

ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Лефлуномид в базисной терапии ревматоидного артрита у больных пожилого возраста

*Н.А. Никитина, З.Ю. Мутовина, И.В. Пожаров, И.В. Розанова, Ю.А. Ускова, А.В. Гордеев
ФГУ ЦКБ с поликлиникой УД Президента РФ
Отделение нефрологии и ревматологии, Москва*

Резюме

Цель. Оценить эффективность и переносимость лефлуномида в базисной терапии ревматоидного артрита (РА) у пациентов пожилого возраста.

Материал и методы. Ретроспективно была сформирована группа из 46 пациентов в возрасте 65 лет и старше (35 жен. и 11 муж.), страдающих РА. Все получали лефлуномид по стандартной схеме или в комбинации с метотрексатом, инфликсимабом и ритуксимабом. Клинико-лабораторная активность заболевания оценивалась по индексу Ричи и DAS 28, СОЭ, выраженности анемии и тромбоцитоза, функциональная недостаточность — по индексу HAQ. Период наблюдения составил в среднем 11 мес. Математическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 7.

Результаты. За период наблюдения отмечено статистически значимое снижение показателей индекса Ричи, DAS 28 и HAQ. Уровни лабораторных маркеров воспаления, креатинина сыворотки и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) существенно не менялись, однако на фоне лечения вдвое снизилась потребность пациентов в НПВП и глюкокортикоидах. Препарат был отменен из-за развития побочных эффектов (артериальная гипертензия, послабление стула, токсический гепатит) у 6 человек.

Заключение. Проведенный анализ демонстрирует эффективность и хорошую переносимость моно- и комбинированной базисной терапии лефлуномидом и позволяет рекомендовать его как препарат выбора для лечения ревматоидного артрита у пациентов пожилого возраста.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, пожилой возраст, лефлуномид, базисная терапия

По мнению экспертов ООН, старение общества — один из главных социально-экономических и демографических феноменов нашего времени. Подсчитано, что к 2050 г. число людей старше 60 лет в Европе увеличится до 40%, причем около 6% из них составят лица старше 80 лет [10].

В свете этих данных особую медико-социальную

значимость приобретает проблема воспалительных заболеваний суставов у пожилых больных. К наиболее распространенным из них следует, в первую очередь, отнести ревматоидный артрит (РА).

Ревматоидным артритом страдает около 0,5–1,5% населения Земли, а в возрастной группе от 55 до 75 лет его распространенность достигает 4,5% [20]. Течение РА у пожилых пациентов имеет ряд особенностей. Процесс чаще начинается остро, с вовлечением крупных суставов и развитием внесуставных проявлений. Характерно развитие полимиалгического синдрома [23,24]. Дебют РА в пожилом возрасте чаще ассоциирован с более выраженной

Адрес: Москва ФГУ ЦКБ с поликлиникой УД Президента РФ.

Тел.: (495) 164-96-38

воспалительной активностью [31], что является предиктором неблагоприятного течения суставного процесса и недостаточной эффективности традиционной базисной терапии [15]. Большое число сопутствующих заболеваний и, в частности, наличие остеоартроза, являются ключевым фактором, определяющим выраженность функциональной недостаточности у пациентов пожилого возраста [14,22]. По данным Т.М.Farragher и соавт., при значении индекса HAQ от 2 до 3 удваивается риск как общей, так и сердечно-сосудистой летальности больных РА [12]. Самостоятельным предиктором более раннего и тяжелого эрозивного поражения суставов является возраст дебюта заболевания. Так, у пациентов старше 70 лет риск выявления эрозий уже в дебюте РА увеличивается более чем в семь раз по сравнению с группой больных моложе 65 лет [9]. Сопутствующая патология почек, часто встречающаяся в пожилом возрасте, также ассоциирована с более высоким уровнем летальности больных РА по сравнению с общей популяцией [28].

В связи с выявлением прямой зависимости между воспалительной активностью РА и скоростью развития его осложнений (в том числе, таких жизнеугрожающих, как «воспалительный» атеросклероз, вторичный амилоидоз, диффузный остеопороз и др.), в настоящее время отдается предпочтение максимально раннему и агрессивному началу базисной противовоспалительной терапии (БПВТ) этого заболевания [3, 5].

