

**О.Б. Яременко**

Национальный медицинский университет, Киев

## СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

**Ключевые слова:**  
ревматоидный артрит,  
лечение, базисные  
препараты.

**Резюме.** Представлены современные сведения об особенностях патогенеза ранних стадий ревматоидного артрита и обоснованы требования к проведению базисной терапии. Среди качеств, определяющих выбор базисного препарата, помимо приемлемого соотношения эффективности и токсичности, особое внимание уделено времени развития клинического эффекта. Проведен анализ соответствия этим требованиям традиционных базисных препаратов и нового представителя этой группы лекарственных средств — АРАВЫ (лефлуномида). Приведены рекомендуемые программы мониторинга токсичности базисных препаратов.

Базисные (модифицирующие течение болезни) препараты являются основными лекарственными средствами (ЛС) в лечении ревматоидного артрита (РА), влияющими на течение и исход заболевания (Abu-Shakra M. et al., 1998; Edworthy S.M., 1999). В последние годы стратегия проведения базисной терапии существенно изменилась (Van de Putte L.V. et al., 1998; Fries J.F., 2000). Ключевыми моментами новой стратегии являются, во-первых, время начала базисной терапии, которое должно быть максимально приближено к дебюту болезни, во-вторых, применение высокоэффективных ЛС с быстрым развитием клинического эффекта (по отдельности или в комбинации), и в-третьих, практически непрерывное проведение лечения базисными препаратами.

Необходимость разработки новых подходов к лечению РА стала очевидной после проведенного в первой половине 90-х годов XX ст. всестороннего изучения эффективности использовавшейся ранее стратегии «терапевтической пирамиды», предусматривавшей сначала применение в течение нескольких месяцев нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и лишь затем (при прогрессировании болезни) — базисных ЛС. При этом использование базисных препаратов рассматривалось в виде тактики последовательной монотерапии. При таком подходе, если применение базисного препарата не давало клинического эффекта и/или его прием обуславливал значительные побочные эффекты, препарат заменяли на другой, затем — на третий и так далее. Поскольку все базисные ЛС являются медленнодействующими, то на подбор эффективного лечения уходило много месяцев, а то и годы. Более того, опасение развития токсических эффектов часто приводило к отсрочке назначения базисных препаратов — вплоть до того момента, когда уже появлялись структурные изменения в суставах. По этой же причине их прием нередко прерывался без достаточных оснований. По подсчетам Y.S. Sherrer и соавторов (1987), больные РА принимали базисные препараты лишь на протяжении 25–30% времени течения заболевания. Как выяснилось, такое лечение

имело весьма ограниченный эффект. По данным метаанализа 6 проспективных исследований (Van der Heijde D.M.F.M., 1995), несмотря на проводившуюся терапию, в течение первых 1 года–2 лет заболевания костные эрозии возникают у 70% больных. По другим оценкам (Sharp J.T. et al., 1991), за это же время приблизительно у 90% пациентов с агрессивным синовитом развиваются эрозии. Как следствие, в течение 20 лет после установления диагноза около 90% больных становятся нетрудоспособными (Vuc-kley C.D., 1997).

Такие неудовлетворительные результаты отсроченного, запоздалого применения базисной терапии обусловлены особенностями патогенеза ранних и поздних стадий РА. По современным представлениям, ключевая роль в патогенезе воспалительного процесса в суставах принадлежит клону активированных гипотетическим антигеном Т-клеток. Эти клетки путем прямых межклеточных взаимодействий и выработки цитокинов активируют макрофаги, фибробласты, которые продуцируют провоспалительные цитокины, стимулирующие рост и пролиферацию тех же Т-лимфоцитов, а также моноцитов, синовиоцитов, хондроцитов и других эффекторных клеток, выделяющих медиаторы воспаления и непосредственно участвующих в разрушении суставного хряща и кости (Weyand C.M., 2000). В дальнейшем по мере накопления в синовиальной оболочке генотоксических агентов (кислородные радикалы, продукты пероксидации липидов и белков, оксид азота и др.) происходит повреждение ДНК и генные мутации синовиоцитов, которые после достижения определенного количественного предела обуславливают формирование клона неконтролируемо размножающихся, агрессивных синовиоцитов. В этих клетках выявляется, в частности, мутация гена p53, ответственного за подавление опухолевого роста (Firestein G.S. et al., 1997). Активированные, в том числе мутированные, синовиоциты вместе с новообразованными сосудами формируют паннус, обладающий признаками опухолеподобного роста и пенетрирующий в хрящ и подлежащую кость. Как свидетельствуют резуль-

таты экспериментальных и клинических исследований, удельный вес описанных составляющих патогенеза ревматоидного синовита в различные сроки заболевания неодинаков: на ранних стадиях основное значение имеет Т-клеточно-макрофагальный механизм с цитокиновым каскадом, а на поздних стадиях доминируют автономные неиммунные механизмы, в основе которых лежит образование клона генотипически измененных синовиоцитов. Отсюда вытекает необходимость применения базисных препаратов, действие которых направлено главным образом на снижение функциональной активности интенсивно пролиферирующих клеток, на ранних стадиях процесса — до формирования паннуса, практически рефрактерного к воздействию ЛС. Ориентировочно, для образования паннуса требуется несколько месяцев. Этот своеобразный латентный период между началом воспалительного процесса и образованием клона клеток с опухолеподобным ростом и является «терапевтическим окном» — оптимальным сроком для начала базисной терапии.

