

Эффективность и безопасность лефлуномида при ревматоидном артрите: результаты Российского наблюдательного многоцентрового исследования

Балабанова Р.М.¹, Дубинина Т.В.¹, Горячев Д.В.¹, Аношенкова О.Н.², Антонова Е.А.³, Ильевский И.Ю.⁴, Семагина О.В.⁵, Ясюкевич Н.В.³

¹ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²Медицинский центр «Максимум здоровья», Томск, Россия;

³Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России (клиническая больница №83), Москва, Россия; ⁴ГБУЗ Городская поликлиника №64, Москва, Россия;

⁵Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина, Самара, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²634021, Томск, проспект Фрунзе, 172/3; ³115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;

⁴107023, Москва, Малая Семеновская, 13; ⁵443095, Самара, ул. Ташкентская, 159

В терапии ревматоидного артрита (РА) в качестве первого синтетического базисного противовоспалительного препарата используют метотрексат или лефлуномид. С 2011 г. в Российской Федерации зарегистрирован и успешно применяется лефлуномид (ЛЕФ)*. Цель настоящего наблюдательного исследования — оценить эффективность и переносимость ЛЕФ* в обычной клинической практике при РА.

Материал и методы. В исследование вошли пациенты, соответствующие классификационным критериям РА 1987 г. с различной длительностью заболевания. Наблюдение пациентов проводилось в 33 лечебных учреждениях России с марта 2013 г. по октябрь 2014 г. Рандомизировано 235 пациентов, статистической обработке подвергнуты данные 196 пациентов. Средний возраст пациентов составил $52,4 \pm 11,8$ года, средняя длительность болезни — $75,4 \pm 69,1$ мес. Активность заболевания по DAS28 — $5,5 \pm 1,2$, по CDAI — $35,1 \pm 14,3$. У 105 пациентов была II рентгенологическая стадия болезни, у 57 — III. 80,1% пациентов были позитивны по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. Согласно инструкции по применению, ЛЕФ назначали в дозе 100 мг/сут в первые 3 дня, затем по 20 мг/сут. При возникновении неблагоприятных реакций (НР) было рекомендовано снижение суточной дозы препарата до 10 мг. Больные проходили обследование до назначения препарата, а также после 1, 3 и 6 мес лечения. При визитах к врачу оценивали число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), проводили лабораторное обследование: клинический анализ крови, СОЭ и уровень СРБ. Определяли активность РА по индексу DAS28 и CDAI, регистрировали НР.

Результаты. За 6 мес терапии среднее ЧПС снизилось с 10,9 до 7,5, а ЧБС — с 12,3 до 8,9; интенсивность боли по ВАШ уменьшилась в среднем с 64,1 до 39,3 мм; СОЭ — с 37,04 до 23,6 мм/ч, уровень СРБ — с 27,8 до 12,35 мг/л. К 6-му месяцу терапии низкая и умеренная активность РА по DAS28 отмечена в 70,9% случаев, по CDAI — в 61,2%. В ходе исследования не выявлено серьезных НР.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о хорошей клинической эффективности и переносимости ЛЕФ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; лефлуномид.

Контакты: Римма Михайловна Балабанова; balabanova@irramn.ru

Для ссылки: Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Горячев ДВ. и др. Эффективность и безопасность лефлуномида при ревматоидном артрите: результаты Российского наблюдательного многоцентрового исследования. Современная ревматология. 2015;9(2):33–36.

Efficiency and safety of leflunomide in rheumatoid arthritis: Results of a Russian observational multicenter of trial

Balabanova R.M.¹, Dubinina T.V.¹, Goryachev D.V.¹, Anoshenkova O.N.², Antonova E.A.³, Ilyevsky I.Yu.⁴, Semagina O.V.⁵, Yasyukevich N.V.³

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Maximum Health Medical Center, Tomsk, Russia;

³Federal Research and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Technologies, Federal Biomedical Agency of Russia (Clinical Hospital Eighty-Three), Moscow, Russia;

⁴City Polyclinic Sixty-Four, Moscow, Russia;

⁵V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²172/3, Frunze Prospect, Tomsk 634021; ³28, Orekhovyi Boulevard, Moscow 115682;

⁴13, Malaya Semenovskaya St., Moscow 107023; ⁵159, Tashkentskaya St., Samara 443095

Methotrexate or leflunomide is used as a first-line synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug in the therapy of rheumatoid arthritis (RA). In 2011, the Russian Federation registered and since it has been successfully using leflunomide**.

