

Ф.С. Мусина, П.Д. Болотов, Р.Т. Хамидуллин, Т.А. Мельникова, Э.Г. Муталова
**ЛЕФЛУНОМИД В СОВРЕМЕННОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
 РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Цель исследования – изучение эффективности длительного применения лефлуномида у пациентов с псориатическим артритом (ПсА).

Проведено 6-месячное открытое исследование 26 пациентов, средний возраст которых составил $43,7 \pm 11,2$ года, с давностью заболевания от 6 месяцев до 10 лет. Все пациенты, включенные в исследование до начала проведения каких-либо процедур, связанных с участием в нем, подписали информированное согласие. Лефлуномид назначали в суточной дозе 100 мг в первые 3 дня с последующим переходом на 20 мг 1 раз в сутки.

Применение лефлуномида у больных с ПсА в течение 6 месяцев статистически значимо уменьшает ЧБС и ЧВС. Отмечается высокая эффективность лефлуномида по критериям PsARC и ACR50, что позволяет рекомендовать его больным с ПсА. Продемонстрирована высокая эффективность и удовлетворительная переносимость лефлуномида у больных с ПсА.

Ключевые слова: псориатический артрит, лефлуномид, псориаз.

F.S. Musina, P.D. Bolotov, R.T. Khamidullin, T.A. Melnikova, E.G. Mutalova
**LEFLUNOMID IN MODERN PATHOGENETIC THERAPY
 OF RHEUMATIC DISEASES**

The present study was conducted to determine effectiveness of leflunomide given for a long time to patients with psoriatic arthritis (PsA).

A 6-month open study has been performed. We have examined 26 patients (mean age 43.7 ± 11.2) with a disease history from 6 months to 10 years. All studied patients gave written informed consent before any procedures were undertaken. Leflunomide was administered at a dose of 100 mg per day during the first three days followed by a dose of 20 mg per day.

The use of leflunomide in PsA patients for 6 months significantly reduces FPS and FIS. According to PsARC and ACR50 criteria, leflunomide has shown high activity. Thus, recommendations for leflunomide therapy for PsA patients may be reasonable. High efficacy and good tolerance of leflunomide used for the management of PsA patients has been shown.

Key words: psoriatic arthritis, leflunomide, psoriasis.

Воспалительные заболевания суставов – ревматоидный артрит (РА) и псориатический артрит (ПсА) – являются наиболее частой патологией среди ревматических заболеваний (РЗ). РА и ПсА характеризуются хроническим течением и в итоге приводят к нарушению функции суставов, потере трудоспособности, снижению качества жизни пациентов [14]. Эти заболевания имеют большое общемедицинское и социальное значение – они приводят к колоссальным экономическим потерям [10]. Российские и зарубежные клинические наблюдения [21, 6] показывают, что при РА рано могут возникать необратимые структурные повреждения в суставах. В дальнейшем при типичном прогрессирующем течении болезни развиваются тяжелые суставные поражения с быстрым появлением функциональных нарушений за счет подвывихов, контрактур, нестабильности и т.д. У значительного числа больных возникают системные проявления (васкулит, выпотной серозит), среди которых встречаются тяжелые, угрожающие жизни осложнения (в первую очередь вторичный амилоидоз, нередко приводящий к почечной недостаточности). В патогенезе этих заболеваний ведущая роль отводится дисрегуляции клеточных и гуморальных процессов воспаления у генетически предрасположен-

ных лиц. Основную роль в аутоиммунном воспалении играют агрессивные провоспалительные цитокины – интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухоли – альфа (ФНО– α), которые индуцируют активацию эндотелия, выработку оксида азота, экспрессию молекул адгезии, что способствует прогрессии воспаления. Кроме того, происходит активация системы комплемента, усиливается продукция простаноидов, киназ, активирующих болевые рецепторы. Гиперпродукция матричных металлопротеиназ и RANKL способствует деструкции ткани и резорбции кости, а ингибция протеогликанов и синтеза коллагена замедляет репаративные процессы. Защитные механизмы, включающие ингибиторы ИЛ–1, ФНО– α и другие, уже не способны затормозить иммунное воспаление, поэтому требуется включение в схему лечения вышеуказанных заболеваний базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), особенно на ранних стадиях болезни, когда процесс можно приостановить. Хроническое течение РЗ требует приема БПВП практически на протяжении всей жизни, в связи с этим очень важен выбор препаратов как эффективных, так и более безопасных [11].