Данное положение подтверждено результатами нескольких контролируемых исследований, в которых в группах сравнения (отсроченное лечение) пациенты изначально получали плацебо и лишь после выявления различий с тестируемым препаратом или очевидного прогрессирования заболевания им назначали базисную терапию. Установлено, что при раннем (продолжительностью менее 1 года–2 лет) РА безотлагательное базисное лечение по сравнению с отсроченным достоверно уменьшает число отечных и болезненных суставов, активность воспаления по данным лабораторных исследований (Egsmose C. et al., 1995; Van der Heide A. et al., 1996), снижает болевой индекс, уменьшает выраженность функциональных расстройств и индекс нетрудоспособности (по опроснику оценки здоровья — HAQ) (Egsmose C. et al., 1995; Van der Heide A. et al., 1996; Munro R. et al., 1998; Tsakonas E. et al., 2000), а также снижает степень рентгенологического повреждения (Buckland-Wright J.C. et al., 1993; Egsmose C. et al., 1995). При проведении анализа первичных данных 14 рандомизированных контролируемых исследований по изучению эффективности базисных препаратов у больных РА установлено, что при лечении пациентов с более длительным течением болезни эффективность терапии ниже, чем у больных, получавших лечение на ранних стадиях заболевания (Anderson J.J. et al., 2000). Весьма показательны данные A. Ahmed и P. Emery (1999), согласно которым при продолжительности РА менее 12 нед ремиссию можно индуцировать у 50% больных, в то время как при большей продолжительности заболевания — лишь у 7%. Отсюда вытекает одно из наиболее принципиальных требований к базисной терапии: согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов (ACR), ее необходимо начать не позднее первых 3 мес с момента установления диагноза или начала заболевания (ACR Guidelines, 1996, 2002).

Своевременно начатая базисная терапия не только позволяет установить контроль над течением за-

болевания, но и в несколько раз уменьшает последующие финансовые потери (Ahmed A., Emery P., 1999; Kobelt G. et al., 1999) и (что самое важное) способствует сохранению функциональных возможностей опорно-двигательного аппарата. Как видно из рис. 1 (Emery P., 1995), параллелизм между уменьшением выраженности воспаления и улучшением функции суставов в ответ на базисную терапию наблюдается только на ранних стадиях болезни. В дальнейшем, если и удастся индуцировать лечением снижение активности воспалительного процесса, то степень восстановления функциональных нарушений с увеличением продолжительности болезни уменьшается. Таким образом, раннее начало базисной терапии является необходимым условием для предотвращения развития в последующем стойких функциональных нарушений.

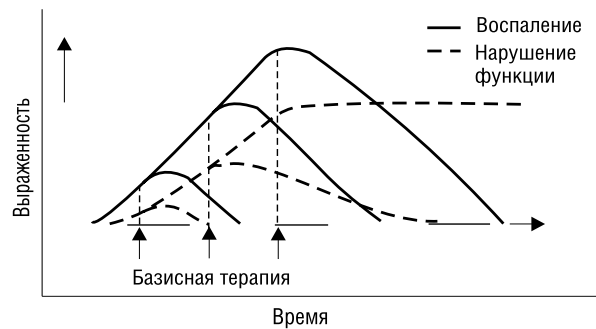


Рис. 1. Зависимость эффективности базисной терапии от продолжительности РА

Базисные ЛС позволяют управлять течением РА, но не излечивают болезнь. По этой причине, если достигнут контроль над активностью заболевания, прием препаратов должен продолжаться в поддерживающей дозе неопределенно длительное время. Прерывание базисной терапии может обусловить обострение РА, а повторное назначение того же препарата, как правило, неэффективно (Wolde S.T. et al., 1996; ACR Guidelines, 1996). Принятое ранее понятие некоторой «достаточной» дозы, дозы насыщения (например, для препаратов золота), после достижения которой препарат мог быть отменен, утратило свое значение.

С учетом вышеизложенного, современная парадигма лечения РА предполагает более раннее и более постоянное применение базисных препаратов, чем следовало из тактики «терапевтической пирамиды» (Irvine S. et al., 1999; Fries J.F., 2000). Базисную терапию назначают как можно раньше после начала РА и продолжают в течение всего заболевания. Как только достигнутый положительный эффект снижается, заменяют базисный препарат или добавляют новое ЛС. Только такая стратегия, которую по ее графическому изображению предложено называть «зубьями пилы», может способствовать достижению основной цели лечения — существенному улучшению отдаленных результатов и сохранению определенного уровня трудоспособности больных (Fries J.F., 2000) (рис. 2). Необходимость пиллообразной стратегии связана с проблемой развития вторичной рефрактерности, ускользания из-под действия базисных ЛС. Более чем у половины пациентов препарат

