



НИИ  
ревматологии  
РАМН, Москва

# Традиционная базисная терапия ревматоидного артрита

Д. м. н. Ю.А. ОЛЮНИН

*Целью противоревматической терапии, согласно совместной международной программе EULAR и ACR Target to target, является достижение ремиссии или низкой активности ревматоидного артрита (РА). Эта цель вполне достижима на ранней стадии РА, когда еще не сформировались необратимые изменения суставов и восприимчивость больного к базисным противовоспалительным препаратам (БПВП) наиболее высока. На сегодняшний день традиционная базисная терапия остается методом выбора для этой категории больных. Несмотря на большие успехи, которые были достигнуты в области разработки и практического внедрения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), эксперты ACR и EULAR предлагают начинать лечение РА с традиционных БПВП. В настоящее время в качестве первого БПВП обычно назначается метотрексат (МТ). Однако не исключено, что для широкой клинической практики лефлуномид (ЛФ) может оказаться даже более перспективным препаратом, чем МТ. Последний рекомендуется назначать в небольшой дозировке и в последующем повышать ее до необходимого уровня с учетом эффективности и переносимости. На практике на такое титрование дозы уходит довольно продолжительное время, а зачастую оно вообще не проводится, и возможности препарата реализуются не полностью. ЛФ назначается по стандартной схеме, что для широкой практики гораздо удобнее.*

тие ревматологии в последние два десятилетия, явилась концепция необходимости раннего активного лечения РА. Ее авторы подчеркивали, что данное заболевание не может рассматриваться как относительно доброкачественное, поскольку оно приводит к очень неблагоприятным последствиям для больного [1]. Хроническое аутоиммунное воспаление сопровождается формированием необратимых изменений, которые обуславливают тяжелые функциональные нарушения и стойкую инвалидизацию пациентов.

Кроме того, в исследованиях, проведенных с участием больших контингентов больных, показано: РА обуславливает не только дискомфорт и значительную функциональную недостаточность, но и существенное сокращение продолжительности жизни пациентов за счет возникновения сердечно-сосудистых нарушений, связанных с атеросклерозом [2]. Столь агрессивный характер заболевания вполне может оправдать определенный риск, который связан с применением потенциально токсичных противоревматических препаратов. Идея раннего активного лечения была с пониманием встречена врачебным сообществом и за сравнительно короткий срок успела принести вполне ощутимые плоды.

В последние годы XX века было зафиксировано существенное снижение тяжести РА, что может

С начала XXI века методы лечения ревматоидного артрита существенно модифицировались. Эти изменения были подготовлены, с одной стороны, результатами масштабных клинических исследований, а с другой – крупными достижениями в области разработки и производства противоревматических препаратов. Одним из ключевых факторов, определивших разви-



быть связано в первую очередь с широким внедрением в клиническую практику метотрексата. Theodore Pincus и соавт., которые сравнивали больных РА, находившихся под наблюдением ревматологов в 1985 и 2000 гг., отмечают резкое увеличение числа пациентов, получавших базисные противовоспалительные препараты, и прежде всего МТ [3]. Такое изменение характера терапии сопровождалось значительным уменьшением основных показателей активности болезни и существенным замедлением деструкции суставов.

В 1990-х гг. арсенал противоревматических препаратов значительно увеличился. В распоряжении ревматологов появился новый синтетический БПВП лефлуномид (Арава) и был создан еще один класс болезнь-модифицирующих средств – генно-инженерные биологические препараты. Однако не будет большим преувеличением сказать, что МТ и глюкокортикоиды также были открыты именно в этот период. Хотя они были разработаны еще в 1940-х гг., лишь в конце XX века были проведены исследования, убедительно доказавшие, что эти лекарства обладают болезнь-модифицирующими свойствами. Такие работы стали возможны благодаря использованию в ревматологии принципов доказательной медицины.

Совершенствование методики клинических испытаний позволило резко сократить промежуток времени от экспериментальных исследований нового препарата до его внедрения в клиническую практику. При этом количественные методы оценки воспалительной активности, разработанные для научных исследований, хорошо себя зарекомендовали в клинических испытаниях как надежное средство контроля эффективности проводимой терапии. Позднее количественная оценка активности все шире стала использоваться для ведения больных в условиях рутинной клинической практики.

