

ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ЛЕФЛУНОМИД (АРАВА) ПРИ РАННЕМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

*Р.М. Балабанова, Д.Е. Каратеев, Р.Ю. Кашиеваров, Е.Л. Лучихина
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Резюме

Цель. Оценить эффективность, переносимость и безопасность лефлуномида при лечении раннего ревматоидного артрита (РА).

Материал и методы. Обследовано 30 больных с достоверным диагнозом РА в возрасте от 18 до 67 лет, составивших 2 группы: группа 1 – 17 больных с длительностью болезни до 6 мес. (в среднем $3,6 \pm 2,6$ мес.), и группа 2 – 13 больных с длительностью РА от 6 мес. до 3 лет (в среднем $1,8 \pm 1,3$ года). Эффективность лечения оценивалась с помощью DAS28, критериев ACR, боли и общего состояния (ВАШ), функциональных индексов (тесты HAQ и Кейтеля), лабораторных показателей. Лефлуномид назначался в дозе 20 мг в день, продолжительность лечения 12 мес.

Результаты. В обеих группах выраженное снижение активности РА по основным клиническим показателям достигнуто в течение первых 3 мес. лечения. В группе 1 улучшение прогрессировало на протяжении всего периода лечения, в группе 2 пик снижения активности пришелся на 6 месяц, затем у некоторых больных по ряду параметров наблюдалась тенденция к ухудшению. В группе 1 к 6 мес. лечения лефлуномидом у 10 (58,8%) пациентов развилась клиническая ремиссия. Препарат был отменен из-за нежелательных явлений у 4 больных, серьезных побочных эффектов не наблюдалось.

Выводы. Лефлуномид (Арава) является высокоэффективным базисным противовоспалительным препаратом для лечения раннего РА, обладающим хорошей переносимостью. При назначении лефлуномида больным с ранним РА с длительностью болезни менее 6 месяцев эффективность терапии выше, чем при назначении в более поздние сроки.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, Арава, лефлуномид, базисная терапия

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее тяжелых хронических заболеваний соединительной ткани, характеризующимся преимущественным поражением периферических суставов по типу симметричного прогрессирующего эрозивно-деструктивного полиартрита [1], приводящего к ранней инвалидизации и укорочению продолжительности жизни пациентов.

В настоящее время постулируется, что в раннем периоде РА обратимость заболевания существенно выше ввиду незавершенности патологических аутоиммунных механизмов и отсутствия внутрисуставного паннуса (основы развития суставной деструкции) [10]. Период с момента инициации ревматоидного воспаления в суставах до образования паннуса может считаться морфологической основой выделения раннего РА. С клинической точки зрения это период с момента появления первых признаков артрита до развития деструктивных изменений костной ткани.

Раннее назначение базисных антиревматических препаратов больным с недавно развившимся РА способно обеспечить в дальнейшем более благоприятное клиническое течение заболевания [2-6] и улучшить отдаленный исход РА [7], так как именно первые годы болезни являются решающими в отношении прогрессирования патологического процесса.

В связи с широким применением для лечения РА базисных противовоспалительных препаратов и необходимостью их раннего назначения существенно возрастают требования к их эффективности и безопасности. Одним из наиболее перспективных и относительно новых для нашей страны препаратов этой группы является лефлуномид (Арава).

Мировая практика обладает десятилетним опытом применения лефлуномида, показавшим эффективное действие препарата на течение и прогноз РА в сравнении как с плацебо [8], так и

с другими базисными препаратами [9-15]. Особое значение лефлуномид имеет для лечения РА на ранних этапах заболевания [12-14, 16, 17]. В отечественной литературе имеются лишь единичные работы по лечению лефлуномидом больных РА [2, 18], причем данные по использованию препарата при раннем РА отсутствуют.

Цель исследования: оценить эффективность, переносимость и безопасность лефлуномида (Арава) при лечении раннего РА.

Материал и методы

В исследование вошли 2 группы больных с РА, установленным согласно критериям Американской Коллегии Ревматологов (АКР) 1987 г.:

– группа 1 – 17 больных с длительностью болезни до 6 мес. (в среднем $3,6 \pm 2,6$ мес.), включенных в исследование по программе "Ранний Артрит: Диагностика, Исход, Критерии, Активное Лечение (РАДИКАЛ)";

– группа 2 – 13 больных с длительностью РА от 6 мес. до 3 лет (в среднем $1,8 \pm 1,3$ года).

