительность РА, мес, M±SD	11,9±7,8 (min – 2; max – 24)	90,99±54,279 (min – 36; max – 288)
РФ+, n (%)	94 (75,2)	174 (78,4)
АЦЦП+, n (%)	102 (81,6)	159 (71,6)
Активность, n (%):		
низкая	1 (0,8)	4 (1,8)
умеренная	44 (35,2)	109 (49,1)
высокая	80 (64)	109 (49,1)
Средний DAS28, M±SD	5,567±1,068 (min – 3,12; max – 7,8)	5,89±1,12 (min – 3,5; max – 7,84)
Средний CDAI, M±SD	31,93±12,2 (min – 12,0; max – 56,0)	32,90±13,71 (min – 9,0; max – 61,0)
Стадия, n (%):		
I	51 (40,8)	15 (6,8)
II	57 (45,6)	127 (57,2)
III	17 (13,6)	72 (34,4)
IV	–	8 (3,6)
ФК, n (%):		
I	12 (9,6)	11 (4,9)
II	64 (51,2)	123 (55,4)
III	49 (39,2)	86 (38,3)
IV	–	2 (0,9)

Примечание. ФК – функциональный класс, DAS28 – индекс активности болезни, CDAI – клинический индекс активности.

эффект, сомнительный эффект и отсутствие эффекта. СОЭ оценивалось двумя методами (по Панченкову и по Вестергрину), уровень СРБ оценивался методом радиальной иммунодиффузии (норма <5 мг/л), ревматоидный фактор (РФ) оценивался иммуноферментным методом (норма <25 МЕ/мл) до назначения элафры и через 24 нед, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) методом цитофлуориметрии (норма <20 ед/мл) определялась однократно. Статистический анализ осуществляли с использованием стандартных методов описательной статистики с применением пакета статистической обработки Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Характеристика больных представлена в табл. 1. В обеих группах преобладали женщины среднего возраста, преимущественно серопозитивные по РФ и АЦЦП. Средняя длительность РА в первой группе составила 11,9±7,8 мес, во второй – 91,0±54,3 мес. В обеих группах отмечалась преимущественно умеренная и высокая активность РА, так что средние значения и DAS28, и CDAI были высокими – 5,567±1,068; 5,89±1,12 и 31,93±12,2; 32,90±13,71 соответственно. При длительности РА до 2 лет в 86,4% случаев определялись I–II стадии РА и у 17 (13,6%) больных – III. Во 2-й группе I–II стадии определены

у 64% больных, III – у 34,4% и IV – у 3,6%. Независимо от длительности РА в обеих группах преимущественно регистрировался I–II ФК (60,8 и 60,3% больных соответственно), около 40% больных к началу терапии элафрой имели III ФК и только двое больных 2-й группы имели IV ФК. Лабораторные показатели к началу терапии представлены в табл. 2.

Результаты и обсуждение

Эффективность элафры в группе больных с длительностью РА <2 лет: 6-месячный курс лечения завершили 123 из 125 пациентов (98,4%), динамика показателей активности к началу терапии элафрой и через 6 мес представлена в табл. 3. Как видно из данных таблицы, все показатели снижались с высокой степенью достоверности различий. Среднее улучшение показателей в основном было >50%, за исключением ЧБС (48,5%) и РФ (39,9%). Через 6 мес DAS28 был оценен у 123 пациентов: у 41 пациента (34,3%) значения DAS28 соответствовали ремиссии, у 13 (10,7%) – низкой активности РА, у 58 (47,5%) – умеренной активности и у 11 (8,9%) значения DAS28 были выше 5,1. Индекс CDAI к окончанию 6-месячного лечения элафрой был оценен у 102 пациентов: ремиссия регистрировалась у 10 (9,8%) больных, низкая активность у 35 (34,2%), умерен-

