

Е.Л. Насонов, Г.В. Лукина, Я.А. Сигидин

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва, и центры, участвующие в регистре АРБИТР\*

# КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ РИТУКСИМАБОМ И ЛЕФЛУНОМИДОМ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ (предварительные результаты российского регистра АРБИТР)

**Контакты:** Евгений Львович Насонов [nasonov@irramn.ru](mailto:nasonov@irramn.ru)

В статье анализируется эффективность и переносимость комбинированного назначения ритуксимаба (РТМ) и лефлуномида (ЛЕФ) для лечения ревматоидного артрита (РА) в сопоставлении с общепринятой комбинацией РТМ и метотрексата (МТ). Оценивались результаты 24-недельного лечения больных РА, включенных в Российский регистр биологической терапии. Хороший эффект терапии был достигнут у 31,8% больных, получавших РТМ+ЛЕФ ( $p=0,1$ ). Развитие клинических ремиссий РА отмечено с практически одинаковой частотой — 13,6 и 11,7% соответственно. В обеих группах удалось существенно уменьшить сопутствующую противовоспалительную терапию глюкокортикоидами и нестероидными противовоспалительными препаратами. Частота побочных эффектов в обеих группах оказалась очень близкой: РТМ+ЛЕФ — 21,7%; РТМ+МТ — 25,7%. Таким образом, в условиях реальной клинической практики комбинированная терапия РТМ и ЛЕФ по эффективности и переносимости существенно не отличается от наиболее широко применяемого сочетания РТМ и МТ и может с успехом применяться при наличии противопоказаний к назначению МТ.

**Ключевые слова:** ритуксимаб, метотрексат, лефлуномид, терапия ревматоидного артрита

## COMBINATION THERAPY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS WITH RITUXIMAB AND LEFLUNOMIDE (PRELIMINARY RESULTS OF THE RUSSIAN ARBITR REGISTRY)

E.L. Nasonov, G.V. Lukina, Ya.A. Sigidin

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, and Centers Participating in the ARBITR Register\*

**Contact:** Evgeny Lvovich Nasonov [nasonov@irramn.ru](mailto:nasonov@irramn.ru)

The paper analyzes the efficiency and tolerability of a combination of rituximab (RTM) and leflunomide (LEF) for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) versus the conventional combination of RTM and methotrexate (MT). The results of 24-week therapy were assessed in the RA patients included into the Russian Biological Therapy Register. A good effect of therapy was achieved in 31.8% of the patients who had received RTM+LEF ( $p = 0.1$ ). The development of clinical remissions in RA was observed at a practically equal frequency of 13.6 and 11.7%, respectively. The doses of glucocorticoids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs used in concurrent anti-inflammatory therapy could be substantially reduced in both groups. In both groups, the rate of side effects was very equal: 21.7% for the RTM+LEF group and 25.7% for the RTM+MT group. Thus, the combination therapy of RTM and LEF in real clinical practice is not considerably different from the most commonly used combination of RMT and MT in efficiency and tolerability and may be successfully used if there are any contraindications to the use of MT.