При включении в исследование учитывались следующие факторы: получение информированного согласия на участие в исследовании; стабильная доза нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на протяжении 2-х и более недель до включения в исследование; доза глюкокортикоидов (ГК) не выше 10 мг в сутки в пересчете на преднизолон; число припухших суставов не менее 3-х. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Характеристика исследуемых двух групп больных представлена в таблице 1, из которой следует, что пациенты имели сопоставимый возраст, среди них заметно преобладали женщины, больные серопозитивным РА. В обеих группах преобладала II рентгенологическая стадия РА; III и IV стадии РА имели только у отдельных пациентов группы 2 с длительностью РА более 2 лет. Внесуставные проявления: анемия, ревматоидные узлы, лихорадка, лимфаденопатия, генерализованная амиотрофия, – зна-

чительно чаще выявлялись у больных группы 2 (65% против 23,5%).

В целом различия между группами по стадиям и частоте системных проявлений РА соответствовали разнице в его длительности (более развернутая картина болезни в группе 2).

Больные обследовались до начала лечения, затем на 3, 6, 9 и 12 мес. терапии лефлуномидом, общая длительность лечения – 12 мес. Эффективность лечения оценивалась по международным критериям, рекомендованным Европейской Антиревматической Лигой (с использованием индекса активности DAS28) и АКР. Оценка выраженности поражения суставов включала следующие показатели: число болезненных и припухших суставов, суставные индексы Ричи и Лансбури, оценку интенсивности боли и состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Динамику активности процесса оценивали по уровням СОЭ и С-реактивного белка. Исследование функциональной

ле 2 отмечено некоторое ухудшение по оценкам боли и общего состояния пациентом (при сохранении достоверности различий по сравнению с первичным обследованием).

При оценке активности процесса с помощью лабораторных показателей наблюдалось постепенное снижение СОЭ к 6-му мес. лечения с $41,7 \pm 13,3$ до $19,9 \pm 7,9$ мм/час в группе 1 ($p < 0,01$) и с $42,8 \pm 13,1$ до $22,3 \pm 10,8$ мм/час в группе 2 ($p < 0,01$). В группе 2 вначале СРБ снизился с 3,27 до 0,82 мг/мл. Однако в дальнейшем к 8-10 мес. у ряда пациентов из этой группы наблюдалось нарастание показателей воспалительной активности: отмечено повышение СОЭ до $35,6 \pm 23,2$ мм/час к 10-му мес. и $36,7 \pm 20,7$ мм/час к 12-му мес., т.е. до значений, достоверно не отличающихся от исходных (рис. 3); СРБ в группе 2 к 12-му мес. повысился до 1,48 мг/мл.

В группе 1 в течение всего периода терапии лефлуномидом наблюдалось равномерное снижение индекса активности РА

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП БОЛЬНЫХ С РАННИМ РА

	Группа 1 (давность болезни до 6 месяцев), n=17	Группа 2 (давность болезни от 6 месяцев до 3 лет), n=13
Муж : Жен	2 : 15	1 : 16
Возраст ($M \pm \sigma$), годы	$43,1 \pm 13,9$	$49,3 \pm 12,0$
Давность болезни ($M \pm \sigma$)	$3,6 \pm 2,6$ месяца	$1,8 \pm 1,3$ года
Ревматоидный фактор (+)	13 (76,5%)	11 (84,6%)
Рентгенологическая стадия:		
• I	3 (17,6%)	1 (7,7%)
• II	14 (82,4%)	9 (69%)
• III	-	2 (15%)
• IV	-	1 (7,7%)
Системные проявления	4 (23,5%)	8 (62%)

способности больных проводили с помощью опросника HAQ и теста Кейтеля. Всем больным осуществлялся лабораторный контроль переносимости лечения путем проведения клинического и биохимического анализов крови на каждом визите.

Лефлуномид (Арава) назначался в дозировке по 100 мг/сут. первые 3 дня, а затем – 20 мг/сут.; допускалось временное снижение суточной дозы препарата до 10 мг или кратковременные перерывы в лечении при возникновении нежелательных явлений. В группе 1 лефлуномид назначался в качестве первого базисного препарата. Пациенты обеих групп продолжали получать ранее назначенную терапию НПВП и ГК в стабильных дозах.

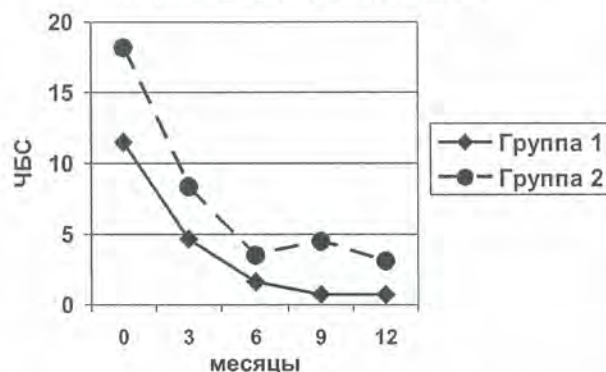
При статистическом анализе показателей использовались стандартные критерии (Стьюдента, Вилкоксона, хи-квадрат). Средние значения представлены в виде $M \pm SD$, использовался 5% уровень значимости.

