

feature of rheumatoid arthritis? *Arthr Rheum* 2002;46:862—73.

16. Dixon W.G., Watson K.D., Lunt M. et al. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthr Rheum* 2007;56:2905—12.

17. Greenberg J., Lin S., Decktor D. et al. Association of duration of TNF antagonist treatment with reduction in cardio-vascular outcomes in RA patients. *Arthr Rheum* 2006;54(Suppl. 9):422.

18. Wong M., Oakley S.P., Young L. et al. Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1277—84.

19. Wijbrandts C.A., van Leuven S.I., Boom H.D. et al. Sustained changes in lipid profile and macrophage migration inhibitory factor levels after anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1316—21.

20. Morand E.F., Leech M., Bernhagen J. MIF — a new cytokine link between RA and atherosclerosis. *Nat Rev Drug Discover* 2006;5:399—410.

21. Smeets T.J., Kraan M.C., van Loon M.E. et al. Tumor necrosis factor alpha blockade reduces the synovial cell infiltrate early after initiation of treatment, but apparently not by induction of apoptosis in synovial tissue. *Arthr Rheum* 2003;48:2155—62.

22. Park Y.B., Choi H.K., Kim M.Y. et al. Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthri-

tis: a prospective study. *Am J Med* 2002;113:188—93.

23. Van Halm V.P., Nielen M.M., Nurmohamed M.T. et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:184—8.

24. Yamamoto T., Chikugo T., Tanaka Y. Elevated plasma levels of beta-thromboglobulin and platelet factor 4 in patients with rheumatic disorders and cutaneous vasculitis. *Clin Rheumatol* 2002;21:501—4.

25. Trocme C., Marotte H., Baillet A. et al. Apolipoprotein A-I and platelet factor 4 are biomarkers for infliximab response in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1328—33.

26. Stern R., Wolfe F. Infliximab dose and clinical status: results of 2 studies in 1642 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:1538—45.

27. Ariza-Ariza R., Navarro-Sarabia F., Hernandez-Cruz B. et al. Dose escalation of the anti-TNF-alpha agents in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:529—32.

28. Pavelka R., Jarosova K., Suchy D. et al. Increasing the infliximab dose in rheumatoid arthritis patients: a randomized, double blind study failed to confirm its efficacy. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1285—89.

29. Van Vollenhoven R.F. How to dose infliximab in rheumatoid arthritis: new data on a serious issue. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1237—9.

30. Durez P., van den Bosch F., Corluy L. et

al. A dose adjustment in patients with rheumatoid arthritis not optimally responding to a standard dose of infliximab of 3 mg/kg every 8 weeks can be effective: a Belgian prospective study. *Rheumatol* 2005;44:465—8.

31. Takenchi T., Miyasaka N., Inoe K. Impact of trough serum level or radiographic and clinical response to infliximab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from RISING study. *Mod Rheumatol* 2009;19:478—87.

32. Leombruno J.P., Einarson T.R., Keystone E.C. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1136—45.

33. Van der Cruyssen B., Westhoven R., Durez P. et al. Tapering infliximab dosage after temporary dose increase does not effect treatment survival in an established RA population. *Ann Rheumat Diseases* 2007;66(Suppl. 11):193—4.

34. Rahman M.U., Strusberg I., Gensens P. et al. Double-blinded in infliximab dose escalation in patients with Rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1233—8.

35. Barrera P., Oyen W.J., Boerman O.C. et al. Scintigraphic detection of tumour necrosis factor in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:825—8.

36. Nikas S.N., Temekonidis T.I., Zikou A.K. et al. Treatment of resistant rheumatoid arthritis by intra-articular infliximab injections: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:102—3.