**Key words:** rituximab, methorexate, leflunomide, therapy for rheumatoid arthritis

\*О.Н. Аношенкова, Томск, Городская поликлиника №1; Н.А. Артеменко, Ростов-на-Дону, Ростовский ГМУ; Г.С. Архангельская, Самара, МСЧ №12; Л.А. Базевич, Брянск, Брянский ревматологический центр; И.Г. Банникова, Сургут, Окружной ревматологический центр; С.Г. Булдаков, Ижевск, Республиканский КДЦ; Т.В. Ветчанинова, Соликамск, Городская больница №3; И.Б. Виноградова, Ульяновск, ОКБ; И.А. Волкорезов, Липецк, МУЗ ЦКБ г. Липецка; Е.А. Вороненкова, Москва, Клиника госпитальной терапии 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова; Н.В. Давиденко, Москва, Больница МЛСО; А.Ф. Давыдова, Краснодар, ККБ №1; А.Д. Джамалутдинова, Махачкала, МУП поликлиника №9; А.И. Дубиков, Владивосток, ГКБ №2; А.В. Елонаков, Москва, МОНИКИ; Г.Р. Еникеева, Уфа, ГКБ №13; Е.В. Земерова, Ханты-Мансийск, Окружной ревматологический центр; Т.И. Злобина, Иркутск, КБ №1, ГРЦ; Е.В. Зонова, В.И. Коненков, Новосибирск, НИИ клинической и экспериментальной лимфологии РАМН; М.Д. Зубова, Пермь, Краевая Пермская клиническая больница; Ю.И. Зудбинов, Ростов-на-Дону, ОКБ №2; Н.Н. Зяблова, Барнаул, ГУЗ Краевая клиническая больница; О.Н. Иванова, Воронеж, Областной ревматологический центр; Е.П. Иливанова, Санкт-Петербург, ЛОКБ; Р.Г. Камалова, Уфа, РКБ им. Г.Г. Куватова; Н.З. Киринова, Элиста, ГУ Республиканская больница; Е.П. Ключникова, Красноярск, Краевая клиническая больница №1; Л.А. Князева, Курск, Курский государственный медицинский университет; Н.И. Коршунов, Ярославль, ОКБ; Т.В. Кропотина, Омск, ОКБ; Н.В. Кухтина, Мурманск, Мурманская областная клиническая больница; В.И. Мазуров, Санкт-Петербург, РМАПО; Л.С. Максакова, Соликамск, Городская больница №2; И.П. Малинина, Калининград, ОКБ; М.Ф. Марковская, Абакан, Республиканская больница; И.М. Марусенко, Петрозаводск, Республиканская больница им. В.А. Баранова; О.Г. Машталова, Ростов-на-Дону, КБ №1 ЮОМЦ ФМБА России; Т.В. Мезенова, Москва, НМХЦ им. Н.И. Пирогова; Л.В. Меньшикова, Иркутск, Областной КДЦ; О.Б. Несмеянова, Челябинск, Областной ревматологический центр; Н.Е. Никуленкова, Владимир, ОКБ; Э.Н. Оттева, Хабаровск, Краевая клиническая больница №1; А.Б. Павлова, Черкесск, Республиканская клиническая больница; И.В. Паневкина, Шахты, БСМП им. В.И. Ленина; И.И. Петрова, Санкт-Петербург, СЗОМЦ; Т.В. Плаксина, Нижний Новгород, ОКБ им. Н.А. Семашко; Д.Ю. Платонов, Тверь, Областная клиническая больница; Л.Н. Плетнева, Железногорск, МСЧ №51; Т.А. Попова, Екатеринбург, ГКБ №40; Т.А. Раскина, Кемерово, Кемеровская государственная медицинская академия; О.Ф. Рябищева, Екатеринбург, СОКБ №1; Л.В. Савельева, Пермь, МУЗ Городская поликлиника №2; Л.Н. Савина, Омск, Городская больница №2; Р.С. Сайковский, Москва, ГКБ №83; И.Г. Салихов, Казань, ГКБ; О.В. Семашкина, Самара, ОКБ им. М.И. Калинина; А.Э. Сизиков, Новосибирск, НИИ клинической иммунологии; А.А. Синенко, Владивосток, Краевой ревматологический центр; Е.А. Смирнова, Кострома, ГКБ №1; Л.В. Со-

ловдникова, Саранск, МСЧ Резинотехника; В.Н. Сороцкая, Тула, Тульская областная больница; Л.А. Троегубова, Киров, ОКБ; Г.Р. Фадиев, Тюмень, Областной ревматологический центр; Л.Н. Феденкова, Нижневартовск, ГКБ №1; Л.С. Хахичева, Орел, ОКБ; Г.А. Хачкина-ев, Ростов-на-Дону, НУЗ Дорожная клиническая больница на ст. Ростов-Главный ОАО «РЖД»; А.С. Чернов, Волгоград, ГКБ №25; Т.М. Черных, Воронеж, ОКБ №1; Е.В. Чиркова, Пермь, МСЧ №3; Т.В. Шабалина, Кострома, ОКБ; Е.А. Шикина, Москва, Центральный клинический госпиталь МВД; Л.М. Шкиль, Красноярск, ГКБ №20, Краевой РЦ; Н.В. Юдина, Кызыл, Республиканская поликлиника; О.М. Якушева, Сочи, Городская больница №4; С.С. Якушин, Рязань, Областной кардиологический диспансер, С.И. Глухова, Москва, НИИР РАМН

