

УДК 616.72-002:615.7-08

**Б.Г. ИСАЕВА¹, М.М. САПАРБАЕВА¹, А.С. АМАНЖОЛОВА¹, Н.Б. ТУРДАЛИН²,
Г.С. ЕСИРКЕПОВА², М.Б. КАЛАУОВА², М.П. БИЖАНОВА¹, М.М. КУЛШЫМАНОВА¹**¹Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,²Ревматологический центр, г. Алматы

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕФЛУНОМИДА В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА



Исаева Б.Г.

В статье представлены Международные рекомендации по лечению ревматоидного артрита «Treat to target» (T2T) – «Лечение до достижения цели». Появление новых противоревматических препаратов позволило достичь определенных успехов в лечении больных РА. В статье представлены результаты лечения пациентов, страдающих ревматоидным артритом, базисным противовоспалительным препаратом (БПВП) лефлуномидом (ЛЕФ). Получен отчетливый клинический эффект у всех пациентов, продолживших терапию ЛЕФ, уже в первый месяц терапии, что проявилось в снижении активности как по суставному синдрому, так и по лабораторным показателям.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, Международные рекомендации, лефлуномид.

В настоящее время проблема ревматоидного артрита (РА) является одной из наиболее актуальных проблем в ревматологии. РА – наиболее распространенное воспалительное ревматическое заболевание, характерной особенностью которого является прогрессирующее течение с формированием деформаций и тяжелых функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата, поражением внутренних органов, что ведет к инвалидности и сокращению продолжительности жизни больных [1, 2, 3]. В течение первых 5 лет болезни 40% больных РА становятся инвалидами [1]. Развитие деструктивно-воспалительного процесса связано с высокими уровнями провоспалительных цитокинов, которые определяют степень активности клинических проявлений [1, 2, 3, 4].

Лечение РА представляет сложную задачу. Международные рекомендации «Treat to target» (T2T) – «Лечение до достижения цели» подчеркивают, что для успешного лечения РА имеет значение правильный выбор стратегии терапии [4]. Тактика ведения больного в каждом конкретном случае зависит от имеющегося у него уровня активности заболевания. Немаловажное значение имеет ранняя диагностика и раннее назначение БПВП, что отражено в рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) и характеризуется ранним назначением БПВП. Эффективность терапии оценивается каждые 3 мес. после её назначения. Целью терапии является достижение низкой активности или ремиссии. Для определения уровня активности и оценки эффективности терапии используются суммарные индексы.

Появление новых противоревматических препаратов позволило достичь определенных успехов в лечении боль-

ных РА. Успехи, которые были достигнуты в лечении РА, обусловлены разработкой новых принципов в тактике ведения пациентов. Опубликованы обновленные рекомендации EULAR по ведению пациентов, страдающих РА [4, 5].

Основные принципы:

А. Лечение больных РА должно базироваться на совместном решении ревматолога и пациента.

В. Ревматолог – специалист, который, в основном, наблюдает больных РА.

С. При принятии решений по тактике терапии учитывать стоимость болезни.

Рекомендация 1. «После постановки диагноза РА лечение заболевания с использованием БПВП должно начинаться как можно раньше».

Для этого рекомендуется использовать новые классификационные критерии РА Американской коллегии ревматологов (ACR), EULAR (2010) и незамедлительно начинать терапию при наличии клинически очевидного синовита, по крайней мере, одного сустава.

Рекомендация 2. «Во всех случаях лечение должно быть направлено на достижение ремиссии или низкой активности».

В серии рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (РКИ) было показано, что достижение ремиссии более тесно коррелирует с улучшением функционального статуса и подавлением структурных повреждений в суставах [6, 7, 8, 9].

Рекомендация 3. «У пациентов с активным РА мониторинг эффективности терапии следует проводить часто (каждые 1-3 мес), и, если через 3 мес не наблюдается улучшения или цель лечения (ремиссия/низкая актив-

Контакты: Исаева Бакытшолпан Габдулхакимовна, д-р мед. наук, профессор кафедры Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы. Тел. +7 777 232 22 90, e-mail: sholpan_issa@mail.ru

Contacts: Bakhytsholpan Gabdulkhakimovna Issaeva, MD, professor of the department of outpatient treatment of the Kazakh National Medical University n.a. S.D. Asfendiyarov, Almaty c. Ph. +7 777 232 22 90, e-mail: sholpan_issa@mail.ru

ность) через 6 мес не достигнута, терапию следует модифицировать».

