

Монотерапия лефлуномидом у больных ранним ревматоидным артритом (результаты российского национального исследования Арава моно)

Р.М. Балабанова, Ю.А. Олюнин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Римма Михайловна Балабанова
balabanova@iramn.ru

Contact: Rimma Mikhailovna Balabanova
balabanova@iramn.ru

Поступила 14.05.2012

Лечение раннего ревматоидного артрита (РА) обычно начинают с одного из синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Выбор таких средств очень ограничен, и лефлуномид (ЛЕФ) является одним из наиболее перспективных. В настоящем исследовании оценивались результаты применения стандартной схемы назначения ЛЕФ у больных с ранней стадией РА в условиях повседневной клинической практики российских медицинских учреждений. **Материал и методы.** В исследование включались больные, наблюдавшиеся в 20 медицинских центрах Российской Федерации с мая 2008 г. по январь 2010 г. Включались больные РА, соответствующие классификационным критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. с давностью заболевания менее 2 лет, которые ранее не получали ЛЕФ. Все пациенты были старше 18 лет и подписали информированное согласие. Врачом рекомендовалось назначать его по 100 мг/сут в течение первых 3 дней, затем по 20 мг/сут постоянно. При возникновении нежелательных явлений (НЯ) допускалось уменьшение дозы до 10 мг/сут. Больные обследовались до назначения ЛЕФ, а также после 12, 24, 36 и 48 нед лечения. Эффективность лечения оценивали по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) по DAS 28, критериям ACR, динамике функционального статуса по HAQ и качества жизни по EQ-5D. **Результаты.** В исследование включено 484 больных РА. Диагноз соответствовал критериям ACR 1987 г. В этой группе было 80 мужчин и 404 женщины. Средний возраст больных составил $48,1 \pm 13,4$ года, средняя продолжительность болезни на момент начала исследования $14,1 \pm 12,8$ мес. На фоне лечения каждые 12 нед регистрировалось достоверное уменьшение числа больных с высокой воспалительной активностью по DAS 28. К концу наблюдения оно уменьшилось с 355 (73,3%) до 41 (8,5%). При этом каждые 12 нед существенно возрастало число больных с низкой активностью и ремиссией ($p < 0,01$). На последнем визите ремиссия была зафиксирована у 57 (11,8%), а низкая активность — у 59 (12,2%) больных. Через 12 нед после начала лечения достоверное улучшение по критериям EULAR было достигнуто у 210 (43,4%) больных. В ходе последующего наблюдения число больных с достоверным улучшением статистически значимо увеличивалось каждые 12 нед и к концу наблюдения составило 373 (77%). При оценке эффективности по критериям ACR 20% ответ после первых 12 нед отмечался у 154 (31,8%) больных. Число больных с 20% улучшением по ACR достоверно возрастало в течение первых 36 нед наблюдения и после 48 нед составило 323 (66,7%). Число больных с 50% и 70% ответом по ACR существенно увеличивалось в течение всего периода наблюдения ($p < 0,01$). После 48 нед лечения у 141 (29%) больного отмечался 50% и у 38 (8%) — 70% ответ по ACR. Проводимая терапия обеспечивала достоверное повышение качества жизни, которое оценивалось по опроснику EQ-5D, и значительное улучшение функционального статуса по HAQ. В ходе исследования НЯ отмечались у 51 (10,5%) больного. За время наблюдения ЛЕФ был отменен у 58 больных, в том числе у 23 (4,8%) — из-за недостаточной эффективности, у 9 (1,9%) — из-за нежелательных явлений и у 26 (5,4%) — по другим причинам. Больных, получавших ЛЕФ по стандартной схеме с применением насыщающей дозы в первые 3 дня, и у пациентов, не принимавших насыщающую дозу, эффективность лечения, частота и причины прекращения терапии были сопоставимы. **Заключение.** Стандартная схема назначения ЛЕФ с использованием высоких доз в первые 3 дня лечения у пациентов с ранней стадией РА позволяет эффективно подавлять воспалительную активность и не вызывает существенно-го увеличения частоты НЯ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, лефлуномид, качество жизни, нежелательные явления

LEFLUNOMIDE MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS OF THE RUSSIAN NATIONAL ARAVA MONO STUDY R.M. Balabanova, Yu.A. Olyunin