утрачивает эффективность в период от 2 до 5 лет (Young A., 1995; Weinblatt M.E. et al., 1998). Нет ни одного препарата, эффективного на протяжении всего заболевания. Поэтому больных РА следует лечить с использованием многих базисных ЛС, применяемых либо последовательно, либо в комбинации. Более высокая эффективность комбинированной базисной терапии по сравнению с монотерапией продемонстрирована в ряде исследований (O'Dell J.R. et al., 1996; Boers M. et al., 1997; Keysser G. et al., 1999; Mottonen T. et al., 1999). При этом ни в одной работе не отмечено увеличения количества и тяжести побочных эффектов. Получены также данные о том, что у тех же пациентов средняя продолжительность эффективного лечения при комбинированной терапии достоверно больше, чем при предшествовавшей монотерапии (Keysser G. et al., 1999). Наиболее часто используемыми комбинациями базисных ЛС являются следующие: метотрексат + гидроксихлорохин; метотрексат + сульфасалазин\*; метотрексат + сульфасалазин + гидроксихлорохин. Их применяют при высокой активности и неблагоприятном прогнозе РА, недостаточном эффекте или отсутствии такового при назначении отдельных базисных препаратов (ACR Guidelines, 1996, 2002; Isaacs J.D., Moreland L.W., 2002). В целом же применение пилообразной стратегии базисной терапии позволяет добиться ремиссии РА примерно в 30% случаев, что существенно выше, чем при традиционном лечении (Mottonen T. et al., 1996).

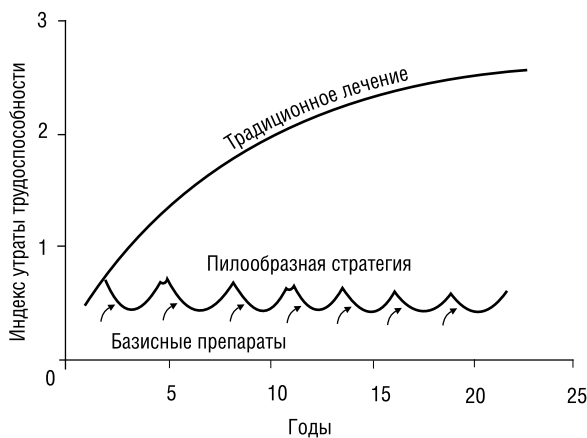


Рис. 2. Современная парадигма базисной терапии РА

Новый, агрессивный подход к базисной терапии предъявляет повышенные требования к базисным ЛС. В пересмотренных в 2002 г. Рекомендациях по ведению больных РА Американской коллегии ревматологов (ACR Guidelines, 2002) среди основных факторов, определяющих выбор базисного ЛС, указаны сравнительная эффективность, время ожидаемого развития клинического эффекта, удобство приема, частота развития и степень тяжести побочных реакций, требования программ мониторинга, стоимость препарата и мониторинга. Быстрое развитие клинического эффекта — одно из важнейших качеств этих препаратов, особенно в дебюте заболевания. В табл. 1 обобщены

\* Международное непатентованное название (INN) — сульфасалазин.

некоторые данные о базисных препаратах для лечения РА (сведения о биологических агентах — этанерцепте и инфликсимабе, а также иммуносорбции на стафилококковом протеине А не приводятся, поскольку по разным причинам, прежде всего экономическим, в Украине они практически не применяются). Как следует из этих данных, наиболее быстродействующими препаратами являются АРАВА, сульфасалазин и метотрексат. АРАВА (лефлуномид) — новое базисное ЛС, по химическому строению дериват изоксазола, оказывающее иммуномодулирующее действие благодаря ингибции синтеза пиримидинов. В трех крупных рандомизированных исследованиях (Североамериканском — US301 и двух международных — MN301/303/305 и MN302/304), в которых принимали участие в общей сложности 1839 больных, доказана высокая эффективность АРАВЫ и, в частности, более быстрое по сравнению с метотрексатом и сульфасалазином начало клинического действия (Strand V. et al., 1999a; Schiff M.H. et al., 2000). Так, через 4 нед терапии улучшение (по критерию ACR 20) отмечено у 30,8% больных, принимавших АРАВУ, и лишь у 18,9% больных, получавших сульфасалазин ( $p < 0,03$ ); при сравнении с метотрексатом — соответственно у 23,6 и 18% больных ( $p < 0,03$ ). Следует отметить, что в эти сроки количество больных, ответивших на лечение метотрексатом и сульфасалазином, существенно не отличалось от группы плацебо-контроля, в то время как при приеме АРАВЫ оно было достоверно выше (в 1,9–3,5 раза по сравнению с плацебо).

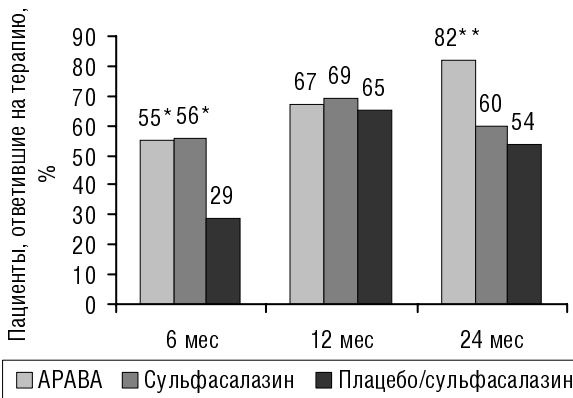
Таблица 1  
Характеристика основных базисных препаратов для лечения РА

