



Роль лефлуномида в современной стратегии лечения раннего ревматоидного артрита (12-месячное наблюдение)

И.Б. Беляева, В.И. Мазуров

Адрес для переписки: Ирина Борисовна Беляева, belib@mail.ru

В статье представлены результаты сравнительной оценки лечебного эффекта сульфасалазина, метотрексата и лефлуномида у 151 больного с ранним ревматоидным артритом (РРА). Терапия сульфасалазином при РРА в течение 12 месяцев наблюдения была недостаточно эффективной. Терапия метотрексатом и лефлуномидом существенно снижала клинико-лабораторную активность и замедляла развитие суставной деструкции у больных РРА. Преимуществом лефлуномида была его лучшая переносимость.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, сульфасалазин, метотрексат, лефлуномид, оценка эффективности

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее частое воспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием эрозивного симметричного полиартрита в сочетании с системным иммуновоспалительным поражением внутренних органов. Современная стратегия лечения РА базируется на ранней диагностике, которая определяет возможность инициации очень ранней (окно возможности) активной терапии, цель которой – максимально быстрое достижение ремиссии (концепция «лечение до достижения цели») [1, 2]. Эта концепция была сформулирована Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism – EULAR) в 2010 г., а в 2013 г. дополнена с учетом научных достижений и клинического опыта, накопленного за последние три года [3, 4].

В контексте рекомендаций EULAR (2013) особое внимание уделено

применению базисных противовоспалительных антиревматических препаратов (БПВП) при раннем РА (РРА). Метаанализ данных, положенный в основу рекомендаций EULAR, демонстрирует, что с точки зрения доказательной медицины только четыре препарата из группы синтетических БПВП (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин и соли золота для парентерального применения) обладают при РА эффективностью как в отношении клинико-лабораторных проявлений болезни, так и в отношении структурных повреждений суставов, то есть проявляют истинно базисные свойства [5–10].

Наибольшая доказательная база, позволяющая судить о высокой эффективности препарата, собрана по метотрексату. Учитывая современные рекомендации, необходимо отметить, что второе место после метотрексата занимает лефлуномид – как препарат, близкий

к метотрексату по эффективности и имеющий большую доказательную базу в отношении влияния на активность и структурные повреждения при РА [2, 11]. Эти свойства доказаны результатами рандомизированных клинических исследований (РКИ) и многолетним опытом применения лефлуномида. Так, препарат продемонстрировал преимущества над плацебо и другими БПВП по влиянию на течение и прогноз развернутого РА [12–14]. Однако контролируемые исследования, оценивавшие эффективность и переносимость лефлуномида по сравнению с метотрексатом и сульфасалазином, применяемых в качестве первых БПВП при раннем РА в рамках стратегии «лечение до достижения цели», немногочисленны и их результаты требуют уточнения. Именно поэтому нами было проведено исследование с целью сравнить лечебный эффект сульфасалазина, метотрексата и лефлуномида (Аравы), используемых в качестве первых базисных средств, при РРА. Авторами были поставлены следующие задачи:

- 1) сравнить влияние сульфасалазина, метотрексата и лефлуномида на показатели клинической и лабораторной активности у больных РРА в течение 12 месяцев наблюдения;
- 2) сравнить влияние сульфасалазина, метотрексата и лефлуномида на скорость рентгенологического прогрессирования деструктивных изменений в суставах у больных РРА в ходе динамического наблюдения.



Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели у больных РРА до и через 12 месяцев лечения сульфасалазином, метотрексатом и лефлуномидом

Показатель	Сульфасалазин (n = 55)		Метотрексат (n = 55)		Лефлуномид (n = 41)	
	исходно	через год	исходно	через год	исходно	через год
Индекс Ричи, баллы	45,03 ± 3,7	43,09 ± 4,01	47,72 ± 5,28	39,75 ± 5,79*	51,22 ± 4,89	29,27 ± 4,04**
Утренняя скованность, мин	93,39 ± 40,02	64,1 ± 26,6***	88,88 ± 42,79	33,45 ± 28,27**	98,52 ± 21,24	45,38 ± 19,20**
HAQ, баллы	1,05 ± 0,06	1,05 ± 0,07	1,36 ± 0,12	0,76 ± 0,09***	1,35 ± 0,11	0,86 ± 0,12*
СОЭ, мм/ч	25,84 ± 2,13	27,70 ± 2,12	32,72 ± 2,94	22,45 ± 2,27***	35,21 ± 2,51	18,05 ± 1,17***
СРБ, мг/л	109,25 ± 35,9	85,57 ± 29,02	204,73 ± 170,58	38,71 ± 8,53**	133,96 ± 45,89	31,61 ± 6,35**
DAS28, баллы	4,34 ± 0,19	3,48 ± 0,62	4,40 ± 0,26	2,38 ± 0,21**	4,74 ± 0,27	2,39 ± 0,19***

* p < 0,05 – достоверность различий относительно исходных значений в каждой группе.

** p < 0,001 – достоверность различий относительно исходных значений в каждой группе.

*** p < 0,01 – достоверность различий относительно исходных значений в каждой группе.

Материал и методы

Проведено клинико-лабораторное и инструментальное обследование 151 больного РРА исходно и через 12 месяцев. Диагноз РРА был установлен по критериям EULAR и Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) (2010) [6]. Длительность заболевания составляла от трех недель до 12 месяцев (в среднем $6,5 \pm 0,3$ месяца). У 51,2% больных отмечалась серонегативность по ревматоидному фактору. Преобладали средняя и высокая степень активности иммуноопалительного процесса – индекс DAS28 (Disease Activity Score, оценка 28 суставов) > 3,2 балла; I–II рентгенологические стадии заболевания по классификации Штейнброекера (23,2 и 60,5% соответственно) и II функциональный класс РА (59,7%).

Условие включения в исследование: отсутствие ранее проводимой терапии БПВП и глюкокортикостероидами (системно или внутрисуставно).

После постановки диагноза больным методом случайной выборки была назначена базисная терапия: группа I (n = 55) получала сульфасалазин в дозе 2 г в сутки, группа II (n = 55) – метотрексат в дозе 10–15 мг/нед, группа III (n = 41) – лефлуномид (Араву) в дозе 20 мг/сут.

Наряду с базисной терапией все больные получали нестероидные противовоспалительные препара-

ты (НПВП). 24 пациентам (20%) с III степенью активности процесса назначены низкие дозы преднизолона перорально (5–10 мг/сут). При объективном обследовании осуществлялась оценка суставного синдрома с помощью индекса Ричи, определялись длительность утренней скованности, функциональный индекс оценки здоровья (Health Assessment Questionnaire – HAQ). Эффективность лечения оценивалась с использованием индекса активности DAS28 и критериев ACR (по 20, 50 и 70%-ному улучшению) [4]. Динамику лабораторной активности заболевания оценивали по уровням СОЭ и С-реактивного белка (СРБ). Прогрессирование изменений в суставах – по методу Шарпа (1985) [8].

Статистическая обработка проводилась с помощью компьютерной программы (Statistica 5,5 для Windows) с использованием критериев Стьюдента, Манна – Уитни, Фишера, медианного хи-квадрата, модуля ANOVA, коэффициента корреляции Спирмена. Средние значения представлены в виде $M \pm m$. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

На фоне лечения сульфасалазином через 12 месяцев в группе I значения индекса Ричи, HAQ, СОЭ и СРБ достоверно не отличались от исходных (табл. 1). Отмечалось достоверное уменьшение продол-

жительности утренней скованности, однако ее средние значения остались более 60 минут. В группах II и III к концу наблюдения зафиксировано существенное снижение индексов Ричи и HAQ, уровня СОЭ и СРБ без достоверных различий. Динамика индекса DAS28 свидетельствовала об удовлетворительном эффекте терапии в группе I ($\Delta DAS = 0,86$) и хорошем – в группах II и III (-1,92 и -1,86 балла соответственно). Активность РРА согласно значениям DAS4 расценивалась как умеренная в группе I и как низкая в группах II и III.