The treatment of early rheumatoid arthritis (RA) is usually started using one of the synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. The choice of these drugs is very limited and leflunomide (LEF) is one of the most promising agents. The present study assessed the results of using the standard LEF regimen for patients with early RA in the everyday clinical practice of Russian health care facilities. **Subjects and methods.** The study enrolled the patients followed up in 20 medical centers of the Russian Federation in May 2008 to January 2010. The RA patients who met the 1987 American College of Rheumatology (ACR) classification criteria, had a less than 2-year history of the disease, and had not received LEF before were included. All the patients were above 18 years of age and they signed an informed consent form. The physicians were recommended to give the drug in a dose of 100 mg/day for the first 3 days, then 20 mg/day continuously. If adverse reactions occurred, the dose might be reduced to 10 mg/day. The patients were examined before and 12, 24, 36, and 48 weeks after LEF therapy. The efficiency of the treatment was evaluated by the European League Against Rheumatism (EULAR) classification criteria using DAS 28 scores, by the ACR criteria, and functional changes using HAQ scores and quality of life using the EQ-5D questionnaire. **Results.** The study included 484 patients with RA. Its diagnosis corresponded to the 1987 ACR criteria. There were 80 men and 404 women in this group. The patients' mean age was 48.1 ± 13.4 years; the mean duration of the disease at its onset was 14.1 ± 12.8 months. A significant decrease in the number of patients with high DAS 28 scores was recorded every 12 weeks during the treatment. It reduced from 355 (73.3%) to 41 (8.5%) by the end of the observation. At the same time, there was a significant increase in the number of patients with low activity and remission every 12 weeks ($p < 0.01$). During the last visit, a remission was recorded in 57 (11.8%) patients and low disease activity in 59 (12.2%) patients. Twelve weeks after initiation of treatment, 210 (43.4%) patients achieved a significant improvement according to the EULAR criteria. During a subsequent follow-up, the number of patients with a considerable improvement increased statistically significantly every 12 weeks and there were 373 (77%) patients by the end of the follow-up. Efficiency evaluation showed a 20% response according to the ACR criteria in 154 (31.8%) patients after the first 12 weeks. There was a significant rise in the number of patients with a 20% ACR improvement within the first 36 weeks of the follow-up and there were 323 (66.7%) patients following 48 weeks. The number of patients with 50% and 70% ACR responses considerably increased throughout the observation ($p < 0.01$). After 48-week treatment, 141 (29%) and 38 (8%) patients showed 50% and 70% ACR responses, respectively. The therapy significantly improved quality of life, as estimated by EQ-5D questionnaire, and resulted in a considerable functional improvement according to HAQ scores. ARs were seen in 51 (10.5%) patients during the study. At the follow-up, LEF was discontinued in 58 patients, including 23 (4.8%) because of its inefficiency, in 9 (1.9%) due to ARs, and in 26 (5.4%) for other reasons. The efficiency of the therapy and the rate and causes of its withdrawal were comparable in the patients receiving LEF in accordance with the standard regimen using its saturating dose in the first 3 days and in those who did not take the saturating dose. **Conclusion.** The standard treatment regimen of LEF using its high doses in the first 3 treatment days in patients with early RA enables the inflammatory activity to be effectively inhibited and does not cause any substantial increase in the frequency of ARs. **Key words:** rheumatoid arthritis, leflunomide, quality of life, adverse reactions

Проблема раннего ревматоидного артрита (РА) на сегодняшний день является одной из наиболее актуальных для ревматологии. Раннее назначение адекватной медикаментозной терапии позволяет эффективно контролировать активность хронического воспалительного процесса и может существенно замедлять формирование необратимых изменений опорно-двигательного аппарата. Своевременное лечение может предотвращать развитие необратимых изменений опорно-двигательного аппарата и системных нарушений, индуцированных воспалением. В настоящее время практически во всех рекомендациях, посвященных ведению больных РА, ранней стадии болезни уделяется особое внимание.

С учетом значимости этой проблемы в последнее время были серьезно реформированы основные принципы диагностики РА, назначения медикаментозной терапии и мониторинга больных. Так, в рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) по ведению пациентов с ранним артритом, которые были опубликованы в 2007 г., авторы обращают внимание на необходимость максимально раннего применения базисной терапии [1]. Они отмечают, что для ее назначения требуется не столько формальное подтверждение диагноза, сколько выявление реальной угрозы развития стойкого эрозивного артрита, а такая угроза возрастает по мере увеличения числа болезненных и припухших суставов, повышения острофазовых показателей воспалительной активности, появления характерных иммунологических признаков заболевания и эрозий на рентгенограммах.