Ранний ревматоидный артрит. Современные аспекты диагностики и лечения

Ю.А. Олюнин

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Прогрессирование ревматоидного артрита (РА) приводит к генерализации патологического процесса с вовлечением новых суставов и внесуставных структур, формированию необратимых изменений, а также нарушению восприимчивости к проводимой терапии. Наиболее благоприятные условия для лечения имеются в самом начале болезни у тех пациентов, которым базисная противовоспалительная терапия ранее не проводилась. Поэтому весьма актуально решение практических вопросов оказания медицинской помощи больным на ранней стадии РА. При достоверном РА или реальной угрозе его развития необходимо как можно раньше решить вопрос о назначении базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). На первом этапе лечения предпочтение обычно отдается традиционному БПВП. До недавнего времени золотым стандартом лечения таких пациентов был метотрексат (МТ). Однако в последних рекомендациях АКР по использованию биологических и неббиологических БПВП предлагается использовать на выбор МТ или лефлуномид (ЛФ). Назначение ЛФ по стандартной схеме с применением насыщающих доз позволяет создавать терапевтическую концентрацию препарата в крови уже в течение 1-й недели лечения и добиться отчетливого клинического улучшения в течение 1-го месяца. Поэтому ЛФ действует гораздо быстрее, чем другие традиционные БПВП, и может представлять особый интерес для лечения раннего РА.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, лефлуномид, метотрексат.

Контакты: Юрий Александрович Олюнин yuryaolyunin@yandex.ru

EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS: CURRENT ASPECTS OF ITS DIAGNOSIS AND TREATMENT

Yu.A. Olyunin

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Progression of rheumatoid arthritis (RA) leads to the generalization of a pathological process, by involving new joints and extra-articular structures, the formation of irreversible changes, and resistance to performed therapy. The most favorable conditions for its treatment are available at the onset of the disease in the patients who have not received basic anti-inflammatory therapy. Therefore the solution of practical issues of medical care to patients with early-stage RA is quite urgent. It is necessary to decide as soon as possible whether basic anti-inflammatory drugs (BAIDs) should be used in patients with verified RA or at real risk for its development. Preference is usually given to conventional BAIDs at the first stage of therapy. Till recently methotrexate (MT) has been the gold standard treatment of such patients. However, the latest guidelines of the American College of Rheumatology for the use of biological and non-biological BAIDs recommend that MT or leflunomide (LF) should be given at a physician's discretion. The standard scheme for using LF in graded doses makes it possible to provide the therapeutic blood concentration of the drug just within the first week of therapy and a noticeable clinical improvement within the first month. So LF acts much more rapidly than other conventional BAIDs and may be of particular interest in treating RA.

Key words: early rheumatoid arthritis, leflunomide, methotrexate.

Contact: Yuri Aleksandrovich Olyunin yuryaolyunin@yandex.ru

Одной из наиболее существенных особенностей ревматоидного артрита (РА) является прогрессирующее течение, которое сопровождается существенными изменениями клинической картины. Прогрессирование приводит к генерализации патологического процесса с вовлечением новых суставов и внесуставных структур, формированием необратимых изменений, а также нарушением восприимчивости к проводимой терапии. По мере увеличения продолжительности болезни происходит формирование стойких дефектов опорно-двигательного аппарата, которые невозможно устранить при помощи медикаментозной терапии. К ним относятся деструкция, подвывихи и контрактуры суставов, которые сами по себе могут обуславливать тяжелую функциональную недостаточность, боль и снижение качества жизни пациентов.

Кроме того, меняется характер воспалительного процесса. Он становится более стойким и резистентным к медикаментозной терапии. Формирование такой резистентности определяется, с одной стороны, длительностью заболевания, а с другой – проводимым лечением. Чем дольше пациент болеет и чем больше он перенес курсов лечения базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), тем ниже эффективность последующей противоревматической терапии. Наиболее благоприятные условия для лечения имеются в самом начале болезни у тех пациентов, которым базисная противовоспалительная терапия ранее не проводилась [1]. Считается, что в этот период эффективное лечение может существенно изменить течение болезни в целом и значительно улучшить ее отдаленный прогноз. Этот благоприятный период нередко называют «окном возможности» [2]. На сегодняшний день не представляется возможным четко определить, в течение какого времени это окно остается открытым. Тем не менее общепринятой практикой является выделение ранней стадии РА, продолжительность которой в разных исследованиях варьирует от нескольких недель до нескольких лет [3].