Результаты

Лечение Аравой было эффективным у подавляющего большинства пациентов в обеих группах. Отсутствие 20% улучшения по критериям ACR после назначения препарата наблюдалось только у 1 пациента в каждой группе.

Число болезненных суставов уменьшилось к 3 мес. лечения с $11,5 \pm 7,6$ до $4,7 \pm 4,6$ в группе 1 ($p < 0,01$), с $18,2 \pm 12,0$ до $8,4 \pm 9,0$ в группе 2 ($p < 0,01$), после чего продолжала наблюдаться положительная динамика (рис. 1).

Субъективная оценка параметров интенсивности боли и состояния здоровья по ВАШ также показала достаточно быстрое – в течение первых 3 мес. лечения – достоверное ($p < 0,05$) снижение показателей в группе 1 и группе 2 с последующим сохранением достигнутых результатов на протяжении всего исследования (рис. 2). Утренняя скованность сократилась с 3 часов до полудня в обеих группах. В то же время к 9-му мес. терапии в груп-

Рисунок 1
ДИНАМИКА ЧИСЛА БОЛЕЗНЕННЫХ СУСТАВОВ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЛЕФЛУНОМИДОМ

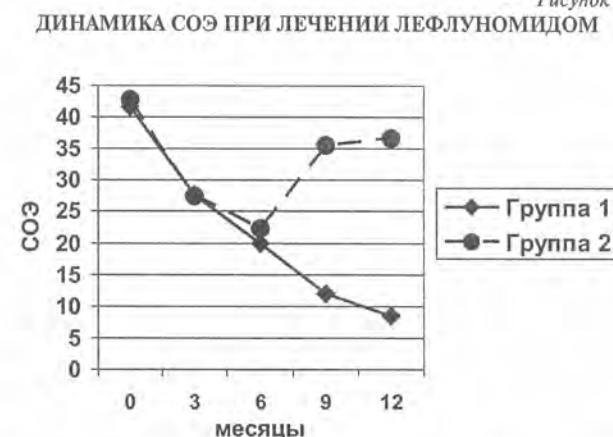
DAS28 с $6,43 \pm 0,94$ балла при первичном обследовании до $4,1 \pm 0,72$ балла к 6-му мес. и $3,07 \pm 0,54$ балла к 12-му месяцу ($p < 0,01$ при парном сравнении). В группе 2 также наблюдалось достаточно быстрое подавление активности болезни, причем пик снижения пришелся на 6-й месяц лечения ($3,14 \pm 1,45$ балла по сравнению с $6,18 \pm 1,3$ в начале исследования), а затем отмечена небольшая отрицательная динамика (повышение DAS28 до $3,79 \pm 1,49$ балла к 10-му и до $3,58 \pm 1,01$ балла к 12-му мес. лечения, рис. 4).

К 6-му мес. лечения были достигнуты следующие результаты по критериям ACR (рис. 5): в группе 1 не было эффекта (улучшение менее чем на 20%) у 1 (5,9%) больного, 50% улучшение отмечено у 2 (11,8%) больных и 70% – у 14 (82,3%) больных, из них у 10 (58,8%) достигнута клиническая ремиссия; в группе 2 не

Рисунок 2



Рисунок 3



было эффекта у 1 (7,7%) больного, 20% улучшение отмечено у 1 (7,7%) больного, 50% улучшение - у 3 (23,1%), 70% - у 7 (53,8%) больных, из них у 3 (23,1%) развилась клиническая ремиссия.

Функциональная способность пациентов, оцениваемая врачом по тесту Кейтеля, улучшилась к 6-му мес. исследования. По мнению пациентов (опросник НАQ) это наступило раньше - после 3 мес. лечения Аравой.

В группе 1 лефлуномид был отменен у 3 больных; причины отмены: неэффективность (на 3-м мес. лечения); повышение трансаминаз (на 8-м месяце лечения); выпадение волос (на 10-м мес. лечения). В группе 2 двое больных выбыли из исследования из-за повышения трансаминаз (через 1 мес. от начала лечения и на 3-м мес. терапии).

Обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что Арава обладает высокой эффективностью при лечении раннего РА. У 28 из 30 пациентов за короткий срок отмечено уменьшение воспалительной активности и улучшение функциональной способности, при этом начальный эффект достигался уже через 1-2 мес. от начала терапии, а максимальное лечебное действие было получено к 6-му мес. приема препарата, что согласуется с результатами зарубежных авторов [12-14,16,17]. За весь период лечения лефлуномидом пациентов с ранним РА не выявлено серьезных побочных эффектов; основной причиной отмены препарата (у 3 больных) было повышение трансаминаз, не имевшее каких-либо существенных последствий.

При сравнении результатов лечения Аравой пациентов группы 1 (с длительностью болезни до 6 мес.) и группы 2 (с длительностью болезни от 6 до 36 мес.) в целом установлена более высокая и стойкая эффективность препарата в первой группе. Это особенно ярко проявляется в значительно большем числе пациентов, достигших клинической ремиссии к 6-му мес. лечения (почти 60% в группе 1).

В группе 2 на фоне лечения лефлуномидом после первона-

Рисунок 4

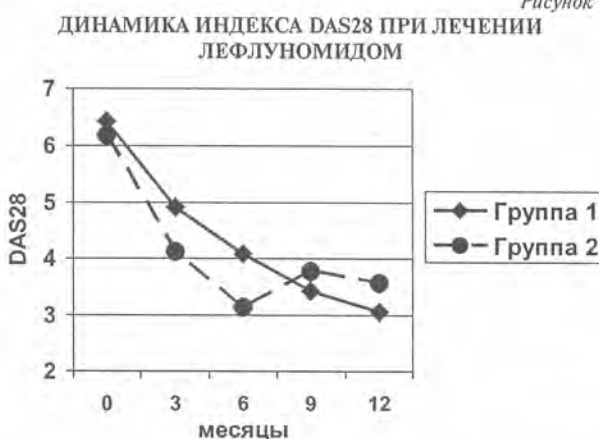


Рисунок 5



чального улучшения у ряда пациентов отмечено повышение лабораторных показателей активности болезни (СОЭ, СРБ, серомукоид) к 8-10 мес. лечения. Так, у 2-х из 11-ти больных отмечено повышение уровня СОЭ к 8-му мес. и еще у 6-ти к 10-му мес. наблюдения. При этом у 3-х больных определялась четкая связь с нарастанием выраженности клинических проявлений (усиление болей, припухлости, утренней скованности и уменьшение функциональной способности по тестам Кейтеля и НАQ). У остальных 5 пациентов наблюдалась диссоциация между лабораторными и клиническими показателями, из которых у 1 больного клиническое и лабораторное ухудшение произошло одновременно, у 2-х больных ухудшение клинических проявлений отмечалось за 2 мес. до увеличения СОЭ, а у 2-х других пациентов через 2 мес. после увеличения показателей СОЭ.

Такие негативные изменения у ряда пациентов могут быть предиктором развития в дальнейшем вторичной неэффективности препарата, напоминающей описанную ранее в отношении препаратов золота [19]. Отсутствие случаев подобного ухудшения среди пациентов группы 1 и продолжающееся улучшение у них объективных и субъективных показателей после 6 месяцев терапии говорят о большой перспективности назначения лефлуномида на самых ранних сроках РА, что согласуется с данными некоторых зарубежных исследователей [20]. Немаловажным может оказаться тот факт, что в группе 1 лефлуномид назначался пациентам, не имевшим до того истории планомерного лечения каким-либо из базисных противовоспалительных препаратов. Продолжение наблюдения пациентов с оценкой рентгенологических данных в динамике, а также расширение контингента больных, получающих Араву в качестве первого базисного препарата, должно разъяснить вопрос о глубине и стойкости полученного улучшения.

Таким образом, результаты данного исследования позволяют заключить, что лефлуномид (Арава) является высокоэффективным базисным противовоспалительным препаратом для ле-

чения раннего РА, обладающим хорошей переносимостью. При назначении лефлуномида больным с ранним РА с длительностью болезни менее 6 месяцев эффективность терапии выше, чем при лечении пациентов в более поздние сроки. Особенно