Objective: to evaluate the efficacy and tolerability of leflunomide** used to treat RA in routine clinical practice.

Subjects and methods. The investigation enrolled patients with varying duration of RA that met the 1987 classification criteria. The patients were followed up in 33 healthcare facilities of Russia from March 2013 to October 2014. A total of 235 patients were randomized; the data of 196 patients were statistically processed. The mean age of the patients was 52.4 ± 11.8 years; the mean duration of the disease was 75.4 ± 69.1 months. The disease activity estimated by DAS28 and CDAI were 5.5 ± 1.2 and 35.1 ± 14.3 scores, respectively. 105 and 57 patients had X-ray

* ЭЛАФРА, «Хаупт Фарма Мюнстер» ГмбХ, Германия, регистрационное удостоверение ЛП-000804 от 3.10.2011 г.

**ELAFRA, Haupt Pharma Münster GmbH, Germany, product license ЛП-000804 3.10.2011 г.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Stages II and III disease, respectively. 80.1% of the patients were positive for rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. According to the instruction of its use, leflunomide was administered in a dose of 100 mg/day during the first 3 days and then in that of 20 mg/day. When adverse reactions (ARs) occurred, it was recommended that the daily dose of the drug was decreased to 10 mg. The patients were examined before and 1, 3, and 6 months after treatment. The investigators measured the number of tender joints (NTJ) and that of swollen joints (NSJ), and visual analog scale (VAS) pain intensity, performed a laboratory examination involving clinical blood test, erythrocyte sedimentation rate (ESR), and C-reactive protein (CRP), in patients during their visits to physicians. The disease activity was assessed with DAS28 and CDAI and ARs were recorded.

Results. Six-month therapy reduced the mean NSJ from 10.9 to 7.5%, NTJ from 12.3 to 8.9, VAS pain intensity from 64.1 to 39.3 mm, on average, ESR from 37.04 to 23.6 mm/hr, and CRP from 27.8 to 12.35 mg/l. By 6 months of therapy, low and moderate RA activities estimated by DAS28 were noted in 70.9% of cases and those by CDAI in 61.2%. No serious ARs were detected during the study.

Conclusion. The findings suggest that leflunomide shows a good clinical efficacy and tolerability.

Key words: rheumatoid arthritis; leflunomide.

Contact: Rimma Mikhailovna Balabanova; balabanova@irramn.ru

For reference: Balabanova RM, Dubinina TV, Goryachev DV, et al. Efficiency and safety of leflunomide in rheumatoid arthritis: Results of a Russian observational multicenter of trial. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(2):33–36.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-2-33-36>

Оптимизация терапии ревматоидного артрита (РА) привела к существенному улучшению его исходов и позволяет добиться не только снижения активности болезни, но и ремиссии, особенно в ранних стадиях [1]. Несмотря на внедрение в схемы лечения РА генно-инженерных биологических препаратов, основой лечения остаются базисные противовоспалительные препараты (БПВП) – метотрексат (МТ) в оптимально высоких переносимых дозах (20–30 мг/нед) либо лефлуномид (ЛЕФ) или их комбинация [2]. Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований показали, что эти препараты сопоставимы по эффективности и переносимости [3, 4]. Проведенные в России многоцентровые исследования оригинального ЛЕФ свидетельствуют о его эффективности при различных стадиях РА в условиях повседневной клинической практики, а предварительные результаты Российского многоцентрового наблюдательного исследования ЛЕФ (ЭЛАФРА) – о сравнимой с оригинальным препаратом эффективности и безопасности [5–8].

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость ЛЕФ (ЭЛАФРА) в рутинной клинической практике на основании многоцентрового полугодового наблюдения.