Наблюдения за когортами больных в конце XX века позволили сделать вывод о

том, что патогенетическая терапия РА способна дать не только непосредственный клинический эффект, но и улучшить отдаленные исходы болезни, а важнейшими условиями достижения такого результата являются раннее начало терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и последовательное длительное ее проведение [7]. Широкое изучение раннего РА во всем мире привело к одному из важнейших достижений в фармакологическом лечении РА – внедрению концепции так называемого «окна возможности» («window of opportunity»). Под «окном возможности» [32] подразумевается период в дебюте болезни, когда патогенетическая терапия оказывает наиболее выраженный противовоспалительный и антидеструктивный эффект и в целом улучшает прогноз у пациентов с РА. По современным представлениям сразу после верификации диагноза РА необходимо сразу назначить больному соответствующую медикаментозную терапию. При назначении активного лечения в течение первых месяцев от появления симптоматики результаты значительно лучше, чем при более позднем начале терапии [35, 31]. В то же время и для пациентов с «продвинутой» стадией болезни патогенетическая терапия имеет важнейшее значение.

Согласно существующим рекомендациям [9, 15] основным препаратом для лечения РА является метотрексат, обладающий высокой клинической эффективностью, безопасностью, значительным терапевтическим диапазоном дозировок, доступностью и низкой стоимостью. Кроме того, метотрексат хорошо сочетается со многими синтетическими и биологическими БПВП [9], поэтому схемы комбинированной терапии по большей части основаны на метотрексате. В то же время практика показывает, что существует значительный контингент, порядка 40% всех пациентов, больных РА, недостаточно отвечающих на метотрексат или плохо его переносящих. Биологическая терапия РА, основанная на применении блокаторов ФНО-а и ритуксимаба и постоянно развивающаяся за счет внедрения новых препаратов, несомненно, является чрезвычайно важным и перспективным направлением медикаментозного лечения этого заболевания. Однако биологическая терапия имеет целый ряд специфических ограничений как медицинского, так и экономического характера, что существенно сдерживает ее распространение в нашей стране.

Особый интерес в этом отношении представляет лефлуноמיד (Арава). К настоя-

щему времени этот препарат уже вышел из категории «новых» и входит в стандарты терапии РА [31]. Для лефлуномида хорошо документирована высокая клиническая эффективность, не уступающая таковой у метотрексата [33, 5]. Крупные метаанализы опубликованных материалов показали, что лефлуноמיד превосходит сульфасалазин по выраженности клинического ответа, превосходит метотрексат по влиянию на показатели качества жизни и в равной степени тормозит развитие эрозивного процесса в суставах. Препарат может эффективно использоваться в комбинации с метотрексатом [8]. В последнее время получены данные о возможности применения лефлуномида комбинированной терапии в составе с биологическими препаратами [8].

Механизм действия лефлуномида достаточно широк. Исходно эффект препарата в качестве антиревматического был подтвержден его способностью замедлять клеточный цикл путем ингибции синтеза *de novo* пиримидина рибонуклеотида с подавлением активности митохондриального фермента дигидрооротатдегидрогеназы, обеспечивающего выработку пиримидиновых нуклеотидов, недостаток которых приводит к нарушению синтеза ДНК и РНК в лимфоцитах, блокировке клеточного цикла в G1/S-фазе. Этим обусловлен цитостатический эффект не только Т-лимфоцитов, но и активированных моноцитов/макрофагов и В-лимфоцитов [23]. Второй фермент, который ингибирует лефлуноמיד, – протеин-тирозинкиназа (ПТК): ингибция снижает экспрессию ИЛ-2, повышает уровень иммуносупрессивного цитокина TGF. Для ингибции ПТК требуются более высокие дозы препарата, используемые, как правило, в трансплантологии. Стандартная схема лечения лефлуноמידом включает прием в течение первых 3 дней 100 мг препарата, что позволяет быстро достичь необходимой концентрации в плазме, а в последующие дни пациент должен принимать ежедневно 20 мг препарата [33].