Внедрение в клиническую практику эффективных противоревматических препаратов и появление надежных методов определения воспалительной активности позволило сформулировать современные принципы лечения РА. Согласно этим принципам, целью противоревматической терапии является ремиссия или низкая активность заболевания. Эта цель представляется достижимой на ранней стадии РА, когда еще не сформировались необратимые изменения суставов и восприимчивость больного к БПВП наиболее высока. Не исключено, что лечение, которое назначается на самом раннем этапе, способно серьезно изменить отдаленный прогноз заболевания. В этой связи вопросы ранней диагностики и раннего лечения РА привлекают к себе особое внимание. Учитывая значимость этой проблемы, ревматологи Европы и США объединили свои усилия для создания новой системы диагностики РА. В результате этой работы были подготовлены современные диагностические критерии, которые позволяют установить диагноз уже в самом начале развития болезни [4]. Это дает возможность врачу обосновать назначение БПВП и своевременно начинать лечение при наличии признаков активного артрита.

На сегодняшний день традиционная базисная терапия остается методом выбора для этой категории больных. Несмотря на большие успехи, которые были достигнуты в области разработки и практического внедрения ГИБП, эксперты Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR) единодушно предлагают начинать лечение РА с традиционных БПВП [5, 6]. Однако они не смогли прийти к единому мнению по вопросу о выборе конкретного препарата. Известно, что любой БПВП дает оптимальный эффект у тех больных, которым такая терапия еще не проводилась. При этом даже небольшое промедление с назначением лече-

ния может отрицательно повлиять на его результат [7]. Вот почему выбор первого БПВП может во многом определять эффект противоревматической терапии.

Специалисты EULAR предлагают в качестве первого БПВП использовать метотрексат, а если

*В 1990-х гг. в распоряжении ревматологов появился новый синтетический базисный противовоспалительный препарат лефлуномид (Арава) и был создан еще один класс болезнь-модифицирующих средств – генно-инженерные биологические препараты.*

его применение по каким-либо причинам нежелательно, назначать либо лефлуномид (ЛФ), либо сульфасалазин, либо препараты золота [6]. Авторы данной рекомендации отмечают, что она основана исключительно на данных рандомизированных клинических испытаний, не все члены экспертной группы были согласны с таким решением, поскольку оно не согласуется с тем опытом, который был накоплен в практической медицине. На практике соли золота уже не используются в качестве препаратов первого ряда из-за их высокой токсичности, а сульфасалазин не относится к числу наиболее эффективных средств [8]. Решение EULAR прочно закрепляет лидирующее положение МТ и затрудняет изучение альтернативных вариантов традиционной базисной терапии при раннем РА.

В отличие от своих европейских коллег эксперты ACR не полагаются исключительно на результаты клинических испытаний. При разработке рекомендаций они учли тот опыт применения БПВП, который был накоплен в реальной практике. Ввиду этого



они не включили золото в число препаратов, которые могут быть использованы при раннем РА, и рекомендовали назначать сульфасалазин лишь при отсутствии неблагоприятных прогностических факторов, таких как функциональная недостаточность, внесуставные проявления РА, ревматоидный фактор, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, эрозии костей на рентгенограммах.

В рекомендациях ACR метотрексат не выделяется как основной препарат для лечения раннего РА. Вместо этого предлагается использовать на выбор МТ или ЛФ при любой длительности и любой активности болезни независимо от наличия неблагоприятных прогностических факторов. Такая формулировка показывает, что, по мнению экспертов, ЛФ может реально конкурировать с МТ в рутинной клинической практике. Кроме того, эта рекомендация позволяет врачам накапливать свой собственный опыт использования ЛФ у наиболее перспективного контингента больных РА – недавно заболевших пациентов, которые ранее

ке и в последующем повышать его до необходимого уровня с учетом эффективности и переносимости [9]. На практике на такое титрование дозы уходит довольно продолжительное время, а зачастую оно вообще не проводится, и возможности препарата реализуются не полностью. Лефлуномид назначается по стандартной схеме, что для широкой практики гораздо удобнее. Стандартная схема использования ЛФ предусматривает применение высоких доз (100 мг/сут) в первые три дня, после чего назначается постоянная поддерживающая доза (20 мг/сут) в течение всего периода лечения. Это позволяет в течение нескольких дней создавать терапевтическую концентрацию препарата в крови и получать эффект гораздо быстрее, чем при назначении МТ [10]. Несмотря на такое быстрое улучшение, снижение активности может продолжаться довольно длительное время.