Хотя в мире заметно увеличивается общее число пациентов, которым назначается адекватное лечение, эта тенденция не распространяется на больных старше 65 лет, причем с каждой следующей декадой жизни число пожилых больных, получающих БПВТ, уменьшается в 2 – 4 раза и становится сравнимым с группой больных, вообще не посещающих ревматолога [26]. Влияние возраста пациента на выбор лечения, так называемая тактика «start low, go slow», более частое системное назначение глюкокортикоидов (ГК) и сульфасалазина и ограничение доз метотрексата неоднократно обсуждались в литературе. [7,30]. Так, по данным S.Genevay и соавт. [16], пожилым пациентам в полтора раза чаще назначаются ГК, в два раза чаще – сульфасалазин и значительно реже, чем пациентам моложе 65 лет, при сравнимой клинико-лабораторной активности РА – метотрексат. По результатам исследования Z.Tutuncu и соавт. [30], доза метотрексата в популяции больных РА обратно пропорциональна их возрасту: больным старше 60 лет достоверно реже назначаются дозировки от 15мг/нед и выше по сравнению с более молодыми пациентами. Согласно мировым рекомендациям, у лиц пожилого возраста БПВТ метотрексатом следует начинать с дозы 5 мг/нед [5]. Определяющим фактором такого «осторожного» подхода к лечению РА у пациентов старше 65 лет являлась до недавнего времени ограниченность в выборе БПВП. Действительно,

использование метотрексата у пожилых больных требует, как минимум, существенной коррекции дозы, в связи с эволюционным снижением функции печени и почек, гипоальбуминемией, алиментарным дефицитом фолиевой кислоты и витаминов группы В, наличием разнообразной сопутствующей патологии. Одновременный длительный прием ГК примерно на 20% снижает клиренс метотрексата [5]. При скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 45мл/мин время полувыведения метотрексата удваивается [8], что требует уменьшения его дозы не менее чем на 50% [5]. Указанные обстоятельства зачастую отдаляют ревматолога от получения идеального результата лечения.

С появлением на мировом и отечественном рынке нового болезнь модифицирующего препарата лефлуномида стало возможным пересмотреть подходы к БПВТ у пожилых больных. Лефлуномид не уступает по эффективности метотрексату и сульфасалазину (уровень доказательности А), превосходит метотрексат и сульфасалазин по влиянию на качество жизни; есть данные, что частота побочных эффектов у него ниже, чем у других БПВП [3]. У пациентов старше 65 лет все показатели его фармакодинамики приблизительно соответствуют средневозрастной группе. Лефлуномид может назначаться пациентам с хронической почечной недостаточностью, включая находящихся на программном гемодиализе [17]. В литературе имеются сведения об антифибротическом эффекте лефлуномида при его применении для лечения неэрозивного и эрозивного поражения суставов при системном склерозе [2, 27]. Еще одна возможная точка приложения лефлуномида – вторичный амилоидоз. Есть данные, что он может подавлять синтез сывороточного амилоида А [21]. Для лефлуномида отмечено самое раннее среди всех базисных цитостатических препаратов развитие терапевтического эффекта (1-2 мес.) [25]. Он одинаково эффективен как для лечения раннего, так и длительно текущего РА [18]. В связи с отсутствием в мировой литературе работ, посвященных применению лефлуномида у больных старше 65 лет, нам представляется интересным поделиться своим опытом использования этого препарата для лечения РА в данной возрастной группе.

Материал и методы

Целью нашего исследования было оценить эффективность и переносимость БПВП лефлуномида у больных РА пожилого возраста.

Ретроспективно была сформирована группа из 46 пациентов (35 жен. и 11 муж.) в возрасте 65 лет и старше, госпитализированных в отделение нефрологии и ревматологии ЦКБ в период с 2003 по 2007 гг. с достоверным диагнозом РА, установленным на основании критериев Американской Коллегии Ревматологов (ACR) [6].

Клинико-лабораторная активность заболевания оценивалась по показателям индекса Ричи и DAS28,

скорости оседания эритроцитов по Вестергрен (СОЭ, мм/ч), выраженности анемии (Hb, г/л) и тромбоцитоза (ТБ, $\cdot 10^9/\text{л}$). Степень функциональной недостаточности (ФН) оценивалась по индексу HAQ и по классификации, предложенной Ассоциацией ревматологов России (АРР) [4].

Рентгенологическая стадия РА оценивалась по классификации Штейнброекера в модификации АРР [4].

Результаты исследования обрабатывались с использованием пакета статистических программ Statistica 7.0. Перед проведением статистического анализа все признаки проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Большинство признаков не имели нормального распределения, в связи с чем при оценке статистической значимости различий в группах применялись непараметрические методы (критерий Уилкоксона – для зависимых переменных, U-критерий Манна-Уитни – для независимых переменных). Для описания центральной тенденции признака использовались среднее (М) и медиана (Ме), для описания дисперсии признака – среднее квадратическое отклонение (SD), интерквартильный размах (ИР) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Период наблюдения (Ме) составил 11 мес (ИР от 6 до 18 мес, ДИ=10,7-17,6).