При достижении цели терапии мониторинг можно проводить реже (каждые 6-12 мес). При необходимости добиться быстрого эффекта используется эскалация дозы МТ (до 25-30 мг/нед), который следует применять не менее 8 нед [10]. При этом максимальный эффект терапии метотрексатом (МТ) может развиваться через 4-6 мес.

Рекомендация 4. «МТ следует рассматривать как основной компонент стратегии «первой линии» лечения активного РА».

Рекомендация 5. «При наличии противопоказаний для применения МТ (или ранней непереносимости) в качестве компонента стратегии «первой линии» следует рассматривать ЛЕФ или сульфасалазин (СУЛЬФ)». На фоне лечения МТ могут развиваться нежелательные реакции (НР) или имеются противопоказания для его применения. В этом случае, целесообразно назначение ЛЕФ или СУЛЬФ, симптоматический и структурный эффект которых сходен с таковыми МТ [11, 12, 13]. Напомним, что к противопоказаниям для назначения МТ относятся: тяжелое поражение печени, почек и легких, беременность, кормление грудью, алкоголизм, цитопении. Большинство из них являются противопоказаниями и для назначения ЛЕФ.

Рекомендация 6. «У пациентов, не получавших БПВП, независимо от назначения глюкокортикостероидов (ГК), следует применять монотерапию или комбинированную терапию стандартными БПВП».

Рекомендация 7. «В качестве компонентов стратегии лечения в течение первых 6 мес болезни следует рассматривать применение низких доз ГК (в комбинации с одним или несколькими БПВП)». Особо подчеркивается, что ГК следует отменить как можно быстрее, насколько это возможно с клинической точки зрения. Термин «низкая доза ГК» подразумевает назначение преднизолона в дозе $\leq 7,5$ мг/сут.

Рекомендация 8. «Если при применении стратегии «первой линии» цель лечения не достигнута, при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза следует использовать другую стратегию лечения стандартными БПВП, а при наличии факторов неблагоприятного прогноза следует рассмотреть возможность назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП)».

К факторам риска неблагоприятного прогноза относят высокую активность заболевания, выявление аутоантител и раннее развитие эрозий в суставах. Суть другой стратегии лечения стандартными БПВП зависит от «начальной стратегии». Если в качестве первого стандартного БПВП применяли МТ, возможен переход на комбинированную терапию МТ, СУЛЬФ и гидроксихлорохин, а при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза – на монотерапию ЛЕФ и СУЛЬФ.

Рекомендация 9. «У пациентов с недостаточным эффектом стратегии, основанной на применении МТ и/или других БПВП (с ГК) или без них, следует рассмотреть назначение ГИБП (ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО- α), абатацепт (АБЦ), тоцилизумаб и, при особых показаниях, ритуксимаб)».

Рекомендация 10. «При недостаточной эффективности первого ГИБП следует назначать другой ГИБП; в случае неэффективности первого ингибитора ФНО- α можно назначить другой ингибитор ФНО- α или ГИБП с другим механизмом действия».

Рекомендация 11. «При неэффективности ГИБП следует рассмотреть возможность назначения тофаситиниб (ТОФА)».

Рекомендация 12. «У пациентов, находящихся в состоянии ремиссии после отмены ГК, следует рассмотреть возможность прекращения ГИБП, особенно если они применялись в комбинации с БПВП».

Рекомендация 13. «В случае достижения длительной стойкой ремиссии целесообразно снижение дозы стандартных БПВП на основе согласованного решения пациента и врача».

Рекомендация 14. «При выборе терапии необходимо учитывать не только активность заболевания, но и прогрессирование деструкции суставов, наличие коморбидных заболеваний и безопасность терапии».

В настоящее время, согласно рекомендациям, следует начинать лечение с одного из синтетических БПВП. Наиболее перспективными из них представляются МТ и ЛЕФ. Сопоставимость между собой по эффективности этих двух препаратов отмечается как в европейских, так и американских рекомендациях [14, 15]. Европейские эксперты рекомендуют начинать терапию с МТ, а эксперты ACR при отсутствии неблагоприятных прогностических факторов предлагают использовать на выбор гидроксихлорохин, ЛЕФ, МТ, миноциклин или сульф при любой активности болезни [16].

