

## **Ближайшие результаты лечения больных ревматоидным артритом лефлуномидом и метотрексатом**

*Белорусский государственный медицинский университет*

Ревматоидный артрит – хроническое заболевание, приводящее к физическим и психическим нарушениям, ограничению трудоспособности. Почти 30% больных прекращают работать в течение трех лет от начала заболевания, и около 85% не способны выполнять свои профессиональные обязанности к 11 году болезни [6]. Ревматоидный артрит укорачивает ожидаемую продолжительность жизни пациентов на 3-10 лет, а если принимать во внимание ограничение качества жизни, то потери активных лет жизни можно считать гораздо большими [11]. Все это обуславливает необходимость применения базисной терапии для замедления прогрессирования заболевания. В последние годы стратегия ее проведения существенно изменилась [4]. Одним из ключевых моментов терапии является применение высокоэффективных базисных препаратов с быстрым развитием клинического эффекта. Этим критериям соответствуют появившийся недавно в Беларуси препарат лефлуномид (арава®) и применявшийся в течение двух десятилетий метотрексат. Их центральное место среди «стандартных» базисных препаратов в лечении ревматоидного артрита определяет наиболее благоприятное соотношение эффективности/токсичность [2].

Целью нашего исследования была оценка ближайших результатов лечения больных ревматоидным артритом лефлуномидом и метотрексатом. Кроме того, мы анализировали эффективность и безопасность лефлуномида у пациентов, у которых не отмечалось положительного влияния предшествующей терапии метотрексатом или была его непереносимость.

Материалы и методы исследования. Мы осуществляли наблюдение за двумя группами больных в течение 6 месяцев. Одна группа больных получала метотрексат в дозе 12,5-15 мг/неделю. А основную часть другой группы составили пациенты, получавшие ранее метотрексат и отменившие его из-за неэффективности или непереносимости. Они принимали лефлуномид в дозе 100 мг/сутки в течение 3 дней и далее – в поддерживающей дозе 20 мг/сутки. Пациенты обеих групп могли продолжить прием нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикостероидов (не более 8 мг метилпреднизолона в сутки).

Общая характеристика больных представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Характеристика включенных в исследование пациентов

Признак	Группа пациентов, принимавших лефлуномид	Группа пациентов, принимавших метотрексат
Количество пациентов	24	16
Количество женщин (%)	22 (91,7%)	11 (68,8%)
Количество мужчин (%)	2 (8,3%)	5 (31,2%)
Средний возраст	48,5±1,7	51,6±1,6
Средняя продолжительность ревматоидного артрита, Мпм	11,5±1,3	3,3±1,0
Количество серопозитивных по ревматоидному фактору пациентов (%)	21 (87,5%)	14 (87,5%)
Количество серонегативных по ревматоидному фактору пациентов (%)	3 (12,5%)	2 (12,5%)
Рентгенологическая стадия заболевания по Штейнбрюккеру (%)		
I	1 (4,2%)	2 (12,5%)
II	3 (12,5%)	11 (68,8%)
III	20 (83,3%)	3 (18,7%)

Распределение мужчин и женщин в группе лечения метотрексатом наиболее соответствует таковому в общей популяции. Подобрать адекватную группу больных для терапии лефлуномидом было сложно, поскольку ее основную часть составили пациенты с неэффективностью (15 человек)/непереносимостью (6 человек) предшествующего лечения метотрексатом. Средняя длительность ревматоидного артрита у принимавших лефлуномид пациентов была больше, поскольку эти пациенты уже принимали метотрексат в анамнезе, а пациенты другой группы, в основном, только начинали получать базисную терапию. Различное соотношение рентгенологических стадий заболевания больных в группах связано с различной длительностью заболевания.

Мы анализировали выраженность боли в суставах по 100-мм визуальной аналоговой шкале, количество болезненных и припухших суставов, индекс Ричи. Для оценки эффективности лечения мы применяли критерии American College of Rheumatology (ACR) 20/50/70 и разработанный European League Against Rheumatism (EULAR) счет активности болезни Disease Activity Score 28 (DAS 28) [5,10]. Они использовались в большинстве проведенных за последнюю декаду международных клинических исследований. Набор критериев для оценки активности заболевания ACR включает 7 показателей. Учитывается количество пациентов, достигших их 20%, 50% и 70% улучшения. Три критерия устанавливает врач: количество болезненных суставов, количество припухших суставов и общую оценку активности заболевания по его мнению. Пациент характеризует выраженность боли по визуальной аналоговой 100-мм шкале, дает общую оценку заболевания по его мнению и заполняет опросник Health Assessment Questionnaire (HAQ) [1,8] для оценки качества жизни. Кроме того, учитывается лабораторный острофазовый показатель – скорость оседания эритроцитов (СОЭ) [3,5,10]. По HAQ при сумме баллов до 20 функциональная способность пациента сохранена, от 20-40 баллов – ограничена и утрачена при сумме более 41 балла [1].