По данным V.P.K. Nell и соавт., увеличение длительности РА с 3 до 12 мес сопровождалось отчетливым снижением эффективности лечения [4]. Не исключено, что эти различия могут быть обусловлены трансформацией патогенетических механизмов, опосредующих развитие хронического воспалительного процесса [5]. Вероятно, на ранних этапах прогрессирования болезни опоздание с назначением адекватной терапии на несколько недель или месяцев может негативно повлиять на судьбу больного. Поэтому выделение первых месяцев болезни как особого периода, наиболее благоприятного

для назначения БПВП, позволяет более четко обозначить проблему раннего артрита и более конкретно сформулировать рекомендации по оказанию медицинской помощи.

В решении этой проблемы, помимо теоретических аспектов, большую роль играют организационные. По данным Д.Е. Каратеева и соавт., с момента появления первых симптомов заболевания до визита к ревматологу в Москве проходит около 4 мес [6]. В Великобритании больные РА направляются на прием к ревматологу в среднем также через 4 мес и обычно получают первый БПВП через 8 мес после начала болезни [7]. В то же время, по мнению экспертов EULAR, больной должен попадать на прием к ревматологу в первые 6 нед после начала РА [8]. Поэтому решение практических вопросов оказания медицинской помощи больным на ранней стадии РА представляется весьма актуальной задачей не только для России, но и для других стран.

Определенные предпосылки для проведения такой работы были созданы при подготовке отечественной классификации РА, которая была утверждена Ассоциацией ревматологов России [9]. В ней впервые были выделены клинические стадии болезни, которые соответствуют современным представлениям о характере ее прогрессирования. При этом особое внимание уделяется начальным этапам развития РА, которые подразделяются на очень раннюю и раннюю стадии. Такой подход позволяет, с одной стороны, подчеркнуть динамичный характер патологического процесса и четко обозначить период, наиболее благоприятный для назначения БПВП, а с другой – учитывать индивидуальные особенности развития РА и достаточно гибко подходить к определению продолжительности ранней стадии у конкретного больного.

Судя по данным клинических исследований, первые 6 мес болезни – это время, когда эффект противоревматических препаратов может быть наиболее значительным и требуются неотложные меры для подавления активности РА. Однако его течение очень вариабельно, и было бы неправильно ограничивать общую продолжительность ранней стадии жесткими временными рамками. На этом этапе особенно высока вероятность возникновения спонтанных и медикаментозных ремиссий, которые сопровождаются замедлением прогрессирования патологических изменений. Поэтому общая продолжительность ранней стадии во многом определяется особенностями клинической симптоматики и может значительно увеличиваться на фоне эффективной терапии.

В то же время вариабельность клинической симптоматики на ранней стадии РА может существенно затруднять диагностику и задерживать назначение адекватной терапии. Наиболее типичным, но далеко не универсальным вариантом начала болезни является симметричный артрит с поражением суставов кистей и стоп. РА может начинаться и с выраженных общих проявлений, таких как утомляемость, лихорадка, похудание, которые в ряде случаев на несколько недель или месяцев опережают появление классических признаков воспаления суставов [10]. Иногда заболевание начинается как палиндромный ревматизм с рецидивирующими эпизодами острого синовита, которые возникают внезапно, стихают через 1–2 дня и обычно ограничиваются вовлечением одного сустава. Лишь у 50% из этих больных в последующем развивается типичная картина РА [11].