Таблица 1. Динамика показателей воспалительной активности за 6 мес терапии ($M \pm \delta$; $n=196$)

| Показатель | До лечения | Через 6 мес лечения |
|---------------------------|---------------|---------------------|
| ЧПС из 28 | 10,99±7,02 | 7,56±7,49 |
| ЧБС из 28 | 12,3±6,59 | 8,98±7,12 |
| Утренняя скованность, мин | 58,57±93,36 | 32,94±56,38 |
| Боль по ВАШ, мм | 64,15±21,37 | 30,35±24,79 |
| DAS28 | 5,35±1,18 | 4,03±1,21 |
| Нв, г/л | 122,63±13,45 | 127,9±9,95 |
| СОЭ (по Панченко), мм/ч | 37,04±15,65 | 23,59±13,65 |
| СРБ | 27,81±25,73 | 12,35±15,82 |
| РФ | 144,34±144,97 | 79,74±109,7 |

Примечание. Различия между показателями до лечения и через 6 мес терапии достоверны ($p < 0,0001$).

Материал и методы. В ходе исследования было рандомизировано 235 больных, соответствующих классификационным критериям РА 1987 г. с различной длительностью заболевания, среди которых было 36 мужчин и 199 женщин (популяция безопасности, SP). Популяцию эффективности (ИТТ; больные с интерпретируемыми данными по основным показателям эффективности на начало исследования) составили 196 пациентов (166 женщин и 30 мужчин), у которых были соблюдены условия протокола исследования.

Согласно инструкции по применению, ЛЕФ назначали в первые 3 дня по 100 мг/сут, затем по 20 мг/сут. При возникновении неблагоприятных реакций (НР) было рекомендовано снижение суточной дозы до 10 мг. Больных обследовали до назначения препарата, а также после 1, 3, 6 мес лечения. При визите к врачу оценивали число болезненных (ЧБС), припухших (ЧПС) суставов, выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм), проводили лабораторное обследование: клинический анализ крови, определение СОЭ и уровня СРБ. Оценивали активность РА по индексам DAS28, CDAI, регистрировали НР.

Средний возраст пациентов составил 52,4±11,8 года, средняя длительность болезни – 75,4±69,1 мес. Активность заболевания по DAS28 – 5,5±1,2, по CDAI – 35,1±14,3.

У 105 пациентов была II рентгенологическая стадия РА, у 57 – III. 80,1% пациентов были позитивны по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. До включения в исследование пациенты получали БПВП: МТ – 77%, сульфасалазин – 30,6%, оригинальный ЛЕФ – 22%, аминохинолиновые препараты – 13,3%, а также нестероидные противовоспалительные препараты – 41,8% и глюкокортикоиды – 30,6%. Несмотря на проводимое лечение, высокая активность по DAS28 сохранялась у 66,3% пациентов, умеренная – у 31,1%.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием стандартных методов описательной статистики с применением пакета статистической обработки Statistica 6.0.