По химической структуре ЛефноTM (лефлуномид) является селективным иммуномодулирующим препаратом изоксазолонного ряда. Оказывает антипролиферативное, иммуномодулирующее (иммуносупрессивное) и противовоспалительное действие. ЛефноTM путем первичного метаболизма в стенке кишечника и печени быстро превращается в активный метаболит А77 1726, с которым связана практически вся активность ЛефноTM и который является единственным определяемым метаболитом, выявляемым в следовых количествах в плазме крови, моче, кале. ЛЕФ имеет длительный период полураспада (15-18 дней) и хорошо связывается с белками плазмы – более чем на 99%. Активный метаболит А77 1726 ингибирует фермент дегидрооротат-дегидрогеназу и оказывает антипролиферативное действие на активированные лимфоциты, которые играют важную роль в патогенезе ревматических заболеваний. Снижение синтеза пиримидиновых нуклеотидов приводит к торможению пролиферации активированных Т-клеток в поздней фазе клеточного цикла и изменению Т-клеточного аутоиммунного ответа: подавляется синтез провоспалительных цитокинов (интерферона- α и ФНО- α), уменьшается Т-зависимый синтез антител В-клетками [17, 18]. К настоящему времени эффективность ЛЕФ в лечении РА доказана во многих исследованиях.

Основные его преимущества:

Быстрое развитие клинического эффекта – через 4 нед [19, 20].

Выраженное подавление лабораторных параметров активности РА [20].

Подавление деструктивных процессов в суставах [20, 13].

Возможности применения лефлуномида с высокой активностью при раннем РА в качестве первого препарата [21, 22].

В Казахстане исследований по эффективности и безопасности Лефно™ (лефлуномид) не проводилось, вместе с тем они необходимы для получения собственных данных о препарате при лечении больных РА. В настоящем исследовании оценивались результаты применения стандартной схемы назначения Лефно™ у больных РА в стационаре с продолжением в амбулаторных условиях.

Материал и методы

В исследование включались пациенты, наблюдавшиеся в Клинике внутренних болезней Казахского национально-го медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова и Городском ревматологическом центре г. Алматы.

Критерии включения – пациенты с достоверным РА, соответствующие классификационным критериям ACR (1987). Пациенты все взрослые старше 18 лет, подписавшие информированное согласие. Больным подключалась терапия Лефно™ впервые или ввиду противопоказаний к назначению МТ после перерыва в течение месяца. Назначалась пациентам доза Лефно™ в 20 мг без предвартельного насыщения.

Больных обследовали до назначения Лефно™ и через 12 нед. Планируется продолжение наблюдения через 24, 36 и 48 нед. Для определения активности болезни использовались индексы, включающие показатели суставного счета. При помощи суммарного индекса оценивались признаки воспалительного процесса: боль, припухлость и болезненность суставов при пальпации, утренняя скованность. Тяжесть своего состояния и эффективность терапии пациенты оценивали по выраженности боли [1]. Оценку выраженности артралгий при РА проводили с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), которая представляет собой горизонтальную линию длиной 10 см. Пациент определял уровень боли, проводя вертикальную линию по шкале. Крайняя левая точка на шкале считается нулевой и обозначает отсутствие боли, а крайняя правая соответствует максимально выраженной боли.

Для характеристики общего состояния пациента предложена шкала – общая оценка состояния здоровья больных (ООЗБ) [2]. Помимо этого, определялась общая оценка активности болезни врачом (ООАВ). При оценке показателя врач учитывает жалобы пациента, число припухших и болезненных суставов (ЧПС и ЧБС) и острофазовые показатели. Регистрация ЧПС и ЧБС позволяет дать характеристику выраженности воспалительного процесса. Наиболее информативными лабораторными признаками, характеризующими воспалительную активность, являются скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ). Увеличение СОЭ считается общепризнанным проявлением активного воспалительного процесса. ACR был разработан модифицированный показатель, основанный на исследовании болезненности

и припухлости 28 суставов, известный как disease activity score (DAS) 28 [23–26].