К настоящему времени проведено большое число контролируемых и открытых испытаний препарата, доказавших его высокую клиническую эффективность, в том числе способность затормозить развитие и прогрессирование деструкции суставов.

При сравнении эффективности лефлуномида с сульфасалазином и МТ показано превосходство первого по клиническому ответу при сравнении с сульфасалазином и качеству жизни по сравнению с МТ при равном

замедлении эрозивного процесса у больных РА [28, 34]. В полугодовом исследовании эффективности лефлуномида у пациентов РА, ранее получавших и не получавших МТ, АСР 50 и 70%, ответ был выше у вторых (28,4%; 9,5 и 20,6%; 7,7% соответственно) [18]. Ответ на вопрос о возможности длительного применения лефлуномида был получен в пролонгированном пятилетнем исследовании, показавшем, что ответ, полученный в течение первого года лечения, сохранялся в последующем с замедлением деструкции суставов [27]. Причем у пациентов с ранним РА, не имевших эрозий в начале лечения, они не выявлялись и в конце исследования, что подтвердило антидеструктивное действие препарата [36]. Приверженность к длительному лечению БПВП была представлена в работе Grijalva С.С. с соавторами [24], в которой все противоревматические препараты были разделены на 2 группы при сравнении с МТ. Приверженность выше, чем к МТ, была у лефлуномида и биологических препаратов, ниже – у сульфасалазина и комбинации БПВП.

Первая декада этого столетия ознаменована активным внедрением в практику ревматологов генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – ингибиторов ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, антител к CD20. Создание этой группы препаратов интенсивно и экстенсивно развивается. Специальных контролируемых исследований комбинированной терапии лефлуномидом и ГИБП не проводилось, но ретроспективный анализ мультицентровых исследований и регистров по применению ГИБП свидетельствует о том, что такая комбинация имеет превосходство над монотерапией лефлуномидом.

Ретроспективный анализ открытого мультицентрового исследования на 88 больных РА, ранее не ответивших на МТ или сульфасалазин, показал выраженное снижение числа болезненных (на 44,4%) и припухших (на 63,5%) суставов, С-реактивного белка (на 43,2%) при комбинированной терапии лефлуномидом и инфликсимабом [25]. Большинство исследователей полагают, что комбинированную схему лечения необходимо начинать с лефлуномида с последующим подключением инфликсимаба. Это снижает развитие побочных эффектов.

В одной из последних публикаций по эффективности лефлуномида и ингибиторов ФНО- α в сравнении с другими БПВП, в том числе и с МТ, показано, что значительного различия в терапевтической эффективности не получено. За период наблюдения отмечены

незначительные прирост эрозий, снижение активности болезни по DAS28 и улучшение качества жизни по HAQ. Из всей когорты больных (842 на МТ + ингибиторы ФНО- α ; 260 на лефлуномиде + ингибиторы ФНО- α ; 116 на других БПВП + ингибиторы ФНО- α) 62% имели отличный ответ на терапию, 19% – хороший и 44,5% – умеренный. Предикторами лучшего ответа были: молодой возраст, мужской пол, высокая функциональная активность в начале лечения, отсутствие ревматоидного фактора и необходимости в приеме глюкокортикоидов. В этой когорте 21% больных получал комбинированную терапию лефлуномидом и ингибиторами ФНО- α , что значительно выше, чем в других регистрах (9–13%) [22].

При комбинированной терапии лефлуномидом и ингибиторами ФНО- α (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб) в сравнении с МТ и ингибиторами ФНО- α по DAS28 и АСР различий не получено, но авторы [20] отмечают лучшую переносимость комбинации лефлуномида и анти ФНО- α .

В ретроспективном анализе 10 пациентов, пролечившихся лефлуномидом и ритуксимабом (антитела к CD20+), ранее не ответивших на терапию МТ, показали снижение DAS28 с 5,7 (3,2–7,2) до 3,5 (1,9–6,1) через 6 месяцев. При этом хороший и умеренный ответ получен у 70% больных, у пяти через 6–30 месяцев из-за обострения проведен повторный курс ритуксимаба [26].