При определении DAS28 учитывается количество припухших и болезненных суставов из 28, подлежащих оценке, общее состояние пациента и СОЭ [7,9].

Таблица 1.

Критерии оценки эффективности лечения EULAR

DAS28 в момент оценки	Улучшение DAS28		
	$\geq 1,2$	0,6 – 1,2	$\leq 0,6$
$< 3,2$	хороший эффект	умеренный эффект	отсутствие эффекта
3,2 – 5,1	умеренный эффект	умеренный эффект	отсутствие эффекта
$\geq 5,1$	умеренный эффект	отсутствие эффекта	отсутствие эффекта

При DAS28 < 2.6 считается, что у пациента имеется ремиссия ревматоидного артрита.

Результаты и обсуждение. Всего изучаемый препарат в течение 6 месяцев принимало 19 человек в группе лечения лефлуномидом и 11 человек в группе лечения метотрексатом. Из-за неблагоприятных побочных действий лефлуномид был отменен у 5 пациентов (в течение 1-го месяца приема, на 2-м (в 2-х случаях) и на 4-м (2-х случаях) месяцах приема), метотрексат – у 3 пациентов (на 1, 4 и 6 месяцах приема).

Результаты терапии больных обеих групп представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Результаты лечения больных ревматоидным артритом лефлуномидом и метотрексатом

Оцениваемый параметр	Лефлуномид				Метотрексат			
	0 месяц наблюдения	1 месяц наблюдения	3 месяца наблюдения	6 месяцев наблюдения	0 месяц наблюдения	1 месяц наблюдения	3 месяца наблюдения	6 месяцев наблюдения
Количество пациентов, принимавших препарат	24	23	21	19	16	15	15	11
Оценка боли в суставах по 100-мм визуальной аналоговой шкале, мм (M±m)	70,6±3,9	46,1±3,9*	40,2±3,6*	40,3±4,7*	74,4±4,1	56,7±6,5*	45,0±6,2*	33,2±4,4*
Продолжительность утренней скованности, минут (M±m)	107,1±16,8	54,3±11,9*	35,7±10,9*	23,2±7,0*	154,4±33,5	78,0±30,7	87,3±30,7	37,3±21,5*
Количество болезненных суставов (M±m)	17,0±0,8	9,7±0,8*	6,4±0,7*	6,4±1,3*	12,7±0,9	9,4±1,1*	5,9±0,8*	4,0±0,6*
Индекс Ричи (M±m)	27,9±1,9	12,3±1,3*	7,6±1,1*	8,2±2,1*	20,3±1,9	11,9±1,9*	7,0±1,2*	4,3±0,7*
Количество припухших суставов (M±m)	7,9±0,5	3,5±0,4*	2,6±0,3*	2,6±0,5*	6,3±0,7	2,7±0,6*	1,9±0,4*	0,7±0,4*
Сумма баллов HAQ (M±m)	18,8±1,3	13,5±1,4*	11,4±1,7*	10,8±1,5*	21,7±2,9	14,5±1,9*	13,1±1,7*	13,4±1,8*
Количество пациентов с сохранением функциональной способности (HAQ = 0 – 20), n (%)	13 (54,2%)	20 (87%)	19 (90,5%)	18 (94,7%)	7 (46,7%)	11 (73,3%)	12 (80%)	9 (81,8%)
Количество пациентов с ограничением функциональной способности (HAQ = 21 – 40), n (%)	11 (45,8%)	3 (13%)	2 (9,5%)	1 (5,3%)	7 (46,7%)	4 (26,7%)	3 (20%)	2 (18,2%)
Количество пациентов с утратой функциональной способности (HAQ ≥ 41), n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
СОЭ, мм/ч (M±m)	27,4±3,0	22,7±2,5	26,5±3,2	25,1±3,4	25,4±3,8	23,2±3,5	20,3±4,6	15,3±3,1
ACR относительно 0 месяца наблюдения, n (%)								
ACR≥20	-	12 (52,2%)	6 (28,6%)	6 (31,6%)	-	4 (26,7%)	3 (20%)	1 (9,1%)
ACR≥50	-	7 (30,4%)	11 (52,4%)	6 (31,6%)	-	2 (13,3%)	5 (33,3%)	3 (27,3%)
ACR≥70	-	0 (0%)	0 (0%)	5 (26,3%)	-	2 (13,3%)	2 (13,3%)	4 (36,4%)
DAS28 (M±m)	6,0±0,2	4,8±0,2*	4,4±0,2*	4,2±0,3*	5,9±0,2	5,0±0,2*	4,2±0,3*	3,4±0,3*
Пациенты с развитием ремиссии по DAS28, n (%)	-	0 (0%)	1 (4,8%)	1 (5,2%)	-	0 (0%)	0 (0%)	2 (18,2%)
Пациенты с хорошим эффектом по DAS28, n (%)	-	2 (8,7%)	2 (9,5%)	5 (26,3%)	-	0 (0%)	1 (6,7%)	3 (27,3%)
Пациенты с умеренным эффектом по DAS28 n (%)	-	14 (60,9%)	15 (71,3%)	9 (47,4%)	-	6 (40%)	9 (60%)	4 (36,4%)