важно, что почти у 60% больных ранним РА удается достигнуть клинической ремиссии. Применение лефлуномида в качестве первого базисного препарата у больных с впервые диагностированным РА является обоснованным и целесообразным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова Р.М. Руководство по внутренним болезням. Ревматические болезни. Под ред. В.А. Насоновой и Н.В. Бунчука, М., Медицина, 1997, С.257
2. Шостак Н.А., (под ред. В.А. Насоновой и Н.В. Бунчука), М., Мурадянц А.А., Логинова Т.К., Тимофеев В.Т. Клинико-иммунологические особенности раннего ревматоидного артрита. Научно-практич. ревматол., 2004, 1, 15-17.
3. Fries J.F. Current treatment paradigms in rheumatoid arthritis. J. Rheumatology (Oxford), 2000, 39, 30-35
4. Emery P., Salmon M. Early rheumatoid arthritis: time to aim for remission? Ann. Rheum. Dis., 1995, 54, 944-947
5. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. Arthr. Rheum., 2002, 46, 2, 328-346
6. Сальникова Т.С. Сравнительная оценка эффективности далагила, сульфасалазина и метотрексата на ранней стадии ревматоидного артрита. Дисс. к.м.н., М., 2003.
7. Чичасова Н.В. Ревматоидный артрит: клинико-лабораторные и клинико-морфологические сопоставления, прогноз. Дисс. д.м.н., М., 2000.
8. Mladenovich V., Domljan Z., Razman 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. Arthr. Rheum., 1995, 38, 1595-1630
9. Smolen J.S., Emery P., Kalden J.R. et al. The Efficacy of Leflunomide Monotherapy in Rheumatoid Arthritis: Towards the Goals of Disease Modifying Antirheumatic Drug Therapy J. Rheumatol., 2004, 71, 13-20.
10. Kalden J.R., Schattenkirchner M., Sorensen H. et al. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year followup study. Arthr. Rheum. 2003, 48, 1513-1520.
11. Cohen S., Weaver A., Schiff M., Strand V. Two-year treatment of active RA with leflunomide compared with placebo or methotrexate. Arthr. Rheum. 1999, 159, 2542-2550
12. Smolen J.S., Kalden J.R., Scott D.L. et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulfasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. Lancet., 1999, 353, 259-266
13. Emery P., Breeveld F.C., Lemmel E.M. et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford), 2000, 39, 655-665.
14. Standt V., Cohen S., Schiff M. et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Arch. Intern. Med., 1999, 159, 2542-2550
15. Scott D.L., Smolen J.S., Kalden J.R. 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, 913-923
16. Cohen S., Cannon G., Schiff M. et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Investigator Group. Arthr. Rheum., 2001, 44, 1984-1992
17. Kalden J.R., Scott D.L., Smolen J.S. et al. Improved functional ability in patients with rheumatoid arthritis - longterm treatment with leflunomide versus sulfasalazine. European Leflunomide Study Group. J. Rheumatol., 2001, 28, 1983-1991
18. Балабанова Р.М., Маколкин В.И., Шостак Н.А., Чичасова Н.В. и др. Динамика показателей воспалительной активности у больных ревматоидным артритом на разных этапах терапии лефлуномидом. Тер. архив, 2004, 5, 28-32
19. Иванова М.М., Каратеев Д.Е., Шакирова М.Р., Смирнов А.В. Оценка результатов длительного лечения больных ревматоидным артритом солями золота, аминохинолиновыми препаратами и нестероидными противовоспалительными препаратами. Тер. архив, 1997, 5, с.27-32
20. Scott D., Schattenkirchner M., Smolen J.S. et al. Efficacy of leflunomide versus placebo, versus SSA in RA. Effect of disease duration. Arthr. Rheum., 1998, 41, S155.

Поступила 15.07.05

Abstract

R.V. Balabanova, D.E. Karateev, R.Y. Kashevarov, E.L. Luchihina
Leflunomide (Arava) in early rheumatoid arthritis

Objective. To assess efficacy and safety of leflunomide in the treatment of early rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. 30 pts with RA aged 18 to 67 years were examined. 17 pts with disease duration less than 6 months (mean $3,6 \pm 2,6$ months) were included in group 1 and 13 pts with disease duration from 6 months to 3 years (mean $1,8 \pm 1,3$ years) - in group 2. DAS 28, ACR criteria, patient's general health, pain, HAQ, Keitel functional test and laboratory indices were used as outcome measures. Leflunomide was administered 20 mg/day during 12 months.

Results. Significant decrease of RA activity indices was achieved during 3 months in both groups. Group 1 pts showed progressive improvement during the whole period of the treatment. Group 2 pts had the most prominent decrease of activity after 6 months of the treatment. Later some of them showed tendency to deterioration of several parameters. In 10 (58,8%) pts of group 1 clinical remission was achieved by the 6th month. The treatment was stopped because of adverse events in 4 pts. Serious adverse events were absent.

Conclusion. Leflunomide (arava) is a highly effective and well tolerated disease modifying drug for the treatment of early RA. Leflunomide was more effective in pts with disease duration less than 6 months.

Key words: early rheumatoid arthritis, arava, leflunomide, disease modifying therapy