Патогенез ПсА во многом сходен с РА. Для него характерна активация Т-клеток CD4+ в синовии, гиперпродукция циркулирующих иммунных комплексов, содержащих IgA, экспрессия TGF, высокий уровень провоспалительных цитокинов. Стимулированная Т-клеточная пролиферация кератиноцитов – клеток, участвующих в образовании специфических для псориаза кожных изменений, свидетельствует о тесной связи кожного и суставного синдромов при ПсА. Лефлуномид снижает инфильтрацию дермы и эпидермиса Т-лимфоцитами, тормозит пролиферацию эпидермальных клеток, регулируя клеточный цикл через P53, нормализует баланс про- и противовоспалительных цитокинов, способствуя обратному развитию дерматоза, эффективен для лечения больных тяжелым пустулезным псориазом, рефрактерных к активной локальной терапии [29]. Подавляя активность металлопротеаз, он способствует замедлению деградациии хряща и кости, замедлению формирования энтезитов.

В одном из первых сообщений о применении лефлуномида при ПсА было показано, что доза 10–30 мг/сут. оказала позитивный эффект у 66,7% больных, выражающийся снижением числа болезненных суставов с 10,0 до 3, а припухших – с 5 до 2 [30]. В исследовании TOPAS, включавшем 190 больных с активным ПсА и поражением кожи не менее 3%, ответили на лечение 58,9% больных против 29,7%, ответивших на плацебо. Достоверное различие получено по числу воспаленных, болезненных суставов и индексу PASI, HAQ [30].

Для российских ревматологов лефлуномид уже вышел из категории новых БПВП и входит в стандарты лечения РА и ПсА [30]. В отечественной медицинской периодике широко представлены как результаты лечения лефлуномидом больных РА, в том числе и его ранней стадии, так и его эффективность при ПсА [31–35]. Что касается безопасности терапии лефлуномидом, то анализ постмаркетинговых данных 40 594 больных показал, что при монотерапии лефлуномидом частота побочных реакций меньше, чем при лечении другими БПВП: 94,1 на 1000 пациентов/лет на лефлуномиде, 145,0 – на МТ, 143,7 – на других БПВП [36]. Наиболее часто при терапии лефлуномидом отмечают повышение печеночных ферментов. Влияние лефлуномида и МТ на показатели функции печени представлено в работе Curtis J.R. с соавторами на основании ретроспективного анализа больных, вошедших в исследование CORRONA (США) [37]. При монотерапии МТ повышение ферментов более чем в 2 раза от нормы было у 14–22% больных при РА, особенно при дозе >10 мг/нед., при его комбинации с лефлуномидом частота нарушений возрастала до 31%. У больных ПсА повышение печеночных ферментов регистрировалось чаще, особенно у лиц с исходными нарушениями функции печени или злоупотребляющих алкоголем. Близкие результаты были получены Kaltwasser J.P. с соавторами при оценке влияния лефлуномида на ПсА [28].

Целью нашего исследования явилось изучение длительного применения лефлуномида у пациентов с ПсА.

Материалы и методы

Мы исследовали возможности применения лефлуномида в качестве первого БПВП у пациентов с ПсА в 6-месячном открытом исследовании. В исследование было включено 26 пациентов (15 мужчин, 11 женщин, средний возраст 43,7±11,2 года) с давностью заболевания от 6 месяцев до 10 лет. Все паци-

енты, включенные в исследование до начала проведения каких-либо процедур, связанных с участием в нем, подписали информированное согласие. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 фирмы StatSoft.

Результаты и обсуждение

У всех больных лефлуномид был назначен в качестве первого базисного препарата по схеме с использованием «загрузочной» дозы (100 мг/сут. в течение 3 дней, затем 20 мг/сут. постоянно). Диагноз ПсА устанавливали при наличии основного и любых 3 дополнительных критериев. Из 26 пациентов имели 2-ю (n=14, или 53,8%) и 3-ю (n=12, или 46,2%) степени активности болезни. Подавляющее большинство больных соответствовали I и II классу функциональной недостаточности по ACR. У 4 (15,4%) больных длительность ПсА к моменту назначения ЛФ составила менее 3 лет, у 12 (46,2%) – от 3 до 10 лет, у 8 (38,4%) – 10 лет и более. Большая часть пациентов (n=21, или 80,8%) до включения в исследование получали 1 или более базисный монопрепарат (БМП) – метотрексат, сульфасалазин, 4 больным проводили терапию глюкокортикостероидами (ГКС), преимущественно в виде внутрисуставных инъекций. Всем пациентам до участия в исследовании были назначены различные НПВП в стандартных противовоспалительных дозировках. Эффективность терапии оценивали по показателям: Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), критерии улучшения ACR 20 (модифицированные для ПА), HAQ, PASI, СОЭ, СР-Б.