Средний возраст (Ме) больных на момент начала лечения составил 72 года (ИР от 69 до 78 лет, ДИ=71,8-75,2), длительность болезни (Ме) – 4 года (ИР от 0,5 до 16 лет, ДИ=5,5-11). Средний возраст дебюта РА (Ме) – 68 лет (ИР от 56 до 74 лет, ДИ=62,1-69,4). Дебют заболевания в пожилом возрасте (Ме – 71 год, ИР от 68 до 77 лет, ДИ=70-74) был установлен у 71,7% больных. Серопозитивный по ревматоидному фактору (РФ) вариант РА был выявлен у 36 (78%) больных. Установлено 3 случая особых клинических форм РА: синдром Фелти – 1 случай, болезнь Стилла взрослых – 2 случая.

Половина всех пациентов ранее получала БПВТ метотрексатом, сульфасалазином, препаратами золота, противомаларийными препаратами, которая оказалась недостаточно эффективной или была отменена в связи с развитием побочных эффектов. Почти половина (45,7%) пациентов ранее получала системные ГК, и у 89,1% сохранялась постоянная потребность в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

К особенностям дебюта РА у наших пациентов можно отнести острое начало с вовлечением в воспалительный процесс крупных суставов, быстрым развитием полиартрита, полимиалгического синдрома, внесуставных проявлений.

На момент назначения лефлуномида у 45 из 46 пациентов имелась признаки умеренной и высокой активности заболевания. Среднее значение индекса Ричи (М) составило 31,8 (SD=20,2 ДИ=25,8-37,8). Активность суставного процесса по DAS28 была

высокой ($\text{DAS28} \geq 5,1$) у 73,9% больных, умеренной ($3,2 \leq \text{DAS28} < 5,1$) – у 23,9% и лишь у 1 пациентки (2,2%) – низкой ($\text{DAS28} = 2,66$). Среднее значение СОЭ (Ме) на момент начала лечения составило 75 мм/ч (ИР от 25 до 110 мм/ч, ДИ=59-87), Hb (М) – 122 г/л (SD=20,5, ДИ=116-128) и ТБ (Ме) – $290 \cdot 10^9/\text{л}$ (ИР от 225 до $338 \cdot 10^9/\text{л}$, ДИ=261-316). В связи с тем, что в течение периода наблюдения менялись методики определения С-реактивного белка и ревматоидного фактора, обобщить полученные результаты не представлялось возможным.

В исследование было включено 29 (63%) больных с развернутой и поздней стадиями РА и 17 (37%) пациентов – с очень ранней и ранней стадиями по классификации АРР [4]. В группах не наблюдалось статистически значимых различий значений индексов HAQ, DAS28 и индекса Ричи, что свидетельствует о сопоставимой высокой клинико-лабораторной активности РА у пожилых больных как в дебюте, так и в развернутой стадии заболевания. Эрозивное поражение суставов по данным магнитно-резонансного и рентгенологического исследований выявлялось у 88,2% «дебютантов».

Среднее значение индекса HAQ (Ме) на момент начала лечения составило 1,42 (ИР от 0,95 до 2,375, ДИ=1,35-1,825). У 32,6% пациентов индекс HAQ был высоким (2-3), у 39,1% – средним (1-2), у 21,7% – низким (0,5-1). У трех больных (6,5%) степень ФН при оценке по HAQ была сравнима с популяционной (0-0,5).

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Таблица 1
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РА У БОЛЬНЫХ
ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Показатель	n	%
Дебют с крупных суставов	25	54,3
Клиническая стадия *		
- очень ранняя (длительность болезни < 6 мес)	13	28,3
- ранняя (длительность болезни 6 мес-1 год)	7	15,2
- развернутая (длительность болезни > 1 года + типичная симптоматика РА)	1	2,2
- поздняя (длительность болезни ≥ 2 лет + выраженная деструкция суставов, наличие осложнений)	25	54,3
Осложнения		
- вторичный системный амилоидоз	5	10,9
- системный остеопороз	32	69,6
- остеонекроз	5	10,9
- туннельные синдромы	1	2,2

*-классификация АРР [4].

У всех больных на момент назначения лефлуномида имелось в среднем (М) 6,3 (SD=1,95, ДИ=5,7-6,8) сопутствующих заболеваний: артериальная гипертензия (89,1%), ишемическая болезнь сердца (78,3%), системный остеопороз (79,6%), нарушения толерантности к глюкозе (21,7%) и др. У 21,7% больных отмечено снижение скорости клубочковой

фильтрации (СКФ) менее 45 мл/мин. Одна пациентка находилась на программном гемодиализе.