Позднее эти признаки легли в основу классификационных критериев РА, разработанных совместно экспертами Американской коллегии ревматологов (ACR) и EULAR и опубликованных в 2010 г. [2]. Новые критерии РА ориентированы в первую очередь на раннюю диагностику заболевания. В отличие от применявшихся ранее критериев ACR 1987 г., они не содержат обязательных требований по продолжительности симптоматики и позволяют установить диагноз и назначить базисный противовоспалительный препарат (БПВП) уже в первые дни болезни. Однако следует подчеркнуть, что ни одна стандартизованная система диагностики РА не может учесть всего многообразия клинических вариантов болезни. Поэтому для рутинной клинической практики рекомендации EULAR 2007 г. остаются в силе, и наличие угрозы развития стойкого эрозивного артрита следует считать достаточным основанием для назначения базисной терапии.

При этом важно не просто назначить больному БПВП, а в кратчайшие сроки подавить активность РА, что может быть обеспечено при соблюдении принципов тщательного контроля и лечения до достижения цели. Они были сформулированы в научных публикациях последних лет и применяются в международных рекомендациях по лечению РА. Эти положения завоевали самое широкое признание врачей-ревматологов и предусматривают проведение регулярных осмотров больного с количественной оценкой воспалительной активности заболевания. Российская классификация РА предлагает использовать с этой целью индекс DAS 28 [3]. Количественное определение активности позволяет разрабатывать стандартные рекомендации по лечению больных и ориентировать врачей на достижение конкретного целевого

уровня активности. Существующие противоречивые средства способны эффективно подавлять воспалительный процесс, сдерживая прогрессирование деструкции суставов, и задача врача заключается в том, чтобы наиболее полно реализовать возможности этих медикаментов. Согласно современным представлениям, лечение должно обеспечивать ремиссию или низкую активность заболевания [4].

В настоящее время все эксперты единодушно рекомендуют начинать лечение РА с одного из синтетических БПВП. Выбор таких препаратов сравнительно невелик, и наиболее перспективными из них представляются метотрексат (МТ) и лефлуномид (ЛЕФ). Как в европейских, так и в американских рекомендациях по лечению РА отмечается, что они сопоставимы между собой по эффективности [5, 6]. При этом европейские специалисты традиционно рекомендуют начинать лечение с МТ, а эксперты ACR при отсутствии неблагоприятных прогностических факторов предлагают использовать на выбор гидроксихлорохин, ЛЕФ, МТ, миноциклин или сульфасалазин при любой активности болезни [7]. В настоящем исследовании оценивались результаты применения стандартной схемы назначения ЛЕФ у больных с ранней стадией РА в условиях повседневной клинической практики российских медицинских учреждений.

Материал и методы

В исследование включались больные, наблюдавшиеся в 20 медицинских центрах Российской Федерации с мая 2008 г. по январь 2010 г. Включались больные РА, соответствующие классификационным критериям ACR 1987 г. с давностью заболевания менее 2 лет, которые ранее не получали ЛЕФ. Все пациенты были старше 18 лет и подписали информированное согласие. На момент включения больные не получали БПВП. Назначавшиеся ранее БПВП отменялись в случае их неэффективности не менее чем за 30 дней до включения. Не включались больные, уже включенные в другие научные проекты, и пациенты, которым ЛЕФ назначался в комбинации с другими БПВП. Больные получали ЛЕФ в качестве единственного БПВП. Врачам рекомендовалось назначать его по 100 мг/сут в течение первых 3 дней, затем по 20 мг/сут постоянно. При возникновении нежелательных явлений (НЯ) допускалось уменьшение дозы до 10 мг/сут.

Больных обследовали до назначения ЛЕФ, а также после 12, 24, 36 и 48 нед лечения. На каждом визите регистрировались нежелательные явления, а также число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), общая оценка состояния здоровья больным (ОСЗБ), общая оценка активности болезни врачом по ВАШ, оценивался функциональный статус по HAQ и качество жизни по EQ-5D, определялись СОЭ, содержание С-реактивного белка (СРБ), гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, ревматоидного фактора (РФ), аспаратаминовтрансферазы, аланинаминотрансферазы, γ-глутамилтрансферазы, билирубина в крови, белка, эритроцитов и лейкоцитов в моче. Вычислялся индекс DAS 28 по формуле:

$$\text{DAS 28} = 0,56\sqrt{\text{ЧБС}} + 0,28\sqrt{\text{ЧПС}} + 0,70\ln\text{СОЭ} + 0,014\text{ОСЗБ},$$

где ЧБС — число болезненных при пальпации суставов (из 28), ЧПС — число припухших суставов (из 28), ОСЗБ — общая оценка состояния здоровья больным в миллиметрах по ВАШ, СОЭ — скорость оседания эритроцитов по Вестергрену. Активность РА определяли по индексу DAS 28. При этом DAS 28 >5,1 соответствовал высокой 3,2 ≤ DAS 28 ≤ 5,1 — умеренной, 2,6 ≤ DAS 28 <3,2 — низкой активности и DAS 28 <2,6 — ремиссии РА.