$DAS28 = 0,56 \sqrt{ЧБС} + 0,28 \sqrt{ЧПС} + 0,70 \ln СОЭ + 0,014 ОЗБ$. При этом ООЗБ оценивается по ВАШ (в мм), СОЭ (по Westergren). Высокой активности соответствуют значения $DAS28 > 5,1$. Низкая активность регистрируется при $DAS28 < 3,2$. Диапазон $DAS28$ от 3,2 до 5,1 соответствует умеренной активности. Эффект лечения по $DAS28$ расценивается как хороший в тех случаях, когда показатель снижается более чем на 1,2, а уровень равен $< 3,2$. Лечение считается неэффективным, если динамика $DAS28 < 0,6$ или колеблется от 0,6 до 1,2 при конечном уровне $> 5,1$. В остальных случаях эффект расценивается как удовлетворительный.

На каждом визите регистрировались НЯ.

Лабораторно-инструментальные методы: общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), АЛТ, АСТ, креатинин, СРБ, определение ревматоидного фактора (РФ), антитела к циклическому цитруллированному пептиду (АЦЦП), рентгенография кистей, легких, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ).

Для описания количественных переменных использовались следующие статистические характеристики: количество пациентов, среднее значение, стандартное отклонение. Для описания качественных переменных использовались частоты и проценты. Достоверность различий оценивалась по t-критерию Стьюдента. Различия достоверными считались при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены 27 пациентов с достоверным РА соответственно классификационным критериям ACR (1987), из них мужчин 1 (3,7%), женщин 26 (96,3%) ($p < 0,01$). Клинико-лабораторная характеристика больных РА представлена в таблице 1.

Возраст больных РА колебался от 23 до 75, среднее значение составило $55,74 \pm 3,5$ года. Длительность заболевания: до 1 года – 3 (11,1%), от 1 – 5 лет – 11 (27,9%), 5–10 лет – 6 (22,2%), более 10 лет – 7 (25,9%).

Характеристика рентгенологических стадий позволила выявить выраженность изменений в соответствии с длительностью заболевания: I – у 3 (11,1%), II – у 13 (48,1%), III и IV с множественными эрозиями – у 11 (40,7%) соответственно.

Полностью сохранены возможности самообслуживания, занятия непрофессиональной и профессиональной деятельностью у 16 (59,3%) пациентов – I класс, сохранены возможности самообслуживания, занятия непрофессиональной деятельностью, ограничены занятия профессиональной деятельностью у 8 (29,6%) – II класс и сохранены возможности самообслуживания, ограничены возможности занятия непрофессиональной и профессиональной деятельностью у 3 (11,1%) – III класс, отсутствует – IV класс.

Для оценки активности применялся индекс $DAS28$, в котором учтены четыре параметра: ЧБС, ЧПС из 28 суставов, СОЭ и ОЗБ в см. $DAS28$ колебался от 3,24 до 7,77 (в среднем $5,63 \pm 0,36$), что соответствует высокой степени активности процесса. Число болезненных суставов колебалось от 3 до 28 (в среднем $13,11 \pm 1,95$), а число припухших суставов – от 1 до 14 (в среднем $7,07 \pm 0,99$). ООЗБ по ВАШ

Таблица 1 – Характеристика больных ревматоидным артритом

Показатель	Значение
Пол, м/ж	1 (3,7%) / 26 (96,3%)*
Возраст, годы	55,7,4±3,5
Длительность заболевания, годы	
– до года	3 (11,1%)
– от 1 – 5 лет	11 (25,9%)
– 5-10 лет	6 (22,2%)
– более 10 лет	7 (25,9%)
Стадия РА, n (%)	
I	3 (11,1%)
II	13 (48,1%)
III	6 (22,2%)
IV	5 (18,6%)
Функциональный класс, n (%)	
I	16 (59,3%)
II	8 (29,6%)
III	3 (11,1%)
IV	0
Число болезненных суставов (из 28)	13,11±1,95
Число припухших суставов (из 28)	7,07±0,99
ОЦЗБ по ВАШ (см)	60,378±1,67
DAS28	5,63 ±0,36
I степень активности	0
II степень активности	9 (33,3%)
III степень активности	18 (66,7%)*
Системные проявления, n (%)	5 (18,5%)
СОЭ мм/ч	28,03±4,07
СРБ, мг/мл	18,98±1,80
Ревматоидный фактор, МЕ/мл	33,5±5,9
Предшествующая терапия БПВП, n (%)	
– метотрексат	8 (29,6%)
– сульфалазин	2 (7,4%)
– комбинация двух БПВП	2 (7,4%)
– отсутствие терапии БПВП	7 (25,9%)
– ГИБП+БПВП	7 (25,9%)
– ГИБП	1 (3,7%)
Прием ГК, n (%)	14 (51,9%)
Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01; p<0,001	

колебалась от 50 до 80 (среднее значение – 60,37±1,67). При распределении пациентов по степени активности, согласно индексу DAS28, с 1 степенью – нет больных, со 2 степенью активности – 9 (33,3%) и выраженная активность – у 18 (66,7%) пациентов (p<0,05).