\*  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными

Как следует из таблицы, под влиянием лефлуномида и метотрексата наблюдалось достоверное уменьшение боли в суставах по 100-мм аналоговой шкале, продолжительности утренней скованности, количества болезненных и припухших суставов, индекса Ричи, DAS28. Эти изменения регистрировались уже через 1 месяц и сохранялись на протяжении всего периода наблюдения. У пациентов обеих групп снижение СОЭ не было статистически достоверным. Однако на фоне лечения метотрексатом отмечалась более выраженная положительная динамика этого показателя: СОЭ уменьшилась с  $25,5 \pm 4,0$  мм/ч до  $15,3 \pm 3,1$  мм/ч.

Поскольку сумма баллов HAQ во многом зависит и от необратимых деформаций суставов, нагляднее результат лечения характеризует не ее уменьшение, а улучшение HAQ относительно 0 месяца наблюдения ( $HAQ_x \text{ мес} - HAQ_0 \text{ мес} / HAQ_0 \text{ мес} (\%)$ ) (рис. 1). Если через 4 недели наблюдения этот показатель практически не отличался для двух препаратов, то на 3 и 6 месяцах отмечается более выраженное улучшение HAQ у получавших лефлуномид пациентов по сравнению с больными, принимавшими метотрексат.

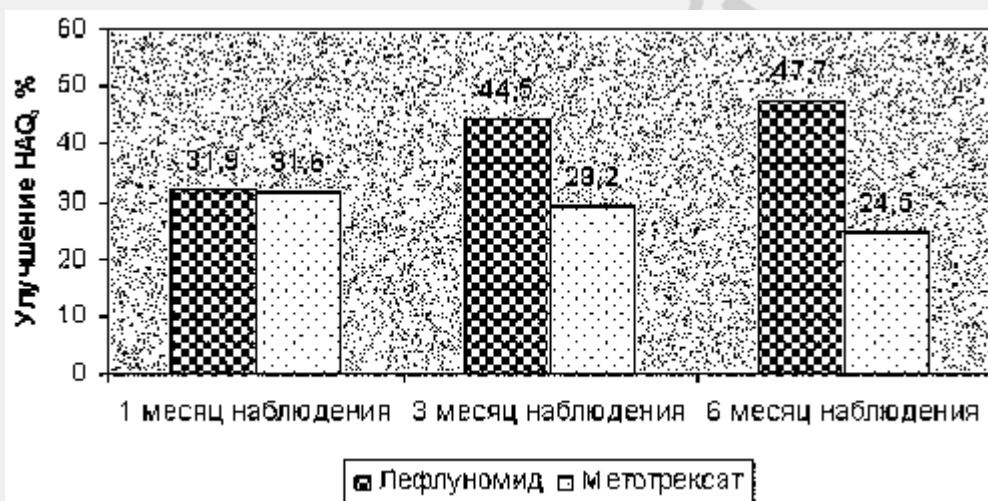


Рис. 1. Улучшение HAQ относительно 0 месяца наблюдения (%).

Таким образом, по некоторым показателям изменения были более благоприятными для лефлуномида (соответствие критериям ACR, оценка эффективности лечения по DAS28, улучшения HAQ относительно 0 месяца наблюдения). А если учесть, что большую часть из получавших его пациентов составили пациенты с непереносимостью/неэффективностью метотрексата, то, возможно, при проведении исследования на другой когорте больных эффект лефлуномида мог бы быть еще более значимым.

