11. Скрипникова И.А., Косматова О.В. Результаты длительного лечения постменопаузального остеопороза бисфосфонатом — фосамаксом. Остеопороз и остеопатия 2004;1:16—19.
12. Баркова Т.В., Беневоленская Л.И., Бакулин А.В. Изучение эффективности и переносимости препарата фосамакс у женщин с постменопаузальным остеопорозом по сравнению с плацебо. Остеопороз и остеопатия 1998;2:33—6.
13. Fleisch H. Bisphosphonates in bone dis-

- ease (from laboratory to the patients). London: Academic Press 2000;212 p.
14. Schnitzer T., Bone H.G., Crepaldi G. et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Aging Clin Exp Res 2000;12:1—12.
15. Rizzoli R., Greenspan S.L., Bone G. et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for treatment of postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2002;17:1988—96.

16. Hess L.M., Jeter J.M., Benham-Hutchins M. et al. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. Am J Med 2008 Jun;121(6):475—83.
17. Cummings S.R., Schwartz A.V., Black D.M. Alendronate and atrial fibrillation. N Engl J Med 2007;356(18):1895—6.
18. Sorensen H.T., Christensen S., Mehnert F. et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. BMJ 2008 Apr 12;336(7648):813—6.

Лефлуномид при ревматоидном артрите: актуальные вопросы практического применения

Ю.А. Олюнин

НИИ ревматологии РАМН, Москва

За время клинического использования лефлуномида (ЛФ) было показано, что в целом результаты его назначения в повседневной практике сопоставимы с таковыми, полученными при клинических испытаниях. Препарат обеспечивает существенное улучшение примерно у 50—55% больных ревматоидным артритом (РА) и позволяет длительно контролировать активность заболевания. Частота нежелательных явлений при использовании ЛФ ниже, чем при назначении других базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). В большинстве случаев они не представляют серьезной угрозы для больного и не требуют отмены препарата. Продолжительность лечения ЛФ во многом определяется тяжестью заболевания у конкретного больного и квалификацией врача. При использовании стандартной схемы лечения ЛФ требуется около 6 мес наблюдения, чтобы достоверно оценить эффект терапии. Если же насыщающая доза не применяется, то этот промежуток может оказаться еще более длительным. Назначение ЛФ в сочетании с метотрексатом (МТ) тем больным, которые без эффекта получали МТ, дает лучшие результаты, чем продолжение монотерапии МТ, и не приводит к существенному увеличению числа нежелательных явлений. В повседневной практике ЛФ показал хорошие результаты и в сочетании с биологическими препаратами (БП). Накопленный к настоящему времени опыт клинического применения ЛФ позволяет рекомендовать его для широкого использования при любых вариантах РА как для базисной монотерапии, так и в комбинации с другими традиционными БПВП и БП.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, лефлуномид, нежелательные явления.

Контакты: Юрий Александрович Олюнин olyunin@mail.ru

LEFLUNOMIDE IN RHEUMATOID ARTHRITIS: URGENT MATTERS OF PRACTICAL USE

Yu.A. Olyunin

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

The period of clinical application of leflunomide (LF) has indicated that by and large the results of its use in the routine practice are comparable with those obtained during clinical trials. The drug provides a considerable improvement in about 50—55% of patients with rheumatoid arthritis (RA) and permits a long monitoring of the disease activity. The rate of adverse reactions (AR) in the use of LF is lower than that in the administration of essential anti-inflammatory drugs (EAID). In most cases, ARs offer no serious threat to a patient and require no drug discontinuation. The duration of LF therapy is largely determined by the severity of the disease in a specific patient and by the qualification of a physician. The application of the standard LF treatment regimen takes about 6 observational months to provide a valid evaluation of the effect of the drug. If its saturated dose is not given, this interval may be much longer. The use of LF in combination with methotrexate (MT) in the patients who have benefited from MT yields better results than continued MT monotherapy and causes no significant increase in the number of AR. In the routine practice, LF has also shown good results when used in combination with biologicals. The currently gained clinical experience with LF enables the latter to be recommended for wide application in any types of RA both as basic monotherapy and in combination with other EAIDs and biologicals.

Key words: rheumatoid arthritis, leflunomide.

Contact: Yuri Aleksandrovich Olyunin olyunin@mail.ru

Более 10 лет прошло с тех пор как лефлуномид (ЛФ, Арава) был разрешен для использования при ревматоидном артрите (РА) и появился в аптечной сети. В ходе предшествующих испытаниях он был детально изучен на очень большом клиническом материале. Это позволило подготовить обоснованные рекомендации для врачей и содействовало широкому внедрению препарата в медицинскую практику. Вместе с тем за прошедшие годы накоплен значительный опыт клинического применения ЛФ, который позволяет более полно реализовать его терапевтический потенциал.