Распределение больных по ревматоидному фактору выявило серонегативность у 10 (37%), серопозитивность у 17 (63%) пациентов (p<0,05).

12 пациентов, до назначения ЛЕФ, получали БПВП: МТ – 8 (29,6%), сульфасалазин – 2 (7,4%), комбинацию этих препаратов – 2 (7,4%). Ввиду таких побочных проявлений, как изменения в легких, печени, выраженная активность воспалительного процесса, побудили назначить Лефно™. С целью подавления высокой активности процесса 7 (25,9%) препарат назначен как препарат первой линии. В

Таблица 2 – Динамика показателей суставного синдрома, острофазовых показателей воспаления при лечении больных ревматоидным артритом Лефно™

Параметры	Процент улучшения через 12 нед
Число болезненных суставов	66%
Число припухших суставов	53%
ОЦЗБ по ВАШ (см)	67%
СОЭ	60%
СРБ, мг/мл	60%
DAS28	80%

период стационарного пребывания 14 (51,9%) пациентам с целью подавления выраженной активности проводилась терапия ГК – метипредом в дозе 250 мг внутривенно капельно 1-2 раза за весь период, им же оставлена пероральная доза 7,5 мг в амбулаторных условиях.

За время наблюдения препарат отменен у 2 пациентов, в том числе у 2 ввиду НЯ – повышение артериального давления (АД). На фоне проводимой терапии отмечались статистически значимое снижение DAS28 (до 3,41±0,46), позитивная картина в виде уменьшения параметров суставного синдрома, показателей СОЭ и СРБ (табл. 2).

Обсуждение

Лефлуномид применяется во всех странах мира с конца двадцатого столетия после проведения РКИ, в которых его эффективность и переносимость были сопоставимыми с МТ [12-22]. Однако, при использовании стандартной схемы лечения ЛЕФ в повседневной клинической практике в виде назначения насыщающей дозы (100 мг/сутки) с последующим переходом через 3 дня на поддерживающие дозы (10-20 мг) связано с повышением риска НЯ. Поэтому, учитывая, что контингент пациентов был представлен длительно болеющими, получавшими до этого другие БПВП, исходно была назначена лечебная доза в 20 мг/сут. Назначение даже 20 мг/сут у 2 больных пожилого возраста, страдающих артериальной гипертензией, вызвало резкое повышение АД, что заставило пациентов отказаться от терапии ЛЕФ.

Отчетливый клинический эффект получен у всех пациентов, продолживших терапию ЛЕФ, уже в первый месяц терапии, что проявилось в снижении активности как по суставному синдрому, так и по лабораторным показателям.

В настоящее время ЛЕФ является одним из наиболее перспективных БПВП, что доказывается многочисленными РКИ, а также нашим собственным опытом наблюдения. Полученные результаты наблюдения за пациентами, получавшими терапию Лефно™, побуждают нас продолжать дальнейшее наблюдение с расширением перечня нозологий и клинического материала.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 290-331
- 2 Klareskog L., Cartina A.I., Paget S. Rheumatoid arthritis // Lancet. – 2009. – N. 373. – P. 659-72