Все 26 пациентов, включенных в исследование, принимали лефлуномид минимум 1 месяц, 23 (88,5%) больных полностью завершили 6-месячный курс лечения в соответствии с протоколом исследования. Досрочно прекратили участие в исследовании из-за развития нежелательных явлений 3 (11,5%) пациента.

На фоне терапии лефлуномидом наблюдалась быстрая положительная динамика самочувствия больных, что отражается в изменении оценки пациентом выраженности боли и глобального статуса с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Выраженный клинический ответ наблюдался в среднем через 4–6 недель после начала терапии лефлуномидом. При оценке частоты болевого синдрома (ЧБС) в процессе лечения выявлена выраженная эффективность терапии уже с первого месяца терапии: так, в среднем ЧБС при включении больных в исследование со-

ставляла $19,8 \pm 3,6$, а на момент окончания лечения – $8,5 \pm 3,2$ ($p=0,0013$), т.е. можно отметить улучшение на 55,4%. Аналогично значимое уменьшение ЧВС наблюдали при сравнении показателя до назначения базисной терапии лефлуномидом ($14,9 \pm 4,2$) и после окончания лечения ($6,5 \pm 2,4$), что демонстрирует снижение данного показателя на 53,54%.

Основным параметром эффективности лечения в настоящем исследовании был PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria). К концу лечения «ответчиками» в соответствии с PsARC стали 19 из 26 больных (73%). Другим критерием эффективности терапии была пропорция пациентов, составившая 69,23% (18 пациента из 26), достигших к 6 месяцу лечения улучшения в соответствии с ACR 20. Параллельно оценивалось влияние терапии лефлуномида на кожный синдром. У 2 больных (7,69%) отмечено нарастание PASI к моменту окончания лечения, 6 пациентов (23,08%) достигли 50% улучшения индекса, 6 (23,08%) – 75% улучшения (PASI 50 и PASI 75 считаются клинически значимыми конечными точками при оценке индекса). Несмотря на улучшение показателей шкалы зуда и DLQI у 11 (43,2%) больных снижения PASI к

концу лечения не отмечено. Статистически значимое уменьшение уровня СР-Б отмечено к 3-му месяцу лечения ($p<0,001$) и к окончанию исследования существенно не менялось. Не отмечено влияния ЛФ на СОЭ ($p=0,372$). Среди 3 больных, которым лефлуномид был отменен из-за непереносимости, у 2 больных наблюдалась клиническая ремиссия и у 1 – 70% улучшение.

Таким образом, применение лефлуномида у больных ПсА в течение 6 месяцев статистически значимо уменьшает ЧБС и ЧВС. Отмечена высокая эффективность лефлуномида по критериям PsARC и ACR50, что позволяет рекомендовать его больным с ПсА. Переносимость лефлуномида оценена как удовлетворительная. Применение лефлуномида в суточной дозе 100 мг в первые 3 дня с последующим переходом на 20 мг 1 раз в сутки характеризуется достоверно высокой эффективностью и удовлетворительной переносимостью у больных ПсА.

Наш опыт показывает, что при ПсА лефлуномид имеет ряд преимуществ перед метотрексатом в качестве первого базисного препарата. Целесообразно продолжение исследований в этом направлении.

Сведения об авторах статьи:

Мусина Флариса Сабирьяновна – к.м.н., доцент кафедры скорой помощи и медицины катастроф с курсами термической травмы и трансфузиологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Болотов Павел Дмитриевич – врач поликлиники № 18. Адрес: г. Уфа, ул. Матвея Пинского, 5.