Эффективность лечения оценивали по критериям EULAR (по DAS 28), ACR, динамике функционального статуса по HAQ и качества жизни по EQ-5D. Эффект лечения по DAS 28 расценивался как хороший в тех случаях, когда показатель снижался более чем на 1,2, а его конечный уровень был меньше 3,2. Если динамика DAS 28 была меньше 0,6 или колебалась от 0,6 до 1,2 при конечном уровне выше 5,1, лечение считалось неэффективным. В остальных случаях эффект расценивался как удовлетворительный. При оценке эффективности по критериям ACR улучшение считалось достоверным в тех случаях, когда на фоне проводимой терапии не менее чем на 20% снижались ЧБС и ЧПС, а также как минимум 3 из 5 оставшихся показателей базового набора (боль, общая оценка активности заболевания больным и врачом, функциональная недостаточность по HAQ, острофазовый показатель). Определялось также число больных с 50% и 70% улучшением по критериям ACR.

При оценке статуса по HAQ функциональная недостаточность считалась минимальной при HAQ ≤ 1, умеренной при 1 < HAQ ≤ 2 и выраженной при 2 < HAQ ≤ 3. Улучшение по HAQ считалось выраженным, если этот показатель уменьшался не менее чем на 0,8; при снижении более чем на 0,36, но менее чем на 0,8 эффект считался значительным. Если уменьшение HAQ составляло от 0,22 до 0,36, улучшение расценивалось как умеренное. Меньшая положительная динамика считалась несущественной. При оценке эффективности по индексу EQ-5D его уменьшение не менее чем на 0,31 считалось признаком выраженного эффекта. Если оно было более 0,24, но менее 0,31, регистрировался удовлетворительный, а если варьировало от 0,1 до 0,24 — минимальный эффект. В остальных случаях лечение считалось неэффективным.

Для описания количественных переменных использовали следующие статистические характеристики: количество пациентов, среднее значение, стандартное отклонение, медиана, экстремальные значения. Для описания качественных переменных использовались частоты и проценты. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента и критерию χ^2 . Различия считались достоверными при $p < 0,05$. В популяцию для анализа безопасности были включены все больные, которые приняли хотя бы одну дозу препарата ЛЕФ. В популяцию в зависимости от назначенного лечения были включены все больные, которые получили хотя бы одну дозу препарата ЛЕФ, при включении имели пригодные для оценки показатели и у которых получен по крайней мере один результат после исхода. Анализ безопасности был основан на популяции безопасности, анализ эффективности — на популяции в зависимости от назначенного лечения. Дополнительно были определены две популяции для анализа эффективности: популяция больных, получивших насыщающую дозу (100 мг/сут в первые 3 дня), и популяция больных, не получивших насыщающую дозу.

Результаты

В исследование включено 484 больных РА. Диагноз соответствовал критериям ACR 1987 г. В этой группе было 80 мужчин и 404 женщины. Средний возраст больных составил $48,1 \pm 13,4$ года, средняя продолжительность болезни на момент начала исследования — $14,1 \pm 12,8$ мес. 131 больной (27,1%) ранее получал МТ, 68 (14%) — сульфасалазин, 33 (6,8%) — аминохинолиновые препараты, 4 — циклофосфан, 1 — циклоспорин, 1 — азатиоприн и 6 — генно-инженерные биологические препараты. 93 (19,2%) больных принимали глюкокортикоиды и 467 — нестероидные противовоспалительные препараты. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Большинство пациентов были серопозитивны по РФ, имели I или II рентгенологическую стадию болезни, высокую активность по DAS 28, I или II функциональный класс по ACR. 393 больных принимали ЛЕФ по стандартной схеме. В первые 3 дня лечения они получали насыщающую дозу препарата (100 мг/сут), затем постоянно принимали поддерживающую дозу ЛЕФ (20 мг/сут). 89 больных не получали насыщающую дозу ЛЕФ и начинали лечение с поддерживающей дозы (20 мг/сут). Двое больных в первые 3 дня лечения получали неполные насыщающие дозы и затем — обычную поддерживающую дозу.

