

УДК 616-002.77

ИРИНА МИХАЙЛОВНА МАРУСЕНКО

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры
госпитальной терапии медицинского факультета ПетрГУ
feva@karelia.ru

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕФЛУНОМИДА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Статья посвящена проблеме базисной противовоспалительной терапии ревматоидного артрита, в частности новому препарату – лефлуномиду. Ревматоидный артрит – наиболее часто встречающееся и значимое воспалительное заболевание суставов, прогрессирование которого приводит к инвалидизации больных. Внедрение лефлуномида в клиническую практику дает ревматологам новые возможности в сдерживании активности ревматоидного артрита и замедлении его прогрессирования. Лефлуномид стал новым базисным средством, эффективность которого сопоставима с «золотым стандартом» – метотрексатом. В статье представлены собственные данные о применении лефлуномида в лечении ревматоидного артрита.

Ключевые слова: базисные противовоспалительные препараты, лефлуномид, метотрексат, ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее частое воспалительное заболевание суставов, распространенность которого в популяции составляет около 1 %. В настоящее время РА является центральной проблемой современной ревматологии в силу его высокой социальной значимости. РА снижает продолжительность жизни больных в среднем на 10 лет, а экономические потери от этого заболевания для общества сопоставимы с ишемической болезнью сердца. Кроме того, тяжесть РА подтверждает статистика инвалидизации пациентов. Около 90 % больных становятся нетрудоспособными в течение 20 лет после постановки диагноза, а 25 % теряют трудоспособность уже в течение 6 лет от начала заболевания [26].

Цели терапии РА – это достижение клинической ремиссии, замедление темпов прогрессирования эрозивного артрита, сохранение максимально долго приемлемого качества жизни, а также функционального статуса больного. Пер-

вые годы болезни являются решающими в развитии и прогрессировании патологического процесса, поэтому одной из важнейших проблем лечения РА остается раннее назначение адекватных режимов болезнь-модифицирующих или базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Классические БПВП принадлежат к различным классам химических соединений, обладают медленным и постепенно развивающимся лечебным эффектом, подавляя клинические, биохимические и иммунологические проявления ревматоидного процесса. Раннее использование БПВП приводит к замедлению деструкции суставов, подтвержденной рентгенологически, и улучшению отдаленного прогноза заболевания [13], [15].

Золотым стандартом фармакотерапии РА в настоящее время является метотрексат, благодаря доказанной эффективности, антидеструктивной активности, способности снижать сердечно-сосудистую летальность у пациентов с РА и наиболее

благоприятному соотношению эффективность/токсичность [4], [10], [22]. К числу других эффективных БПВП относится лефлуномид – цитостатический агент с противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью, созданный специально для лечения РА. По механизму действия данный препарат близок к другим антиметаболитам, таким как метотрексат и азатиоприн, и влияет на синтез уридинмонофосфата. Лефлуномид является производным изоксазола и представляет собой препарат-предшественник, который приобретает лечебные свойства уже в организме после превращения в активный метаболит A771726. Активный метаболит лефлуномида в терапевтических концентрациях подавляет активность фермента дигидрооротатдегидрогеназы, что приводит к торможению пролиферации Т-лимфоцитов на более ранней фазе, в отличие от других цитостатических препаратов. Лефлуномид блокирует самый ранний этап активации Th1 клеток, которые имеют фундаментальное значение в патогенезе РА. Одновременно происходит уменьшение пролиферации В-лимфоцитов и снижение выработки антител. Собственно противовоспалительное действие лефлуномида обусловлено его способностью подавлять активность ЦОГ-2 и хемотаксис нейтрофилов. Важным механизмом действия лефлуномида является способность подавлять экспрессию матричной металлопротеиназы 1, которая активно участвует в деструкции костной ткани при РА [3], [5], [6], [7], [11], [17].