Препарат	Время развития клинического эффекта, мес	Обычная поддерживающая доза
Гидроксихлорохин	2–6	0,2 г 2 раза в сутки
Сульфасалазин	1–2	1 г 2 раза в сутки
Метотрексат	1–2	7,5–20 мг в неделю
АРАВА (лефлуномид)	1	10–20 мг в сутки
Золото, в/м	3–6	25–50 мг в/м каждые 2–4 нед
Золото, перорально	4–6	3 мг 2 раза в сутки
Азатиоприн	2–3	50 мг 1–3 раза в сутки
D-пеницилламин	3–6	0,25 г 1–3 раза в сутки
Миноциклин	1–3	0,1 г 2 раза в сутки
Циклоспорин	2–4	2,5–4 мг/кг в сутки

Следующий принципиально важный аргумент при выборе базисного препарата — соотношение эффективности и токсичности. Согласно результатам проведенного D.T. Felson и соавторами (1992) метаанализа, включавшего 4904 больных РА, из традиционных препаратов наиболее эффективными являются метотрексат, сульфасалазин, D-пеницилламин и препараты золота для парентерального применения. Однако при применении метотрексата и сульфасалазина в несколько раз реже развиваются серьезные побочные эффекты. Гидроксихлорохин, препараты золота для перорального применения и азатиоприн значительно уступают названным препаратам по эффективности. За прошедшие после указанного исследования 10 лет ситуация существенно не изменилась.

Из-за худшего соотношения эффективности и токсичности, а также длительного «латентного периода» действия препараты золота, D-пеницилламин, азатиоприн все реже используются в ревматологической практике. Напротив, метотрексат и сульфасалазин наиболее широко применяются в лечении больных РА и являются своего рода эталонами для сравнения эффективности и безопасности новых препаратов (Weinblatt M.E. et al., 1998; Matteson E.L., 2000; Aletaha D. et al., 2002; ACR Guidelines, 2002).

При сопоставлении с этими двумя эталонными препаратами АРАВА демонстрирует сравнимую клиническую эффективность через 6 и 12 мес лечения. В более поздние сроки (через 2 года) она оказалась даже более эффективной: количество больных, ответивших на лечение по критерию ACR 20, составило 79% (исследование US301) и 82% (исследование MN301/303/305), что достоверно выше по сравнению и с метотрексатом — 67% ( $p < 0,05$ ), и с сульфасалазином — 60% ( $p < 0,008$ ) (Cohen S. et al., 1999; Smolen J.S. et al., 1999; Kalden J.R. et al., 1999; Emery P. et al., 2000). Важно отметить, что с увеличением продолжительности лечения эффективность АРАВЫ повышалась (от 55% через 6 мес до 82% через 24 мес), в отличие от сульфасалазина, лечебный эффект которого по сути был стабильным (рис. 3).



\*  $p < 0,025$  в сравнении с плацебо; \*\*  $p < 0,008$  в сравнении с сульфасалазином.

Рис. 3. Эффективность лечения АРАВОЙ и сульфасалазином в динамике 2-летнего наблюдения

При субанализе материалов исследований US301 и MN301/303/305 оценена эффективность АРАВЫ в зависимости от продолжительности течения РА, что имеет принципиальное значение при выборе базисного препарата на разных стадиях заболевания. Оказалось, что лечение АРАВОЙ одинаково эффективно как при ранних (заболевание продолжительностью до 2 лет), так и при поздних стадиях РА (Moreland L.W., Fleischmann R.M., 1998; Scott D.L. et al., 1998). Сравнение данных, полученных при лечении с применением АРАВЫ, с результатами метаанализа эффективности других базисных ЛС (Anderson J.J. et al., 2000) свидетельствует о существенных преимуществах нового препарата. Так, традиционные базисные ЛС при продолжительности РА менее 1 года эффективны у 52%

больных, затем эффективность лечения снижается, при длительности болезни более 10 лет эта цифра составляет всего 35%. Эффективность же АРАВЫ практически не меняется: у больных с продолжительностью РА до 1 года и более 10 лет — в 60 и 52% случаев соответственно.

В зарубежных исследованиях при оценке эффективности терапии большое внимание уделяют не только объективным клиническим и лабораторным признакам воспаления, но и изменениям физического состояния пациентов — способности к самообслуживанию и профессиональной деятельности. Согласно HAQ, АРАВА достоверно улучшает функциональное состояние и качество жизни больных по сравнению с плацебо во все сроки наблюдения — через 4 нед, 6 мес и 2 года. Улучшение большинства категорий HAQ и суммарного индекса нетрудоспособности (HAQ-DI) через 2 года оказалось достоверно более выраженным по сравнению с обоими препаратами — метотрексатом (Strand V. et al., 1999b; Tugwell P. et al., 1999) и сульфасалазином (Smolen J.S. et al., 1999; Smolen J.S., Emery P., 2000).

«Золотым стандартом» при оценке эффективности базисной терапии является отсутствие или замедление рентгенологических признаков прогрессирования РА. Хотя все причисляемые к базисным ЛС уменьшают клинические проявления заболевания, однако только в отношении 4 из них — сульфасалазина, метотрексата, АРАВЫ и миноциклина — в рандомизированных исследованиях доказана способность замедлять рентгенологическое прогрессирование РА по сравнению с плацебо (ACR Guidelines, 2002) (табл. 2). Уже через 1 год лечения с применением АРАВЫ в 4 раза уменьшались признаки прогрессирования РА по рентгенологической шкале Шарпа (Sharp J.T. et al., 2000) по сравнению с плацебо. Это улучшение было достоверно более выраженным по сравнению с метотрексатом (Strand V. et al., 1999a). В исследовании MN301/303/305 выявлено, что АРАВА и сульфасалазин в одинаковой степени в сравнении с плацебо замедляют формирование эрозий и общую рентгенологическую прогрессию по шкале Ларсена (Smolen J.S. et al., 1999).