В клинических испытаниях наиболее выраженная динамика была зафиксирована в течение первых 3 месяцев, и по этим результатам был сделан вывод, что эффект может быть получен через 1–3 месяца от начала лечения [11]. Однако по современным представлениям лечение должно обеспечивать не просто улучшение, а низкую активность болезни или ремиссию. Определение временного промежутка, необходимого для получения максимального эффекта ЛФ, который назначается по стандартной схеме, стало одной из задач, решавшихся при анализе материала, полученного при использовании препарата в российских медицинских учреждениях [12].

В ходе первого этапа работы в исследование было включено 200 больных РА, наблюдавшихся в 4 медицинских центрах г. Москвы. 196 из них получали ЛФ не менее 4 недель, 192 – 8, 188 – 12 и 175 – не менее 16 недель. В последующем наблюдении исследовании наблюдались 214 больных РА. 208 из них принимали препарат не менее 4, 202 – 8, 195 –

12, 188 – 16, 182 – 20 и 174 – не менее 24 недель.

Таким образом, в общей сложности проведено лечение 414 больных, которые получали лефлуномид в среднем  $18,4 \pm 5,7$  недель. Среди них было 380 женщин и 34 мужчины в возрасте от 16 до 75 лет (в среднем  $50,5 \pm 12,6$  лет). Давность заболевания варьировала от 1 месяца до 45 лет (в среднем  $7,4 \pm 7,3$  лет). 330 больных были серопозитивны по ревматоидному фактору. Все больные принимали нестероидные противовоспалительные препараты, 121 получал глюкокортикоиды в дозе от 2,5 до 20 мг/сут (в среднем  $2,9 \pm 4,7$  мг/сут). Всего за время наблюдения у 52 из 414 больных лечение было прервано из-за побочных реакций и у 18 – из-за недостаточной эффективности.

Уже через месяц от начала терапии отмечалась достоверная положительная динамика клинических признаков и суммарных показателей активности РА, которая существенно увеличивалась на протяжении 6 месяцев лечения. Достоверное уменьшение индекса активности РА DAS28 по сравнению с предыдущим исследованием отмечалось после 4-й, 8-й, 12-й, 16-й и 24-й недели. Снижение DAS28 в период с 16-й по 20-ю неделю не было статистически достоверным. Аналогичная динамика была зафиксирована и для числа болезненных и припухших суставов. В то же время динамика других показателей активности артрита не была так четко связана с изменениями суммарного индекса. Так, достоверное улучшение, по общей оценке состояния здоровья больным, было зафиксировано после 4-й, 8-й, 12-й, 16-й и 20-й недели. СОЭ достоверно уменьшалась лишь после 4-й недели. Позднее улучшение этого показателя, достигнутое в первый месяц лечения, сохранялось, но дальнейшего существенного снижения не отмечалось. Утренняя скованность достоверно уменьшалась после 4-й и 8-й недели лечения. Существенное уменьшение выраженности ар-

*В рекомендациях Американской коллегии ревматологов (ACR) предлагается использовать на выбор метотрексат или лефлуномид при любой длительности и любой активности болезни независимо от наличия неблагоприятных прогностических факторов.*

не получали БПВП. И не исключено, что для широкой клинической практики ЛФ может оказаться даже более перспективным препаратом, чем МТ.

Метотрексат рекомендуется назначать в небольшой дозиров-



тралгий происходило ежемесячно на протяжении всего периода наблюдения [12].

Похожие результаты получили и наши зарубежные коллеги, которые оценивали результаты применения стандартной схемы лечения ЛФ у 402 больных РА [13]. Средний возраст пациентов в этой группе составил около 55 лет, средняя длительность заболевания приближалась к 10 годам. До включения в исследование пациенты получали в среднем около 3 БПВП. Больные были рандомизированы на две группы. В обеих группах лечение начинали с насыщающих доз по 100 мг/сут в первые три дня, после чего 202 пациента получали ЛФ по 10 мг/сут и 200 – по 20 мг/сут. В обеих группах число больных с 20-процентным улучшением по критериям ACR достигало максимума после 3 месяцев лечения, но число пациентов с 50- и 70-процентным улучшением продолжало увеличиваться в течение всех 6 месяцев наблюдения. Таким образом, для того чтобы достоверно оценить эффективность ЛФ, который назначается по стандартной схеме, требуется не менее 4–6 месяцев.