В настоящее время диагноз РА может считаться достоверным только в тех случаях, когда он соответствует классификационным критериям Американской коллегии ревматологов (АКР) 1987 г., которые требуют наличия как минимум 4 из 7 характерных признаков заболевания. Однако на ранней стадии характерная картина зачастую не успевает сформироваться и у многих пациентов не удается выявить достаточное количество признаков. Р. Емегу и соавт. предложили упрощенный набор признаков: наличие трех и более припухших суставов, положительный симптом сжатия кистей или стоп, наличие утренней скованности в течение как минимум 30 мин [12]. Присутствие этих признаков позволяет с большой долей вероятности предположить, что у больного имеется РА, и авторы считают, что в этих случаях пациентов нужно направлять на прием к ревматологу. При этом они подчеркивают, что наличие таких характерных признаков, как ревматоидный фактор, повышение острофазовых показателей и эрозий на рентгенограммах, позволяет выделить пациентов с более тяжелым течением заболевания и вовсе не обязательно для установления диагноза РА.

Они также обращают внимание, что назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикоидов (ГК) может маскировать симптомы заболевания и существенно затруднять диагностику. Поэтому при первичном обращении пациента приоритетной задачей следует считать не столько оказание экстренной помощи, сколько корректную диагностику. Д.Е. Каратеев и соавт. при первичном обследовании пациентов с давностью заболевания до 1 года, соответствующих модифицированным критериям Р. Емегу, сумели подтвердить диагноз РА в 58% случаев [6]. После 12 мес наблюдения у 70% больных отмечались признаки достоверного РА, у 19% — недифференцированный артрит и у 11% поставлен диагноз другого заболевания.

Таким образом, у значительной части больных с ранним артритом даже после продолжительного наблюдения диагноз не является достоверным. В подобных случаях диагноз может быть поставлен только с известной долей вероятности, при этом в первую очередь необходимо оценить угрозу развития стойкого эрозивного артрита [8]. Такая угроза существенно возрастает по мере увеличения острофазовых показателей (СОЭ или СРБ), повышения титров ревматоидного фактора и АЦЦП, появления эрозий на рентгенограммах. Если ревматолог считает угрозу развития стойкого эрозивного артрита реальной, он может поставить диагноз РА и назначить БПВП. Согласно отечественной классификации диагноз в подобных случаях может быть сформулирован как РА вероятный [9]. Та-

кая формулировка не требует соответствия каким-либо критериям, и диагностика проводится методом исключения. Она может быть вполне оправдана при наличии признаков воспалительного поражения суставов и отсутствии убедительных данных, указывающих на другое заболевание.

При наличии у больного достоверного РА или реальной угрозы его развития необходимо как можно раньше решить вопрос о назначении БПВП (на первом этапе лечения предпочтение обычно отдается традиционным БПВП). До недавнего времени золотым стандартом лечения таких пациентов безоговорочно признавался метотрексат (МТ). Однако в последних рекомендациях АКР по использованию биологических и небологических БПВП предлагается применять на выбор МТ или лефлуномид (ЛФ) [13]. Авторы рекомендаций не делают различий между этими препаратами, однако в широкой клинической практике ЛФ может иметь определенные преимущества по сравнению с МТ, и одним из таких преимуществ является более удобная схема применения.

Согласно национальным рекомендациям по лечению РА назначение МТ связано с необходимостью титрования дозы [14]. Начальная доза МТ составляет 10–15 мг/нед (у лиц пожилого возраста и с нарушением функции почек — 5 мг/нед) и увеличивается на 5 мг/нед каждые 4 нед до 20–30 мг/нед (или до максимально переносимой дозы). В условиях реальной клинической практики для подбора эффективной дозы может потребоваться довольно продолжительное время и далеко не всегда доза доводится до оптимального уровня. Стандартная схема лечения для практической медицины гораздо удобнее. В ходе рандомизированных клинических исследований ЛФ хорошо зарекомендовал себя при назначении по стандартной схеме, которая предусматривает использование высоких насыщающих доз (100 мг/сут) в первые 3 дня с последующим переходом на поддерживающую дозу (20 мг/сут), которая применяется в течение всего остального периода лечения. Назначение насыщающих доз позволяет создавать терапевтическую концентрацию препарата в крови уже в течение 1-й недели лечения и добиваться отчетливого клинического улучшения в течение 1-го месяца. Поэтому ЛФ действует гораздо быстрее, чем другие традиционные БПВП [15–17].