Клинические испытания, которые проходят под жестким контролем в строго определенных условиях, обеспечивают высокодостоверную информацию об эффективности и безопасности препарата. Однако такие исследования проводятся в течение сравнительно короткого времени у ограниченных контингентов больных и не позволяют всесторонне оценить достоинства и недостатки препаратов. Данные, полученные на больших контингентах больных в условиях широкой клинической практики, обеспечивают дополнительную информацию о результатах лечения у разных категорий больных, его осложнениях, включая редкие нежелательные явления (НЯ), отдаленных последствиях, влиянии на коморбидную патологию, а также позволяют оценить перспективы использования препарата для комбинированной терапии.

В целом результаты назначения ЛФ в повседневной практике были сопоставимы с данными клинических испытаний, согласно которым существенное улучшение наблюдается примерно у 50–55% больных [1–3]. Так, M. Nguyen и соавт. анализировали результаты назначения ЛФ 378 больным с активным РА в 197 частных ревматологических кабинетах Франции [4]. Достоверное улучшение по DAS 28 отмечалось в 62% случаев. A. Chopra и соавт. изучали материалы регистра, содержавшего данные 230 пациентов с РА, которые наблюдались индийскими ревматологами [5]. 146 из этих больных получали ЛФ не менее 1 года. В этой группе монотерапия ЛФ обеспечивала 20% ответ по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР) у 60,4% больных. Несколько лет назад мы обобщили опыт применения ЛФ у 200 больных, наблюдавшихся в ревматологических центрах РФ [6]. После 4 мес лечения значительное улучшение по DAS 28 зафиксировано у 65% из них. E.N. Van Roon и соавт. представили результаты назначения ЛФ 136 больным РА, которые наблюдались в амбулаторных условиях в одном из регионов Нидерландов [7]. Хороший и удовлетворительный результаты по DAS 28 в течение первого года наблюдения были достигнуты в 76% случаев.

При изучении результатов использования базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) в клинической практике большое внимание уделяется продолжительности лечения. Это довольно простой показатель, который не требует регулярной регистра-

ции специальных параметров, определяется главным образом эффективностью и переносимостью препарата и позволяет ориентировочно оценивать перспективы его использования у больших контингентов больных. В разных медицинских центрах продолжительность лечения ЛФ в условиях повседневной практики существенно различается. По данным K. Martin и соавт., которые изучали результаты применения ЛФ у 116 больных РА, наблюдавшихся в ревматологическом центре Бордо, в течение первого года лечения препарат был отменен в 70% случаев [5]. В то же время A. Chopra и соавт. из 230 больных ЛФ отменили в течение первого года лечения только у 36,5% [5]. Аналогичные результаты приводят D.H. White и соавт., которые использовали данные проспективного регистра, включавшего 308 больных, получавших ЛФ [9]. К концу первого года наблюдения лечение продолжали 64%, а к концу второго года — 49,4% больных. E.N. Van Roon и соавт. сообщают, что в течение первых 405 дней после назначения ЛФ он был отменен в 50% случаев [7].

D. Aletaha и соавт. анализировали данные, полученные в двух ревматологических центрах Австрии [10]. В исследование включено 1088 больных РА, которым проведено 168 курсов лечения ЛФ, 834 — метотрексатом (МТ) и 447 — сульфасалазином (СС). ЛФ назначали больным, которые ранее уже получали без эффекта другие БПВП. В качестве основного показателя результативности лечения использовали продолжительность терапии до отмены препарата. У ЛФ она была меньше, чем у МТ, и примерно такой же, как у СС. НЯ на фоне лечения ЛФ было несколько меньше, чем при использовании других БПВП, и более короткая по сравнению с МТ продолжительность лечения была связана с отменой препарата из-за недостаточной эффективности. C.G. Grijalva и соавт. изучали опыт применения различных БПВП на основе медицинской базы данных Тенесси за 1995–2004 гг. Как показал анализ, продолжительность лечения ЛФ и МТ была сопоставима, но приверженность больных терапии была выше для ЛФ [11].

F. Wolfe и соавт. сравнивали результаты монотерапии ЛФ и МТ на основании информации, полученной из Национального банка данных по ревматическим заболеваниям США [12]. В базу были включены 756 больных, получавших ЛФ, и 675 больных, леченных МТ. В этой работе конечной точкой считалась не отмена препарата, а изменение терапии, под которым понимали не только отмену исследуемого БПВП, но и назначение дополнительного препарата. Продолжительность лечения до изменения терапии для ЛФ составляла в среднем 15 мес, для МТ — 14 мес. Основной причиной изменения терапии являлись НЯ, а также тяжесть заболевания и коморбидная патология. При этом, если эффективность лечения оказывалась недостаточной, то дополнительные БПВП гораздо чаще добавляли к МТ, чем к ЛФ. В 77% случаев в качестве до-

полнительных использовали антагонисты ФНО α . Эти различия обусловлены в первую очередь действующими правилами, согласно которым инфликсимаб (ИФ) рекомендуется применять только в комбинации с МТ.