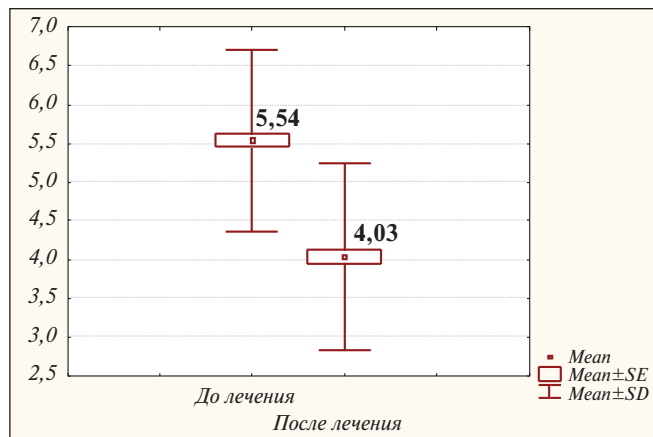


Рис. 1. Динамика активности РА по DAS28 после 6 мес терапии

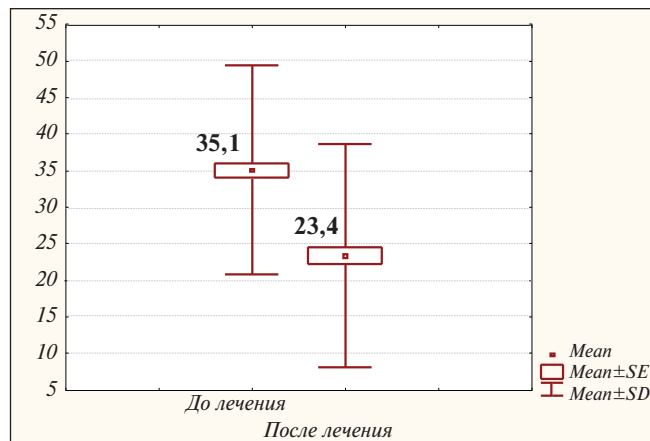


Рис. 2. Динамика активности РА по CDAI после 6 мес терапии

Результаты. За 6 мес терапии ЛЕФ ЧПС уменьшилось с 10,9 до 7,5, ЧБС – с 12,3 до 8,9, интенсивность боли по ВАШ – с 64,1 до 39,3 мм. Лабораторные показатели, отражающие активность воспалительного процесса, тоже претерпели значительные изменения: СОЭ снизилась в среднем с 37,04 до 23,6 мм/ч, уровень СРБ – с 27,8 до 12,35 мг/л. (табл. 1).

Эффективность терапии ЛЕФ подтверждается динамикой индексов активности (рис. 1, 2).

Как следует из табл. 2, ремиссия по DAS28 достигнута у 19 (9,7%) пациентов. К концу наблюдения низкая и умеренная активность РА по DAS28 зарегистрирована у 139 (70,9%) пациентов, по CDAI – у 120 (61,2%), что свидетельствует о хорошей клинической эффективности ЛЕФ (рис. 3).

Важной задачей исследования была оценка безопасности препарата. В ходе исследования НР зафиксированы в основном во время 3–4-го визита и были характерны для оригинального препарата: повышение артериального давления отмечено у 9 (3,8%) пациентов, выпадение волос – у 8 (3,4%), диспепсия – у 7 (3%), повышение уровня печеночных ферментов – у 6 (2,6%), головная боль – у 4 (1,7%), крапивница – у 2 (0,9%), лейкопения – у 2 (0,9%). Препарат был отменен только у 11 (4,7%) пациентов: в 1 случае – из-за отсутствия эффекта, в остальных – из-за НР. Все НР имели легкую или среднюю степень выраженности.

Средняя длительность наблюдения за больными составила 177 дней (95% ДИ: 170–183 дня), или около 112 пациентов-лет наблюдения, т. е. в среднем 1 НР происходит за 2,1 пациентов-лет, что не превышает аналогичный показатель для оригинального препарата и может считаться низкой частотой развития НР.

Таблица 2. Активность РА по DAS28 и CDAI к моменту завершения исследования

| Активность РА | DAS28 | | CDAI | |
|---------------|------------|-----------|------------|-----------|
| | 1-й визит | 4-й визит | 1-й визит | 4-й визит |
| Ремиссия | 0 | 19 (9,7) | 0 | 0 |
| Низкая | 5 (2,5) | 43 (21,9) | 6 (3,1) | 26 (13,3) |
| Умеренная | 61 (31,1) | 96 (49,0) | 30 (15,3) | 94 (47,9) |
| Высокая | 130 (66,3) | 39 (19,9) | 160 (81,6) | 76 (38,8) |

Примечание. В скобках – показатели в процентах.

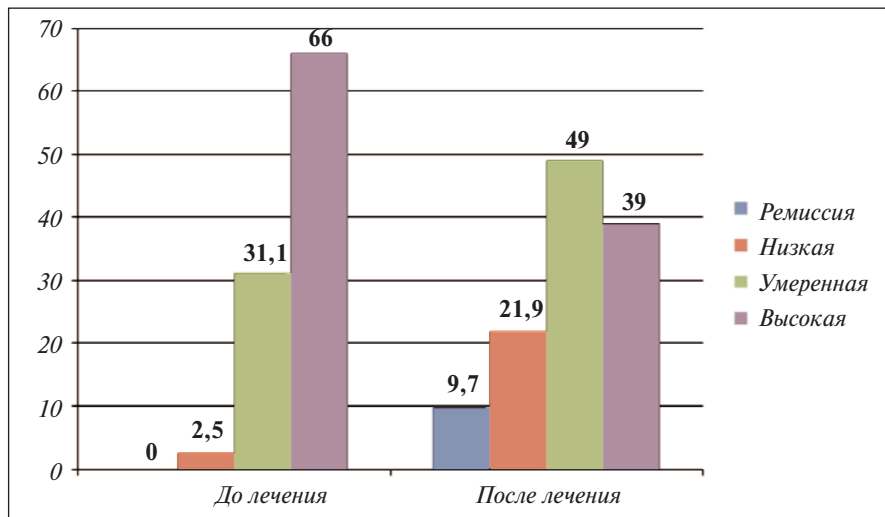


Рис. 3. Динамика активности РА по DAS28 после 6 мес терапии (% больных)