В дебюте РА лефлуномид (Арава, Санофи-Авентис) был назначен 17 больным (37%). У 33 пациентов (71,7%) лечение проводилось по стандартной схеме: 100 мг в течение 3-х дней, затем 20 мг ежедневно. У одной пациентки, в связи с недостаточной эффективностью, потребовалось увеличение дозы препарата и прием его по альтернирующей схеме – 20/40мг через день. У пяти пациентов доза препарата была снижена до 10мг/сут в связи с развитием побочных эффектов (3 чел.) или необходимостью его комбинации с метотрексатом (2 чел.). У 4 пациентов лефлуномид (20мг/сут) назначался без предварительной насыщающей дозы в комбинации с другими БПВП: с метотрексатом – 1 чел., с инфликсимабом – 2 чел., с инфликсимабом с последующим переходом на ритуксимаб – 1 чел. Двум пациентам была назначена комбинированная терапия лефлуномидом (10мг/сут без предварительной насыщающей дозы) с метотрексатом (10мг/нед). Одна пациентка, находившаяся на программном гемодиализе, начала прием лефлуномида с насыщающей дозы 100мг в течение 2-х дней, с последующим переходом на поддерживающую дозу 10мг и увеличением дозы до 20мг через 6 месяцев от начала лечения. У 56,5% пациентов базисная терапия сочеталась с приемом системных ГК в различных модификациях: пульс-терапия, «bridge»-терапия. Средняя суточная доза (Ме) ГК в преднизолоновом эквиваленте на момент начала лечения лефлуномидом составляла 10мг (ИР от 7,5 до 15мг, ДИ=8,56-14,33). Подавляющее большинство больных (89%) продолжало прием различных НПВП.

Результаты

Эффективность и переносимость терапии лефлуномидом оценивалась при повторной госпитализации в среднем (Ме) через 11 мес (ИР от 6 до 18 мес, ДИ=10,7-17,6).

Повторно госпитализировано 37 пациентов. На фоне терапии лефлуномидом была достигнута значительная положительная динамика индексов активности суставного процесса и функциональной недостаточности (табл.2).

всего периода наблюдения не регистрировалось существенного изменения показателя СОЭ, именно индекс Ричи, т.е. суставной статус, оказался в настоящем исследовании основным фактором, влияющим на динамику индекса DAS28.

Среднее значение индекса DAS28 снизилось на фоне терапии лефлуномидом в полтора раза ($p<0,0001$). Процент больных с ремиссией и низкой воспалительной активностью РА по DAS28 на фоне лечения составил 31,6%. Статистически значимым ($p<0,05$) было снижение индекса DAS28 в группах с исходной высокой и умеренной воспалительной активностью. Причем относительно высокий процент больных с умеренной активностью суставного процесса на фоне лечения составили пациенты с исходно высокими значениями индекса DAS28, для которых даже такая динамика показателей активности ревматоидного воспаления представляется удовлетворительным эффектом терапии. Группу высокой воспалительной активности при оценке результатов сформировали пациенты, не ответившие на лечение и имевшие крайне высокие исходные значения DAS28 (Ме) – 8,9 (ИР от 6,98 до 9,5, ДИ=6,8-9,8), а также высокие показатели СОЭ (Ме) – 135 мм/ч (ИР от 90 до 160 мм/ч, ДИ=95-163).

Аналогичные изменения наблюдались и в динамике индекса HAQ. Среднее значение индекса HAQ (Ме) снизилось на фоне лечения лефлуномидом в 2 раза ($p=0,0001$) и составило 0,715 (ИР от 0,37 до 1,5, ДИ=0,7-1,237). Статистически значимое ($p<0,05$) уменьшение процента больных с 1-й и 2-й степенью ФН по HAQ произошло, в первую очередь, за счет увеличения с 6,5% до 42,1% числа пациентов в группе, соответствующей общепопуляционному значению ($HAQ<0,5$). В группе с высокой степенью ФН остались пациенты (11%) с 4-й клинической стадией РА, средней продолжительностью заболевания (Ме) 6 лет (ИР от 6 до 21 года, ДИ=4-23) и такими осложнениями РА, как вторичный остеоартроз и системный остеопороз.