Однако после того как ЛФ был разрешен для широкого применения, его назначали в первую очередь пациентам с большой давностью РА, у которых другие БПВП не давали эффекта. Оказалось, что у этой категории больных использование насыщающих доз было связано с повышением риска побочных реакций, и отказ от ее применения позволял заметно улучшить результаты лечения [18, 19]. В то же время, по данным D.H.N. White и соавт., которые анализировали результаты использования ЛФ в условиях реальной клинической практики у 244 больных РА, назначение насыщающих доз существенно не повлияло на частоту нежелательных явлений [20]. В этой работе стандартная схема лечения применялась у 73% больных и еще 17% получили модифицированные насыщающие дозы. Вероятно, врачи отказывались от применения насыщающих доз у наиболее угрожаемых пациентов, а остальные больные переносили ее вполне удовлетворительно.

Таким образом, опыт применения стандартной схемы лечения ЛФ, который был накоплен в ходе рандомизированных клинических исследований и широкого использования препарата в повседневной клинической практике, позволяет говорить о необходимости дифференцированно-

sanofi aventis

Главное – здоровье



Свобода движения в Ваших руках

 **Арава**[™]
лефлуноמיד

Препарат первого выбора
базисной терапии
ревматоидного артрита*

Представительство АО «Санофи-авентис груп (Франция)»:
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2;
тел.: (495) 721-14-00; факс: (495) 721-14-11

*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, pp. 762-784

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

го подхода к назначению насыщающих доз в первые 3 дня лечения. У длительно болеющих пациентов применение высоких доз препарата может быть связано с высоким риском развития нежелательных явлений и лечение целесообразно начинать с поддерживающей дозы (20 мг/сут). При использовании такой щадящей схемы лечения для получения терапевтической концентрации ЛФ в крови потребуются около 7 нед, поэтому клиническое улучшение будет достигнуто позднее. Но для таких больных улучшение переносимости лечения представляется гораздо более актуальной задачей, чем получение быстрого эффекта. В то же время на ранней стадии болезни очень важно добиться улучшения в максимально короткие сроки. Кроме того, переносимость терапии у таких пациентов может быть гораздо лучше. Поэтому стандартная схема назначения ЛФ с применением высоких доз препарата в первые 3 дня лечения может представлять особый интерес для больных с ранним РА.

Оценка результатов использования стандартной схемы лечения ЛФ у больных с ранним РА стала одной из задач, которые решаются в рамках недавно созданного регистра пациентов с ранним РА, впервые получающих монотерапию ЛФ [21]. В данном исследовании планируется изучить эффективность и переносимость базисной монотерапии ЛФ, а также приверженность терапии у больных РА с давностью заболевания не более 2 лет. Недавно был проведен анализ предварительных данных, полученных на первых этапах выполнения этой программы у 51 больного РА. Среди обследованных было 42 женщины и 9 мужчин в возрасте 24–69 лет (средний возраст $47,5 \pm 11,0$ года), которые ранее не получали ЛФ. Длительность болезни колебалась от 1,5 до 24 мес (в среднем $11,2 \pm 7,1$ мес). Ревматоидный фактор выявлен у 38 больных. 41 пациент получал ЛФ по 100 мг/сут в течение первых 3 дней, затем – по 20 мг/сут. У 10 больных ЛФ назначали сразу по 20 мг/сут без насыщающей дозы.