Опыт использования ЛФ в условиях реальной клинической практики показывает, что у некоторых категорий больных назначение высоких доз препарата в первые три дня лечения может способствовать увеличению частоты нежелательных явлений. Chokkalingam Siva и соавт. анализировали результаты применения ЛФ у 3325 больных РА, которые наблюдались в медицинских учреждениях, обслуживающих ветеранов армии США [14]. В этой когорте преобладали мужчины (92%) пожилого возраста (47% были старше 65 лет). У 61% этих больных лечение проводилось по стандартной схеме с применением насыщающих доз по 100 мг/сут в течение трех дней. В 4% случаев насыщающая доза применялась в течение двух дней, в 3% использовались другие схемы насыщения, и в 31% насыщающие дозы не применялись. На

этом материале применение стандартной насыщающей дозировки по 100 мг/сут в течение трех дней приводило к увеличению вероятности отмены препарата.

Karin Martin и соавт. назначали ЛФ 116 больным РА, наблюдавшимся в ревматологическом центре Бордо. Авторы отмечают: больные в их группе были гораздо тяжелее, чем те, что включались в рандомизированные клинические испытания ЛФ. До назначения ЛФ они получали гораздо большее количество БПВП, у них значительно чаще выявлялась коморбидная патология. Во всех случаях авторы жестко придерживались стандартной схемы лечения ЛФ, разработанной в ходе клинических испытаний. В результате в течение первого года лечения препарат был отменен в 70% случаев [15].

Индивидуальный подбор терапии с учетом особенностей течения заболевания в каждом конкретном случае позволяет с успехом проводить лечение даже у тяжелых пациентов. L. Pisoni и соавт. представили данные по использованию ЛФ у 140 больных РА, наблюдавшихся в миланском ревматологическом центре [16]. Эта группа не имела существенных отличий от пациентов Karin Martin и соавт. В нее вошли пациенты, длительно страдавшие РА и получавшие ранее с неудовлетворительным результатом другие БПВП. Однако, в отличие от французских авторов, L. Pisoni и соавт. применяли более гибкий подход к назначению ЛФ и ведению пациентов с нежелательными явлениями. Насыщающая доза использовалась лишь у 25 из 140 больных (17,9%). Если ЛФ применялся для комбинированной базисной терапии, в течение первого месяца больные получали его по 10 мг/сут, а затем – по 20 мг/сут. Если возникали нетяжелые побочные реакции, доза снижалась, и многие пациенты чувствовали себя вполне удовлетворительно, получая ЛФ по 20 мг 3 или 4 раза в неделю. Данная группа наблюдалась в течение

30 месяцев, и за это время лечение было прекращено лишь у 26% больных.

Принимая во внимание эти результаты, некоторые специалисты предлагают полностью отка-

*Стандартная схема использования лефлуномида предусматривает применение высоких доз (100 мг/сут) в первые три дня, после чего назначается постоянная поддерживающая доза (20 мг/сут) в течение всего периода лечения. Это позволяет в течение нескольких дней создавать терапевтическую концентрацию препарата в крови и получать эффект гораздо быстрее, чем при назначении метотрексата.*

заться от использования насыщающих доз. Однако их назначение далеко не всегда приводит к существенному ухудшению результатов лечения. Судя по данным, полученным при использовании ЛФ в российских учреждениях, переносимость стандартной схемы назначения ЛФ была вполне удовлетворительной [12]. Частота и спектр побочных реакций примерно соответствовали тем показателям, которые были зафиксированы при проведении клинических испытаний ЛФ [17, 18, 19]. По данным российских медицинских учреждений, в общей сложности за время лечения ЛФ нежелательные явления были зафиксированы у 152 из 414 больных (37%). Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с приемом препарата, были изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея, боли в животе, повышение активности трансаминаз) и кожные изменения (кожный зуд, сыпь, выпадение волос). Значительно реже отмечались



респираторные инфекции, повышение артериального давления, головные боли. Другие нежелательные явления встречались в единичных случаях.