За время наблюдения ЛЕФ был отменен у 58 больных, в том числе у 23 (4,8%) — из-за недостаточной эффективности, у 9 (1,9%) — из-за НЯ и у 26 (5,4%) — по другим причинам. На фоне проводимой терапии отмечалось статистически значимое снижение индекса DAS 28, причем достоверное его уменьшение по сравнению с предыдущими значениями регистрировалось каждые 12 нед. На фоне лечения каждые 12 нед регистрировалось достоверное уменьшение числа больных с высокой воспалительной активностью по DAS 28 (рис. 1). К концу наблюдения оно уменьшилось с 355 (73,3%) до 41 (8,5%). При этом каждые 12 нед существенно возрастало число больных с низкой активностью и ремиссией ($p < 0,01$). На последнем визите ремиссия была зафиксирована у 57 (11,8%), а низкая активность — у 59 (12,2%) больных. Через 12 нед после начала лечения достоверное улучшение

Таблица 1 Клиническая характеристика больных

Показатель	Число больных, n (%)
РФ:	
позитивные	403 (83,3)
негативные	81 (16,7)
Рентгенологическая стадия:	
I	105 (27,1)
II	290 (59,9)
III	80 (16,5)
IV	6 (1,2)
нет данных	3 (0,6)
Активность:	
низкая	1 (0,2)
умеренная	123 (25,4)
высокая	355 (73,3)
нет данных	3 (0,6)
Функциональный класс по ACR:	
I	96 (19,6)
II	275 (56,8)
III	99 (20,5)
IV	15 (3,1)

по критериям EULAR было достигнуто у 210 (43,4%) больных (рис. 2). В ходе последующего наблюдения число больных с достоверным улучшением статистически значимо увеличивалось каждые 12 нед и к концу наблюдения составило 373 (77%). При оценке эффективности по критериям ACR 20% ответ после первых 12 нед отмечался у 154 (31,8%) больных (рис. 3). Число больных с 20% улучшением по критериям ACR достоверно возрастало в течение первых 36 нед наблюдения и после 48 нед составило 323 (66,7%). Число больных с 50% и 70% ответом по ACR существенно увеличивалось в течение всего периода наблюдения ($p<0,01$). После 48 нед лечения у 141 (29%) больного отмечался 50% и у 38 (8%) – 70% ответ по ACR.