В среднем в наблюдаемой группе показатель DAS28 (М) снизился на 2,35 (SD=1,88, ДИ=1,73-2,97). У 30 пациентов (81%) это снижение составило более 1,2, однако по критериям EULAR эффект лечения у них можно оценить лишь как удовлет-

Таблица 2

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНДЕКСОВ РИЧИ, DAS 28 И HAQ У БОЛЬНЫХ РА ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕФЛУНОМИДОМ

	n=46 (до лечения)			n=37 (на фоне лечения лефлуномидом)		
	M±SD	Me (ИР)	ДИ	M±SD	Me (ИР)	ДИ
и.Ричи	31,8±20,2	28,5(19-49)	25,8-37,8	9,2±8,9*	8(2-13)*	6,27-12,14
DAS28	6,25±1,9	6,05(4,85-7,71)	5,7-6,8	4±1,6*	3,8(3,1-4,7)*	3,5-4,5
HAQ	1,6±0,8	1,42(0,95-2,375)	1,35-1,82	0,97±0,8*	0,715(0,37-1,5)*	0,7-1,237

М-среднее, SD-среднее квадратическое отклонение, Ме-медиана, ИР-интерквартильный размах, ДИ-95% доверительный интервал. *-статистическая значимость результатов оценивалась по критерию Уилкоксона, $p\leq 0,0001$.

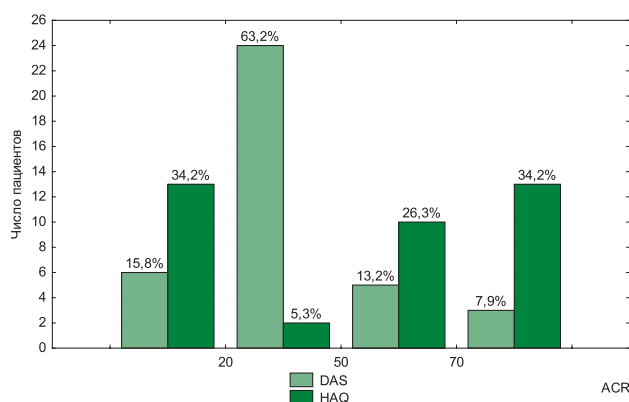
На фоне проводимого лечения отмечено трехкратное снижение значения индекса Ричи (M±SD) от 31,8±20,2 до 9,2±8,9. С учетом того, что в течение

ворительный в связи с высокими исходными показателями DAS28 ($\geq 3,2$). Еще у трех человек (8,1%) отмечалось снижение индекса DAS28 в пределах от

0,6 до 1,2; у 1 пациента (2,7%) — менее 0,6; а у троих (8,1%) наблюдалось дальнейшее прогрессирование суставного процесса. Таким образом, по критериям EULAR удовлетворительный эффект лечения был достигнут у 86,5% пациентов, из которых у 21,6% значение индекса DAS28 на фоне лечения стало меньше 2,6, что соответствует ремиссии. У 13,5% эффект лечения по критериям EULAR оценивался как недостаточный.

По критериям ACR у большинства пациентов (64,9%) было достигнуто 20% улучшение, у 13,5% — 50% и у 8,1% — 70% улучшение. Минимально клинически значимым изменением HAQ, соответствующим улучшению по критериям ACR на 20%, принято считать снижение показателя HAQ на 0,22, на 50% — 0,36 и на 70% — 0,8 [1]. В нашем наблюдении значение индекса HAQ снизилось по сравнению с исходной величиной на 0,22 у двух пациентов (5,4%), на 0,36 — у 10 (27%) и на 0,8 — у 13 пациентов (35%). Снижение индекса HAQ менее чем на 0,22 наблюдалось у 12 пациентов (32,4%).

Диаграмма 1
УЛУЧШЕНИЕ ПО КРИТЕРИЯМ ACR
ДИНАМИКА СУСТАВНОГО СТАТУСА И
ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
У БОЛЬНЫХ РА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕФЛУНОМИДОМ



Статистически значимых изменений со стороны лабораторных маркеров воспаления не отмечено, однако на фоне лечения удалось достичь двукратного ($p < 0,001$) снижения суточной дозы ГК, а также уменьшить в два раза ($p < 0,001$) число больных, имеющих постоянную потребность в НПВП.

За весь период наблюдения рентгенологического прогрессирования РА, при оценке стадий по Штейнброкеру в модификации APP [4], зарегистрировано не было, в том числе у пациентов, не ответивших на лечение.