\*O.N. Anoshkova, City Polyclinic One, Tomsk; N.A. Artemenko, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don; G.S. Arkhangelskaya, Medical-and-Sanitary Unit Twelve, Samara; L.A. Bazevich, Bryansk Rheumatology Center, Bryansk; I.G. Bannikova, District Rheumatology Center, Surgut; S.G. Buldakov, Republican Consulting Diagnostic Center, Izhevsk; T.V. Vetchaninova, Town Hospital Three, Solikamsk; I.B. Vinogradova, Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk; I.A. Volkorezov, Central Clinical Hospital, Lipetsk; E.A. Voronenkova, Clinic of Hospital Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical Academy, Moscow; N.V. Davidenko, Hospital of the Moscow Therapeutic-and-Sanatorium Amalgamation, Moscow; A.F. Davydova, Krasnodar Clinical Hospital One, Krasnodar; A.D. Dzhamalutdinova, Polyclinic Nine, Makhachkala; A.I. Dubikov, City Clinical Hospital Two, Vladivostok; A.V. Elonakov, Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; G.R. Enikeyeva, City Clinical Hospital Thirteen, Ufa; E.V. Zemerova, District Rheumatology Center, Khanty-Mansiysk; T.I. Zlobina, Clinical Hospital One, City Rheumatology Center, Irkutsk; E.V. Zonova, V.I. Kononov, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk; M.D. Zubova, Territorial Perm Clinical Hospital, Perm; Yu.I. Zudbinov, District Clinical Hospital Two, Rostov-on-Don; N.N. Zyblova, Territorial Clinical Hospital, Barnaul; O.N. Ivanova, Regional Rheumatology Center, Voronezh; E.P. Ilvanova, Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg; R.G. Kamalova, G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa; N.Z. Kirinova, Republican Hospital, Eliasta; E.P. Klyuchnikova, Territorial Clinical Hospital One, Krasnoyarsk; L.A. Knyazeva, Kursk State Medical University, Kursk; N.I. Korshunov, Regional Clinical Hospital, Yaroslavl; T.V. Kropotina, Omsk, Regional Clinical Hospital; N.V. Kukhtina, Murmansk Regional Clinical Hospital, Murmansk; V.I. Mazurov, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Saint Petersburg; L.S. Maksakova, Town Hospital Two, Solikamsk; I.P. Malinina, Regional Clinical Hospital, Kaliningrad; M.F. Markovskaya, Republican Hospital, Abakan; I.M. Marusenko, V.A. Baranov Republican Hospital, Petrozavodsk; O.G. Mashtalova, Clinical Hospital One, South District Medical Center, Federal Biomedical Agency of Russia, Rostov-on-Don; T.V. Mezenova, N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Moscow; L.V. Menshikova, Regional Consulting Diagnostic Center, Irkutsk; O.B. Nesmeyanova, Regional Rheumatology Center, Chelyabinsk; N.E. Nikulenkova, Regional Clinical Hospital, Vladimir; E.N. Otteva, Territorial Clinical Hospital One, Khabarovsk; A.B. Pavlova, Republican Clinical Hospital, Cherkessk; I.V. Panevkina, V.I. Lenin Emergency Medical Care Hospital, Shakhty; I.I. Petrova, Northwest District Medical Center, Saint Petersburg; T.V. Plaksina, N.A. Semashko Regional Clinical Hospital, Nizhni Novgorod; D.Yu. Platonov, Regional Clinical Hospital, Tver; L.N. Pletneva, Medical-and-Sanitary Unit Fifty-One, Zheleznogorsk; T.A. Popova, City Clinical Hospital Forty, Yekaterinburg; T.A. Raskina, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo; O.F. Ryabitseva, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital One, Yekaterinburg; L.V. Savelyeva, City Polyclinic Two, Perm; L.N. Savina, City Hospital Two, Omsk; R.S. Saikovskiy, City Clinical Hospital Eighty-Three, Moscow; I.G. Salikhov, City Clinical Hospital, Kazan; O.V. Semagina, M.I. Kalinin Regional Clinical Hospital, Samara; A.E. Sizikov, Research Institute of Clinical Immunology, Novosibirsk; A.A. Sinenko, Territorial Rheumatology Center, Vladivostok; E.A. Smirnova, City Clinical Hospital One, Kostroma; L.V. Solodovnikova, Rezinotekhnika Medical-and-Sanitary Unit, Saransk; V.N. Sorotskaya, Tula Regional Clinical Hospital, Tula; L.A. Troyegubova, Regional Clinical Hospital, Kirov; G.R. Fadiyenko, Regional Rheumatology Center, Tyumen; L.N. Fedenkova, Town Clinical Hospital One, Nizhnevartovsk; L.S. Khakhicheva, Regional Clinical Hospital, Orel; G.A. Khachkinayev, Railway Clinical Hospital at the Rostov-Glavnyi Station, ОАО RZhD, Rostov-on-Don; A.S. Chernov, City Clinical Hospital Twenty-Five, Volgograd; T.M. Chernykh, Regional Clinical Hospital One, Voronezh; E.V. Chirkova, Medical-and-Sanitary Unit Three, Perm; T.V. Shabalina, Regional Clinical Hospital, Kostroma; E.A. Shikina, Central Clinical Hospital, Ministry of Internal Affairs, Moscow; L.M. Shkil, City Clinical Hospital Twenty, Territorial Rheumatology Center, Krasnoyarsk; N.V. Yudina, Republican Polyclinic, Kyzyl; O.M. Yakusheva, City Hospital Four, Sochi; S.S. Yakushin, Regional Cardiology Dispensary, Ryzan; S.I. Glukhova, Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences

Ревматоидный артрит (РА) относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических воспалительных заболеваний человека и в отсутствие лечения у большинства пациентов приводит к быстрой инвалидизации и сокращению продолжительности жизни [1, 2]. Однако в последние годы взгляд на РА как на неизлечимое заболевание пересматривается. Это во многом связано с расширением возможностей ранней диагностики РА, что позволяет начинать активную, тщательно контролируемую (tight control) терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в первую очередь метотрексатом (МТ) [3–5], в ранней стадии болезни и разработкой нового класса генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза РА [6, 7]. Это привело к изменению стратегической цели терапии РА: теперь это достижение ремиссии, а не только симптоматического улучшения и замедления прогрессирования деструкции суставов, как это было еще 10 лет назад [1, 3].

Наряду с МТ, эффективным и относительно безопасным синтетическим БПВП является лефлуномид (ЛЕФ), который специально разрабатывался для лечения РА [8–10]. Согласно российским и международным рекомендациям, ЛЕФ, наряду с МТ, рассматривается как препарат «первого ряда» для лечения РА [5, 11, 12].

По химической структуре ЛЕФ – низкомолекулярное синтетическое производное изоксазола, которое в организме человека быстро трансформируется в активный метаболит – малонитриламид (A77 1726, или терифлуномид) [10]. ЛЕФ обладает несколькими уникальными механизмами, которые определяют его мощную противовоспалительную, антидеструктивную и иммуномодулирующую активность и позволяют рассматривать его как средство патогенетической терапии РА, а возможно, и других воспалительных ревматических заболеваний. Основным механизмом действия – ингибция *de novo* синтеза пиримидиновых нуклеотидов (уридин монофосфата – УМФ) в фазе  $G_1$  клеточного цикла. Синтез пиримидиновых оснований наиболее выражен в активированных Т-лимфоцитах, играющих фундаментальную роль в патогенезе РА. Ингибция синтеза пиримидиновых нуклеотидов связана с тем, что A77 1726 подавляет активность основного фермента, регулирующего синтез пиримидинов, – дигидрооротатдегидрогеназы (ДГОДГ). Обсуждаются дополнительные механизмы действия ЛЕФ, а именно влияние на сигнальные молекулы и факторы транскрипции (например, NF- $\kappa$ B), участвующие в активации лимфоцитов и регулирующие синтез провоспалительных медиаторов, и др.

Высокая эффективность и низкая токсичность ЛЕФ при РА убедительно продемонстрирована в серии рандо-

мизированных клинических исследований (РКИ) и в процессе длительного применения препарата в реальной клинической практике [9, 10]. Имеются данные открытых испытаний об успешном применении ЛЕФ в комбинации с ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО  $\alpha$ ) [13, 14], хотя специальных РКИ, посвященных сравнению эффективности и безопасности комбинированной терапии ингибиторами ФНО  $\alpha$  с МТ или ЛЕФ, не проводилось.

Наряду с ингибиторами ФНО  $\alpha$  особый интерес в последние годы привлекает препарат ритуксимаб (РТМ; Mabтера, «Ф. Хофман-Ля Рош Лтд», Швейцария), представляющий собой химерные моноклональные антитела к молекуле CD20 на мембране В-клеток [15]. Эффективность и безопасность РТМ у больных РА, резистентных к терапии МТ и ингибиторами ФНО  $\alpha$ , убедительно продемонстрирована в серии РКИ, их метаанализе и по данным национальных регистров [15]. Однако возможности комбинированной терапии ЛЕФ и РТМ изучены недостаточно, что послужило основанием для проведения данного исследования в рамках Российского регистра больных РА, получающих лечение РТМ (АРБИТР – Регистр Биологической ТеРапии).