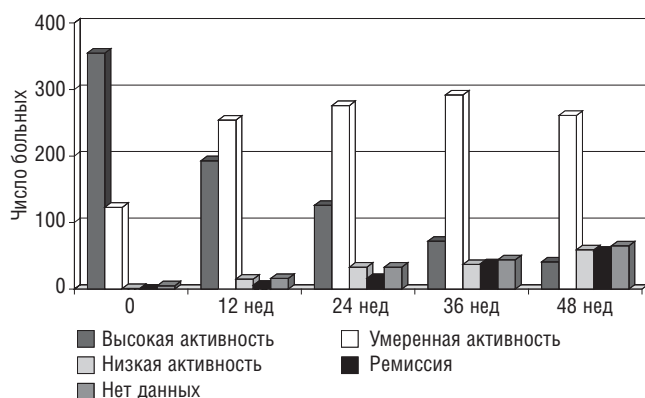


Рис. 1. Динамика активности РА на фоне лечения

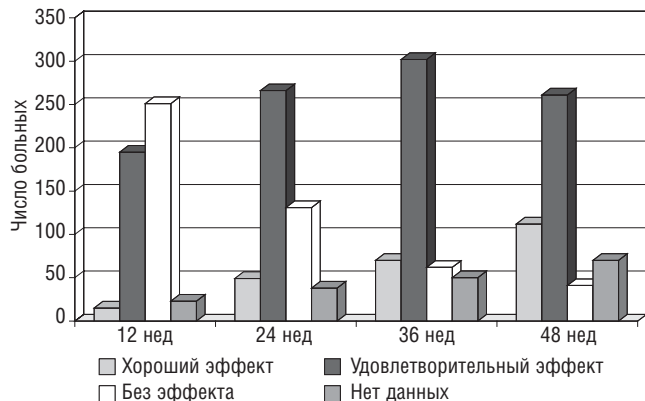


Рис. 2. Эффект лечения по DAS 28

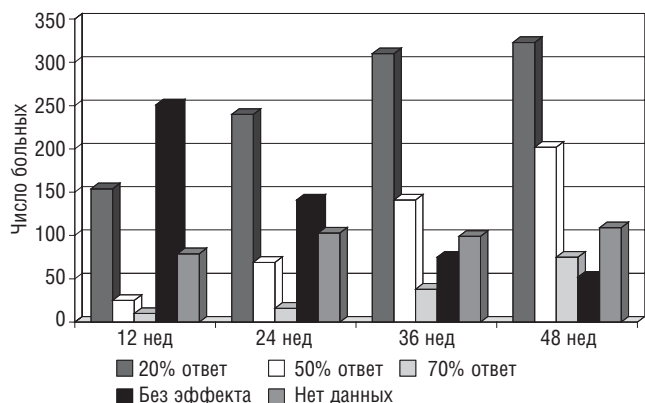


Рис. 3. Эффект лечения по критериям ACR

Проводимая терапия обеспечивала достоверное повышение качества жизни, которое оценивалось по опроснику EQ-5D (табл. 2). После первых 12 нед лечения существенное улучшение по индексу EQ-5D было зафиксировано у 216 больных (44,6%). Позднее отмечалось постепенное повышение этого показателя, и к концу наблюдения эффект был получен у 63,5% больных. Снижение воспалительной активности сопровождалось значительным улучшением функционального статуса. До начала лечения выраженные нарушения жизнедеятельности по индексу HAQ были у 91 (18,8%), умеренные – у 228 (47,1%) и минимальные – у 140 (30,6%). После назначения ЛЕФ происходило отчетливое снижение индекса HAQ, и в конце наблюдения у 270 (55,8%) больных

Таблица 2 Динамика показателей качества жизни и функционального статуса

Визит	Индекс EQ-5D	Индекс HAQ
Исходный	0,32±0,38	1,4±0,7
Через 12 нед	0,53±0,25*	1,2±0,6*
Через 24 нед	0,62±0,19*	0,9±0,6*
Через 36 нед	0,67±0,20*	0,8±0,6*
Через 48 нед	0,72±0,20*	0,7±0,6*

Примечание. * – $p<0,01$ по сравнению с исходным значением.

Таблица 3 Нежелательные явления, не относящиеся к серьезным

Нежелательное явление	Число больных
Хотя бы одно НЯ	45
Алопеция	9
Дерматит	1
Крапивница	1
Тошнота	4
Рвота	2
Диспепсия	1
Сухость во рту	1
Повышение уровней трансаминаз	4
Диарея	1
Боли в животе	2
Нарушение вкуса	2
Респираторная инфекция	6
Кожная инфекция	1
Herpes simplex	1
Herpes zoster	1
Повышение артериального давления	3
Анемия	3
Тромбоцитопения	1
Лейкопения	2
Гипертоническая энцефалопатия	1
Беременность	1
Зоб	1
Ксерофтальмия	1
Протеинурия	1
Полицитемия	1

функциональные нарушения расценивались как минимальные, у 81 (16,7%) — как умеренные и лишь у 5 (1%) — как выраженные.

В ходе исследования НЯ, не относящиеся к категории серьезных, отмечались у 45 (9,3%) больных. Серьезные НЯ зафиксированы в 6 (1,2%) случаях: почечная колика, агранулоцитоз, дерматит, ишемия миокарда, сердечная недостаточность, рак шейки матки. НЯ с летальным исходом за время наблюдения не было.

При сопоставлении результатов лечения у больных, получавших ЛЕФ по стандартной схеме с применением насыщающей дозы в первые 3 дня, и у пациентов, не принимавших насыщающую дозу, частота и причины прекращения терапии были сопоставимы (табл. 4). Частота НЯ в этих группах также была сопоставима. Мы не наблюдали существенных различий по эффективности лечения у больных, получавших и не получавших насыщающую дозу ЛЕФ.

Обсуждение

ЛЕФ был внедрен в клиническую практику в 1998 г. после проведения рандомизированных клинических испытаний, в которых его эффективность и переносимость были сопоставимы с таковыми МТ [8–10]. В этих исследованиях была разработана стандартная схема применения ЛЕФ, которая предусматривает использование высоких доз препарата в первые 3 дня лечения с последующим назначением постоянной поддерживающей дозировки. Такая тактика позволяет создавать терапевтическую концентрацию препарата в крови в течение первой недели лечения. При этом многие пациенты отмечают отчетливое улучшение самочувствия уже в течение первого месяца от начала терапии.