Лефлуномид назначается по стандартной схеме: 100 мг/сут. в первые 3 дня, затем 20 мг/сут. Использование насыщающей дозы препарата (100 мг) связано с особенностями фармакокинетики. Длительный период полувыведения A771726 (2 недели) позволяет быстрее достичь стабильной концентрации при использовании в первые 3 дня лечения насыщающей дозы лефлуномида 100 мг/сут. [2], [8], [18], [25].

Результаты клинических исследований лефлуномида позволяют считать его одним из наиболее перспективных БПВП. Он обеспечивает не только существенное уменьшение воспалительных изменений и улучшение функции суставов, но и в значительной мере задерживает нарастание деструктивных изменений [1], [11], [12], [14], [20], [23], [24]. Преимуществом препарата является быстрота развития противовоспалительного эффекта – 1–2 месяца. Кроме того, имеются данные о превосходстве лефлуномида над метотрексатом в замедлении прогрессирования РА в течение первого года [1], [6], [7], [9], [16], [19], [20].

Нами обобщен собственный опыт использования лефлуномида у больных ревматоидным артритом.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 24 пациента, которым в качестве БПВП назначался лефлуномид по стандартной схеме. Всем больным проводилась оценка суставного синдрома, степени общей ак-

тивности РА и стадии патологического процесса. Для оценки суставного синдрома использовались: суставной индекс Ричи (СИ), счет болезненных суставов (СБС), счет припухших суставов (СПС), оценка боли и общей активности болезни с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), утренняя скованность в минутах (УС).

Оценка общей активности заболевания проводилась по индексу Disease Activity Score – DAS4, так как данный комбинированный показатель достаточно точно определяет активность заболевания и позволяет судить об эффективности используемой терапии РА [21]. Значение индекса $DAS4 \leq 2,4$ соответствует I степени активности, 2,4–3,7 – II степени и $> 3,7$ – III степени. Исследуемым больным проводилось рентгенографическое исследование суставов в двух проекциях для определения стадии поражения по Штейнброкеру. В динамике через 6 и 12 месяцев оценивалось прогрессирование патологического процесса с использованием счета эрозий в суставах кистей и стоп в баллах (методика Sharp в модификации van der Heijde). Эффективность проводимой терапии оценивалась по критериям EULAR на основании динамики индекса DAS4 и с использованием критериев ответа на терапию ACR20/ACR50/ACR70.

Результаты исследования обрабатывались с помощью IBM-совместимого компьютера с процессором Pentium с использованием пакета статистических программ. Определялись средние величины $[M \pm m]$ и достоверность средних величин по критерию Стьюдента (t).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследовано 24 пациента с достоверным РА в возрасте от 22 до 76 лет, из них 21 женщина (87,5 %) и 3 мужчины (12,5 %). Средний возраст больных – 41,4 года. Длительность РА составила от 3 месяцев до 12 лет. Серопозитивный вариант РА выявлен у 18 больных (75 %), серонегативный – у 6 (25 %). I рентгенологическая стадия заболевания определялась у 4 (16,7 %) больных, II стадия – у 13 (54,1%), III стадия – у 3 (12,5 %) и IV – у 4 (16,7 %) пациентов. На момент назначения лефлуномида среди исследуемых пациентов I степени общей активности (минимальной) не отмечалось. II степень активности (умеренная) была у 9 (37,5 %) больных и III степень – у 15 (62,5 %).

Исходные параметры суставного синдрома были следующими: суставной индекс Ричи – $12,63 \pm 6,25$, счет болезненных суставов – $12,5 \pm 5,27$, счет припухших суставов – $8,54 \pm 6,57$, длительность утренней скованности – $165,83 \pm 138,6$ мин, общее состояние здоровья по ВАШ – $41,96 \pm 16,1$ мм, выраженность боли по ВАШ – $65,87 \pm 17,57$ мм; наиболее значимые лабораторные параметры: СОЭ – $35,37 \pm 15,94$ мм/ч, СРБ – $78,9 \pm 43,91$ мг/л. Терапия лефлуномидом в большинстве случаев позволила достичь быстрого клинического эффекта. Большинство параметров суставного синдрома улучшились к 3 месяцам наблю-

дения, хотя достоверной динамики индекса активности DAS4 не было. Наиболее значимое улучшение отмечено для суставного индекса Ричи, числа болезненных суставов и выраженности боли по ВАШ. Динамика основных исследуемых параметров представлена в табл. 1.