**Материал и методы.** В работе представлены данные о применении РТМ у 802 пациентов с РА, включенных в регистр АРБИТР. Показаниями для назначения РТМ были неэффективность или непереносимость предшествующей терапии инфликсимабом (248 больных – 31%) и неэффективность или непереносимость синтетических БПВП (554 пациента – 69%). Среди больных, завершивших 24-недельный период наблюдения, у 324 РТМ назначали в комбинации с МТ, у 44 – с ЛЕФ. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1, из которой видно, что по основным демографическим и клиническим параметрам группы были сопоставимы.

РТМ вводился по классической схеме: 2 внутривенные инфузии по 1000 мг с интервалом 2 нед с внутривенной премедикацией метилпреднизолоном (100 мг).

Всем больным проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование, включавшее определение числа

воспаленных и болезненных суставов, СОЭ, уровня С-реактивного белка (СРБ), биохимическое исследование крови, маркеры вируса гепатитов В и С, ВИЧ. Результаты лечения оценивались по критериям EULAR через 8, 16 и 24 нед.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что на фоне комбинированной терапии как РТМ и МТ, так и РТМ и ЛЕФ уже через 8 нед отмечено достоверное снижение активности РА (по показателю DAS 28); при этом эффект нарастал к 24 нед (рис. 1). Хороший эффект терапии по критериям EULAR чаще имел место у пациентов, получавших РТМ и ЛЕФ (31,8%), чем РТМ и МТ (22,5%), однако эти различия были статистически недостоверны ( $p=0,1$ ) (рис. 2). Низкая активность болезни несколько чаще отмечалась у пациентов, получавших РТМ и ЛЕФ (18,2%), по сравнению с РТМ и МТ (10,8%;  $p=0,09$ ), в то время как развитие ремиссии наблюдалось в сравниваемых группах с одинаковой частотой – соответственно у 13,6 и 11,7% пациентов. Не отмечено связи между эффективностью РТМ и приемом глюкокортикоидов (ГК). Так, в группе пациентов, леченных РТМ и МТ, у больных, получавших ГК, DAS 28 через 24 нед снизился в среднем на  $2,51 \pm 1,44$  балла, а среди не получавших ГК – на  $2,24 \pm 1,34$  ( $p=0,09$ ). У пациентов, получавших РТМ и ЛЕФ, динамика DAS 28 составила соответственно  $-2,64 \pm 1,55$  и  $-2,01 \pm 0,8$  балла ( $p=0,11$ ). Примечательно, что в обеих группах пациентов удалось снизить дозу или отменить ГК и НПВП, что также косвенно свидетельствует об эффективности терапии. Так, в группе получавших РТМ и ЛЕФ доза ГК была снижена у 10% и полностью ГК отменены у 51% пациентов. Среди пациентов, получавших РТМ и МТ, ГК были отменены у 46,5%, а снижение их дозы было возможным у 21%. НПВП удалось полностью отменить в группе РТМ и МТ у 43,9%, а в группе РТМ и ЛЕФ – у 41,7% пациентов.

Нежелательные реакции в сравниваемых группах наблюдались с одинаковой частотой: у 25,7% пациентов, получавших РТМ и МТ, и у 21,7%, леченных РТМ и ЛЕФ. Частота инфекционных осложнений составила соответственно 5 и 6%. Среди пациентов, получавших РТМ и МТ, серьезные побочные эффекты отмечены у 6 (1,2%), а именно – рак предстательной железы, метроррагия, отек Квинке, тромбоэмболия легочной артерии, острый инфаркт миокарда и гнойный артрит межфалангового сустава. Следует подчеркнуть, что рак предстательной железы был выявлен через неделю после инфузии РТМ и поэтому не может быть связан с терапией. В группе пациентов, леченных РТМ и ЛЕФ, серьезные побочные эффекты зарегистрированы у 2 больных (2,4%) – геморрагический инсульт и обострение хронического пиелонефрита.