Что же касается побочных эффектов, то результаты всех клинических исследований свидетельствуют о приемлемой безопасности АРАВЫ (Strand V. et al., 1999a; Smolen J.S. et al., 1999; Emery P. et al., 2000; Simon L.S., Yocum D., 2000). Как видно из табл. 3, по количеству серьезных побочных эффектов и случаев прекращения лечения из-за развития побочных эффектов АРАВА, метотрексат и сульфасалазин существенно не различаются.

Наиболее частыми побочными эффектами при применении АРАВЫ являются диарея, тошнота, кожная сыпь и обратимая алопеция. Впервые развившуюся артериальную гипертензию на фоне приема АРАВЫ, метотрексата и сульфасалазина отмечали с одинаковой частотой — соответственно 2,1; 1,6 и 2% случаев (Simon L.S., Yocum D., 2000; Smolen J.S., Emery P., 2000). Эти ЛС также в сред-



Доказанные в контролируемых рандомизированных исследованиях данные об эффективности базисных препаратов при РА (по материалам ACR Guidelines, 2002)

Базисный препарат	Симптомы болезни	Функция (опросники HAQ и др.)	Рентгенологическое прогрессирующее
<b>Монотерапия по сравнению с плацебо</b>			
Гидроксихлорохин	+ (5)	+ (1)	–
Сульфасалазин	+ (8)	+ (2)	+ (2)
Метотрексат	+ (6)	+ (1)	+ (3)
АРАВА	+ (3)	+ (2)	+ (2)
Азатиоприн	+ (3)	–	–
Миноциклин	+ (4)	+ (4)	+ (2)
Циклоспорин	+ (1)	+ (1)	–
Этанерцепт	+ (1)	–	–
<b>Монотерапия по сравнению с метотрексатом или другими базисными препаратами</b>			
Азатиоприн по сравнению с метотрексатом	+ (2)	–	+ (2)
Сульфасалазин или гидроксихлорохин по сравнению с метотрексатом	+ (4)	+ (3)	+ (1)
АРАВА по сравнению с сульфасалазином	+ (1)	–	+ (1)
АРАВА по сравнению с метотрексатом	+ (6)	+ (2)	+ (1)
Циклоспорин по сравнению с золотом	+ (2)	+ (2)	+ (2)
Циклоспорин по сравнению с метотрексатом или гидроксихлорохином	+ (1)	–	–
Циклоспорин по сравнению с азатиоприном	+ (1)	+ (1)	–
Метотрексат по сравнению с этанерцептом	+ (2)	+ (1)	+ (1)

+ Доказано положительное влияние; – нет положительного влияния или отсутствуют данные. В скобках — количество исследований (публикаций), подтверждающих данное влияние.

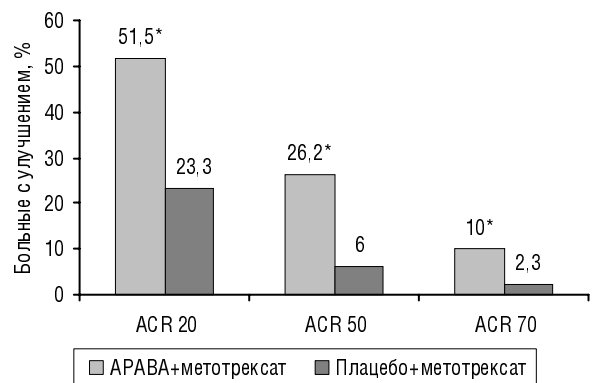
Таблиця 3  
Частота побочных эффектов при применении АРАВЫ, метотрексата и сульфасалазина (по данным исследований US301, MN301/303/305 и MN302/304)

Базисный препарат	Серьезные побочные эффекты, %	Побочные эффекты, обусловившие прекращение лечения, %
АРАВА (n=816)	22	15,5
Метотрексат (n=680)	21,9	13,4
Сульфасалазин (n=133)	16,5	22,6

нем не различались по частоте повышения активности печеночных ферментов. Лечение АРАВОЙ не сопровождается гематологическими, легочными и почечными осложнениями. В то же время у больных, принимавших сульфасалазин, наблюдали 2 случая агранулоцитоза, а на фоне лечения метотрексатом — 4 случая интерстициального пневмонита и 1 случай интерстициального фиброза. В отличие от других базисных препаратов, АРАВА не повышает частоту интеркуррентных инфекций, то есть не угнетает неспецифическую иммунную защиту. Это объясняется уникальным механизмом действия препарата. Активный метаболит АРАВЫ ингибирует дегидрооротатдегидрогеназу — ключевой фермент синтеза пиримидинов (РНК и ДНК) *de novo*. Т-лимфоциты и макрофаги, являющиеся центральным звеном патогенеза РА, не имеют достаточного запаса пиримидинов и в условиях активации вынуждены синтезировать их *de novo*. Поэтому пул этих активированных клеток особо чувствителен к АРАВЕ и является основным объектом ее влияния. На клетки с нормальной функциональной активностью препарат не действует. Иными словами, АРАВА является иммуномодулирующим, а не цитотоксическим агентом (Fox R.I., 1998). Эта особенность препарата нашла отражение в рекомендациях (ACR Guidelines, 2002) по мониторингу токсичности базисных препаратов (табл. 4): в отличие от других базисных ЛС при лечении АРАВОЙ миелосупрессия не фигурирует среди ожидаемых

побочных эффектов. Лабораторный мониторинг для АРАВЫ идентичен таковому для метотрексата.