Через 12 месяцев по критериям ACR были достигнуты следующие результаты (рис. 1). Отсутствие эффекта (улучшение менее чем на 20%) отмечено у 5,4 и 2,4% больных групп I и III. 20%-ное улучшение зафиксировано более чем у половины

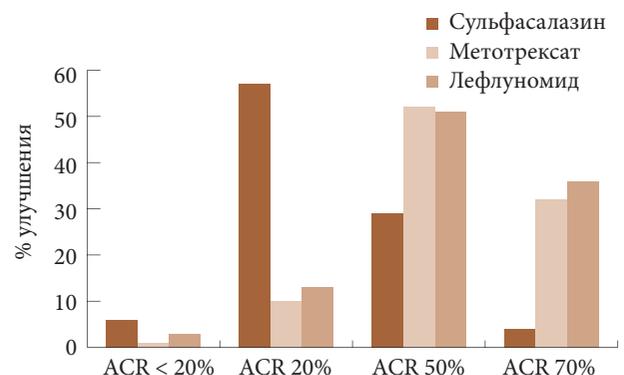
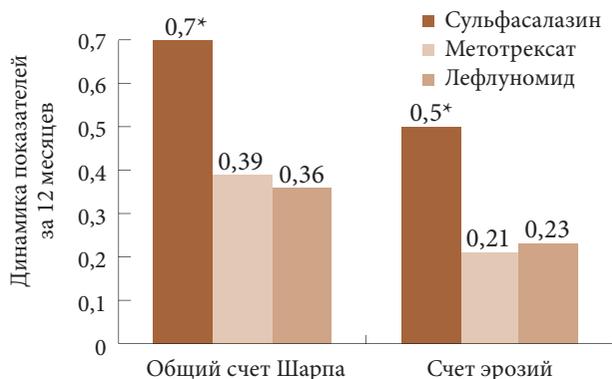


Рис. 1. Частота клинического ответа по критериям ACR в исследуемых группах через 12 месяцев лечения



* $p < 0,05$ – достоверность различий в динамике нарастания показателей общего счета Шарпа и счета эрозий при лечении сульфасалазином по сравнению с лечением метотрексатом и лефлуномидом.

Рис. 2. Показатели рентгенологического прогрессирования по динамике счета Шарпа и счета эрозий через 12 месяцев лечения в исследуемых группах

больных группы I и незначительно-го количества больных групп II и III. 50 и 70%-ное улучшение наблюдалось у 1/3 больных группы I и у подавляющего большинства больных групп II и III. Клиническая ремиссия достигнута у 16 (29%) пациентов, получавших метотрексат, и у 14 (34,1%) получавших лефлуномид. По окончании наблюдения в группе I отмечена отрицательная рентгенологическая динамика (рис. 2), характеризующаяся выраженным увеличением общего счета Шарпа и счета эрозий. Она была значимой по сравнению с таковой в группах II и III ($p < 0,05$). В группах II и III динамика этих показателей за 12 месяцев была незначительной, а количественные значения счета Шарпа достоверно не отличались от исходных и составили $31,22 \pm 5,03$ и $32,63 \pm 8,21$ при $p = 0,24$ для груп-

пы II и $22,69 \pm 4,33$ и $26,63 \pm 4,69$ при $p = 0,55$ для группы III.

