

Эффективность и безопасность лефлуномида* при ревматоидном артрите в реальной клинической практике (результаты Российского наблюдательного многоцентрового исследования)

Балабанова Р.М.¹, Дубинина Т.В.¹, Горячев Д.В.¹, Шахраманова Е.Л.¹, Аношенкова О.Н.², Дегула Н.Р.³

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия;

²Муниципальное лечебно-профилактическое учреждение Медико-санитарная часть «Строитель», Томск, Россия;

³ГБУЗ «Краевая консультативная поликлиника», Краснодар, Россия

¹115522, Москва, Каширское ш., 34А;

²634021, Томск, ул. Алтайская, 159А;

³350000, Краснодар, ул. Первого мая, 167

Терапия ревматоидного артрита (РА) в текущем столетии претерпела существенные позитивные изменения. В первую очередь это касается раннего назначения препаратов, способных предотвратить развитие деструктивных изменений суставов и системных проявлений заболевания, обусловленных аутоиммунным воспалением. Этому способствуют разработанные европейскими и американскими экспертами классификационные критерии РА, направленные на раннюю диагностику болезни [1].

В 2010 г. опубликованы рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по применению синтетических и биологических болезнь-модифицирующих препаратов при РА, в которых цель терапии обозначена как достижение ремиссии или низкой активности болезни, что требует не только назначения адекватного препарата, но и тщательного мониторинга активности болезни [2, 3]. В качестве препарата выбора для больных РА, не получавших ранее базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), эксперты EULAR рекомендуют использовать метотрексат (МТ) в оптимально высоких переносимых дозах (20–30 мг/нед). Альтернативой ему служат лефлуномид (ЛЕФ), сульфасалазин (СУЛЬФ), гидроксихлорохин или их комбинации. ЛЕФ внедрен в клиническую практику значительно позже, чем МТ, но результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований показали сопоставимость этих препаратов по эффективности и переносимости. Проведенные в России многоцентровые исследования оригинального ЛЕФ свидетельствуют о его эффективности при различных стадиях РА в условиях повседневной клинической практики [4–6].

В 2011 г. в Российской Федерации зарегистрирован и разрешен к применению препарат ЭЛАФРА (лефлуномид), производства Хаупт Фарма Мюнстер ГмбХ, Германия (регистрационное удостоверение ЛП–000804 от 3.10.2011 г.).

Цель настоящего наблюдательного исследования – оценка эффективности и переносимости препарата ЭЛАФРА в рутинной клинической практике у пациентов с РА.

Материал и методы. В исследование вошли пациенты, соответствующие классификационным критериям РА 1987 г., с различной длительностью заболевания. Наблюдение пациентов проводили в 33 лечебных учреждениях России с марта по декабрь 2013 г. Согласно инструкции по применению, препарат назначали в первые 3 дня по 100 мг/сут, затем по 20 мг/сут. При возникновении нежелательных явлений (НЯ) было рекомендовано снижение суточной дозы до 10 мг. Больные проходили обследование до назначения препарата, а также после 1, 3, 6 мес лечения. Во время визита к врачу оценивали число болезненных (ЧБС), припухших (ЧПС) суставов, выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Лабораторное обследование включало клинический анализ крови, определение СОЭ и уровня СРБ. Об активности РА судили по индексу DAS28. Регистрировали НЯ. В статистическую обработку были включены данные 99 пациентов. Среди них было 87 женщин и 12 мужчин, средний возраст которых составил $51,1 \pm 11,1$ года, средняя длительность болезни – $74,9 \pm 65,7$ мес. Активность заболевания по DAS28 была умеренной у 9 пациентов и высокой у 90. У 59 больных была II и у 25 – III рентгенологическая стадия болезни. У 80,8% пациентов выявлена позитивность по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. До включения в исследование пациенты получали БПВП: МТ – 61%, СУЛЬФ – 18%, ЛЕФ – 22%, а также нестероидные противовоспалительные препараты – 33% и глюкокортикоиды – 26%.

Эффективность лечения оценивали по DAS28 и CDAI. Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных методов описательной статистики с применением пакета статистической обработки Statistica 6.0.

Результаты исследования. За 6 мес терапии препаратом ЭЛАФРА ЧПС снизилось с 13,7 до 5,1, а ЧБС – с 14,9 до 9,5. Интенсивность боли по ВАШ уменьшилась в среднем с 62,7 до 29,6 мм. Лабораторные показатели, отражающие активность воспалительного процесса, тоже претерпели статистически значимые изменения: СОЭ уменьшилась в среднем с

* – ЭЛАФРА, Хаупт Фарма Мюнстер ГмбХ, Германия.

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

Таблица 1. Динамика показателей воспалительной активности за 6 мес терапии препаратом ЭЛАФРА ($M \pm \delta$)

Показатель	1-й визит	4-й визит	p
ЧБС	14,9±6,4	9,5±6,9	<10 ⁻⁵
ЧПС	13,7±7,4	5,1±5,8	<10 ⁻⁵
Боль по ВАШ, мм	62,7±2,4	29,6±17,14	<10 ⁻⁵
СОЭ, мм/ч (по Панченкову)	38,8±12,9	22,18±9,4	<10 ⁻⁵
СРБ	24,9±21,7	13,0±16,2	<0,01

Таблица 2. Динамика активности РА по DAS28 за 6 мес терапии препаратом ЭЛАФРА

Активность по DAS28	До терапии	На момент завершения исследования
Низкая	0	15 (15,2)
Умеренная	9 (9,1)	48 (48,5)
Высокая	90 (90,9)	36 (36,3)

Примечание. В скобках – показатели в процентах; $p < 10^{-5}$.