Продолжительность лечения ЛФ в клинической практике может зависеть от разных факторов. Во многом она определяется тяжестью заболевания у больных данной группы. Так, K. Martin и соавт, которые зафиксировали высокую частоту отмен в течение первого года лечения, отмечают, что больные в их группе были гораздо тяжелее, чем те, которых включали в рандомизированные клинические испытания ЛФ [8]. До назначения ЛФ они получали гораздо большее количество БПВП и значительно чаще имели коморбидную патологию. По данным D. Aletaha и соавт., у больных РА, получавших ЛФ, в целом отмечалось гораздо более рефрактерное течение заболевания, чем у тех, кому назначали МТ и СС [12]. До начала терапии они уже получали большее количество других БПВП.

В то же время индивидуальный подбор терапии с учетом особенностей течения заболевания позволяет с успехом проводить лечение даже у тяжелых пациентов. L. Pisoni и соавт. представили данные об использовании ЛФ у 140 больных РА, наблюдавшихся в Миланском ревматологическом центре [13]. Эта группа не имела существенных отличий от пациентов K. Martin и соавт. В нее вошли больные, длительно страдавшие РА и без успеха получавшие ранее другие БПВП. Однако в отличие от французских авторов L. Pisoni и соавт. применили более гибкий подход к назначению ЛФ и ведению пациентов с НЯ. Насыщающую дозу использовали лишь у 25 (17,9%) из 140 больных. Если ЛФ применяли для комбинированной базисной терапии, то в течение первого месяца больные получали его по 10 мг/сут, а затем — по 20 мг/сут. Если возникали нетяжелые НЯ, дозу снижали и многие пациенты чувствовали себя вполне удовлетворительно, получая ЛФ по 20 мг 3 или 4 раза в неделю. Данную группу пациентов наблюдали в течение 30 мес, и за это время лечение было прекращено лишь у 26%.

На результат лечения может существенно повлиять и квалификация врача. E.N. Van Roon и соавт. сообщают, что у тех пациентов, которые находились под наблюдением ревматолога, продолжительность лечения ЛФ была гораздо больше [7]. По-видимому, специалист, имеющий значительный опыт ведения больных РА, может более адекватно оценить эффект терапии и выбрать более корректную тактику ведения пациента при возникновении побочных реакций. Частота НЯ при использовании ЛФ ниже, чем при назначении других БПВП [14]. В большинстве случаев они не представляют серьезной угрозы для больного и не требуют отмены препарата [7, 15]. Тем не менее на практике НЯ — основная причина прекращения лечения [5, 9].

Механизмы НЯ, связанных с лечением ЛФ, изучены недостаточно, и тактика ведения больных при их

возникновении четко не регламентирована (конкретные указания имеются лишь в отношении повышения активности трансаминаз). Поэтому в каждом случае врач самостоятельно оценивает степень угрозы для больного и решает вопрос о возможности продолжения терапии. Если НЯ не прогрессируют и не представляют существенной опасности для пациента, то лечение можно продолжать в обычной дозе. Со временем возникшие нарушения могут разрешаться самостоятельно или на фоне симптоматической терапии. При более выраженном дискомфорте для устранения побочных реакций приходится изменять дозу ЛФ. Снижение суточной дозы до 10 мг в ряде случаев позволяет купировать возникшее нарушение, но связано с уменьшением эффективности лечения. Поэтому при исчезновении НЯ можно попытаться вновь увеличить дозу до 20 мг/сут. Если побочное действие препарата представляет серьезную угрозу для пациента, то лечение следует немедленно прервать. После исчезновения НЯ можно рассмотреть вопрос о целесообразности повторного назначения ЛФ. Если возобновление терапии не связано с чрезмерным риском для больного, то можно вновь назначить ЛФ, начав лечение с малых доз (10 мг/сут или 10 мг через день).

После приема внутрь ЛФ сохраняется в организме длительное время — период его полувыведения составляет около 2 нед, а полностью препарат выводится примерно за 2 года. Несмотря на это, отмена ЛФ обычно приводит к быстрому исчезновению связанных с ним побочных реакций без дополнительного вмешательства. Тем не менее в случае необходимости его выведение можно резко ускорить. ЛФ — единственный препарат, который может быть выведен из организма при помощи другого препарата. В силу особенностей фармакокинетики он постоянно поступает из кровотока в просвет кишечника, а затем — обратно в кровоток. Колестирамин (холестирамин, квестран) и активированный уголь способны связывать в кишечнике активный метаболит ЛФ и препятствовать его возвращению в кровоток. В результате содержание препарата в организме быстро снижается.