Однако при использовании стандартной схемы лечения ЛЕФ в повседневной клинической практике оказалось, что назначение насыщающей дозы (100 мг/сут) длительно болеющим пациентам, неоднократно получавшим ранее другие БПВП, связано с повышением риска НЯ. К. Martin и соавт. [11], применявшие стандартную схему назначения ЛЕФ у больных с поздней стадией РА (средняя длительность болезни около 10 лет), в течение первого года лечения в 32% случаев отменяли препарат из-за возникновения НЯ [10]. В то же время L. Pisoni и соавт. [12] использовали насыщающую дозу лишь у 17,9% больных, и частота отмены ЛЕФ из-за НЯ среди их пациентов составила 13,6% за 30 мес наблюдения.

Однако применение насыщающих доз в начале лечения далеко не всегда дает отрицательный результат. Н. Kellner и соавт. [13] использовали ЛЕФ для лечения 308 больных с ранней стадией РА (с давностью заболевания до года). 57,2% из них получали насыщающую дозу. При этом в течение 6 мес наблюдения частота НЯ составила 10,8%, и за этот период лечение было прервано из-за НЯ в 6,3% случаев. В настоящем исследовании насы-

щающую дозу ЛЕФ получали 393 (81%) больных, и частота НЯ в течение 48 нед наблюдения составляла 10,5%; лишь у 9 (1,9%) пациентов ЛЕФ был отменен из-за НЯ, причем частота НЯ и частота отмены ЛЕФ у больных, получавших и не получавших насыщающую дозу, были сопоставимы.

Полученные нами результаты хорошо согласуются с данными Н. Kellner и соавт. [13] и позволяют говорить о необходимости дифференцированного подхода к назначению насыщающей дозы ЛЕФ (100 мг/сут). Стандартная схема применения препарата с использованием высокой дозы в первые 3 дня лечения может представлять интерес для больных с ранней стадией РА, которые хорошо переносят лечение и для которых максимально быстрое подавление воспалительной активности представляется особенно актуальным. В то же время при значительной давности болезни выше риск НЯ и лечение ЛЕФ лучше начинать сразу с поддерживающей дозы (20 мг/сут). При обследовании наших пациентов через 12 нед от начала лечения мы уже не отмечали различий по эффективности в группах получавших и не получавших насыщающую дозу.

Несмотря на то что отчетливый клинический эффект при назначении ЛЕФ может быть получен уже на первом месяце лечения, за столь короткий период возможности препарата реализуются далеко не полностью и в дальнейшем на фоне лечения активность заболевания продолжает снижаться [14]. Наличие быстрой и медленной фаз действия ЛЕФ связывают с его способностью влиять на разные звенья патогенеза РА. С одной стороны, он обладает собственно противовоспалительной активностью, что обеспечивает быстрое уменьшение выраженности артрита; с другой — он подавляет пролиферацию лимфоцитов, сдерживая тем самым развитие хронического иммунопатологического процесса [15–18]. G. Roog и соавт., которые оценивали эффективность стандартной схемы лечения ЛЕФ, наблюдали увеличение числа больных с 50% и 70% ответом по критериям ACR в течение всех 24 нед наблюдения.

В настоящем исследовании у большинства больных на фоне лечения наблюдалось существенное снижение воспалительной активности, сопровождавшееся значительным улучшением качества жизни и функционального статуса. На протяжении всего исследования мы наблюдали значительное увеличение количества пациентов с низкой активностью РА и ремиссией. Число больных с 20% ответом по ACR достоверно возрастало в течение 36 нед, а число больных с 50% и 70% ответом по ACR — в течение 48 нед наблюдения.

В настоящее время ЛЕФ является одним из наиболее перспективных БПВП. Стандартная схема назначения ЛЕФ с использованием высоких доз в первые 3 дня лечения позволяет быстро создавать терапевтическую концентрацию препарата в крови и может представлять интерес для пациен-

Таблица 4 Причины отмены лефлуномида

Причина	Больные, получавшие насыщающую дозу, n (%)	Больные, не получавшие насыщающую дозу, n (%)
Отсутствие эффекта	17 (4,3)	6 (6,6)
НЯ	7 (1,8)	2 (2,2)
Другое	18 (4,6)	8 (8,8)

тов с ранней стадией РА, когда необходимо в максимально сжатые сроки подавить воспалительную активность. У этой категории больных применение высоких доз ЛЕФ в начале лечения не связано с существенным повышением риска НЯ. В то же время применение высоких доз на поздней стадии болезни представляется неоправданным, поскольку может

приводить к увеличению частоты НЯ и повышению вероятности отмены препарата. Существенное снижение воспалительной активности на фоне лечения ЛЕФ может продолжаться в течение года после назначения препарата, поэтому достоверно оценить эффективность проводимой терапии можно лишь по истечении этого срока.