Таблица 2 Лабораторные показатели к началу терапии элафрой, M±SD

Параметры	Пациенты с длительностью РА ≤2 года (n=125)	Пациенты с длительностью РА >2 лет (n=222)
СОЭ, мм/ч (по Панченкову/по Вестергрину)	32,43±11,54 / 46,25±21,39	34,86±13,80 / 37,74±17,01
Hb, г/л	122,88±13,5	123,85±12,65
СРБ, мг/л	46,25±21,39	25,37±23,65
РФ, МЕ/мл	97,53±88,90	126,80±165,46

ная — у 45 (44,2%) и высокая — у 12 (11,8%). Отмечается более высокий процент случаев регистрации ремиссии по индексу DAS28, чем по индексу CDAI (что отмечается и другими авторами), хотя суммарная частота регистрации ремиссии и низкой активности РА по DAS28 и CDAI составила 45 и 44% соответственно. Отмечено, что через 4 нед терапии отсутствие эффекта зарегистрировано только у 8,9% больных, а у 54,1% больных врачом эффект оценен как выраженный.

Таблица 3 Динамика параметров активности РА за 6 мес терапии элафрой в 1-й группе (длительность РА ≤ 2 лет), M±SD

Параметр	Исходно (n=125)	6 мес (n=123)	p	Процент уменьшения
ЧПС	9,8±5,3	4,27±2,78	<0,0001	52,4
ЧБС	10,9±5,2	5,62±3,82	<0,0001	48,5
Утренняя скованность, мин	130,9±101,9	46,48±32,18	<0,0001	64,5
Боль, ВАШ, мм	59,2±19,1	26,05±14,50	<0,0001	56
ОСЗ пациентом, ВАШ, мм	58,6±19,7	21,01±16,24	<0,0001	64,2
ОСЗ врачом, ВАШ, мм	55,0±17,8	18,27±15,9	<0,0001	66,8
DAS28	5,567±1,068	3,25±1,42	<0,0001	—
CDAI	31,93±12,2	12,614±7,702	<0,0001	—
СОЭ (по Панченкову), мм/ч	32,43±11,54	13,88±7,90	<0,0001	57,2
СОЭ (по Вестергрену), мм/ч	46,25±21,39	22,60±12,30	0,0041	51,2
СРБ, мг/л	27,01±21,30	8,401±6,55	<0,0001	69
РФ, Ме/л	97,53±88,90	59,624±82,995	<0,0001	39,9

Таблица 4 Динамика параметров активности РА за 6 мес терапии элафрой во 2-й группе (длительность РА > 2 лет), M±SD

Параметр	Исходно (n=222)	6 мес (n=217)	p	Процент улучшения
ЧПС	9,81±6,55	2,0±2,7	<0,0001	79,6
ЧБС	11,29±6,33	4,6±4,9	<0,0001	51,3
Утренняя скованность, мин	116,61±109,90	51,2±61,7	<0,0001	56,1
Боль, ВАШ, мм	63,39±17,87	31,56±16,14	<0,0001	50,2
ОСЗ пациентом, ВАШ, мм	61,52±18,22	30,83±16,1	<0,0001	49,9
ОСЗ врачом, ВАШ, мм	58,09±18,19	28,4±15,1	<0,0001	51,1
DAS28	5,87±1,12	3,60±1,273	<0,0001	—
CDAI	32,90±13,71	12,593±8,46	<0,0001	—
СОЭ (по Панченкову), мм/ч	34,86±13,8	17,95±9,65	<0,0001	48,5
СОЭ (по Вестергрену), мм/ч	37,745±17,062	21,56±12,06	<0,0001	42,9
СРБ, мг/л	25,37±23,65	10,0±11,16	<0,0001	60,6
РФ, Ме/л	126,80±165,46	65,368±101,733	<0,0001	50

Эффективность элафры в группе больных с длительностью РА > 2 лет: 6 мес терапии элафрой закончили 217 из 222 больных (97,7%), динамика показателей активности РА в этой группе приведена в табл. 4. И у больных с большей длительностью РА все показатели снизились с высокой степенью достоверности, доля улучшения по большинству показателей была 50% и более, за исключением СОЭ по Панченкову и Вестергрену (48,5 и 42,9% соответственно). Индекс DAS28 через 6 мес терапии был