Хамидуллин Роберт Тавкильевич – ассистент кафедры скорой помощи и медицины катастроф с курсами термической травмы и трансфузиологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Мельникова Татьяна Анатольевна – аспирант кафедры госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Муталова Эльвира Газизовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадюкин, В.В. Псориазический артрит // Псориаз и псориазический артрит. – 2007. – С. 244-275.
2. Лефлуномид (Арава) при раннем ревматоидном артрите / Р.М. Балабанова [и др.] // Научно-практич.ревмат. – 2005. -№ 5. – С. 31-34.
3. Динамика показателей воспалительной активности у больных ревматоидным артритом на разных этапах базисной терапии лефлуномидом / Р.М. Балабанова [и др.] // Терапевтический архив. – 2004. – № 4. – С. 28-32.
4. Новый базисный препарат для лечения ревматоидного артрита – Арава (лефлуномид); опыт многомесячного применения / Е.В. Иголкина [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 12. – С.124-127.
5. Иголкина, Е.В. Возможности лефлуномида в лечении ревматоидного артрита / Е.В. Иголкина, Н.В. Чичасова // Российский медицинский журнал. – 2007. – № 15 – С. 664-669.
6. Каратеев, Д.Е. Основные тенденции и варибельность эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения / Д.Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. – 2004. – №1. – С.8-14.
7. Каратеев Д.Е. Эволюция и прогноз ревматоидного артрита при многолетнем наблюдении: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2003. – 47 с.
8. Каратеев, Д.Е. Новые возможности применения лефлуномида при ревматоидном артрите – ранняя и комбинированная терапия / Д.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов, Н.В. Чичасова // Русский медицинский журнал. – 2005. – № 3. – С.1573-1576.
9. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации/ под ред. Е.Л. Насонова. – М.: «Алмаз», 2006. – 118 с.
10. Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? / Е.Л. Насонов //Русский медицинский журнал – 2002. – Т. 10, № 22. – С. 1009-1013.
11. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит// Ревматология. Национальное руководство. – 2008. – 290-331.
12. Результаты лечения псориазического артрита лефлуномидом / А.О. Пчелинцева [и др.] // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 8, № 79. – С. 22-28.
13. Ревматология. Национальное руководство/ под ред. Е.Л.Насонова, В.А.Насоновой. – М., ГЭОТАР–Медиа, 2008.
14. Эрлес, Ш.Ф. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения РФ / Ш.Ф. Эрлес, О.М. Фоломеева // Научно-практич.ревмат. – 2007. – № 4. – С. 4-9.
15. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 Update // Arthritis Rheum. – 2002; 46:328-346.
16. Cannon G.W., Holden W.L., Juhaeri J. et al. Adversed events with DMARD: a cohort study of leflunomide compared with other

DMARD// J.Rheum. – 2004. – 31. – 10. – 1906-11.