Колестирамин гораздо удобнее для проведения такой процедуры, однако в настоящее время он не поставляется в Россию. При использовании активированного угля больной должен принимать его по 50 г 4 раза в сутки в виде водной суспензии. Поскольку активированный уголь выпускается в таблетках по 0,25 и 0,5 г, расфасованных в упаковки по 10 штук, для однократного приема потребуется 10 или 20 стандартных упаковок. Соответственно для проведения процедуры отмывания в течение суток необходимо 40 или 80 упаковок. Эта процедура связана с определенным дискомфортом для больного, поскольку активированный уголь затрудняет усвоение продуктов питания и медикаментов, а также может вызывать запор или понос, поэтому на практике она применяется редко. Отмывание в течение 11 дней

позволяет удалить практически весь активный метаболит ЛФ (остаточная концентрация составляет $< 0,02$ мг/л). Однако столь полное выведение требуется лишь в тех случаях, когда лечение прерывается в связи с планируемой беременностью. Для купирования НЯ достаточно принимать активированный уголь 1—3 дня [16].

При назначении ЛФ наиболее часто приходится сталкиваться с НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Появление болей в животе, диареи и тошноты обычно связано с дозой препарата, тогда как рвота и анорексия могут не зависеть от дозы [17]. Тошнота и диарея особенно часто отмечаются на 1-й и 2-й неделе после применения насыщающей дозы. Если их появление связано с применением насыщающей дозы, целесообразно использовать симптоматическую терапию — метоклопрамид (реглан, церукал), лоперамид (имодиум) [16]. Если эти нарушения появляются при проведении поддерживающего лечения, то во многих случаях они могут быть купированы при уменьшении дозы ЛФ. Если снижение дозы не дает эффекта, можно использовать симптоматическую терапию или прервать лечение. В тяжелых случаях проводят отмывание.

Увеличение уровня трансаминаз связано с дозой ЛФ [17]. Обычно их концентрация нормализуется самопроизвольно или после снижения дозы препарата [1, 18, 19]. Повторное повышение дозы ЛФ во многих случаях не приводит к повторному увеличению их концентрации. Если уровень трансаминаз повышается менее чем в 2 раза по сравнению с нормой, лечение можно продолжать, не меняя дозу препарата. Рекомендуется снижать дозу ЛФ до 10 мг/сут, если концентрация АЛТ превышает норму в 2—3 раза, и отменять препарат, если уменьшение дозы не сопровождается снижением уровня этого показателя в течение 7—14 дней. Увеличение содержания АЛТ более чем в 3 раза является показанием для прекращения лечения. Возникающее у некоторых пациентов уменьшение массы тела может зависеть от дозы и обычно не сочетается с диареей [20]. Больные могут отмечать быстрое насыщение или снижение аппетита, но истинная анорексия не характерна. Вероятно, этот феномен может быть связан с действием центральных механизмов. В большинстве случаев отмена препарата не требуется. Нередко со временем масса тела стабилизируется, несмотря на продолжение лечения. Но при ее уменьшении более чем на 10% по сравнению с исходной дозу препарата целесообразно снизить.

Связанная с приемом ЛФ алоpecia носит обратимый характер — после отмены препарата волосяной покров восстанавливается [2, 17, 18]. Выраженность алоpecia зависит от дозы препарата. Если имеющиеся НЯ неприемлемы для пациента, дозу ЛФ следует уменьшить. Если, несмотря на снижение дозы препарата, алоpecia сохраняется и вызывает слишком большой дискомфорт, лечение может быть прекращено. У части больных ЛФ индуцирует различные кожные изменения, которые в ряде случаев сопровожда-

ются зудом. Выраженность кожной симптоматики может зависеть от дозы препарата, а частота ее возрастает по мере увеличения продолжительности лечения [3]. Тяжесть и характер таких проявлений у разных больных существенно различаются.

Типичная для ЛФ эритематозная сыпь локализуется преимущественно в области нижних конечностей, не сопровождается шелушением и может занимать обширные участки кожи. Некоторые специалисты в этих случаях отменяют препарат, но мы не имеем доказательств того, что они могут прогрессировать вплоть до развития неотложных состояний [19]. При появлении высыпаний на коже тактика ведения пациента в каждом случае определяется индивидуально в зависимости от их тяжести и характера [16]. Умеренно выраженные изменения являются показанием для снижения дозы и назначения симптоматической терапии (например, антигистаминных препаратов). Если это не дает эффекта, лечение следует прекратить. При необходимости можно провести процедуру отмывания. Описаны единичные случаи токсического эпидермального некролиза и синдрома Стивенса—Джонсона на фоне лечения ЛФ [21, 22]. Появление язв на слизистой оболочке полости рта и гениталий может быть первым признаком такого осложнения [16]. Поэтому при возникновении подобных нарушений ЛФ следует немедленно отменить. В случае развития токсического эпидермального некролиза или синдрома Стивенса—Джонсона ЛФ отменяют и проводят отмывание.