оценен у 105 пациентов: ремиссия зарегистрирована у 42 (40%) больных, низкая активность — у 21 (20%), умеренная — у 38 (36,2%) и высокая — у 4 (3,8%). Индекс CDAI через 6 мес терапии был оценен у 96 пациентов: у 17 (18%) зарегистрирована ремиссия, у 46 (48,4%) — низкая активность, у 27 (28,4%) — умеренная активность и у 5 (5,3%) — высокая активность РА. Так же, как и в 1-й группе, отмечен более высокий процент регистрации ремиссии по индексу DAS28, чем по индексу CDAI, а суммарная частота регистрации ремиссии и низкой активности РА по DAS28 и CDAI составила 60 и 66,4% соответственно.

Динамика композитных индексов активности за 6 мес лечения элафрой представлена на рис. 2, а распределение степени активности РА к концу исследования в обеих группах больных, определяемой разными индексами, представлена на рис. 3.

По скорости развития эффекта элафра не отличается от оригинального аппарата. По оценке врачами общей эффективности элафры (табл. 5) можно отметить, что независимо от длительности заболевания эффект терапии регистрировался уже через 4 нед у большинства больных: у 91,8% (1-я группа) и 88,6% (2-я группа), эффект через 4 нед терапии отсутствовал у 8,2% больных 1-й группы и у 15,4% — 2-й