С учетом современной тенденции более частого использования комбинированной базисной терапии проведено два исследования по оценке эффективности и безопасности комбинации АРАВЫ и метотрексата у больных РА с недостаточным эффектом от предшествующего лечения метотрексатом (Weinblatt M.E. et al., 1999; Kremer J.M. et al., 2000). В обоих исследованиях добавление АРАВЫ значительно повышало эффективность лечения. В открытом исследовании (Weinblatt M.E. et al., 1999) через 1 год улучшение по критерию ACR 20 зарегистрировано у 53% больных, а у 7% — достигнута ремиссия. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (Kremer J.M. et al., 2000) через 6 мес на лечение по критерию ACR 20 ответили 51,5% пациентов, что достоверно больше, чем в группе больных, получавших метотрексат + плацебо (рис. 4).



\*  $p < 0,05$ .

Рис. 4. Эффективность комбинированной терапии АРАВОЙ и метотрексатом у больных РА через 24 нед наблюдения

Таким образом, современная стратегия лечения РА требует раннего назначения и длительного

Рекомендуемый мониторинг токсичности базисных препаратов

Препарат	Возможные токсические эффекты	Мониторирование	
		Жалобы и физикальные признаки	Лабораторные показатели
Гидрохлорид сульфасалазина	Поражение глазного дна	Ухудшение зрения. Осмотр глазного дна и оценка полей зрения каждые 6–12 мес	—
Сульфасалазин	Миелосупрессия, сыпь	Миелосупрессия*, фотосенсибилизация	ОАК** каждые 2–4 нед в первые 3 мес, затем — каждые 3 мес
Метотрексат	Миелосупрессия, фиброз и цирроз печени, инфильтраты и фиброз легких	Миелосупрессия, одышка, тошнота и рвота, лимфаденопатия	ОАК, АЛТ***, АСТ****, альбумин, креатинин каждые 4 нед первые 6 мес, затем каждые 1–2 мес
АРАВА	Диарея, алопеция, сыпь, головная боль	Диарея, алопеция, интеркуррентные заболевания печени, желчевыводящих путей и почек	ОАК, АЛТ, АСТ, альбумин, креатинин каждые 4 нед первые 6 мес, затем каждые 1–2 мес
Золото, в/м	Миелосупрессия, протеинурия	Миелосупрессия, отеки, сыпь, изъязвления полости рта, диарея	ОАК, ОАМ***** каждые 1–2 нед первые 20 нед, затем — при каждой инъекции
Золото, перорально	Миелосупрессия, протеинурия	Миелосупрессия, отеки, сыпь, диарея	ОАК, ОАМ каждые 4–12 нед
D-пенициллин	Миелосупрессия, протеинурия	Миелосупрессия, отеки, сыпь	ОАК, ОАМ каждые 2 нед до насыщающей дозы, затем каждые 1–3 мес
Азатиоприн	Миелосупрессия, гепатотоксичность, лимфопролиферативные расстройства	Миелосупрессия	ОАК каждые 1–2 нед при изменяющейся дозе, затем каждые 1–3 мес

\* Симптомы миелосупрессии включают лихорадку, признаки инфекции, появление синяков при незначительных травмах, кровоточивость; \*\* ОАК — общий анализ крови; \*\*\* АЛТ — аланинаминотрансфераза; \*\*\*\* АСТ — аспартатаминотрансфераза; \*\*\*\*\* ОАМ — общий анализ мочи.

применения высокоэффективных и быстродействующих базисных препаратов с хорошей переносимостью, минимальным количеством опасных для жизни осложнений. Из традиционных базисных ЛС эти качества в наибольшей мере присущи метотрексату и сульфасалазину. Как свидетельствуют результаты многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований, соответствующих самым высоким категориям доказательной медицины — Ia и Ib (Shekelle P.G. et al., 1999), новый препарат с уникальным иммуномодулирующим механизмом действия — АРАВА (лефлуноמיד) в полной мере отвечает современным требованиям, предъявляемым к базисным ЛС для лечения РА. Препарат проявляет не меньшую эффективность, чем метотрексат и сульфасалазин, а при длительном применении по способности уменьшать выраженность клинических признаков заболевания, замедлять рентгенологическое прогрессирование и улучшать качество жизни больных даже превосходит их. Быстрое начало действия, стабильная эффективность при различной длительности заболевания, приемлемая переносимость и безопасность — дополнительные аргументы в пользу применения АРАВЫ как препарата выбора для стартовой базисной терапии РА или как препарата второго ряда при недостаточной эффективности метотрексата и сульфасалазина.