Нежелательные реакции регистрировались у 12 человек (32,4%). Причиной отмены (табл.3) препарата они стали у 6 (16,2%) больных. Послабление стула и ухудшение течения артериальной гипертензии зарегистрированы у всех 12 человек. Однако учащение стула до 2-3-х раз в сутки большинством пациентов не расценивалось как нежелательная реакция. Диарейный синдром стал причиной отмены препарата лишь в двух случаях. Неконтролируемая

артериальная гипертензия, послужившая причиной отмены препарата, регистрировалась только у одного пациента, у остальных она поддавалась антигипертензивной терапии. Токсический гепатит, подтвержденный данными биопсийного исследования, развился у 1 пациентки — препарат был отменен. У пациентки с синдромом Фелти до начала лечения лефлуномидом, на фоне приема сульфасалазина (2,5г/сут), наблюдалась умеренная тромбоцитопения ($120-150 \cdot 10^9/\text{л}$) и нейтропения ($1,16 \cdot 10^9/\text{л}$), которая прогрессировала при назначении лефлуномида в суточной дозе 20мг ($0,58 \cdot 10^9/\text{л}$). При снижении дозы лефлуномида до 10мг/сут число нейтрофилов стабилизировалось в пределах $0,6 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения сохранялась ($50 \cdot 10^9/\text{л}$). Пациентка продолжала прием лефлуномида, повторно не госпитализировалась. За весь период наблюдения ни в одном случае не регистрировалось статистически значимых изменений уровня креатинина сыворотки и СКФ.

Таблица 3
ЧАСТОТА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ И ПОБОЧНЫХ
ЭФФЕКТОВ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ЛЕФЛУНОМИДОМ
У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Нежелательные реакции	п	%
Всего (отмена)	12 (6)	32,4 (16,2)
Диарейный синдром	12 (3)	32,4 (8,1)
Артериальная гипертензия	12 (1)	32,4 (2,7)
Токсический гепатит	1 (1)	2,7 (2,7)
Повышение уровня ГГТ — более 3N	1 (1)	2,7 (2,7)
Нейтропения, тромбоцитопения	1	2,7
Разрыв ахиллова сухожилия	1	2,7
Тромбоз глубоких вен верхней конечности	1	2,7
Отмена из-за неэффективности	2	5,4
Отмена по немедицинским причинам	1	2,7

Обострение и/или прогрессирование сопутствующих хронических заболеваний в период наблюдения отмечено у 5 пациентов (табл.4). Ни одно из них не привело к прекращению лечения.

Таблица 4
ОБОСТРЕНИЕ И/ИЛИ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ
СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ФОНЕ
ТЕРАПИИ ЛЕФЛУНОМИДОМ У БОЛЬНЫХ
ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Нозология	п	%
Всего	5	13,5
Мочекаменная болезнь	1	2,7
Хроническая инфекция мочевых путей	1	2,7
Фиброзирующий альвеолит	1	2,7
Бронхиальная астма	1	2,7
Рак мочевого пузыря	1	2,7

Из-за недостаточной эффективности препарат был отменен у 2 пациентов. Самостоятельно лечение прекратил 1 пациент, мотивируя это финансовыми причинами и ощущением, что «выздоровел». Еще у четверых отмечались перерывы в приеме лефлуно-

мида по немедицинским причинам на период до 4-х недель, после которого регистрировалось кратковременное обострение полиартрита, потребовавшее для купирования прием НПВП. За период наблюдения умерли 3 человека (8,1%). Причиной смерти у двух больных был инфаркт миокарда. Причина смерти одной пациентки осталась неизвестной.

Обсуждение

В первую очередь, еще раз хотелось бы отметить, что контингент больных, включенных в настоящее исследование, прогностически был крайне неблагоприятным. Пожилой возраст пациентов, обремененных большим числом сопутствующих заболеваний, исходно высокая клинико-лабораторная активность суставного процесса и выраженная функциональная недостаточность значительно снижали вероятность достижения хорошего ответа на лечение и тем более — развития ремиссии.

Несмотря на преимущественно «удовлетворительный» эффект лечения по критериям EULAR, продемонстрированную в нашем наблюдении эффективность лефлуномида можно, с учетом исходных данных, оценить как несомненно хорошую. Улучшение по критериям ACR как минимум на 20% было достигнуто у 84,3% пациентов, получавших лефлуномид в качестве монотерапии, а также в комбинации с метотрексатом или биологическими препаратами. Аналогичный эффект на фоне монотерапии метотрексатом, по данным литературы, достигается лишь у 45-65% больных [5].

Общее улучшение, оцениваемое по критериям ACR для показателя DAS28, у наших пациентов было более выраженным, чем для индекса HAQ (84,3% и 65,8% соответственно), что можно объяснить возрастными особенностями наших больных. У пациентов старше 75 лет динамика индекса HAQ не коррелирует с изменениями показателя DAS28 [13], что обусловлено наличием сопутствующих заболеваний и другими причинами, ограничивающими их повседневную двигательную активность.