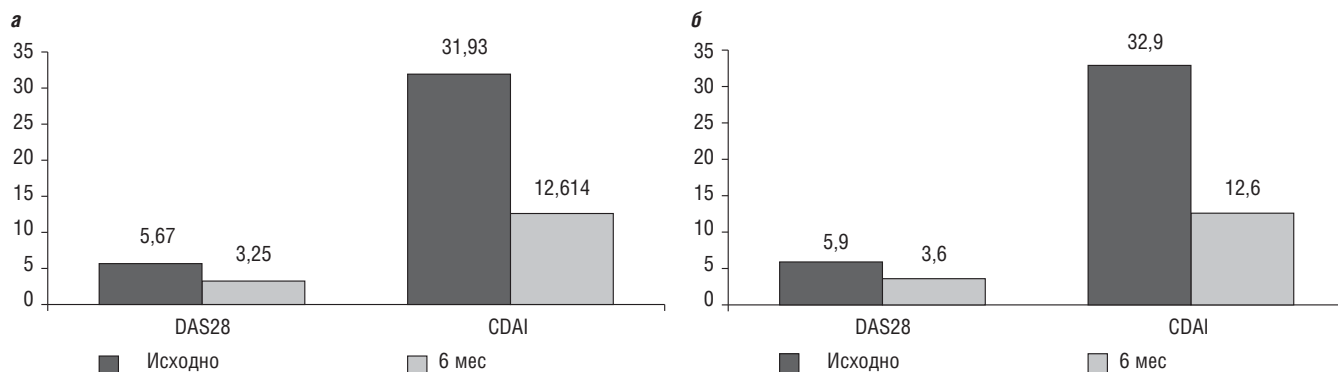


Рис. 2. Динамика DAS28 и CDAI в 1-й (а) и 2-й (б) группах больных

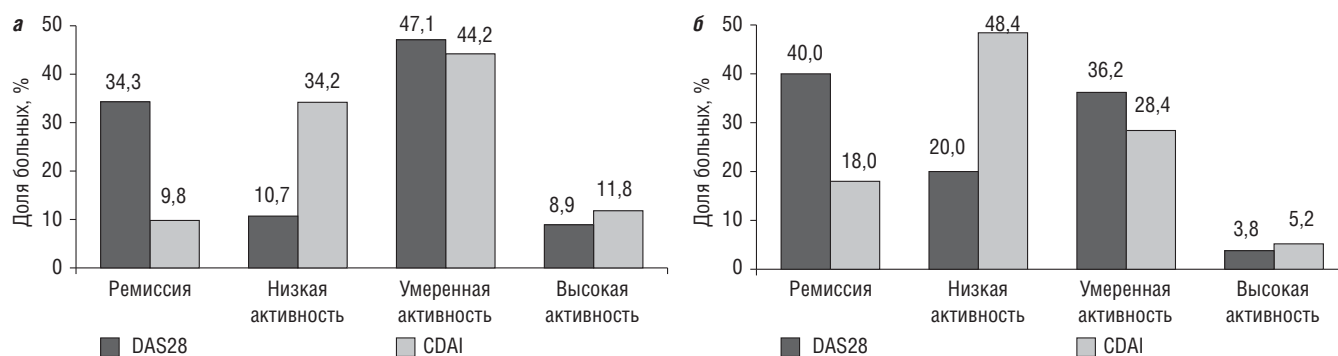


Рис. 3. Степень активности РА через 6 мес по индексам DAS28 и CDAI в 1-й (а) и 2-й (б) группах больных

группы. Быстрое развитие эффекта отмечалось и на фоне оригинального препарата — аравы [26, 27]. Через 12 нед выраженный эффект чаще был зарегистрирован у больных 1-й группы — в 96,7% случаев по сравнению с больными 2-й группы — в 75,6% случаев, отсутствие эффекта на этом сроке терапии отмечалось у единичных больных — у одного больного 1-й группы и 7 больных 2-й группы. К концу исследования у большинства больных врачи отметили выраженный эффект терапии — у 96,7% больных 1-й группы и у 98,2% больных 2-й группы, а отсутствовал эффект только у одного больного 1-й группы.

Следует отметить хорошую переносимость элафры (табл. 6). Спектр НЯ не отличается от такового, описанного при применении оригинального ЛЕФ (аравы). Как видно из табл. 6, НЯ отмечались у единичных больных, чаще не приводили к отмене препарата. Максимальная частота НЯ на фоне терапии элафрой регистрировалась в ранние сроки: через 4 нед НЯ отмечены у 6,5% больных 1-й группы и у 9,9% больных 2-й группы без необходимости отмены препарата. Примерно такая же частота НЯ отмечалась в отечественных исследованиях аравы [20, 28, 29]. При продолжении лечения элафрой частота НЯ снижалась. Отмена элафры из-за непереносимости в 1-й группе больных была в одном случае из-за диареи (через 6 мес терапии), во 2-й группе отмена элафры произведена в двух случаях в связи с развитием сыпи типа крапивницы (через 12 и 24 нед лечения) и через 24 нед — еще в трех случаях: в одном случае — в связи со стойким повышением АД (до 160/110 мм рт. ст.), в одном — из-за повышенного выпадения волос и в одном — из-за тошноты в сочетании с жидким стулом до 4 раз в сутки.

В данном исследовании все больные получали насыщающую дозу ЛЕФ, что не привело к развитию НЯ, хотя в литературе есть сообщения о частом развитии симптомов непереносимости с необходимостью отмены препарата у 1/3 больных после приема 100 мг ЛЕФ в сутки [30, 31]. По данным Н. Kellner и соавт. [32] и Р.М. Балабановой и соавт. [28], как и в нашем исследовании, применение насыщающей дозы не приводило к увеличению числа НЯ.