**ЛИТЕРАТУРА**

Abu-Shakra M, Toker R, Flusser D. et al. (1998) Clinical and radiographic outcomes of rheumatoid arthritis patients not treated with disease-modifying drugs. *Arthritis Rheum.*, 41: 1190–1195.  
 Ahmed K, Emery P. (1999) A case for early aggressive therapy. In: Bird H.A., Snaith M.L. (Eds.) *Challenges in Rheumatoid Arthritis*. Blackwell Science, Oxford, England, pp. 106–115.  
 Aletaha D, Eberl G., Nell V.P.K. et al. (2002) Practical progress in realisation of early diagnosis and treatment of patients with suspected rheumatoid arthritis: results from two matched questionnaires within three years. *Ann. Rheum. Dis.*, 61: 630–634.  
 American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines (1996) Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 39: 713–722.

American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines (2002) Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 Update. *Arthritis Rheum.*, 46: 328–346.  
 Anderson J.J., Wells G., Verhoeven A.C., Felson D.T. (2000) Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis. The importance of disease duration. *Arthritis Rheum.*, 43: 22–29.  
 Boers M., Verhoeven A.C., Markusse H.M. et al. (1997) Randomized comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulfasalazine with sulfasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*, 350: 309–318.  
 Buckland-Wright J.C., Clarke G.S., Chikanza I.C., Grahame R. (1993) Quantitative microfocal radiography detects changes in reosion area in patients with early rheumatoid arthritis treated with myocrisine. *J. Rheumatol.*, 20: 243–247.  
 Buckley C.D. (1997) Science, medicine, and the future: Treatment of rheumatoid arthritis. *Brit. Med. J.*, 315: 236–238.  
 Cohen S., Weaver A., Schiff M., Strand V. (1999) Two-year treatment of active rheumatoid arthritis (RA) with leflunomide (LEF) compared with placebo (PL) or methotrexate (MTX). *Arthritis Rheum.*, 42 (Suppl. 9): S271.  
 Edworthy S.M. (1999) Morning stiffness: sharpening an old saw? *J. Rheumatol.*, 26: 1015–1017.  
 Egsmose C., Lund B., Borg G. et al. (1995) Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2<sup>nd</sup> line therapy: 5 year follow-up of a prospective double blind placebo controlled study. *J. Rheumatol.*, 22: 2208–2213.  
 Emery P. (1995) Early rheumatoid arthritis: time to aim for remission? *Ann. Rheum. Dis.*, 54: 944–947.  
 Emery P., Breedveld F.C., Lemmel E.M. et al. (2000) A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 39: 655–665.  
 Felson D.T., Anderson J.J., Meenan R.F. (1992) Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of published clinical trials. *Arthritis Rheum.*, 35: 1117–1125.  
 Firestein G.S., Echeverri F., Yeo M. et al. (1997) Somatic mutations in the p53 tumor suppressor gene in rheumatoid arthritis synovium. *Proc. Natl.Acad. Sci. USA*, 94: 10895–10900.  
 Fries J.F. (2000) Current treatment paradigms in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 39 (Suppl. 1): 30–35.  
 Fox R.I. (1998) Mechanism of action of leflunomide in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 25 (Suppl. 53): 20–26.  
 Irvine S., Munro R., Porter D. (1999) Early referral, diagnosis, and treatment of rheumatoid arthritis: evidence for changing medical practice. *Ann. Rheum. Dis.*, 58: 510–513.  
 Isaacs J.D., Moreland L.W. (2002) *Rheumatoid arthritis*. Health press, Oxford, 96 p.

**Kalden J.R., Schattenkirchner M., Smolen J.S. et al.** (1999) Leflunomide vs sulphasalazine in rheumatoid arthritis: 24-month update of a randomized, double-blind study. *Arthritis Rheum.*, 42 (Suppl. 9): S 271.

**Keysser G., Keysser C., Keysser M.** (1999) Efficacy and safety of a combination therapy of methotrexate, chloroquine and cyclophosphamide in patients with refractory rheumatoid arthritis: results of an observational study with matched-pair analysis. *Clin. Rheumatol.*, 18: 145–151.

**Kobelt G., Eberhardt K., Jonsson L., Jonsson B.** (1999) Economic consequences of the progression of rheumatoid arthritis in Sweden. *Arthritis Rheum.*, 42: 347–356.

**Kremer J.M., Caldwell J.R., Cannon G.W. et al.** (2000) The combination of leflunomide and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who are failing on methotrexate treatment alone: a double-blind placebo controlled study. *Arthritis Rheum.*, 43 (Suppl. 9): S 224.

**Matteson E.L.** (2000) Current treatment strategies for rheumatoid arthritis. *Mayo Clin. Proc.*, 75: 69–74.

**Moreland L.W., Fleischmann R.M.** (1998) Efficacy of leflunomide vs placebo in early and late rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 41 (Suppl.): S 155.

**Mottonen T., Hannonen P., Leirisalo-Repo M. et al.** (1999) Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *Lancet*, 353: 1568–1573.

**Mottonen T., Paimela L., Ahonen J. et al.** (1996) Outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated according to the «sawtooth» strategy. *Arthritis Rheum.*, 39: 996–1005.