Аналогичные выводы сделаны L. Genevay и соавт. [15] по результатам популяционного исследования, в которое были включены пациенты разных возрастных групп. Высокий начальный уровень воспалительной активности у пациентов старше 70 лет, несмотря на сравнимое с группой пациентов моложе 60 лет снижение значений индекса DAS 28, также не позволил части пожилых больных в этом исследовании войти в группу «хороших ответчиков».

Тем не менее безусловно хороший эффект лечения ($DAS28 < 3,2$) был достигнут у 30,6% пациентов, причем у 21,1% зарегистрирована ремиссия, общее улучшение по критериям ACR отмечено у

84,3% пациентов. Значительное увеличение функциональных способностей также имело место более чем у половины пожилых больных (65,8%), при этом у 42% уровень ФН на фоне проводимого лечения достиг популяционного. Несмотря на то, что большинство (63,2%) пациентов имели лишь 20% улучшение по критериям ACR по индексу DAS28, у 34,2% наблюдалось 70% улучшение по критериям ACR по индексу HAQ. Этот факт наглядно демонстрирует важную роль, которую играет даже минимальное улучшение со стороны суставного статуса в увеличении функциональных возможностей пожилых больных. По данным литературы, на фоне лечения лефлуномидом отмечается статистически значимое более выраженное улучшение функциональных способностей при оценке по индексу HAQ, чем на фоне терапии метотрексатом [11,29].

В нашем исследовании не наблюдалось статистически значимого снижения лабораторных маркеров воспаления на фоне терапии лефлуномидом, что согласуется с данными мировой литературы [13]. Как известно, старение само по себе ассоциировано с 2-4-кратным повышением в сыворотке крови уровней провоспалительных цитокинов и белков острой фазы [16, 19]. Этот факт, возможно, объясняется рядом таких связанных с возрастом причин, как избыточный вес, усиление оксидантного стресса, снижение продукции женских половых гормонов, снижение «стрессовой» чувствительности провоспалительных цитокинов к ГК, хронические заболевания внутренних органов (ХОБЛ, атеросклероз), вторичный амилоидоз, сопутствующая онкопатология и других.

Тем не менее косвенно оценить выраженность ревматоидного воспаления можно по потребности наших больных в поддерживающей дозе ГК и НПВП, которая на фоне лечения уменьшилась вдвое. Подобный стероид- и НПВП-сберегающий эффект лефлуномида уже сам по себе является большим преимуществом этого препарата, позволяя значительно снизить риск развития и прогрессирования таких тяжелых осложнений РА и его традиционной терапии, как НПВП-ассоциированные гастро- и нефропатии, медикаментозный синдром Кушинга и, в первую очередь, стероидный остеопороз, проблема которого особенно остро стоит перед пожилыми больными.