ЛФ был отменен из-за побочных реакций у 52 больных (12,6%). Наиболее частой причиной отмены были кожные изменения (у 19 больных). В 11 случаях препарат был отменен из-за диспепсических явлений (диарея, тошнота, боли в животе). У 6 больных лечение было прекращено из-за повышения активности трансаминаз. Другие побочные реакции приводили к необходимости отмены препарата лишь в единичных случаях. У 100 пациентов отме-

D.H.N. White и соавт. (Оклендский университет, Новая Зеландия) анализировали результаты использования ЛФ в условиях реальной клинической практики у 244 больных РА [20]. Средний возраст больных составил около 57 лет, средняя длительность болезни – около 12 лет. 73% больных получали стандартную насыщающую дозу 100 мг/сут в первые три дня и у 11% использовались другие насыщающие дозировки. При этом 64% больных продолжали лечение после 12 и 49,4% – после 24 месяцев наблюдения. Препарат был отменен из-за побочных реакций у 54 больных (22%). По мнению авторов, использование насыщающих доз не оказало существенного влияния на частоту нежелательных явлений. В этой работе стандартная схема лечения применялась в 73% случаев, и еще 17% получали модифицированные насыщающие дозы. По-видимому, врачи отказывались от назначения насыщающих доз наиболее угрожаемым пациентам, а остальные переносили их вполне удовлетворительно.

Применение насыщающих доз может представлять особый интерес при раннем РА, когда требуется как можно быстрее подавить активность заболевания. Н. Kellner и соавт. обобщили результаты применения ЛФ в 174 центрах Германии [21]. В это открытое проспективное исследование было включено 308 больных с давностью РА не более года. Стандартная схема с насыщающими дозами препарата в течение первых трех дней применялась в 57,2% случаев. Больные наблюдались в среднем в течение  $25,5 \pm 6,0$  недель. Достоверное улучшение по шкале DAS28 отмечалось у 84,6% больных и примерно с одинаковой частотой регистрировалось у лиц, получавших и не получавших ранее БПВП. Но хороший эффект чаще наблюдался у тех пациентов, которым ранее БПВП не назначались. Через 24 недели от начала терапии число больных с высокой активностью по DAS28 уменьшилось с 71% до

13,8%, и у 25% больных была получена клиническая ремиссия. Нежелательные явления наблюдались у 36 (10,8%) пациентов. Наиболее часто встречались диарея, тошнота, гипертензия и головные боли. За время наблюдения ЛФ был отменен у 11,1% больных, в том числе у 6,3% из-за побочных реакций.

Хорошая переносимость стандартной схемы с применением высоких доз в начале лечения отмечалась и в ходе анализа предварительных результатов назначения ЛФ больным с ранним РА, полученных в 20 медицинских центрах России [22]. К 6-му месяцу нежелательные явления зафиксированы у 1 больного (лейкопения). При этом 20-процентное улучшение по критериям ACR отмечалось у 31 из 51 (61%) больных. У 9 больных (18%) был получен 50-процентный эффект по ACR.

Накопленный к настоящему времени опыт практического применения лефлуномида показывает, что его терапевтический потенциал может быть наиболее полно реализован при использовании дифференцированного подхода к выбору схемы лечения. Назначение насыщающих доз в начале курса может быть наиболее актуально на ранней стадии ревматоидного артрита, поскольку быстрое подавление активности у таких пациентов может благотворно повлиять на течение болезни в целом. Данные отечественных и зарубежных исследований демонстрируют: больные с ранним РА обычно вполне удовлетворительно переносят высокие дозы ЛФ и хорошо отвечают на лечение. В то же время при значительной давности заболевания вероятность побочных реакций может быть гораздо выше, особенно у лиц пожилого возраста при наличии серьезной сопутствующей патологии. В подобных случаях назначение ЛФ по 20 мг/сут без применения насыщающих доз дает возможность существенно уменьшить риск нежелательных явлений. ☺

*Назначение насыщающих доз лефлуномида в начале курса может быть наиболее актуально на ранней стадии ревматоидного артрита, поскольку быстрое подавление активности у таких пациентов может благотворно повлиять на течение болезни в целом. При значительной давности заболевания, особенно у лиц пожилого возраста, при наличии серьезной сопутствующей патологии рекомендуется назначение лефлуномида по 20 мг/сут.*

ны препарата не потребовалось, и лечение было продолжено, но у 13 из них доза ЛФ была снижена до 10 мг/сут [12]. В работе Gyula Robt и соавт., применявших стандартные насыщающие дозы у всех пациентов, нежелательные явления были зафиксированы у 45% больных, получавших ЛФ в дозе 10 мг/сут, и у 50%, принимавших его по 20 мг/сут [13]. При использовании поддерживающей дозы 10 мг/сут лечение прекращено из-за побочных реакций в 15%, а при назначении ЛФ по 20 мг/сут – в 12% случаев.