Данное исследование, выполненное ревматологами лечебных учреждений в условиях реальной клинической практики, показало, что генерик ЛЕФ препарат элафра приводит к развитию эффекта у подавляющего числа больных независимо от длительности заболевания, хотя у больных с длительностью болезни до 2 лет выраженный

эффект терапии проявляется несколько раньше — через 12 нед, но через 24 нед частота выраженного эффекта в обеих группах больных примерно одинакова. Равнозначную эффективность оригинального ЛЕФ при различной длительности РА показывали и в РКИ [18]. Следует отметить, что при практически отсутствии пациентов, у которых врачи регистрировали через 6 мес терапии

Таблица 5 Общая эффективность терапии элафрой, n (%)

Эффект терапии	Группа 1		
	4 нед (n=122)	12 нед (n=123)	24 нед (n=123)
Выраженный	66 (54,1)	111 (90,2)	119 (96,7)
Сомнительный	46 (37,7)	11 (8,9)	3 (2,4)
Отсутствие эффекта	10 (8,2)	1 (0,9)	1 (0,9)
	Группа 2		
	4 нед (n=222)	12 нед (n=221)	24 нед (n=217)
Выраженный	89 (40)	167 (75,6)	213 (98,2)
Сомнительный	99 (44,6)	47 (21,3)	4 (1,8)
Отсутствие эффекта	34 (15,4)	7 (3,1)	—

Таблица 1 НЯ на фоне терапии элафрой

НЯ	1-я группа		
	4 нед (n=122)	12 нед (n=123)	24 нед (n=123)
Выпадение волос	3	4	1
Сыпь	1	—	—
Тошнота	2	—	1
Повышение АЛТ/АСТ	2	1	—
Диарея	—	—	1 (отмена)
Herpes labialis	—	—	1
	2-я группа		
	4 нед (n=222)	12 нед (n=221)	24 нед (n=217)
Зуд кожи	2	3	—
Повышение АД	4	7	1 (отмена)
Выпадение волос	7	4	1 (отмена)
Повышение АЛТ/АСТ	2	—	—
Тошнота	4	—	1 + жидкий стул (отмена)
Мочевая инфекция	1	—	—
Сыпь (крапивница)	2	1 (отмена)	1 (отмена)

Примечание. АД — артериальное давление.

отсутствие эффекта, по индексам DAS28 и CDAI высокая степени активность регистрировалась в 1-й группе у 8,9 и 11,8% больных (соответственно) и во 2-й группе — у 3,8 и 5,3% соответственно. По анализу индивидуальных карт больных отмечено, что при минимальных ЧПС и ЧБС в сочетании с нормальными или слабо повышенными СОЭ и уровнем СРБ (что можно расценить как относительно низкую активность болезни) некоторые больные отмечают общее состояние здоровья по ВАШ в диапазоне 40–60 мм, что и отражается на величине композитного индекса.

Переносимость элафры вполне удовлетворительная, отмена терапии из-за непереносимости произведена у одного больного 1-й группы (из 123 больных, закончивших исследование) и у 5 больных 2-й группы: у одного из 221 (0,45%) через 12 нед и у 4 из 217 (1,8%) через 24 нед.

Таким образом, можно заключить, что по скорости развития и выраженности эффекта, а также переносимости элафра не уступает оригинальному ЛЕФ по данным рандомизированных контролируемых и открытых исследований, проведенных в России.

Автор благодарит всех участников исследования:

1. Аношенкова О.Н. ОГАУЗ МСЧ «Строитель», Томск
2. Антонова Е.А. ФНКЦ специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России (КБ №83), Москва
3. Дегула Н.Р. ГБУЗ «Краевая консультативная поликлиника», Краснодар
4. Будахова Т. М. ГБУЗ «Краевая консультативная поликлиника», Краснодар
5. Балаева М.Н. ГП №6, Томск
6. Никитина Н.В. НИИ клинической и экспериментальной ревматологии, Волгоград
7. Полякова Ю.В. НИИ клинической и экспериментальной ревматологии, Волгоград
8. Иризелян Г.А. СКАЛ, Краснодар