В исследуемых группах у больных с отсутствием эрозий при первичном рентгенологическом обследовании мы проследили частоту развития эрозивного артрита на фоне лечения. Необходимо подчеркнуть, что частота развития эрозивных изменений была наименьшей после терапии лефлуномидом – 20% (5/27). В группе метотрексата число больных, у которых развился эрозивный артрит, увеличилось на 36% (10/28), а в группе сульфасалазина – на 53% (20/38). Нами также была выявлена прямая корреляционная зависимость между временем от дебюта суставного синдрома при РРА до начала терапии болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами и числом эрозий через 12 месяцев наблюдения ($r = 0,37$, $p < 0,05$).

Через 12 месяцев препараты в связи с неэффективностью проводимой терапии отменены у 35 (64,4%) пациентов группы I, у 2 (4%) пациентов группы II и у 3 (7%) пациентов группы III, в связи с побочными эффектами – у 9 (20%) из группы I, у 8 (19,5%) из группы II и у 1 (2%) из группы III на 8–12-й месяц лечения. Отмена препарата в последнем случае была связана с повышением трансаминаз и развитием цитопенического синдрома. Причины отмены препаратов из-за побочных реакций представлены в табл. 2. Наиболее частым побочным эффектом было повышение уровня аминотрансфераз. Кроме того, на фоне лечения сульфасалазином и метотрексатом отмечалась диспепсия.

Таблица 2. Побочные эффекты на фоне лечения сульфасалазином, метотрексатом и лефлуномидом, количество случаев

Побочный эффект	Сульфасалазин (n = 9)	Метотрексат (n = 12)	Лефлуномид (n = 5)
Диспепсия	2	3	–
Повышение уровня аминотрансфераз	5	3	2
<i>Herpes zoster</i>	–	2	–
Крапивница	2	–	–
Обострение хронической обструктивной болезни легких	–	2	–
Лейкопения	–	2	3

Крапивница развилась у 2 пациентов, получавших сульфасалазин. Обострение хронической обструктивной болезни легких (2 больных) и *Herpes zoster* (2 больных) наблюдалось при применении метотрексата, лейкопения – при лечении метотрексатом (2 пациента) и лефлуномидом (3 больных). НПВП-гастропатий не было отмечено ни у одного участника исследования.

Обсуждение

Наше исследование подтвердило имеющиеся данные о неудовлетворительных отдаленных результатах стратегической схемы «пирамида» при лечении РРА, когда на начальных этапах его развития назначаются менее активные болезнью-модифицирующие антиревматические препараты [1, 5]. Так, анализ результатов, полученных в ходе исследования, показал недостаточную эффективность сульфасалазина после 12 месяцев применения при РРА, о чем свидетельствовали сохраняющаяся клиничко-лабораторная активность и развитие эрозивного артрита у 53% больных с отсутствием эрозий при первичном рентгенологическом обследовании, хотя изначально эта группа была менее тяжелой по показателям активности и выраженности рентгенологических изменений. Это стало причиной высокого процента (64,4%) отмены сульфасалазина через 12 месяцев терапии.

В последние годы проводятся многочисленные исследования для обоснования интенсификации лечения больных в начальной стадии РА с использованием цитостатической терапии. Результаты нашего проспективного исследования свидетельствуют о том, что лефлуномид не уступает метотрексату по эффективности влияния на течение РРА и замедлению темпов суставной деструкции. Согласно полученным данным, при лечении лефлуномидом у больных с отсутствием эрозий при первичном рентгенологическом исследовании эрозивный артрит развился у 1/5 больных через 12 месяцев лечения, что на 33 и 16% меньше,

sano*fi* aventis

Главное — здоровье



Свобода движения
в Ваших руках




Ароава®
лефлуномид

Препарат первого выбора
базисной терапии
ревматоидного артрита *

Представительство АО «Санофи-авентис групп (Франция)»:
Россия, 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2;
тел.: (495) 721-14-00; факс: (495) 721-14-11
С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

*Kenneth G. Saag et al American College of Rheumatology 2008
Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease
Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis.
Arthritis Care & Research, 2008; 59:6, p. 762–784.