38,8 до 22,1 мм/ч, уровень СРБ – с 24,9 до 13,0 мг/л (табл. 1).

Эффективность терапии препаратом ЭЛАФРА подтверждается динамикой индексов активности РА: среднее значение DAS28 снизилось с $6,43 \pm 1,05$ до $4,82 \pm 1,35$ ($p < 0,0001$), CDAI – с $40,18 \pm 14,02$ до $29,12 \pm 18,42$ ($p < 0,0001$).

Число больных с низкой и умеренной активностью за время лечения значительно увеличилось и через 6 мес составляло 63 по DAS28 и 46 по CDAI. Полученные результаты свидетельствуют о достаточно высокой клинической эффективности препарата ЭЛАФРА (табл. 2).

Важной задачей исследования была оценка безопасности препарата, которая оказалась высокой: сколько-нибудь значимых отклонений от нормы лабораторных показателей и уровня артериального давления (АД) не наблюдалось.

В ходе исследования не отмечено выраженных НЯ. Несерьезные НЯ зафиксированы у 8 (8%) пациентов: тошнота (у 3), диспепсия (у 1), повышение АД (у 1), увеличение уровня печеночных ферментов (у 1), крапивница (у 1), выпадение волос (у 1). Эти изменения наблюдались преимущественно ко 2-му визиту. Все они имели легкую или среднюю степень выраженности. Препарат был отменен только у 3 больных: у 1

из-за развития НЯ, у 1 из-за недостаточной эффективности и у 1 по медицинским причинам.

Обсуждение. Наше исследование показало, что на фоне полугодовой терапии препаратом ЭЛАФРА у больных РА с различной длительностью заболевания отмечено выраженное статистически значимое снижение воспалительной активности как по клиническим, так и по лабораторным показателям. Наши данные близки к результатам, полученным Н.В. Чичасовой и соавт. [5] при лечении больных РА оригинальным препаратом. Отмечалось практически одинаковое уменьшение числа больных с высокой степенью активности заболевания (на 54 и 51% соответственно) и увеличение числа больных с низкой активностью (на 15 и 21% соответственно). Полученные нами результаты терапии препаратом ЭЛАФРА близки к показателям эффективности и безопасности оригинального ЛЕФ в одном из первых отечественных исследований [4].

Средняя длительность наблюдения за больными в целом составила 166 дней (95% ДИ 159–173 дня), или 51 пациенто-лет наблюдения, т. е. в среднем 1 НЯ возникает за 5 пациенто-лет, что не превышает соответствующий показатель для оригинального препарата и позволяет говорить о низкой частоте развития НЯ. Частота НЯ в настоящем исследовании была близка к полученным ранее данным [4, 6].

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о достаточно высокой клинической эффективности и переносимости препарата ЭЛАФРА.

Авторы выражают благодарность всем коллегам, принявшим участие в данном исследовании: Н.И. Алмакаевой, М.Н. Балаевой, Н.В. Белоконов, О.В. Богданович, О.П. Бондаренко, Т.М. Будашиной, Н.А. Бурлаевой, Л.В. Галянт, Т.П. Зиновьевой, Л.В. Ивановой, Н.С. Комендантовой, М.А. Кунсту, Е.А. Леушиной, А.В. Лоховой, А.А. Махровой, И.Ф. Нам, Н.В. Никитиной, Ю.В. Поляковой, М.Б. Протопопову, Е.Ю. Просвирову, М.Ю. Родиной, И.Э. Русак, Т.Б. Хауфиной, Т.П. Хохриной, И.А. Шишкиной, В.Н. Юматовой, В.Г. Яковлевой.

Исследование проведено при информационной поддержке фармацевтической компании Ромфарм Компании СРЛ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1580-8. DOI: 10.1136/ard.2010.138461.
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;69(9):964-75.
3. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631-7.

4. Балабанова РМ, Маколкин ВИ, Шостак НА и др. Динамика показателей воспалительной активности у больных ревматоидным артритом на ранних этапах базисной терапии лефлуномидом. *Терапевтический архив.* 2004;76(5):28–32. [Balabanova RM, Makolkin VI, Shostak NA, et al. Changes in inflammatory activity of rheumatoid arthritis at early stages of basic therapy with leflunomide. *Terapevticheskii arkhiv.* 2004;76(5):28–32. (In Russ.)].
5. Чичасова НВ, Иголкина ЕВ. Возможности лефлуномида в лечении ревматоидного артрита. *Русский медицинский журнал.* 2007;15(8):664–9. [Chichasova NV, Igolkina EV. Opportunities of leflunomide in treatment of

rheumatoid arthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2007;15(8):664–9. (In Russ.)]
6. Балабанова РМ, Олюнин ЮА. Монотерапия лефлуномидом у больных ранним ревматоидным артритом (результаты Российского национального исследования Арава моно). *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(3):13–8. [Balabanova RM, Olyunin YA. Leflunomide monotherapy in patients with early rheumatoid arthritis: Results of the Russian national Arava mono study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(3):13–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-703>.

ЭЛАФРА

ЭФФЕКТИВНОЕ
ЛЕЧЕНИЕ
АКТИВНОЙ
ФАЗЫ
РЕВМАТОИДНОГО
АРТРИТА

*Пусть
простое
остается
простым!*



ROMPHARM COMPANY