Полученные нами результаты в целом совпадают с данными других авторов (табл. 2). Е. Vital и соавт. [16] оценили эффективность комбинации РТМ и ЛЕФ у 15 больных РА с очень высокой активностью (DAS 28 > 5,1 у всех; в среднем 6,98), который был резистентен к монотерапии ЛЕФ. Ранее пациенты без достаточного эффекта получали в среднем 4 БПВП,

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

| Показатель                              | РТМ + МТ<br>(n=324) | РТМ + ЛЕФ<br>(n=44) |
|-----------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Мужчины/женщины, %                      | 14/86               | 13/87               |
| Возраст, годы                           | 47 $\pm$ 12         | 48 $\pm$ 12         |
| Длительность болезни, годы              | 9,9 $\pm$ 7,4       | 8,8 $\pm$ 6,0       |
| Серопозитивность по РФ, %               | 62                  | 58                  |
| АЦЦП, %                                 | 87                  | 70                  |
| СОЭ, мм/ч                               | 36,6 $\pm$ 14,8     | 40,7 $\pm$ 17,7     |
| СРБ, мг/л                               | 11 (24–48)          |                     |
| DAS 28, баллы                           | 6,4 $\pm$ 1,0       | 6,2 $\pm$ 1,1       |
| HAQ, баллы                              | 2,0 $\pm$ 0,8       | 1,9 $\pm$ 0,7       |
| Среднее число БПВП до назначения РТМ    | 2,3 $\pm$ 1,2       | 2,7 $\pm$ 1,1       |
| Сопутствующая терапия ГК, %             | 60                  | 46                  |
| Предшествующая терапия инфликсимабом, % | 32                  | 25                  |

а 5 из них — 3 ингибитора ФНО  $\alpha$ . Через 6 мес улучшение (удовлетворительный/хороший эффект по критериям EULAR) отмечено у 13 (80%) пациентов, по ACR 20 — у 68%, ACR 50 — у 33%, ACR 70 — у 20%. Кроме того, наблюдалось снижение титров ревматоидного фактора (РФ). Примечательно, что клиническое улучшение на фоне одного курса РТМ сохранялось в течение длительного времени (в среднем 46 нед). Зарегистрировано 26 побочных эффектов, среди которых только 13 были связаны с лечением, в том числе одна инфузионная реакция и 12 инфекций. Лишь одна побочная реакция признана серьезной (кишечная инфекция).

Ж. Непес и соавт. [17] проанализировали результаты лечения РТМ и ЛЕФ у 10 больных РА. Через 6 мес отмечено снижение DAS 28 (в среднем с 5,7 до 3,5 балла), у 7 больных достигнут хороший или удовлетворительный эффект по критериям EULAR. 2 пациента прекратили прием ЛЕФ в связи с побочными эффектами, еще 2 были вынуждены уменьшить его дневную дозу с 20 до 10 мг. У 5 больных через 6–30 мес (в среднем 10 мес) развилось обострение РА, которое успешно контролировалось повторным назначением РТМ.

Особый интерес представляют данные Ж. Wendler и соавт. [18], которые обобщили материалы Германского регистра пациентов с РА, получающих терапию РТМ в реальной клинической практике. Всего было проанализировано 995 пациентов, наблюдавшихся в 121 клинике Германии, среди которых 442 получали комбинированную терапию РТМ и МТ, 90 — комбинированную терапию РТМ и ЛЕФ и 213 — монотерапию РТМ. Средний уровень DAS 28 в сравниваемых группах составил соответственно  $5,8 \pm 1,2$ ;  $6,0 \pm 1,2$  и  $6,0 \pm 1,2$  балла. Через 4 мес отмечена тенденция к более выраженному снижению активности РА в группе пациентов, получавших комбинированную терапию РТМ и ЛЕФ. Умеренный или хороший эффект (критерии

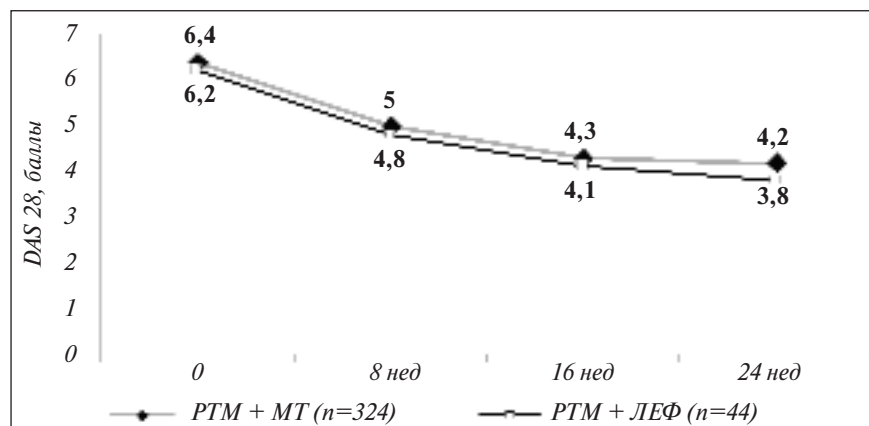


Рис. 1. Динамика индекса DAS 28 на фоне комбинированной терапии РТМ и МТ, а также РТМ и ЛЕФ

