

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

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

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

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

<sup>3</sup>ГБУЗ «Краевая консультативная поликлиника», Краснодар, Россия

<sup>1</sup>115522, Москва, Каширское ш., 34А;

<sup>2</sup>634021, Томск, ул. Алтайская, 159А;

<sup>3</sup>350000, Краснодар, ул. Первого мая, 167

В лечении ревматоидного артрита (РА) в качестве первого синтетического базисного противовоспалительного препарата рекомендуется использовать метотрексат или лефлуномид. В 2011 г. в Российской Федерации зарегистрирован и разрешен к применению препарат ЭЛАФРА (лефлуномид, Хаупт Фарма Мюнстер ГмбХ, Германия).

**Цель** настоящего наблюдательного исследования — оценка эффективности и переносимости препарата ЭЛАФРА в обычной клинической практике у больных 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 ЭЛАФРА 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 через 1, 3 и 6 мес лечения. Во время визита к врачу оценивали число болезненных, припухших суставов, выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); проводили лабораторное обследование: клинический анализ крови, определение СОЭ и уровня СРБ. Об активности РА судили по индексу DAS28. Регистрировали НЯ.

В статистическую обработку были включены данные 99 (87 женщин и 12 мужчин) пациентов, средний возраст которых составил  $51,1 \pm 11,1$  года, средняя длительность болезни —  $74,9 \pm 65,7$  мес. Активность заболевания была умеренной у 9 пациентов и высокой у 90. **Результаты исследования.** За 6 мес терапии препаратом ЭЛАФРА среднее число припухших суставов снизилось с 13,7 до 5,1, а число болезненных суставов — с 14,9 до 9,5; интенсивность боли по ВАШ уменьшилась в среднем с 62,7 до 29,6 мм; СОЭ — с 38,8 до 22,18 мм/ч, СРБ — с 24,9 до 13,0. После лечения низкая и умеренная активность РА по DAS28 отмечалась у 63, по CDAI — у 46 больных. В ходе исследования не выявлено серьезных НЯ; у 8 пациентов зафиксированы невыраженные НЯ. Препарат был отменен только у 3 больных: у 1 из-за развития НЯ, у 1 из-за недостаточной эффективности и у 1 по немедицинским причинам.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о достаточно высокой клинической эффективности и переносимости препарата ЭЛАФРА.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; ЭЛАФРА (лефлуномид).

**Контакты:** Римма Михайловна Балабанова [balabanova@irramn.ru](mailto:balabanova@irramn.ru)

**Для ссылки:** Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Горячев ДВ и др. Эффективность и безопасность лефлуномида при ревматоидном артрите в реальной клинической практике (результаты Российского наблюдательного многоцентрового исследования). Современная ревматология. 2014;(2):63–65.

## Efficacy and safety of leflunomide in patients with rheumatoid arthritis in real-life clinical practice (results of the Russian multicenter surveillance study)

Balabanova R.M.<sup>1</sup>, Dubinina T.V.<sup>1</sup>, Goryachev D.V.<sup>1</sup>, Shakhramanova E.L.<sup>1</sup>, Anoshenkova O.N.<sup>2</sup>, Degula N.R.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Medical Unit «Stroitel», Tomsk, Russia; <sup>3</sup>Regional Consultative Outpatient Clinic, Krasnodar, Russia

<sup>1</sup>Kashirskoe Sh. 34A, Moscow, 115522; <sup>2</sup>Altayskaya Str. 159A, Tomsk, 634021; <sup>3</sup>Pervogo Maya Str. 167, Krasnodar, 350000

Methotrexate or leflunomide is recommended to be used as the first synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug to treat rheumatoid arthritis (RA). In 2011, ELAFRA (leflunomide, Haupt Pharma Munster GmbH, Germany; license LP-000804 registered October 3, 2011) was certified and approved in Russia.

This surveillance study was aimed at assessing the effectiveness and tolerability of ELAFRA in RA patients in real-life clinical practice.

**Material and Methods.** The study involved patients corresponding to the 1987 RA classification criteria, with varying disease duration. The patients were monitored at 33 Russian medical institutions in March–December 2013. According to the drug label, ELAFRA was prescribed at a dose of 100

\* — ЭЛАФРА, Хаупт Фарма Мюнстер ГмбХ, Германия.

mg/day during the first 3 days and subsequently at a dose of 20 mg/day. In case of adverse effects (AEs), the daily dose was recommended to be reduced to 10 mg. The patients were examined before the drug was prescribed; as well as 1, 3, 6 months after therapy was started. The number of painful swollen joints and pain intensity according to the Visual Analog Scale (VAS) were assessed. The patients were subjected to laboratory examination (blood test; ESR test; C-reactive protein (CRP) test). RA activity was determined using the DAS28 index. AEs were identified.

The data on 99 patients (87 females and 12 males; mean age:  $51.1 \pm 11.1$  years; mean disease duration  $74.9 \pm 65.7$  months) were used for statistical analysis. Disease activity was moderate in 9 patients and high in 90 patients.

**Results.** Six-month therapy with ELAFRA reduced the mean number of swollen joints from 13.7 to 5.1 and the number of painful joints, from 14.9 to 9.5. VAS pain intensity decreased from 62.7 to 29.6 mm; ESR decreased from 38.8 to 22.18 mm/h; SRP, from 24.9 to 13.0. Low and moderate RA activity according to DAS28 and CDAI indices after treatment was observed in 63 and 46 patients, respectively. No serious AEs have been revealed; non-serious AEs were reported for 8 patients. The drug therapy was cancelled in only 3 patients: because of an AE; because of insufficient effectiveness; and because of personal reasons in one patient.

**Conclusion.** The results indicate that ELAFRA drug is characterized by good clinical effectiveness and tolerability.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; ELAFRA (Leflunomide).

**Contacts:** Rimma M. Balabanova [balabanova@irramn.ru](mailto:balabanova@irramn.ru)

**Reference:** Balabanova RM, Dubinina TB, Goryachev DV, et al. Efficacy and safety of leflunomide in patients with rheumatoid arthritis in real-life clinical practice (results of the Russian multicenter surveillance study). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):63–65. (In Russ.)

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-63-65>

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 (MT) 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 MT, 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, пре-

парат 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: MT — 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 в среднем 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 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 эф-

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

фективности 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 немедицинским 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 ча-

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 <sup>-5</sup>
ЧПС	13,7±7,4	5,1±5,8	<10 <sup>-5</sup>
Боль по ВАШ, мм	62,7±2,4	29,6±17,14	<10 <sup>-5</sup>
СОЭ, мм/ч (по Панченкову)	38,8±12,9	22,18±9,4	<10 <sup>-5</sup>
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;  $p < 10^{-5}$ .

стоте 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. Белокон, О.В. Богданович, О.П. Бондаренко, Т.М. Будашиной, Н.А. Бураевой, 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. Просвинову, 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.

## ЛИТЕРАТУРА

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. *Terapevticheskiy 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>.