В настоящем исследовании лефлуномид продемонстрировал удовлетворительную переносимость и высокую эффективность как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированного лечения. В группе больных старше 65 лет он может стать препаратом выбора и реализовать «право» пожилых пациентов на раннюю и агрессивную терапию РА, а значит — на увеличение продолжительности жизни и, что не менее важно, улучшение ее качества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амирджанова В.Н. Ревматоидный артрит с позиций оценки качества жизни больных. *Тер. архив*, 2007, 79 (5), 15–20.
2. Гордеев А.В., Мutowина З.Ю., Насанкаева Е.К. Эффективное лечение системного склероза лфлуноmidом. *Тер. архив*, 2005, 77(5), 57–58.
3. Диагностика и лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. Ревматология. Гл.ред. чл.-корр. РАМН Насонов Е.Л. М., ГЭОТАР-Медиа, 2006, 35.
4. Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А. О классификации ревматоидного артрита. *Научно-практич. ревматол.*, 2008, 1, 5–16.
5. Насонов Е.Л. Метотрексат: перспективы применения в ревматологии. М., Филюматис, 2005, 24, 25, 57, 117.
6. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1988, 31, 315–324.
7. Bérard A., Solomon D.H., Avorn J. Patterns of drug use in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2000, 27(7), 1648–1655.
8. Bressolle F., Bologna C., Kinowski J.M. et al. Effects of moderate renal insufficiency on pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Ann. Rheum. Dis.*, 1998, 57, 110–113.
9. Bukhari M., Lunt M., Barton A. et al. Increasing age at symptom onset is associated with worse radiological damage at presentation in patients with early inflammatory polyarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, 66(3), 389–393.
10. Callahan D., Meulen R.H., Topincova E.A. World Growing Old. The Coming Health Care Challenges. Washington, DC: Georgetown University Press, 1995, 1–6, 39, 53, 62–65, 74–78, 97–106.
11. Cohen S., Cannon G.W., Schiff M. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. *Arthr. Rheum.*, 2001, 44, 9, 1984–1992.
12. Farragher T.M., Lunt M., Bunn D.K. et al. Early functional disability predicts both all-cause and cardiovascular mortality in people with inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, 66(4), 486–492.
13. Filippini M., Bazzani C., Zingarelli S. et al. Anti-TNFalpha agents in elderly patients with rheumatoid arthritis: a study of a group of 105 over sixty five years old patients. *Reumatismo*, 2008, 60(1), 41–49.
14. Genevay S., Finckh A., Ciurea A. et al. Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor α therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthr. Rheum.*, 2007, 15, 57(4), 679–685.
15. Gossec L., Dougados M., Goupille P. et al. Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63(6), 675–680.
16. Grimble R.F. Inflammatory response in the elderly. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2003, 6(1), 21–29.
17. Iwamoto M., Homma S., Asano Y. et al. Administration of leflunomide to a patient with rheumatoid arthritis on haemodialysis. *Scand. J. Rheumatol.*, 2005, 34(5), 410–411.
18. 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.*, suppl., 2004, 71, 13–20.
19. Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp. Gerontol.*, 2004, 39(5), 687–699.
20. McDuffie F.C. Morbidity impact of rheumatoid arthritis on society. *Am. J. Med.*, 1985, 21, 78(1A), 1–5.
21. Migita K., Miyashita T., Maeda Y. et al. An active metabolite of leflunomide, A771726, inhibits the production of serum amyloid A protein in human hepatocytes. *Rheumatology*, 2005, 44, 443–448.
22. Mikuls T.R., Saag K.G. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2001, 27(2), 283–303.
23. Olivieri I., Palazzi C., Peruz G., Padula A. Management issues with elderly-onset rheumatoid arthritis: an update. *Drugs Aging*, 2005, 22(10), 809–822.
24. Peltomaa R., Leirisalo-Repo M., Helve T., Paimela L. Effect of age on 3 year outcome in early rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2000, 27(3), 638–643.
25. Prakash A., Jarvis B. Leflunomide: a review of its use in active rheumatoid arthritis. *Drugs*, 1999, 58(6), 1137–1164.
26. Schmajuk G., Schneeweiss S., Katz J.N. et al. Treatment of older adult patients diagnosed with rheumatoid arthritis: improved but not optimal. *Arthr. Rheum.*, 2007, 57(6), 928–934.
27. Sebastiani M., Giuggioli D., Vesprini E. et al. Successful treatment with leflunomide of arthritis in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45(9), 1175–1176.
28. Sihvonen S., Korpela M., Mustonen J. et al. Renal disease as a predictor of increased mortality among patients with rheumatoid arthritis. *Nephron Clin. Pract.*, 2004, 96(4), 107–114.
29. Strand V., Cohen S., Schiff M. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch. Intern. Med.*, 1999, 159, 22, 2542–2550.
30. Tutuncu Z., Reed G., Kremer J., Kavanaugh A. et al. Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65 (9), 1226–1229.
31. Van Schaardenburg D. Rheumatoid arthritis in the elderly. Prevalence and optimal management. *Drugs Aging*, 1995, 7(1), 30–37.

Abstract

N.A. Nikitina, S.Y. Mutovina, I.V. Pozarov, I.V. Rosanova, Y.A. Uskova, A.V. Gordeev
Leflunomide in disease modifying treatment of rheumatoid arthritis in elderly patients

Objective. To assess efficacy and tolerability of leflunomide in elderly pts with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. 46 pts with RA aged 65 years and older (35 female and 11 male) were included in a retrospective study. All pts received leflunomide according to standard scheme or in combination with methotrexate, infliximab, rituximab. Ritchie index, DAS 28, ESR, anemia intensity, platelet count and functional disability (HAQ) were used as activity measures. Mean follow up period was 11 months. Statistica 7 program was used for data processing.

Results. Ritchie index, DAS 28 and HAQ significantly decreased during follow up. Level of laboratory markers of inflammation, serum creatinine and glomerular filtration rate did not significantly changed. NSAIDs and glucocorticoid requirement decreased by 50%. The drug was withdrawn due to adverse events (hypertension, diarrhea, toxic hepatitis) in 6 pts.

Conclusion. These results show high efficacy and good tolerability of mono- and combined disease modifying therapy with leflunomide and allow to recommend it as drug of choice for treatment of rheumatoid arthritis in elderly pts

Key words: *rheumatoid arthritis, elderly age, leflunomide, disease modifying anti-rheumatic drugs*