Таблица 1
Динамика основных клинических и лабораторных показателей на фоне базисной терапии лефлуномидом

Показатели	исходно	через 3 месяца	p	через 6 месяцев	p	через 1 год	p
СИ	12,63 ± 6,25	7,5 ± 4,2	0,0086	6,42 ± 4,8	0,0012	5,4 ± 3,8	0,0069
СБС	12,5 ± 5,27	6,1 ± 5,84	0,0031	6,92 ± 4,98	0,001	4,6 ± 4,3	0,0073
СПС	8,54 ± 6,57	3,31 ± 2,5	0,025	3,5 ± 2,94	0,0023	3,5 ± 2,94	0,0067
УС (мин)	165,83 ± 138,6	132,4 ± 60,9	0,0067	67,5 ± 56,4	0,0047	96,1 ± 32,8	0,0034
ОСЗ по ВАШ (мм)	41,96 ± 16,1	26,6 ± 18,3	0,0057	20,6 ± 18,33	0,012	17,2 ± 12,1	0,0012
Боль по ВАШ (мм)	65,87 ± 17,57	24,63 ± 15,18	0,0019	24,68 ± 5,83	0,0016	26,2 ± 8,7	0,006
СОЭ, мм/ч	35,37 ± 15,9	25,38 ± 14,6	0,049	27,08 ± 13,31	0,0011	24,2 ± 14,9	0,008
СРБ, мг/л	78,9 ± 43,91	47,8 ± 28,1	0,0079	53,46 ± 25,15	0,008	34,6 ± 23,2	0,004
DAS4	3,99 ± 0,93	2,82 ± 0,98	0,053	2,75 ± 0,94	0,0026	1,95 ± 0,67	0,0035

В ходе исследования нами отмечена хорошая переносимость лефлуномида в сравнении с другими базисными средствами, в первую очередь – с метотрексатом. Наиболее часто у пациентов, получающих метотрексат, выявляется гастроэнтерологическая токсичность, что часто требует перевода с пероральной на парентеральную форму препарата или снижения дозы. В случае с лефлуномидом мы отметили лишь один эпизод диспепсических явлений в виде вздутия живота и метеоризма у молодой больной, не потребовавший отмены препарата. Однако для лефлуномида характерен побочный эффект в виде выпадения волос, отмечаемый исследователями с момента появления данного лекарственного средства в клинической практике. Среди наших пациентов также в 5 случаях отмечались периоды усиленного выпадения волос в первые месяцы терапии, но без алопеции, и отмены препарата не потребовалось.

При оценке эффективности терапии лефлуномидом по критериям EULAR и ACR в качестве сравнения использованы результаты лечения метотрексатом в сходной группе больных. В группу сравнения включены 29 больных, получавших метотрексат в дозах 10–20 мг в неделю в зависи-

мости от степени активности заболевания и стойкости суставного синдрома. Данная группа представлена 21 женщиной (72,4 %) и 8 мужчинами (27,6 %), средний возраст пациентов – 44,8 года.

При оценке основных клинических и лабораторных параметров в группе сравнения также отмечена достоверная положительная динамика в контрольных точках. Исходные показатели составили: СИ – 18,64 ± 5,38, УС – 185,46 ± 112,46, СБС – 12,36 ± 6,16, СПС – 10,66 ± 5,82, СОЭ – 32,64 ± 17,3 мм/ч, СРБ – 82,96 ± 47,12 г/л, а через 6 месяцев: СИ – 6,62 ± 4,28, УС – 82,74 ± 56,2, СБС – 6,28 ± 4,6, СПС – 3,72 ± 1,84, СОЭ – 21,52 ± 14,48 мм/ч, СРБ – 37,62 ± 18,72 г/л.