17. Combe B., Landewe R., Lukas C. et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). // Ann. Rheum. Dis. – 2007; 66: 34-45.
18. Combe B., Old C. Higher efficacy of leflunomide in methotrexate-naïve patients // Ann. Rheum. Dis. – 2003. – Abstr. EULAR.
19. Curtis J.R., Beukelman T., Onofrei A. et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – 69. – 43-47.
20. De Stefano R., Frati E., Baldi C. et al. Comparison of combination therapies in the treatment of rheumatoid arthritis: leflunomide – anti-TNF alpha versus methotrexate – anti-TNF alpha // Clin. Rheumatol. – 2010. – 29. – 5. – 517-24.
21. Emery P., Breedveld F.C., Dougados M. et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – 61: 290-297.
22. Finckh A., Dehler S., Gabay C. et al. The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population-based study // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – 68. – 33-9.
23. Fox R.I. Mechanism of action of leflunomide in rheumatoid arthritis // J. Rheumat. Suppl. – 1998, 5 3, 20-6.
24. Grijalva C.G., Chung C.P., Arbogast P.G. et al. Assessment of adherence to and persistence on disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis // Med. Care. – 2007. – 45. – 10. (Suppl. 2), S66-76.
25. Hansen K.E., Cush J., Singhal A. et al. The safety and efficacy of leflunomide in combination with infliximab in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheumat. – 2004. – 51, 228-32.
26. Henes J.C., Schedel J., Kanz L. et al. Rituximab and concomitant leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. – Rheum. Intern. – 2010. – 30. – 5. – 709-12.
27. Kalden J.R., Schattenkitchner M., Sorensen H. et al. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year follow-up study // Arthr. Rheumat. – 2003. – 48. – 1513-20.
28. Kalden J.R., Scott D.L., Smolen J.S. et al. Improved functional ability in patients with rheumatoid arthritis – long-term treatment with leflunomide versus sulfasalazine // J. Rheumatol. – 2001. – 28, 9, 1983-91.
29. Kaltwasser J.P., Nash P., Gladman D. et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial // Arthr. Rheum. – 2004. – 50. – 1 939-50.
30. Liang G.C., Barr W.G. Open trial of leflunomide for refractory psoriasis and psoriatic arthritis // J. Clin. Rheumatol. – 2001. – 7. – 366-70.
31. Nell V., Machold K., Eberl G. et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis // Rheumatology. – 2004; 43: 906-914.
32. O'Dell J.R. Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? // Arthritis Rheum. – 2002; 46: 283-285.
33. Strand V., Cohen S., Schiff M. et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate // Arch. Int. Med. – 1999, 159: 2542-2550.
34. Strand V., Tugwell P., Bombardier C. et al. Function and health-related quality of life: results from a randomised controlled trial of leflunomide vs methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis // Arthr. Rheum. – 1999. – 42. – 9. – 1870-78.
35. Tsakonas E., Fitzgerald A., Fitzcharles M. et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3-year follow-up of the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study // J. Rheumatol. – 2000; 27: 623-629.
36. Van der Heijde, Kalden J.R., Scott D.L. et al. Long term evaluation of radiographic disease progression in a subset of patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide beyond 2 years // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – 63. – 737-9.

УДК 616.127-005.8-06-036.11:612.017

© Э.Т. Мухаметова, М.А. Шаленкова, З.Д. Михайлова, А.М. Абанин, 2013

Э.Т. Мухаметова¹, М.А. Шаленкова¹, З.Д. Михайлова¹, А.М. Абанин²
**ЗНАЧИМОСТЬ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ
 В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ГОСПИТАЛЬНОГО ПЕРИОДА
 ПРИ ОСТРЫХ ФОРМАХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**
¹ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», г. Нижний Новгород
²ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»
 Минздрава России, г. Нижний Новгород

Целью исследования явилось определение роли иммуновоспалительных реакций в прогнозировании течения госпитального периода при остром коронарном синдроме (ОКС).

В исследование включены 190 человек с ишемической болезнью сердца, из них 173 больных с ОКС и 17 – со стабильной стенокардией (группа сравнения). Всем больным в 1–3-и сутки госпитализации определяли в сыворотке крови содержание натрийуретического пептида (NTproBNP), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-10 (ИЛ-10), высокочувствительного С-реактивного белка (hs-СРБ).

У исследуемых больных с ОКС установлено повышенное содержание hs-СРБ, ИЛ-6, ИЛ-10; с максимальными величинами hs-СРБ при инфаркте миокарда (ИМ) и цитокинов – при нестабильной стенокардии. При ОИМ с развитием кардиоваскулярных осложнений уровни hs-СРБ и ИЛ-6 были выше, чем при неосложненном течении. У больных ИМ с развитием ургентных осложнений выявлены высокие показатели hs-СРБ, NTproBNP, ИЛ-6. Полученные данные о повышении уровней в крови hs-СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-10 при ОКС подтверждают иммуновоспалительный генез атеротромбоза.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, интерлейкины, натрийуретический пептид, высокочувствительный С-реактивный белок, кардиоваскулярные осложнения.

E.T. Mukhametova, M.A. Shalenkova, Z.D. Mikhailova, A.M. Abanin
**THE ROLE OF INFLAMMATORY IMMUNE STATUS IN PREDICTION OF THE
 COURSE OF HOSPITALIZATION PERIOD IN ACUTE FORMS OF CORONARY
 HEART DISEASE**

The aim of the research was to determine the role of inflammatory immune reactions in prediction of the course of acute coronary syndrome (ACS) hospitalization period.