Повышение АД на фоне лечения ЛФ в основном отмечается у больных с артериальной гипертензией (АГ) и другими кардиоваскулярными факторами риска [1, 3, 17, 18]. АГ у таких пациентов обычно хорошо купируется антигипертензивными средствами [2]. Поэтому повышенное АД у больных, которые получают ЛФ, можно снизить с помощью назначения или коррекции дозы антигипертензивного препарата. При необходимости можно также снизить дозу ЛФ. При появлении головной боли к лечению можно добавить анальгетики. Если применение этих препаратов нежелательно или неэффективно, можно снизить дозу ЛФ или прекратить лечение.

Недостаточная эффективность является второй по частоте причиной отмены ЛФ [7, 23]. В целом ЛФ, который назначают по стандартной схеме (100 мг/сут в первые 3 дня и затем по 20 мг/сут), действует гораздо быстрее, чем другие традиционные БПВП. Он обеспечивает ощутимое клиническое улучшение уже в течение первого месяца лечения [1—3]. Однако не у всех больных удается получить эффект в столь ранние сроки. При использовании стандартной схемы назначения ЛФ у 414 больных РА мы ежемесячно отмечали снижение основных показателей активности болезни на протяжении первых 6 мес лечения [24]. G. Poog и соавт. проводили лечение ЛФ с использованием насыщающих доз у 402 больных РА. Авторы отмечают,

что положительная динамика основных показателей активности болезни продолжала достоверно нарастать в первые 6 мес наблюдения [15]. Таким образом, при использовании стандартной схемы назначения ЛФ требуется около 6 мес наблюдения, чтобы достоверно оценить эффект терапии. Если же насыщающая доза не применяется, то этот промежуток может оказаться еще большим.

Особый интерес для клинической практики представляет возможность использования ЛФ для комбинированной базисной терапии. В клинических испытаниях было показано, что назначение ЛФ в сочетании с МТ тем больным, у которых МТ был не эффективен, дает лучшие результаты, чем продолжение монотерапии МТ, и не приводит к существенному увеличению числа НЯ [25]. Такое лечение проводили длительно, и больные переносили его хорошо. Тем не менее в инструкции по применению препарата указано, что назначение ЛФ в сочетании с другими БПВП, в частности с МТ, нежелательно, поскольку связано с увеличением риска НЯ. Более того, при замене ЛФ на МТ рекомендуется выполнять процедуру отмывания.

Однако базисная монотерапия у многих больных оказывается недостаточно эффективной и потребность в одновременном назначении нескольких БПВП очень высока. Поэтому в клинической практике ЛФ нередко комбинируют с другими БПВП и во многих случаях такое лечение, безусловно, оправдано. Сегодня наиболее перспективной представляется комбинация ЛФ с биологическими препаратами, однако ее можно использовать не у всех больных. Поэтому сочетание ЛФ с другими традиционными БПВП также может представлять серьезный интерес.

В обсервационном исследовании S.S. Lee и соавт. получили весьма благоприятные результаты при назначении ЛФ в сочетании с МТ 74 больным с активным РА, большинство (75,7%) из которых не получали ранее БПВП [26]. После 20 нед лечения 20% ответ по АКР был получен у 71,4% больных, а 50 и 70% ответ — соответственно у 50 и 32,4%. НЯ наблюдались у 40,5% больных, но лишь в 4 случаях они привели к необходимости прекращения терапии. A. Dendooven и соавт. сопоставляли результаты комбинированной терапии ЛФ и МТ и монотерапии ЛФ у 60 больных РА, которые в течение 30 мес наблюдались в 3 бельгийских медицинских центрах [27]. Все больные получали насыщающую дозу ЛФ. У 20 из них проводилась монотерапия ЛФ, 40 получали ЛФ в сочетании с МТ, причем оба препарата назначали одновременно. После 30 мес лечение продолжили 26 (65%) из 40 больных, получавших комбинированную терапию, и 11 (55%) из 20 получавших монотерапию ЛФ. Количество и частота побочных реакций в обеих группах были сопоставимы. За время наблюдения у 11 (27,5%) больных доза МТ не менялась, у 14 (25%) была снижена, у 4 (10%) — повышена и у 11 (27,5%) МТ был отменен.