Проведенная сравнительная оценка эффективности двух вариантов базисной терапии позволила выявить лучшие ближайшие результаты терапии лефлуномидом: уже через 1 месяц лечения удалось достичь хорошего эффекта по критериям EULAR у 12,5 % больных и удовлетворительного – у 28 %; по критериям ACR через 1 месяц 50 % улучшения достигли 51 % пациентов, а 20 % улучшения – 22 %. Только у 1 больной не получено достаточно эффекта от терапии лефлуномидом, в связи с чем пациентка была переведена на комбинированную базисную терапию лефлуномидом и метотрексатом. Сравнительная эффективность лефлуномида и метотрексата отображена на рис. 1 и 2.

Дополнительно оценивались темпы прогрессирования ревматоидного артрита с использованием счета эрозий на рентгенограммах кистей и стоп каждые полгода, при этом пациенты с IV стадией исключались из анализа. Среди больных, получавших лефлуномид, отмечено достоверное замедление прироста количества новых эрозий, тогда как метотрексат способствовал лишь замедлению темпов прироста. Сравнительная динамика счета эрозий при двух вариантах базисной терапии представлена на рис. 3.

Таким образом, проведенное клиническое исследование по оценке эффективности лефлуномида в лечении РА показало, что новый базисный препарат не уступает метотрексату по возможности достигать клинического улучшения в течении артрита. Следует отметить, что уменьшение выраженности суставного синдрома у больных РА, получающих лефлуномид, достигается даже быстрее, чем при использовании метотрексата. Уже через 1 месяц терапии мы получили хороший эффект по критериям EULAR у 12,5 % больных и 50 % улучшение по критериям ACR – у 51 %, что достоверно лучше результатов, полученных в группе метотрексата. Лефлуномид позволил также замедлить темпы прогрессирования эрозивного артрита по данным рентгенографии. К несомненным достоинствам препарата относится и хорошая переносимость. В нашем исследовании не потребовалось отменять препарат из-за побочных эффектов ни в одном случае. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости лефлуномида, что позволяет рекомендовать его к широкому применению при ревматоидном артрите.