Заключение. Как показало Российское наблюдательное многоцентровое исследование ЛЕФ (ЭЛАФРА), на фоне полугодовой терапии у больных РА с различной длительностью заболевания наблюдалось значительное снижение воспалительной активности как по клиническим, так и по лабораторным показателям, что свидетельствует о высокой клинической эффективности и переносимости терапии. Результаты настоящего исследования близки к полученным ранее в клинической практике данным об эффективности и безопасности оригинального ЛЕФ в российской популяции больных РА [5–8].

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Авторы выражают благодарность всем коллегам, принимавшим участие в данном исследовании:

Алмакаевой Н.И., Балаевой М.Н., Белокоп Н.В., Богданович О.В., Бондаренко О.П., Баданеевой Т.М., Бурлаевой Н.А., Галайт Л.В., Гарнаге Е.А., Добровольской Е.В., Зиновьевой Т.П., Зинченко Н.В., Иризеян Г.А., Ивановой Л.В., Ким Э.Х., Колодезной С.Н., Комендантовой Н.С., Крюковой Л.В., Кунсту М.А., Леушиной Е.А., Лоховой А.В., Малковой Г.И., Махровой А.А., Наму И.Ф., Никитиной Н.В., Нориной С.В., Поляковой Ю.В., Протопопову М.Б., Просвириной Е.Ю., Родиной М.Ю., Родионовой Е.Н., Русак М.Э., Садовниковой С.В., Сайковскому Р.С., Удовике М.И., Хайфиной Т.Б., Хохриной Т.П., Шахрамановой Е.Л., Шишкиной И.А., Шофоруль Г.В., Юматовой В.Н., Яковлевой В.Г.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Pincus T, Sokka T, Kautiainen H. Patients seen for standard rheumatoid arthritis care have significantly better articular, radiographic, laboratory, and functional status in 2000 than in 1985. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1009–19.
2. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):964–75. doi: 10.1136/ard.2009.126532. Epub 2010 May 5.
3. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med.* 1999 Nov 22;159(21):2542–50.
4. Reece RJ, Kraan MC, Radjenovic A, et al. Comparative assessment of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis, by dynamic enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2002 Feb;46(2):366–72.
5. Балабанова РМ, Маколкин ВИ, Шос- так НА и соавт. Динамика показателей воспалительной активности у больных ревматоидным артритом на ранних этапах базисной терапии лефлуномидом. Терапевтический архив. 2004;(5):28–32. [Balabanova RM, Makolkin VI, Shostak NA, et al. Dynamics of indicators of inflammatory activity in patients with rheumatoid arthritis in the early stages of basic therapy with Leflunomide. *Terapevticheskii arkhiv.* 2004;(5):28–32. (In Russ.)]
6. Чичасова НВ, Иголкина ЕВ. Возможности лефлуномида в лечении ревматоидного артрита. Русский Медицинский Журнал. 2007;15(8):664–9. [Chichasova NV, Igoalkina EV. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal.* 2007;15(8):664–9. (In Russ.)]
7. Балабанова РМ, Олюнин ЮА. Монотерапия лефлуномидом у больных ранним ревматоидным артритом. (Результаты Российского национального исследования Арава моно). Научно-практическая ревматология. 2012;52(3):13–18. [Balabanova RM, Olyunin YuA. Leflunomide monotherapy in patients with early rheumatoid arthritis: Results of the Russian national Arava mono study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;52(3):13–18. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-703>
8. Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Горячев ДВ и соавт. Эффективность и безопасность лефлуномида при ревматоидном артрите в реальной клинической практике (результаты Российского наблюдательного многоцентрового исследования). Современная ревматология. 2014;(2):63–5. [Balabanova RM, Dubinina TV, Goryachev DV, et al. Efficacy and safety of leflunomide in patients with rheumatoid arthritis in real-life clinical practice (results of the Russian multicenter surveillance study). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2014;(2):63–5. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-63-65>

Исследование проведено при поддержке фармацевтической компании Rompharm Company.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.