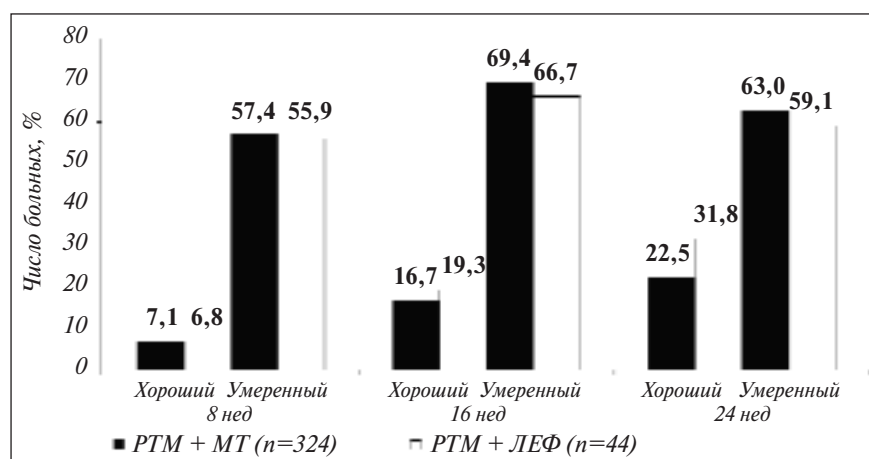


Рис. 2. Эффективность терапии РТМ и ЛЕФ по сравнению с РТМ и МТ

EULAR) у пациентов, получавших комбинированную терапию РТМ и ЛЕФ, отмечен соответственно в 54 и 24% случаев. Среди пациентов, получавших РТМ и МТ, эффект отмечен у 46 и 19%, а на фоне монотерапии МТ — у 41 и 20% соответственно. Кроме того, в группе РТМ и ЛЕФ отмечена более выраженная динамика индекса HAQ ( $-0,42$ ) по сравнению с пациентами, получавшими РТМ и МТ ( $-0,24$ ) и монотерапию РТМ ( $-0,22$ ). Существенное улучшение индекса HAQ (более чем на 0,22 балла) отмечено соответственно у 59; 47 и 51% пациентов. Частота тяжелых инфекционных осложнений составила соответственно 1,6;

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов и эффективность комбинированной терапии РТМ и ЛЕФ при РА

| Показатель                        | Vital E.<br>et al. [16] | Wendler J.<br>et al. [18] | Исследование<br>Henes J.<br>et al. [17] | Gabay C.<br>et al. [20] | Narvaez J.<br>et al. [19] | собственные<br>данные |
|-----------------------------------|-------------------------|---------------------------|-----------------------------------------|-------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Число больных                     | 15                      | 90                        | 10                                      | 146                     | 32                        | 44                    |
| Длительность болезни, годы        | 10,3                    | 12                        | 11                                      | 11,6                    | Нет данных                | 8,8                   |
| Исходный DAS 28, баллы            | 6,98                    | 6,0                       | 5,7                                     | 6,2                     | 3,85                      | 6,2                   |
| Эффективность терапии (EULAR), %: |                         |                           |                                         |                         |                           |                       |
| умеренный/хороший                 | 80                      |                           |                                         |                         |                           |                       |
| умеренный                         |                         | 54                        | 20                                      | 47,4                    | 53,1                      | 59,1                  |
| хороший                           |                         | 25                        | 50                                      | 33,3                    | 25                        | 31,8                  |
| нет эффекта                       |                         |                           | 30                                      | 19,3                    | 21,8                      | 9,1                   |