Представляем клинический пример.

Пациентка К., 43 лет. Болеет ревматоидным артритом в течение 14 лет. Рентгенологические изменения соответствуют III стадии по Штейнброкеру. Серопозитивный вариант. Ранее принимала метотрексат, который был отменен из-за отсутствия эффекта. В течение полугода до начала приема лефлуномида принимала диклофенак натрия 100 мг/сутки, периодически производились внутрисуставные введения глюкокортикостероидов длительного действия. На фоне лечения отмечалась положительная динамика клинических признаков и лабораторных данных. Показатель DAS28 в 0, 1, 3 и 6 месяцев приема лефлуномида 6,59; 5,01; 4,18 и 2,16 (ремиссия)

соответственно. Инъекции глюкокортикостероидов в период наблюдения не производились. С 3-го месяца исследования пациентка отказалась от приема диклофенака натрия.

В целом, переносимость лефлуномида и метотрексата была удовлетворительной. В таблице 4 указаны неблагоприятные побочные эффекты, потребовавшие отмены препаратов.

Таблица 4.

Причины отмены лефлуномида и метотрексата у больных ревматоидным артритом в период проведения исследования

Причины отмены	Лефлуномид <sup>1</sup>	Метотрексат <sup>1</sup>
Крапивница	1; 4,2% (2)	1; 6,3% (6)
Ухудшение самочувствия	1; 4,2% (4)	1; 6,3% (4)
Повышение уровня АЛТ, АСТ	2; 8,3% (1,4)	-
Повышение артериального давления	-	1; 6,3% (1)
Диспепсия	1; 4,2% (2)	-

1 n; % (месяц приема препарата, на который он был отменен).

При повышении уровня АЛТ и АСТ дозу лефлуномида уменьшали до 10 мг/сутки. В случае нормализации уровня трансаминаз прием препарата продолжали в дозе 20 мг/сутки. Такая ситуация наблюдалась у двух пациенток, принимавших лефлуномид, на 4 неделе наблюдения. У одной из них уровни АЛТ и АСТ нормализовались после снижения дозы препарата и не превышали норму после дальнейшего ее увеличения. У другой отмечалось повторное повышение трансаминаз, потребовавшее отмены лефлуномида. На фоне приема метотрексата в дозе 12,5 мг/неделю у одной больной было повышение уровня АЛТ и АСТ на 6 месяце наблюдения, однако после снижения дозы препарата до 7,5 мг/неделю он нормализовался. Ниже представлена характеристика этой пациентки.

Пациентка Р-я, 51 год. Страдает ревматоидным артритом в течение 2 лет. Серопозитивный вариант, III рентгенологическая стадия. Ранее в течение 2 месяцев принимала сульфасалазин и отменила его самостоятельно. При включении в исследование принимала нимесулид 200 мг/сутки. На фоне приема метотрексата в дозе 7,5 мг/неделю к шестому месяцу лечения снизилась СОЭ с 51 мм/ч до 15 мм/ч, уменьшились боли в суставах, исчезла утренняя скованность. Улучшение соответствовало критериям ACR20 к первому месяцу приема, ACR50 – к третьему месяцу приема и ACR70 – к шестому месяцу приема. За период наблюдения показатель DAS28 уменьшился с 7,11 до 2,82. Через 6 месяцев приема метотрексата уровни АЛТ и АСТ повысились до 140 МЕ/л и 79 МЕ/л. Доза метотрексата была снижена до 7,5 мг/неделю. На 7-м месяце приема препарата уровни трансаминаз нормализовались.

Мы производили корреляционный анализ с вычислением парных коэффициентов корреляции Пирсона и использованием пакета Statistica для выявления взаимосвязи длительности заболевания, возраста больных и изменения DAS28 (DAS<sub>x</sub> мес – DAS<sub>0</sub> мес) на фоне лечения лефлуномидом и метотрексатом. При этом через 1, 3 и 6 месяцев приема лефлуномида достоверной линейной взаимосвязи между параметрами выявить не удалось:

- через 1 месяц  $r = 0,07$ ,  $p = 0,751$  для длительности заболевания и изменения DAS28 на фоне лечения и  $r = 0,12$ ,  $p = 0,597$  для возраста пациентов и изменения DAS28 на фоне лечения;

- через 3 месяца  $r = -0,05$ ,  $p = 0,816$  для длительности заболевания и изменения DAS28 на фоне лечения и  $r = 0,24$ ,  $p = 0,296$  для возраста пациентов и изменения DAS28 на фоне лечения;

- через 6 месяцев  $r = 0,43$ ,  $p = 0,064$  для длительности заболевания и изменения DAS28 на фоне лечения и  $r = -0,13$ ,  $p = 0,601$  для возраста пациентов и изменения DAS28 на фоне лечения.