- 3 Scott D.L., Wolfe F., Huizinga T.W.J. Rheumatoid arthritis // *Lancet*. – 2010. – N 376. – P. 1094-108
- 4 Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014 Mar 1. – Vol. 73(3). – P. 492-509. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204573
- 5 Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы // *Научно-практическая ревматология*. – 2013. – Vol. 51 (6). – P. 609-622
- 6 Kavanaugh A., Fleischmann R.M., Emery P., et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26 week results from the randomized, controlled OPTIMA study // *Ann Rheum Dis.* – 2013. – Vol. 72(1). – P. 64-71. DOI:10.1136/annrheumdis-2011-201247. Epub 2012 May 5
- 7 Mierau M., Schoels M., Gonda G et al. Assessing remission in clinical practice // *Rheumatology*. – 2007. – Vol. 46(6). – P. 975-9. DOI:http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem007. Epub 2007 Mar 6
- 8 Smolen J.S., Han C, van der Heijde D. et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and TNF-blockade // *Ann Rheum Dis.* – 2009. – Vol. 68(6). – P. 823-7. DOI:10.1136/ard.2008.090019. Epub 2008 Jul 1
- 9 Koevoets R. van der Heijde D. Being in remission or in low disease activity in rheumatoid arthritis: different meaning with the use of different composite scores // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 60(Suppl.). – P. 957
- 10 Visser K. van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature // *Ann Rheum Dis.* – 2009. – Vol. 68(7). – P. 1094-9. DOI:10.1136/ard.2008.092668. Epub 2008 Nov 25
- 11 Насонов Е.Л., Амирджанова В.Н. Беневоленская Л.И. и др. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. – М.: Алмаз, 2006. – 118 с. [Nasonov E.L., Amirdzhanova V.N., Benevolenskaya L.I. Idr. Lechenie revmatoidnogo artrita. Klinicheskie rekomendatsii. – М.: Almaz, 2006. – 118 p.]
- 12 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, randomized, multicenter trial // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353(9149). – P. 259-66. DOI:http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)09403-3
- 13 Sharp J.T., Strand V., Leung H. et al. Treatment of leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis. Results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43(3). – P. 495-505. DOI:http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200003)43:3%3C495:AID-ANR4%3E.0.CO;2-U
- 14 Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs // *Ann Rheum Dis.* – 2010. – Vol. 69(6). – P. 964-75.
- 15 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 biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis // *Arthr. Rheum.* – 2008. – Vol. 59(6). – P. 762-84
- 16 Singh J.A., Furst D.E., Bharat A et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis // *Arthr Care Res (Hoboken)*. – 2012. – Vol. 64(5). – P. 625-39
- 17 Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Чижев К.А. Перспективы применения лефлуномида в ревматологии // *РМЖ*. – 2004. – Vol. 12(20). – P. 1147-1151
- 18 Chervinski H.M., Coln Rg, Cheung P., Webster D.J, Xu Y-Z, Caulfield J.P. et al. The immunosuppressant leflunomide inhibits lymphocyte proliferation by inhibiting pyrimidine biosynthesis // *J. Pharmacol Exp Ther.* – 1995. – Vol. 275. – P. 1043-9
- 19 Sciff M.N., Strand V., Oed C., Loew-Friderich I. Leflunomide: efficacy and safety in clinical trials for the treatment of RA // *Drugs today*. – 2000. – N 36. – P. 383-394
- 20 Чичасова Н.В., Чижев К.А., Иголкина Е.В. Новый базисный препарат для лечения ревматоидного артрита – АРАВА (лефлуномид): опыт многомесячного применения // *РМЖ*. – 2004. – Vol. 12(2). – P. 124-128
- 21 Karateev D.E., Luchikhina E.L., Nasonov E.L. High-frequency of clinical remission in patients with early rheumatoid arthritis treated with leflunomide // *Ann Rheum Dis.* – 2006. – Suppl., EULAR. 2006, FR10179.
- 22 Балабанова Р.М., Олюнин Ю.А. Монотерапия лефлуномидом у больных ранним ревматоидным артритом // *Научно-практическая ревматология*. – 2012. – Vol. 52 (3). – P. 13-18
- 23 Prevoo M.L. van't Hof MA, Kuper HH et al. 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. – Vol. 38(1). – P. 44-8
- 24 Fransen J., Creemers M.C. Van Riel P.L. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria // *Rheumatology (Oxford)*. – 2004. – Vol. 43(10). – P. 1252-5. DOI:http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh297. Epub 2004 Jul 6
- 25 Smolen J.S., Breedveld F.C., Schiff M.H. et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice // *Rheumatology (Oxford)*. – 2003. – Vol. 42(2). – P. 244-57. DOI:http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keg072
- 26 Felson D.T., Smolen J.S., Wells G. et al. American College of Rheumatology; European League Against Rheumatism. American College of Rheumatology // European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials // *Arthritis Rheum.* – 2011 Mar. – Vol. 63(3). – P. 573-86. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.30129