**Munro R., Hampson R., McEntegart A. et al.** (1998) Improved functional outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated with intramuscular gold: results of a five year prospective study. *Ann. Rheum. Dis.*, 57: 88–93.

**O'Dell J.R., Haire C.E., Erikson N. et al.** (1996) Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N. Engl. J. Med.*, 334: 1287–1291.

**Schiff M.H., Strand V., Oed C. et al.** (2000) Leflunomide: efficacy and safety in clinical trials for the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs Today*, 36: 383–394.

**Scott D.L., Schattenkirchner M., Smolen J.S. et al.** (1998) Efficacy of leflunomide vs placebo vs sulphasalazine in rheumatoid arthritis: effect of disease duration. *Arthritis Rheum.*, 41 (Suppl.): S 155.

**Sharp J.T., Wolfe F., Mitchell D.M., Bloch D.A.** (1991) The progression of erosion and joint space narrowing scores in rheumatoid arthritis during the first twenty-five years of disease. *Arthritis Rheum.*, 34: 660–667.

**Sharp J.T., Strand V., Leung H. et al.** (2000) Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 43: 495–505.

**Shekelle P.G., Woolf S.H., Eccles M., Grimshaw J.** (1999) Clinical guidelines: developing guidelines. *Brit. Med. J.*, 318: 593–596.

**Sherrer Y.S., Bloch D.A., Mitchell D.L. et al.** (1987) Disability in rheumatoid arthritis: comparison of prognostic factors across three population. *J. Rheumatol.*, 14: 705–709.

**Simon L.S., Yocum D.** (2000) New and future drug therapies for rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 39 (Suppl. 1): 36–42.

**Smolen J.S., Kalden J.R., Scott D.L. et al.** (1999) Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*, 353: 259–266.

**Smolen J.S., Emery P.** (2000) Efficacy and safety of leflunomide in active rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 39 (Suppl. 1): 48–56.

**Strand V., Cohen S., Schiff M. et al.** (1999a) Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared to placebo and methotrexate. *Arch. Intern. Med.*, 159: 2542–2550.

**Strand V., Tugwell P., Bombardier C. et al.** (1999b) Function and health-related quality of life. Results from a randomized controlled trial of leflunomide versus methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 42: 1870–1878.

**Tsakonas E., Fitzgerald A.A., Fitzcharles M.A. et al.** (2000) Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year follow-up on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J. Rheumatol.*, 27: 623–629.

**Tugwell P., Bombardier C., Strand V. et al.** (1999) Two-year treatment of active rheumatoid arthritis (RA) with leflunomide (LEF) improves function

and health-related quality of life (HRQOL). *Arthritis Rheum.*, 42 (Suppl. 9): S 82.

**Van de Putte L.B., van Gestel A.M., van Riel P.L.** (1998) Early treatment of rheumatoid arthritis: rationale, evidence, and implications. *Ann. Rheum. Dis.*, 57: 511–512.

**Van der Heide A., Jacobs J.W.G., Bijlsma J.W.J. et al.** (1996) The effectiveness of early treatment with «second-line» antirheumatic drugs: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 124: 699–707.

**Van der Heijde D.M.F.M.** (1995) Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Brit. Med. J.*, 34 (Suppl. 2): 74–78.

**Weinblatt M.E., Maier A.L., Fraser P.A. et al.** (1998) Longterm prospective study of methotrexate in rheumatoid arthritis: conclusion after 132 months of therapy. *J. Rheumatol.*, 25: 238–242.

**Weinblatt M.E., Kremer J.M., Cobyln J.S. et al.** (1999) Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 42: 1322–1328.

**Weyand C.M.** (2000) New insights into the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 39 (Suppl. 1): 3–8.

**Wolde S.T., Breedveld F.C., Hermans J. et al.** (1996) Randomised placebo controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 347: 347–352.

**Young A.** (1995) Short-term outcomes in recent-onset rheumatoid arthritis. *Brit. J. Rheumatol.*, 34 (Suppl. 2): 79–86.

## СУЧАСНА СТРАТЕГІЯ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

**О.Б. Яременко**

**Резюме.** Наведено сучасні відомості про особливості патогенезу ранніх стадій ревматоїдного артриту і обґрунтовано вимоги до проведення базисної терапії. Серед якостей, що визначають вибір базисного препарату, крім прийнятності співвідношення ефективності й токсичності, особливу увагу приділено часу розвитку клінічного ефекту. Проведено аналіз відповідності цим вимогам традиційних базисних препаратів і нового представника цієї групи лікарських засобів — АРАВИ (лефлуноміду). Наведено рекомендовані програми моніторингу токсичності базисних препаратів.

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, лікування, базисні препарати.

## CURRENT STRATEGY OF DISEASE-MODIFYING THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS

**О.Б. Yaremenko**

**Summary.** The modern items of information on pathogenesis features of early stages of rheumatoid arthritis are submitted and the requirements to realization of disease-modifying therapy are reasonable. Among qualities determining a choice of a disease-modifying drugs, the special attention is given, besides an acceptable ratio of efficiency and toxicity, time of development of clinical effect. The analysis of conformity to these requirements of old disease-modifying drugs and new representative of this class of preparations — ARAVA (leflunomide) is carried out. The recommended monitoring programs of toxicities of disease-modifying drugs are given.

**Key words:** rheumatoid arthritis, treatment, disease-modifying drugs.