Полученные данные свидетельствуют о том, что эффект лефлуномида не зависел от возраста и длительности ревматоидного артрита. У пациентов, принимавших метотрексат, на 3 и 6 месяцах приема препарата имелась обратная линейная связь между изменением DAS28 и длительностью заболевания:

- через 1 месяц  $r = -0,50$ ,  $p = 0,055$  для длительности заболевания и изменения DAS28 на фоне лечения и  $r = 0,07$ ,  $p = 0,793$  для возраста пациентов и изменения DAS28 на фоне лечения;

- через 3 месяца  $r = -0,69$ ,  $p = 0,005$  для длительности заболевания и изменения DAS28 на фоне лечения и  $r = -0,25$ ,  $p = 0,376$  для возраста пациентов и изменения DAS28 на фоне лечения;

- через 6 месяцев  $r = -0,76$ ,  $p = 0,007$  для длительности заболевания и изменения DAS28 на фоне лечения и  $r = 0,05$ ,  $p = 0,884$  для возраста пациентов и изменения DAS28 на фоне лечения.

Это является доказательством влияния длительности ревматоидного артрита на эффективность метотрексата.

**Заключение.** Наш опыт применения лефлуномида и метотрексата свидетельствует о том, что они в полной мере отвечают современным требованиям, предъявляемым к базисным препаратам. Эти лекарственные средства характеризуются быстрым началом действия, стабильной эффективностью у пациентов различного возраста, приемлемым профилем переносимости и безопасности. Кроме того, эффект лефлуномида не зависел от длительности заболевания и по ACR 20/50/70 и DAS28 превосходил эффект метотрексата. Этот препарат оказывал благоприятное действие на пациентов, применявших ранее метотрексат и отменивших его по причине непереносимости/неэффективности. Поэтому лефлуномид может рассматриваться не только как препарат выбора для стартовой базисной терапии ревматоидного артрита, но и как препарат второго ряда при неэффективности или непереносимости метотрексата.

### **Литература**

1. Грунина Е.А. III съезд ревматологов России, май 2001, Рязань. Круглый стол. Классификация ревматоидного артрита // Русский медицинский сервер – Новости ревматологии – 20 февраля 2005. Режим доступа: <http://rusmedserv.com/rheumanews/III-2/htm>

2. Насонов Е.Л. Моноклональные антитела к фактору некроза опухоли-? в ревматологии: 2003 г. // Российский медицинский журнал. – 2003. – №7(179) – С. 390-394.

3. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The

Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum.* 1993; 36:729-740.

4. Fries JF. Current treatment paradigms in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2000; 39 (Suppl. 1):30-35.

5. Genovese M.C. Current approaches to RA: Evaluating the expanding body of evidence. *The Journal of Musculoskeletal Medicine.* 2003; March (Suppl.): S5 – S12.

6. Mau W, Bornmann M, Weber H, Weidemann HF, Hecker H, Raspe HH. Prediction of permanent work disability in a follow-up study of early rheumatoid arthritis: results of a tree structured analysis using RECPAM. *Br J Rheumatol.* 1996; 35:652-659.

7. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995; Jan 38(1):44-48.

8. Stanford University School of Medicine Division of Immunology and Rheumatology. The health assessment questionnaire. Available at: [http://aramis.stanford.edu/downloads/HAQ37\\_pack.pdf](http://aramis.stanford.edu/downloads/HAQ37_pack.pdf). Accessed October 3, 2002.

9. van der Heijde DM, van't Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol.* 1993; 20:579-581.

10. van Gestel AM, Anderson JJ, van Riel PL, Boers M, Haagsma CJ, Rich B, Wells G, Lange ML, Felson DT. ACR and EULAR improvement criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. *American College of Rheumatology European League of Associations for Rheumatology. J Rheumatol.* 1999; Mar 26(3):705-711.

11. Wong JB, Ramey DR, Singh G. Long-term morbidity, mortality, and economics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001; 44:2746-2749.