ТҰЖЫРЫМ

Б.Г. ИСАЕВА¹, М.М. САПАРБАЕВА¹, А.С. АМАНЖОЛОВА¹,
Н.Б. ТУРДАЛИН², Г.С. ЕСИРКЕПОВА², М.Б. КАЛАУОВА²,
М.П. БИЖАНОВА¹, М.М. КУЛШЫМАНОВА¹

¹С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық

медициналық университеті, Алматы қ.,

²Алматы қаласының ревматологиялық орталығы

РЕВМАТОИДТЫ АРТРИТТІҢ ЕМІНДЕ ЛЕФЛУНАМИДТІ ҚОЛДАНУ МҮМКІНДІГІ

Международные рекомендации «Treat to target» (T2T) – «Мақсатқа жетуге дейінгі ем» Халықаралық ұсыныстары РА тиімді емдеу үшін терапия стратегиясын дұрыс таңдау қажеттілігін көрсетеді.

Зерттеу мақсаты. Ревматоидты артритпен науқастарды лефлунамидпен стандартты емдеу кестесінің қолданылу нәтижелері көрсетілген

Материал және әдістері. РА анықталған 27 пациент, орташа жасы 55,7±3,5, Лefно препаратын алғаш рет немесе метотрексатқа қарсы көрсеткіш болғанда 20 мг мөлшерінде алдын- ала қанықтырысыз тағайындалды. Науқастар Лefно тағайындауға дейін және 12 аптадан соң тексерілді. Аурудың белсенділігінің анықтау үшін келесі индекстер қолданылды: буындық есеп көрсеткіштері, DAS28 индексі, ВАШ.

Нәтижелері және талқылауы. ЛЕФ терапияны алып жатқан пациенттердің барлығында айқын клиникалық тиімділігі терапияның алғашқы айында байқалды, ол буындық синдром және лабораторлы көрсеткіштер бойынша аурудың белсенділігінің төмендеуімен көрінді.

Қорытынды. Лefно терапиясын қабылдаған пациенттерді бақылаудан алынған нәтижелер бізді нозология және клиникалық материал тізімін арттырып, әрі қарай бақылауды жалғастыруға жетелейді.

Негізгі сөздер: ревматоидты артрит, Халықаралық нұсқаулар, лефлунамид.

SUMMARY

B.G. ISSAYEVA¹, M.M. SAPARBAYEVA¹,
A.S. AMANZHOLOVA¹, N.B. TURDALIN²,
G.S. ESIRKEPOVA², M.B. KALAUOVA²,
M.P. BIZHANOVA¹, M.M. KULSHYMANOVA¹

¹Kazakh National Medical University n.a. S.D. Asfendiyarov,

Almaty c.,

²Rheumatology center of Almaty c.

POSSIBILITIES OF THE USE OF LEFLUNOMIDE IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

International recommendations «Treat to target» (T2T) – "The treatment to achieve the goal" emphasize that for successful treatment of RA is important the correct selection of therapeutic strategies.

Objective. To evaluate the results of the use of the standard assignment scheme of leflunomide in patients with rheumatoid arthritis

Material and methods. 27 patients with definite RA, the average age of 55,7±3,5, Lefno first took the drug or because of contraindications to the use of methotrexate 20 mg without saturation. Patients were examined before the appointment Lefno tm and 12 weeks. In order to determine disease activity indices were used, including indicators of joint accounts, the index DAS28, VAS.

Results and discussion. Received clear positive clinical response in all patients who continued therapy lefno, in the first month of therapy that was showed in a decrease in the activity of both the articular syndrome, and on laboratory parameters.

Conclusion. The results of observation of patients treated with Lefno encourage us to continue with the expansion of further observation list of nosology and clinical material.

Key words: rheumatoid arthritis, international recommendations, leflunomide.

Для ссылки: Исаева Б.Г., Сапарбаева М.М., Аманжолова А.С., Турдалин Н.Б., Есиркепова Г.С., Калауова М.Б., Бижанова М.П., Кулшыманова М.М. Возможность применения лефлуномида в лечении ревматоидного артрита // J. Medicine (Almaty). – 2015. – No10 (160). – P. 20-25

Статья поступила в редакцию 20.10.2015 г.

Статья принята в печать 26.10.2015 г.