A. Kaul и соавт. обобщили опыт применения комбинированной терапии ЛФ и МТ в 4 центрах Великобритании [28]. В исследование было включено 108 больных хроническим артритом (86 — РА, 11 — псориатическим артритом, 2 — анкилозирующим спондилитом и 9 — недифференцированным артритом), получавших ЛФ в сочетании с МТ. На момент исследования 55 (51%) больных получали комбинированную терапию в среднем 32,8 мес (от 6 до 67 мес). У 53 (49%) лечение было прервано через 1–45 мес (в среднем через 10,9 мес). Анализ по Каплану—Мейеру показал, что вероятность продолжения терапии через 36 мес составляет 50%. В 44% случаев причиной отмены терапии служили НЯ. В основном это были умеренно выраженные нарушения со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея) и повышение активности трансаминаз. Эти изменения купировались после отмены терапии. Авторы отмечают, что при использовании насыщающей дозы ЛФ продолжительность лечения была значительно больше, чем без нее (соответственно 14,7 и 5,8 мес). У большинства больных лечение обеспечивало существенное клиническое улучшение, и лишь в 11,5% случаев терапия была прекращена из-за недостаточной эффективности.

В то же время у пациентов A. Chorga и соавт. монотерапия ЛФ оказалась более эффективной, чем комбинация ЛФ и МТ [5]. Большинство из этих больных ранее получали без эффекта МТ. 143 из них ЛФ был назначен в виде монотерапии и 87 — в сочетании с МТ. Эти группы были сопоставимы по основным клиническим показателям. Авторы обработали данные 146 больных, наблюдавшихся в течение года. При этом монотерапия ЛФ гораздо чаще обеспечивала 50% ответ по критериям АКР, чем комбинация ЛФ и МТ (соответственно в 42 и 24% случаев). В данном исследовании рандомизация не применялась и лечащие врачи по своему усмотрению принимали решение о назначении комбинированного лечения или монотерапии. Возможно, что комбинацию ЛФ и МТ назначали пациентам с большей резистентностью к противоревматическим препаратам. В рекомендациях АКР по использованию небиологических и биологических БПВП при РА предлагается назначать сочетание ЛФ и МТ больным с высокой активностью РА независимо от наличия или отсутствия неблагоприятных прогностических факторов при давности заболевания не менее 6 мес [29].

Опыт применения ЛФ с другими традиционными БПВП сравнительно невелик. M. Dougados и соавт. отмечают, что при добавлении СС к лечению больных, принимавших без эффекта ЛФ, 50% ответ по АКР отмечался чаще, чем при замене ЛФ на СС, однако в целом различия между группами, по мнению авторов, были небольшими [30]. G. Karanikolas и соавт. при назначении ЛФ в сочетании с циклоспорином достоверно чаще наблюдали 50 и 70% ответ по АКР, чем при монотерапии этими препаратами [31].

Арава™

препарат первого выбора
базисной терапии ревматоидного артрита¹

Перед применением, пожалуйста, ознакомьтесь
с полной инструкцией по применению препарата Арава

sanofi aventis

Главное – здоровье

Представительство АО «Санофи-авентис групп» (Франция)
Адрес: 115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi-aventis.ru

1. Kenneth G, SAAG, et al. Arthritis & Rheumatism. 2008. 762–784.

Арава™
лефлуномид

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Применение ЛФ в сочетании с биологическими препаратами (БП), по-видимому, может быть более перспективным. БП в сочетании с небиологическими БПВП дают гораздо более благоприятные результаты, чем монотерапия. Традиционно для такого лечения использовался в первую очередь МТ. Однако в повседневной клинической практике ЛФ нередко назначался больным, которые не могли принимать МТ. Поэтому на сегодняшний день накоплен большой опыт применения таких комбинаций. В некоторых ранних работах, выполненных на небольшом количестве больных, зафиксирована высокая частота НЯ при назначении ЛФ в сочетании с ИФ. В исследовании S.J. Bingham и соавт. лечение было прекращено из-за НЯ у 17 из 40 больных [32]. P.D.W. Kiely и соавт. за 34 нед наблюдения прекратили терапию у 11 из 20 больных [22].

Однако в дальнейших исследованиях, которые проводились на значительно большем клиническом материале, эти данные не были подтверждены. A. Finkh и соавт. недавно провели анализ швейцарской базы данных, в которую были включены все пациенты, получавшие БП [32]. У 1218 из этих больных проводилось комбинированное лечение антагонистами ФНО α (АФНО α) и традиционными БПВП. 842 больных получали АФНО α в сочетании с МТ, 260 — с ЛФ и 116 — с другими БПВП. В этих группах не было существенных различий в длительности терапии, частоте отмены препаратов, прогрессировании рентгенологических изменений, динамике функциональных нарушений и частоте побочных реакций.

A. Perdriger и соавт. изучали опыт применения ИФ в сочетании с ЛФ и азатиоприном (АТ) в 48 госпиталях Франции у 225 больных [33]. 171 из них получал ИФ+ЛФ, а 54 — ИФ+АТ. Продолжительность комбинированной терапии варьировала от 0,5 до 30 мес (в среднем $8,8 \pm 6,0$ мес). В целом по группе хорошие и удовлетворительные результаты лечения отмечались в 91,4% случаев. Эффективность и переносимость лечения при использовании ЛФ и АТ существенно не различались. НЯ зафиксированы у 35% больных, получавших ИФ+ЛФ. Интересно, что при добавлении ЛФ к ИФ они возникали достоверно чаще, чем при назначении ИФ больным, получавшим ЛФ (соответственно 51,8 и 32%, $p < 0,047$). Всего лечение было прекращено из-за НЯ у 53 (23,5%), а из-за недостаточной эффективности — у 10 (4%) из 225 больных.