Больных обследовали до начала лечения и затем – каждые 3 мес. Определяли выраженность артралгий, число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), общую оценку состояния здоровья больных (СЗ), общую оценку активности болезни врачом (ООАВ), СОЭ, число лейкоцитов, число тромбоцитов. Основным показателем эффективности лечения служили критерии АКР.

Больных наблюдали не менее 6 мес. После первых 3 мес лечения отмечалось достоверное уменьшение боли, ЧПС, ЧБС, ООАВ и СОЭ. 20% улучшение по критериям АКР к этому времени было зафиксировано у 27% больных. Позднее отмечалось дальнейшее снижение показателей активности. К 6-му месяцу 20% улучшение по АКР отмечалось у 31 (61%) из 51 больного. У 9 (18%) больных получен 50% эффект по АКР. Нежелательные явления (лейкопения) зафиксированы в одном случае. Полученные нами предварительные результаты показывают хорошую переносимость стандартной схемы назначения ЛФ с применением насыщающих доз в первые 3 дня лечения у больных ранним РА, что позволяет говорить о целесообразности ее использования на этой стадии заболевания.

Оказание эффективной помощи больным ранним артритом является одной из наиболее актуальных проблем современной ревматологии. Своевременное назначение БПВП на данном этапе развития болезни позволяет наиболее полно реализовать терапевтический потенциал этих препаратов. Использование новой отечественной классификации РА дает возможность существенно оптимизировать диагностический процесс и своевременно обосновать назначение адекватного лечения. При этом назначение стандартной схемы лечения ЛФ (в России зарегистрирован под торговым наименованием Арава) позволяет добиться быстрого клинического ответа, что может представлять особый интерес для широкой клинической практики.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Finckh A. Early inflammatory arthritis versus rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2009 Mar;21(2):118–23.
2. Furst D.E. Window of opportunity. *J Rheumatol* 2004 Sep;31(9):1677–9.
3. Mitchell K.L., Pisetsky D.S. Early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007 May;19(3):278–83.
4. Nell V.P., Machold K.P., Eberl G. et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004 Jul;43(7):906–14.
5. Machold K.P., Nell V., Stamm T. et al. Early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006 May;18(3):282–8.
6. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Тюрина Л.Н. и др. Возможности ранней диагностики ревматоидного артрита в клинической практике на современном этапе (результаты наблюдений за московской когортой больных ранним артритом в рамках программы РАДИКАЛ). *Тер арх* 2008;5:8–13.
7. Kiely P., Williams R., Walsh D. et al. Early Rheumatoid Arthritis Network. Contemporary patterns of care and disease activity outcome in early rheumatoid arthritis: the ERAN cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2009 Jan;48(1):57–60.
8. Combe B., Landewe R., Lukas C. et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007 Jan;66(1):34–45.
9. Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А. О классификации ревматоидного артрита. *Научно-практич ревматол* 2008;1:5–16.
10. Stanich J.A., Carter J.D., Whittum-Hudson J. et al. Rheumatoid arthritis: disease or syndrome? *Open Access Rheumatology Research and Reviews* 2009;1:179–92.
11. Guerne P.A., Weisman M.H. Palindromic rheumatism: part of or apart from the spectrum of rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1992 Oct;93(4):451–60.
12. Emery P., Breedveld F.C., Dougados M. et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002 Apr;61(4):290–7.
13. Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M. et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of non-biologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2008 Jun 15;59(6):762–84.
14. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;738 с.
15. 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.
16. 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.
17. 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.

18. 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. Arthr Rheum 2003 Dec 15;49(6):745–51.

19. Pisoni L., Murgu 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; author reply 116.

20. 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.

21. Балабанова Р.М., Олюнин Ю.А., Насонов Е.Л. Регистр пациентов с ранним ревматоидным артритом, впервые получающих монотерапию лефлуномидом (Аравой) в течение 48 недель (предварительные результаты). IV Национальный конгресс терапевтов. Тез. докл. М., 2009;57.