Авторы выражают искреннюю признательность всем коллегам, принимавшим участие в клинических испытаниях препарата лефлуномид:

Альтерман Ю.Ю., Аникиной Л.Л., Антоновой Е.А., Архангельской Г.С., Барбарину И.Н., Богданович О.В., Будаховой Т.М., Владимирову С.А., Вороненковой Е.А., Гапоновой Т.В., Гридиной Т.Н., Долбиной С.А., Егоровой О.Н., Егоровой Т.П., Елисеевой Л.Н., Зверевой С.А., Зудбиной В.Ю., Иванову И.В., Ивлиной И.М., Ильиной Т.Н., Инамовой О.В., Исакановой А.О., Каравой О.Р., Каратееву Д.Е., Карташову Л.В., Касумовой К.А., Клименко А.А., Колотилиной И.В., Куликову А.И., Куницкой Н.А., Кутеповой Т.Ф., Лопатиной Н.Е., Лучихиной Е.Л., Лыткиной К.А., Макуловой Т.Г., Мнацаканян С.Г., Можаровской Е.А., Октябрьской И.В., Полянской М.В., Савельевой Л.В., Сайковскому Р.С., Салихову И.Г., Степановой С.Г., Тюринной Л.Н., Ушаковой М.А., Федоренко Е.В., Финоженко В.Г., Ханову А.Г., Черняк В.И., Чигириной Ю.А., Чирковой Е.В., Чичасовой Н.В., Шахрамановой Е.Л., Шварцман А.Н., Швеи Е.О., Шемеровской Т.Г., Шеремеевой И.М., Шостак Н.А., Шубину С.В., Щендригину И.Н.

Полученные результаты действительны только для оригинального лефлуномида (препарат Арава, компания Санофи) и не могут быть экстраполированы на его воспроизведенные препараты.

ЛИТЕРАТУРА

- 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(1):34–45.
- Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69(9):1580–8.
- Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А. О классификации ревматоидного артрита. *Науч-практич ревматол* 2008;1:5–16.
- Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W. et al. T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69(4):631–7.
- Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):964–75.
- Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M. et al.; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2008;59(6):762–84.
- Singh J.A., Furst D.E., Bharat A. et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthr Care Res (Hoboken)* 2012;64(5):625–39.
- Smolen J.S., Kalden J.R., Scott D.L. et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *European Leflunomide Study Group. Lancet* 1999;353(9149):259–66.
- Strand V., Cohen S., Schiff M. et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arch Intern Med* 1999;159(21):2542–50.
- Emery P., Breedveld 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(6):655–65.
- 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(1):80–4.
- Pisoni L., Murgo A., Paresce E. et al. Effectiveness and safety of leflunomide in the clinical practice. A different experience. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(1):115.
- 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(8):913–20.
- Балабанова Р.М., Маколкин В.И., Шостак Н.А. и др. Динамика показателей воспалительной активности у больных ревматоидным артритом на ранних этапах базисной терапии лефлуномидом. *Тер арх* 2004;5:28–32.
- Cao W.W., Kao P.N., Chao A.C. et al. Mechanism of the antiproliferative action of leflunomide. A77 1726, the active metabolite of leflunomide, does not block T-cell receptor-mediated signal transduction but its antiproliferative effects are antagonized by pyrimidine nucleosides. *J Heart Lung Transplant* 1995;14(6 Pt 1):1016–30.
- Cherwinski H.M., Byars N., Ballaron S.J. et al. Leflunomide interferes with pyrimidine nucleotide biosynthesis. *Inflamm Res* 1995;44:317–22.
- Zielinski T., Zeitter D., Müllner S., Bartlett R.R. Leflunomide, a reversible inhibitor of pyrimidine biosynthesis. *Inflamm Res* 1995;44(Suppl. 2):207–8.
- Burger D., Begue-Pastor N., Benavent S. et al. The active metabolite of leflunomide, A77 1726, inhibits the production of prostaglandin E(2), matrix metalloproteinase 1 and interleukin 6 in human fibroblast-like synoviocytes. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(1):89–96.