A. Strangfeld и соавт. представили данные германского регистра БП [34]. 1375 больных получали АФНО α в сочетании с МТ и 394 — с ЛФ. После 24 мес лечения достоверное улучшение по DAS 28 было зафиксировано у 74—81% больных, принимавших МТ, и у 72—81% больных, получавших ЛФ. J.R. Kalden и соавт. добавляли ИФ к лечению у 70 больных, принимавших ЛФ по 20 мг/сут не менее 16 нед [35]. После 30 нед лечения достоверное улучшение по DAS 28 отмечалось у 65,7% пациентов. За время наблюдения лечение было прекращено из-за НЯ у 12 (17,1%) больных. Наиболее частыми НЯ были назофарингит, диарея и кожный зуд.

В обсервационном исследовании эффективности и безопасности ритуксимаба (РТ) при РА, которое проводилось в нескольких медицинских центрах Германии, 442 больных получали РТ в сочетании с МТ, 90 — с ЛФ и 213 — в виде монотерапии [36]. Через 4 и 8 мес эффективность лечения по DAS 28 в этих 3 группах была сопоставимой, но сочетание РТ и ЛФ обеспечивало достоверно более благоприятную динамику функциональных нарушений по НАQ, чем монотерапия и комбинация РТ и МТ. Частота серьезных НЯ для РТ+МТ, РТ+ЛФ и монотерапии РТ составила соответственно 1,6; 1,1 и 0,5%.

Опыт применения ЛФ показывает, что он отвечает современным требованиям к препаратам данного класса. Стандартная схема лечения ЛФ удобна для длительного применения в амбулаторных условиях и позволяет добиться желаемого результата у большинства больных. В случае необходимости она может быть легко модифицирована с учетом переносимости препарата, а процедура отмывания позволяет за короткий срок выводить ЛФ из организма, если возникают серьезные НЯ. При недостаточной эффективности монотерапии ЛФ можно с успехом комбинировать как с традиционными БПВП, так и с БП. Поэтому в последних рекомендациях по применению БП и небиологических болезньюмодифицирующих препаратов АКР предлагает использовать ЛФ наряду с МТ в качестве препарата выбора у больных, которые ранее не получали БПВП [29]. Авторы рекомендаций не делают разницы между ЛФ и МТ и указывают, что каждый из них может быть назначен при любой длительности и любой активности заболевания независимо от наличия или отсутствия неблагоприятных прогностических факторов.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. 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 Jan 23;353(9149):259—66.
2. 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 Nov 22;159(21):2542—50.
3. 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 Jun;39(6):655—65.

4. Nguyen M., Kabir M., Ravaud P. Short-term efficacy and safety of leflunomide in the treatment of active rheumatoid arthritis in everyday clinical use: open-label, prospective study. *Clin Drug Investig* 2004;24(2):103—12.
5. Chopra A., Saluja M., Lagu-Joshi V. et al. Leflunomide (Arava) is a useful DMARD in Indian (Asian) patients: a clinic-based observational study of 1-year treatment. *Clin*