Обзор основных клинических исследований алендроната

Е.Г. Зоткин

ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Бисфосфонаты являются основным классом препаратов, применяемых для лечения остеопороза (ОП) и других заболеваний, характеризующихся повышенной резорбцией кости. В литературе имеются неоспоримые доказательства эффективности алендроната в зарегистрированной дозе 70 мг для приема внутрь 1 раз в неделю в лечении постменопаузального ОП. Алендронат снижает риск вертебральных и невертебральных (периферических) переломов, включая переломы бедра и предплечья. Уже через 1 год лечения препаратом повышается минеральная плотность костной ткани и снижается костная резорбция, что ассоциируется с уменьшением риска остеопоротических переломов. Нежелательные побочные эффекты алендроната при правильном назначении встречаются редко и, как правило, проявляются диспепсическими явлениями со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Комбинированный препарат алендронат 70 мг/colecalciferol 2800 МЕ, помимо антирезорбтивного действия на кость, дополнительно повышает уровень витамина D в сыворотке крови, что позволяет одновременно лечить пациентов препаратами двух групп, рекомендованных к назначению Российской ассоциацией по остеопорозу, — бисфосфонатом и витамином D.

Ключевые слова: остеопороз, бисфосфонаты, алендронат.

Контакты: Евгений Германович Зоткин ezotkin@mail.ru

REVIEW OF BASIC CLINICAL TRIALS OF ALENDRONATE

E.G. Zotkin

Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, Federal Agency for Health Care and Social Development

Bisphosphonates are a major class of drugs used to treat osteoporosis (OP) and other diseases characterized by increased bone resorption. The literature contains indisputable evidence for the efficacy of alendronate in the registered oral dose of 70 mg once weekly in the treatment of postmenopausal OP. Alendronate reduces a risk for vertebral and non-vertebral (peripheral) fractures, including those of the hip and forearm. Just one-year therapy with the drug results in increased bone mineral density and decreased bone resorption, which is associated with a reduced risk for osteoporotic fractures. Undesirable side effects of alendronate are rare, if it is correctly used, and generally appear as dyspeptic events in the upper gastrointestinal tract. In addition to its antiresorptive effect on the bone, the combination drug (alendronate 70 mg/cholecalciferol 2800 IU) additionally elevates the serum level of vitamin D, which allows the patients to be simultaneously treated with the drugs of the two groups (a bisphosphonate and vitamin D) recommended for use by the Russian Osteoporosis Association.

Key words: osteoporosis, bisphosphonates, alendronate.

Contact: Evgeni Germanovich Zotkin ezotkin@mail.ru

В настоящее время бисфосфонаты являются основным классом препаратов, применяемых для лечения остеопороза (ОП) [1] и других заболеваний, характеризующихся повышенной резорбцией кости. Эту характеристику бисфосфонаты получили в связи с тем, что в многочисленных крупных клинических исследованиях был убедительно доказан их «антипереломный» эффект. В России зарегистрированы и используются в реальной клинической практике несколько бисфосфонатов — алендронат, ибандронат и золедроновая кислота. В странах Европы и США также широко применяется ризедронат. Однако бисфосфонаты различаются между собой по таким признакам, как скорость наступления клинического эффекта, его продолжительность, а также преимущественная область воздействия, т.е. какие

переломы препарат способен предотвращать в большей степени (по данным клинических исследований). Несмотря на схожий механизм действия бисфосфонатов, существуют различия в их способности связываться с основным минералом костной ткани, взаимодействовать с остеокластами и остеоцитами и подавлять активность внутриклеточных энзимов, снижая тем самым резорбцию кости.

Именно эти особенности определили способы и кратность введения различных бисфосфонатов (табл.1).

Задачей данного обзора является определение основных клинических характеристик алендроната — бисфосфоната, который существенно изменил наше представление об эффективности лечения ОП и стал своего рода эталоном терапии этого заболевания. Алендронат был первым азотсо-