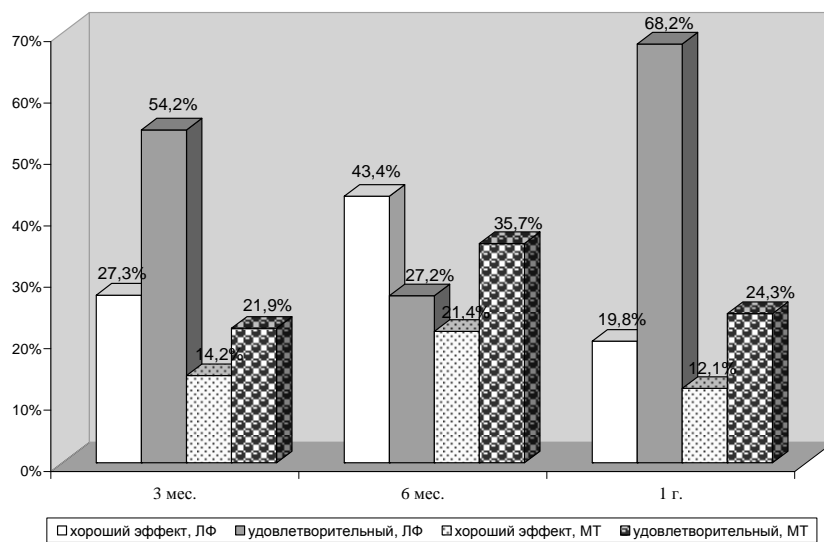


Рис. 1. Эффективность лефлуномида по критериям EULAR в сравнении с метотрексатом

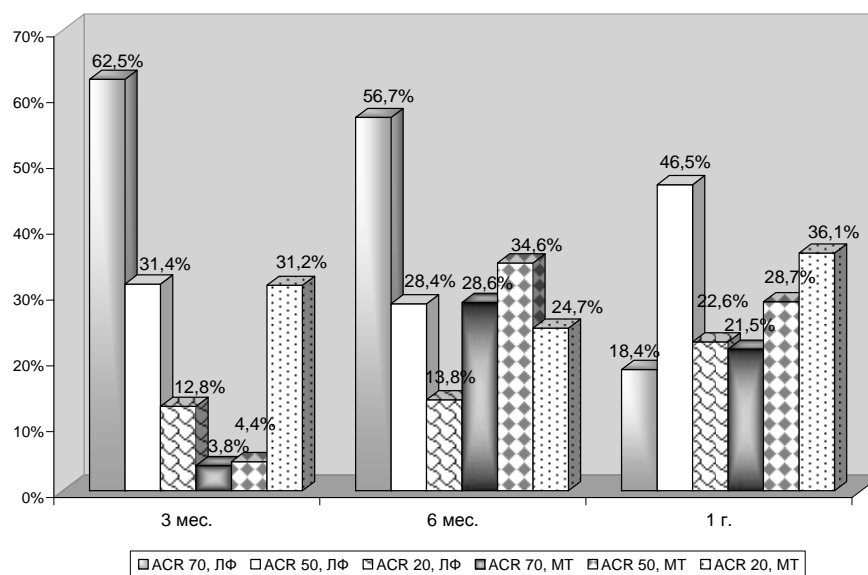


Рис. 2. Эффективность лефлуномида по критериям ACR в сравнении с метотрексатом

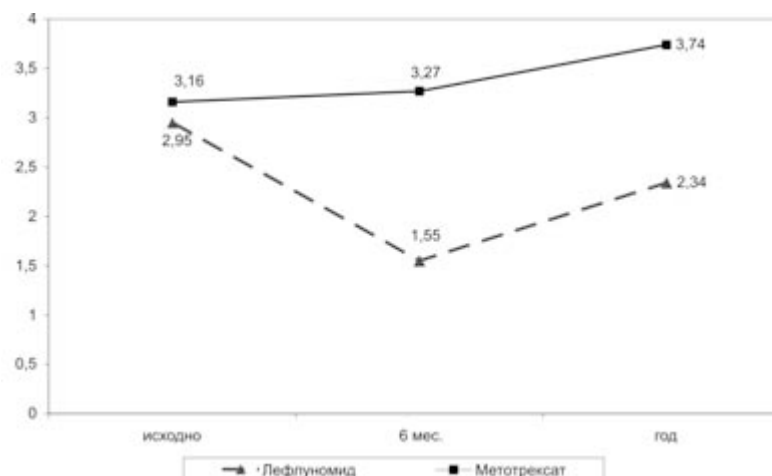


Рис. 3. Динамика счета эрозий у пациентов, получающих лефлуномид и метотрексат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балабанова Р. М., Кашеваров Р. Ю., Олюнин Ю. А. и др. Антидеструктивное действие лефлуномида при раннем ревматоидном артрите // *Терапевтический архив*. 2006. № 6. С. 6–10.
2. 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 // *Терапевтический архив*. 2004. № 5. С. 28–32.
3. Насонов Е. Л., Каратеев Д. Е., Чичасова Н. В. Новые возможности применения лефлуномида при ревматоидном артрите – ранняя и комбинированная терапия // *Российский медицинский журнал*. 2005. № 24. С. 1573–1576.
4. Насонов Е. Л., Соловьев С. К. Применение метотрексата в ревматологии. М., 2000. 128 с.
5. Насонов Е. Л., Чичасова Н. В., Чижова К. А. Перспективы применения лефлуномида в ревматологии // *Российский медицинский журнал*. 2004. № 20. С. 1147–1151.
6. Олюнин Ю. А. Базисное лечение лефлуномидом при ревматоидном артрите (обзор) // *Терапевтический архив*. 2004. № 10. С. 80–84.
7. Решетняк Д. В., Насонов Е. Л. Новые направления лечения ревматоидного артрита: механизмы действия и клиническая эффективность лефлуномида // *Научно-практическая ревматология*. 2001. № 5. С. 39–45.
8. Чичасова Н. В., Бродецкая К. А., Иголкина Е. В., Имамметдинова Г. Р., Насонов Е. Л. Опыт применения лефлуномида (препарата Арава) у больных активным ревматоидным артритом // *Российский медицинский журнал*. 2005. № 13(8). С. 518–524.
9. Чичасова Н. В., Иголкина Е. В., Бродецкая К. А., Имамметдинова Г. Р. Опыт длительного лечения активного ревматоидного артрита лефлуномидом // *Терапевтический архив*. 2005. № 5. С. 33–38.
10. Alarcon G. S. Methotrexate use in rheumatoid arthritis. A clinician's perspective // *Immunopharmacology*. 2000. Vol. 47. P. 259–271.
11. Cohen S. B., Iqbal I. Leflunomide // *Int. J. Clin. Pract.* 2003. Vol. 57(2). P. 115–120.
12. Cohen S., Cannon G., Schiff M. et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilisation of leflunomide in the treatment of Rheumatoid Arthritis Investigator Group // *Arthr. Rheum.* 2001. Vol. 44. P. 1984–1992.
13. Egsmose C., Lund B., Borg G. et al. Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy: 5 year follow-up of a prospective double blind placebo controlled study // *J. Rheumatol.* 1995. Vol. 22. P. 2208–2213.