9. Яковлева В.Г. ГБУЗ «Краевая консультативная поликлиника», Краснодар
10. Галаянт Л.В. Поликлиника №6, Владивосток
11. Иванова Л.В. Республиканский клинко-диагностический центр, Ижевск
12. Зиновьева Т.П. Консультативная поликлиника при ККБ №1, Хабаровск
13. Хохрина Т.П. ГБ №4, Киров
14. Родина М.Ю. ЛДЦ «Садко», Нижний Новгород
15. Юматова В.Н. Областная консультативно-диагностическая поликлиника, Ростов-на-Дону
16. Семагина О.В. Самарская ОКБ им. В.Д. Середякина, Самара
17. Просвилов Е.Ю. Клиника неврологии и остеопатии, Самара
18. Русак И.Э. Поликлиника №6, Самара
19. Бондаренко О.П. Поликлиника №6, Ставрополь
20. Махрова А.А. ГКБ №11, Челябинск
21. Комендантова Н.С. Консультативная поликлиника при ККБ №1, Владивосток
22. Протопопов М.С. Клиника «Будь Здоров», Казань
23. Леушина Е.А. Больница №6 «Лепсе», Киров
24. Богданович О.В. ЛДЦ «Садко», Нижний Новгород
25. Алмакаева Н.И. КДЦ «Эскулап», Пенза
26. Нам И.Ф. Саратовская ОКБ, Саратов
27. Лохова А.В. ГКБ №1, Чебоксары
28. Кунст М.А. ГБ №7, Казань
29. Ильевский И.-Д.Ю. ГБУЗ ГП №64, Москва

Прозрачность исследования

Исследование выполнялось при спонсорской поддержке Rompharm Company. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524
2. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 17-57 [Nasonov EL, editor. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 17-57 (In Russ.)].
3. Singh JA, Furst D, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012;64:625-39. doi: 10.1002/acr.21641
4. Prakash A, Jarvis B. Leflunomide — a review of its use in active rheumatoid arthritis. *Drugs*. 1999;58:1137-50. doi: 10.2165/00003495-199958060-00010
5. Silva HT Jr, Morris RE. Leflunomide and malononitroamides. *Exp Opin Invest Drugs*. 1997;6(1):51-64. doi: 10.1517/13543784.6.1.51
6. Cuoto M, Sulli A, Ghiorzo P, et al. Antiinflammatory effects of leflunomide on cultured synovial macrophages from patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:297-302. doi: 10.1136/ard.62.4.297
7. Roussel H.M. Arava (leflunomide) prescribing information. Hoechst Marion Roussel Incorporated, Kansas City, USA; 1998.
8. Weber W, Harnisch L. Use of a population approach to the development of leflunomide: a new disease-modifying drug in the treatment of rheumatoid arthritis. Conference of the European Commission on European cooperation in the field of scientific and technical research; 1997 Feb 12-14; Geneva, Switzerland.
9. Dayer JM, Cutolo M. Is there a rationale to using leflunomide in early rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(3):404-12.
10. Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, et al. Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: results of randomized, placebo-controlled, phase II study. *Arthritis Rheum*. 1995;38:1595-630. doi: 10.1002/art.1780381111
11. Cohen S, Weaver A, Schiff M, Strand V. Two-year treatment of active RA with leflunomide compared with placebo or methotrexate. *Arthritis Rheum*. 1999;159:2542-50.
12. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet*. 1999;353:259-66. doi: 10.1016/S0140-6736(98)09403-3

13. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:655-65. doi: 10.1093/rheumatology/39.6.655
14. Strand V, Cohen S, Shiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med*. 1999;159:2542-50. doi: 10.1001/archinte.159.21.2542
15. Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double-blind, placebo-controlled trial versus sulfasalazine. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:913-23. doi: 10.1136/ard.60.10.913
16. Osiri M, Shea B, Robinson V, et al. Leflunomide for the treatment of RA: A systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2003;30:6.
17. Kalden JR, Schattenkirchner M, Sorensen H, et al. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year follow-up. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1513-20. doi: 10.1002/art.11015
18. Чичасова НВ, Насонов ЕЛ. Лефлуномид в лечении ревматических заболеваний. Москва: МегаПро; 2010. 112 с. [Chichasova NV, Nasonov EL. *Leflunomid v lechenii revmaticheskikh zabolevaniy* [Leflunomide in the treatment of rheumatic diseases]. Moscow: MegaPro; 2010. 112 p. (In Russ.)].
19. Sharp J, Strand V, Leung H, et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum*. 2000;43:495-505. doi: 10.1002/1529-0131(200003)43:3<495::AID-ANR4>3.0.CO;2-U
20. Чичасова НВ, Чиждова КА, Иголкина ЕВ и др. Новый базисный препарат для лечения ревматоидного артрита — Арава (лефлуномид): опыт многомесячного применения. Русский медицинский журнал. 2004;12(2):124-8 [Chichasova NV, Chizhova KA, Igolkina EV, et al. A new basic preparation for the treatment of rheumatoid arthritis — Arava (leflunomide): experience of many months of use. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2004;12(2):124-8 (In Russ.)].
21. Jones G, Halbert J, Crotty M, et al. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology*. 2003;42:6-13. doi: 10.1093/rheumatology/keg036
22. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, et al. Combination leflunomide and methotrexate (MTX) therapy for patients with active rheumatoid arthritis failing MTX monotherapy: open-label extension of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Rheum*. 2004;31:1521-31.
23. Chung C, Mallan C, Spady B, et al. Survival analysis of treatment with leflunomide, combination leflunomide/methotrexate, and infliximab for rheumatoid arthritis in routine clinical practice. Pres. at 68th Annual Meeting of the American College of Rheumatology, 2003: ABSTR. 793.
24. Ta KT, Cartwright V, Michaud K, Wolfe F. Safety data comparing combination therapy of leflunomide plus methotrexate to leflunomide alone: a five-year prospective study. Pres. at 69th Annual Meeting of the American College of Rheumatology, 2004: Poster 288.
25. EMEA Inspections, London 17 December 2003; CPMP/QWP/122/02, rev 1 corr. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Guideline on stability testing: stability testing of existing active substances and related finished products.
26. Чичасова НВ, Бродецкая КА, Иголкина ЕВ и др. Опыт длительного применения лефлуномида (препарат Арава) у больных активным ревматоидным артритом. Русский медицинский журнал. 2005;13(8):518-24 [Chichasova NV, Brodetskaya KA, Igolkina EV, et al. The long-term use of leflunomide (Arava preparation) in patients with active rheumatoid arthritis. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2005;13(8):518-24 (In Russ.)].
27. Schiff HM, Strand V, Oed C, Loew-Ftied-Rich I. Leflunomide: efficacy and safety in clinical trials for the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs Today*. 2005;36:383-94. doi: 10.1358/dot.2000.36.6.584259
28. Балабанова РМ, Олюнин ЮА. Монотерапия лефлуномидом у больных ранним ревматоидным артритом (результаты российского национального исследования Арава моно). Научно-практическая ревматология. 2012;52(3):13-8 [Balabanova RM, Olyunin YuA. Leflunomide monotherapy in patients with early rheumatoid arthritis: Results of the Russian national Arava mono study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):13-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-703
29. Насонов ЕЛ, Чичасова НВ, Чиждова КА. Перспективы применения лефлуномида в ревматологии. Русский медицинский журнал. 2004;20:1147-51 [Nasonov EL, Chichasova NV, Chizhova KA. Prospects for the use of leflunomide in rheumatology. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2004;20:1147-51 (In Russ.)].
30. Martin K, Bentaberry F, Dumoulin C, et al. Effectiveness and safety profile of leflunomide in rheumatoid arthritis: actual practice compared with clinical trials. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:80-4.
31. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2007;66:34-45. doi: 10.1136/ard.2005.044354
32. Kellner H, Bornholdt K, Hein G. Leflunomide in the treatment of patients with early rheumatoid arthritis — results of a prospective non-interventional study. *Clin Rheumatol*. 2010;29:913-20. doi: 10.1007/s10067-010-1425-3