чем при лечении сульфасалазином и метотрексатом. Преимуществом лефлуномида (по сравнению с метотрексатом) была лучшая переносимость препарата.

Нужно отметить, что исследование проводилось на оригинальном препарате лефлуномида – Араве. Следовательно, можно заявлять, что полученные данные относятся только к оригинальному препарату, так как его дженерики недостаточно изучены.

Заключение

Проведенное исследование доказало преимущество ранней цитостатической терапии с использованием метотрексата и лефлуномида как первых базисных препаратов у больных РРА, которое выразалось в достоверном снижении клинико-лабораторной активности и замедлении суставной деструкции через 12 месяцев наблюдения. Достоверных различий по этим

показателям через 12 месяцев у больных, получавших метотрексат и лефлуномид, не зафиксировано. Однако при применении лефлуномида по сравнению с применением метотрексата отмечено меньшее число побочных эффектов, требующих отмены препарата. Результаты нашего исследования подчеркивают значимость лефлуномида как одного из главных средств современной патогенетической терапии РА. ☀

Литература

1. Каратеев Д.Е., Иванова М.М. Базисная терапия ревматоидного артрита и исход болезни: ретроспективная оценка данных многолетнего наблюдения // Научно-практическая ревматология. 2001. № 1. С. 5–12.
2. Мазуров В.И., Лиля А.М. Ревматоидный артрит // Клиническая ревматология. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова. СПб.: Фолиант, 2005.
3. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата // Научно-практическая ревматология. 2014. № 1. С. 8–27.
4. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы // Научно-практическая ревматология. 2013. № 6. С. 609–622.
5. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р. Методы оценки поражения суставов, активности заболевания и функционального состояния больных ревматоидным артритом. Методическое пособие для врачей. М., 2001.
6. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Новые возможности применения лефлуномида при ревматоидном артрите – ранняя комбинированная терапия // Русский медицинский журнал. 2005. Т. 13. № 24. С. 1573–1576.
7. Сальникова Т.С., Балабанова Р.М. Терапия раннего ревматоидного артрита: сравнительная характеристика делегила, сульфасалазина и метотрексата // Научно-практическая ревматология. 2003. № 4. С. 44–48.
8. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 1988. Vol. 31. № 3. P. 315–324.
9. Emery P. Practical aspects of treatment RA, when, how, what is the evidence? // Ann. Rheum. Dis. 2003. Vol. 2. SP 0001.
10. Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method // J. Rheumatol. 1999. Vol. 26. P. 743–745.
11. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит // Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
12. Беляева И.Б., Мазуров В.И. Сравнительная оценка лечебного эффекта сульфасалазина, метотрексата и лефлуномида при раннем ревматоидном артрите // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2006. № 3. С. 129–132.
13. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимова Т.Н. Ранний ревматоидный артрит. Принципы диагностики и лечения. Учебное пособие. СПб.: СПбМАПО, 2007.
14. Van Vollenhoven R.F. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009 // Nat. Rev. Rheumatol. 2009. Vol. 5. № 10. С. 531–541.

A Role for Leflunomide in Modern Therapeutic Strategy of Rheumatoid Arthritis (12-month Observation)

I.B. Belyayeva, V.I. Mazurov

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov

Contact person: Irina Borisovna Belyayeva, belib@mail.ru

The results of comparative assessment of curative effect from using sulfasalazine, methotrexate, and leflunomide in 151 patients with early rheumatoid arthritis (ERA) are presented. A 12-month therapy of ERA with sulfasalazine was found to be insufficiently effective. Therapy with methotrexate and leflunomide substantially reduced clinical and laboratory activity of ERA and retarded development of joint destruction in patients with ERA. The advantage of leflunomide was his best portability.

Key words: rheumatoid arthritis, sulfasalazine, methotrexate, leflunomide, efficacy assessment