- Rheumatol. 2008 Aug;27(8):1039—44.
6. Олюнин Ю.А., Балабанова Р.М., Маколкин В.И. и др. Динамика показателей воспалительной активности у больных ревматоидным артритом на ранних этапах базисной терапии лефлуномидом. Тер арх 2004;5:28—32.
 7. Van Roon E.N., Jansen T.L., Mourad L. et al. Leflunomide in active rheumatoid arthritis: a prospective study in daily practice. Br J Clin Pharmacol 2004 Jun;57(6):790—7.
 8. 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 Jan-Feb;23(1):80—4.
 9. White D.H., Lynskey N.V., Jones P.B. Leflunomide use in New Zealand. A national prospective post-marketing study. Intern Med J 2009 Feb;39(2):95—102.
 10. Aletaha D., Stamm T., Kapral T. et al. Survival and effectiveness of leflunomide compared with methotrexate and sulfasalazine in rheumatoid arthritis: a matched observational study. Ann Rheum Dis 2003 Oct;62(10):944—51.
 11. Grijalva C.G., Chung C.P., Arbogast P.G. et al. Assessment of adherence to and persistence on disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with rheumatoid arthritis. Med Care 2007 Oct;45(10 Suppl. 2):66—76.
 12. Wolfe F., Michaud K., Stephenson B. et al. Toward a definition and method of assessment of treatment failure and treatment effectiveness: the case of leflunomide versus methotrexate. J Rheumatol 2003 Aug;30(8):1725—32.
 13. Pisoni L., Murgo A., Paresce E. et al. Effectiveness and safety of leflunomide in the clinical practice. A different experience. Clin Exp Rheumatol 2007 Jan-Feb;25(1):115.
 14. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова, М.: Алмаз, 2006;118 с.
 15. Poor G., Strand V. Leflunomide Multinational Study Group. Efficacy and safety of leflunomide 10 mg versus 20 mg once daily in patients with active rheumatoid arthritis: multinational double-blind, randomized trial. Rheumatology (Oxford) 2004 Jun;43(6):744—9.
 16. Maddison P., Kiely P., Kirkham B. et al. Leflunomide in rheumatoid arthritis: recommendations through a process of consensus. Rheumatology (Oxford) 2005 Mar;44(3):280—6.
 17. Mladenovic V., Domljan Z., Rozman B. et al. Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. Results of a randomized, placebo-controlled, phase II study. Arthritis Rheum 1995 Nov;38(11):1595—603.
 18. Cohen S., Cannon G.W., Schiff M. et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. Arthritis Rheum 2001 Sep;44(9):1984—92.
 19. Kremer J.M., Genovese M.C., Cannon G.W. et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2002 Nov 5;137(9):726—33.
 20. Kremer J.M. What I would like to know about leflunomide. J Rheumatol 2004 Jun;31(6):1029—31.
 21. Hassikou H., El. Haouri M., Tabache F. et al. Leflunomide-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2008 Oct;75(5):597—9.
 22. Kiely P.D., Johnson D.M. Infliximab and leflunomide combination therapy in rheumatoid arthritis: an open-label study. Rheumatology (Oxford) 2002 Jun;41(6):631—7.
 23. Siva C., Eisen S.A., Shepherd R. et al. Leflunomide use during the first 33 months after food and drug administration approval: experience with a national cohort of 3,325 patients. Arthritis Rheum 2003 Dec 15;49(6):745—51.
 24. Олюнин Ю.А., Балабанова Р.М. Определение активности ревматоидного артрита в клинической практике. Тер арх 2005;5:23—6.
 25. Kremer J., Genovese M., Cannon G.W. et al. Combination leflunomide and methotrexate (MTX) therapy for patients with active rheumatoid arthritis failing MTX monotherapy: open-label extension of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. J Rheumatol 2004 Aug;31(8):1521—31.
 26. Lee S.S., Park Y.W., Park J.J. et al. Combination treatment with leflunomide and methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2009 Jan-Feb;38(1):11—4.
 27. Dendooven A., De Rycke L., Verhelst X. et al. Leflunomide and methotrexate combination therapy in daily clinical practice. Ann Rheum Dis 2006 Jun;65(6):833—4.
 28. Kaul A., O'Reilly D.T., Slack R.K. et al. Tolerability of methotrexate and leflunomide combination therapy for inflammatory arthritis in routine clinical practice: results of a four-centre study. Rheumatology (Oxford) 2008 Sep;47(9):1430—1.
 29. 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. Arthritis Rheum 2008 Jun 15;59(6):762—84.
 30. Dougados M., Emery P., Lemmel E.M. et al. When a DMARD fails, should patients switch to sulfasalazine or add sulfasalazine to continuing leflunomide? Ann Rheum Dis 2005 Jan;64(1):44—51.
 31. Karanikolas G., Charalambopoulos D., Andrianakos A. et al. Combination of cyclosporine and leflunomide versus single therapy in severe rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2006 Mar;33(3):486—9.
 32. Finckh A., Dehler S., Gabay C. SCQM doctors. The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population-based study. Ann Rheum Dis 2009 Jan;68(1):33—9.
 33. Perdriger A., Mariette X., Kuntz J.L. et al. Rheumatismes et Inflammation. Safety of infliximab used in combination with leflunomide or azathioprine in daily clinical practice. J Rheumatol 2006 May;33(5):865—9.
 34. Strangfeld A., Hieser F., Kekow J. et al. Comparative effectiveness of TNFalpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. Ann Rheum Dis 2009 Jan 6 [Epub ahead of print].
 35. Kalden J.R., Nusslein H.G., Wollenhaupt J. et al. Combination treatment with infliximab and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: safety and efficacy in an open-label clinical trial. Clin Exp Rheumatol 2008 Sep-Oct;26(5):834—40.
 36. Wendler J., Soerensen H., Tony H. et al. Effectiveness and safety of rituximab (RTX)-monotherapy compared to RTX-combination therapy with methotrexate (MTX) or leflunomide (LEF) in the german RTX treatment of active rheumatoid arthritis (RA) in daily practice trial. Ann Rheum Dis 2009;68(Suppl. 3):76.