1,1 и 0,5%, а инфузионных реакций — 5,1; 6,7 и 3,8%. Сходные данные получены J. Narvaez и соавт. [19], которые сопоставили эффективность комбинированной терапии РТМ и МТ (n=45) и РТМ и ЛЕФ (n=32) и не обнаружили статистически достоверных различий по эффективности и частоте побочных эффектов. Пациенты не отличались по исходной активности (DAS 28), которая была умеренной и составила в первой группе  $4,24 \pm 1,52$  и во второй группе  $3,85 \pm 1,61$ . Через 6 мес в обеих группах пациентов отмечено снижение DAS 28 (-1,68 и -1,72 соответственно), число пациентов с хорошим эффектом (EULAR) составило 22,2 и 25%, с умеренным — 53,5 и 53,1%, эффект отсутствовал у 24,4 и 21,8% пациентов. Ремиссия (DAS 28 < 2,6) имела место у 8,8 и 18,7% пациентов, а низкая активность (DAS 28 < 3,2) — у 24,4 и 37,3%. Частота побочных эффектов составила соответственно 8,8 и 9,3%.

Совсем недавно были опубликованы материалы регистра CERRERA, в который вошли пациенты, представленные в работе С. Gabay и соавт. [20]. В анализ был включен 1901 пациент; 1026 больных получали комбинирован-

ную терапию РТМ и МТ, 146 — РТМ и ЛЕФ и 429 — монотерапию РТМ. Через 24 нед хороший эффект терапии был отмечен у большего числа пациентов, получавших РТМ и ЛЕФ (33%), по сравнению с группами РТМ и МТ (21,1%) и монотерапии РТМ (20,2%) ( $p=0,01$  и  $p=0,005$  соответственно). Лечение ЛЕФ и РТМ ассоциировалось также с более выраженным эффектом при учете поправки на длительность заболевания и число неэффективных ГИБП в анамнезе. Кроме того, меньшее число пациентов (10,9%), получавших РТМ и ЛЕФ, нуждались в повторном курсе РТМ, по сравнению с группами РТМ и МТ (20,2%) и монотерапии РТМ (18,9%). Важно, что частота побочных эффектов в сравниваемых группах была примерно одинаковой и составила 7,5; 11,8 и 12,4% соответственно.

Таким образом, в реальной клинической практике комбинированная терапия РТМ и ЛЕФ по эффективности и переносимости существенно не отличается от общепринятой терапии РТМ и МТ и может с успехом применяться у пациентов, которые имеют противопоказания для назначения МТ.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;290—331.
2. Klareskog L., Cartina A.I., Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009;373:659—72.
3. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlma J.W.J. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631—7.
4. 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;69:964—75.
5. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
6. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита — взгляд в 21 век. *Клин мед* 2005;6:8—12.
7. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов. *Тер арх* 2007;5:5—8.
8. Решетняк Д.В., Насонов Е.Л. Новые направления лечения ревматоидного артрита: механизмы действия и клиническая эффективность лефлуномида. Науч-прак-тич ревматол 2001;5:39—45.
9. Gaujoux-Viala C., Smolen J.S., Landewe R. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010 (on-line).
10. Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. Лефлуномид в лечении ревматических заболеваний. М.: МераПро, 2010;110 с.
11. Jones P.B.B., White D.H.N. Reappraisal of the clinical use of leflunomide in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Open Access Rheumatol Res Rev* 2010;2:53—71.
12. Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M. et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2008;59:762—84.
13. Насонов Е.Л. Перспективы комбинированной терапии ревматоидного артрита — лефлуномид и инфликсимаб. *Рус мед журн* 2008;16(10):633—7.
14. Strangfeld A., Hierse F., Kekow J. et al. Comparative effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1856—62.
15. Насонов Е.Л. Применение ритукси-
- маба при ревматоидном артрите: 2010. Науч-практич ревматол 2010;4(Прил. 1):10—40.
16. Vital E., Dass S., Rawstron A.C., Emery P. Combination rituximab and leflunomide produces lasting responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):90.
17. Henes J., Schedel J., Kanz L. et al. Rituximab and concomitant leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2010;30:709—12.
18. Wendler J., Soerensen H., Tony H. et al. Effectiveness and safety of rituximab (RTX)-monotherapy compared to RTX-combination therapy with methotrexate (MTX) and leflunomide (LEF) in the German RTX treatment of active rheumatoid arthritis (RA) in daily practice trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl. 3):76.
19. Narvaez J., Torne C.D., Ruiz J.M. et al. Comparative effectiveness of rituximab in combination with either methotrexate or leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2010;62(Suppl.):S748 [1796].
20. Gabay C., Chatzidionysiou K., Nasonov E. et al. Effectiveness of different DMARD co-therapy in Rituximab-treated rheumatoid arthritis (RA) patients — results of a one-year follow up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 3):68.

Поступила 08.12.10