14. 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*. 2000. Vol. 39. P. 655–665.
15. Fries J. F., Williams C. A., Morfeld D., Singh G., Sibley J. Reduction in long-term disability in patients with rheumatoid arthritis by disease-modifying antirheumatic drug-based treatment strategies // *Arthr. Rheum.* 1996. Vol. 39. P. 616–622.
16. Kremer J. M., Cannon G. W. Benefit/risk of leflunomide in rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2004. Vol. 22 (Suppl. 35). P. 95–100.
17. Li E. K., Tam L. S., Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis // *Clin. Ther.* 2004. Vol. 26(4). P. 447–459.
18. Maddison P., Kiely P., Kirkham B. et al. Leflunomide in rheumatoid arthritis: recommendations through a process of consensus // *Rheumatology*. № 2005. Vol. 44. P. 280–286.
19. Miceli-Richard C., Dougados M. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis // *Exp. Opin. Pharmacother.* 2003. Vol. 4(6). P. 987–997.
20. Osiri M., Shea B., Robinson V. et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and metaanalysis // *J. Rheumatol.* 2003. Vol. 30. P. 1183–1190.
21. Pincus T., Strand V., Koch G. et al. An index of the three core data set patient questionnaire measures distinguishes efficacy of active treatment from that of placebo as effectively as the American College of Rheumatology 20 % response criteria (ACR 20) or the disease activity score (DAS) in a rheumatoid arthritis clinical trial // *Arthr. Rheum.* 2003. Vol. 48(3). P. 625–630.
22. Rau R., Herborn G. Benefit and risk of methotrexate treatment in rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* 2004. Vol. 22 (Suppl. 35). P. 83–94.
23. Scott D. L., Smolen J. S., Kalden J. R. et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide, two year follow up of a double-blind, placebo controlled trial versus sulfasalazine // *Ann. Rheum. Dis.* 2001. Vol. 60. P. 913–923.
24. Smolen J. S., Emery P. Efficacy and safety of leflunomide in active rheumatoid arthritis // *Rheumatology*. 2000. Vol. 39 (Suppl. 1). P. 48–56.
25. Smolen J. S., Emery P., Kalden J. R. et al. The efficacy of leflunomide monotherapy in rheumatoid arthritis: towards the goals of disease modifying antirheumatic drug therapy // *J. Rheumatol.* 2004. Vol. 31. (Suppl. 7). P. 13020.
26. Wolfe F., Hawley D. J. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: work disability. A prospective 18 year study of 823 patients // *J. Rheumatol.* 1998. Vol. 25. P. 2108–2117.