

АРСЕНАЛ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ



метотрексат



Голимуаб (ингибитор ФНО- α)



метотрексат



метилпреднизоло
н



лефлуномид



РЕКОМЕНДАЦИИ EULAR:

МЕТОТРЕКСАТ должен быть первым препаратом базисной терапии РА.

Если цель терапии не достигнута при назначении метотрексата, при отсутствии неблагоприятных факторов прогноза необходимо назначить другой базисный препарат (лефлуноמיד).

Лефлуноמיד (или сульфасалазин) должны быть первыми препаратами базисной терапии РА при противопоказаниях к метотрексату (или ранней непереносимости).

Если цель терапии не достигнута при назначении первого базисного препарата, при наличии неблагоприятных факторов прогноза необходимо назначить биологический препарат.



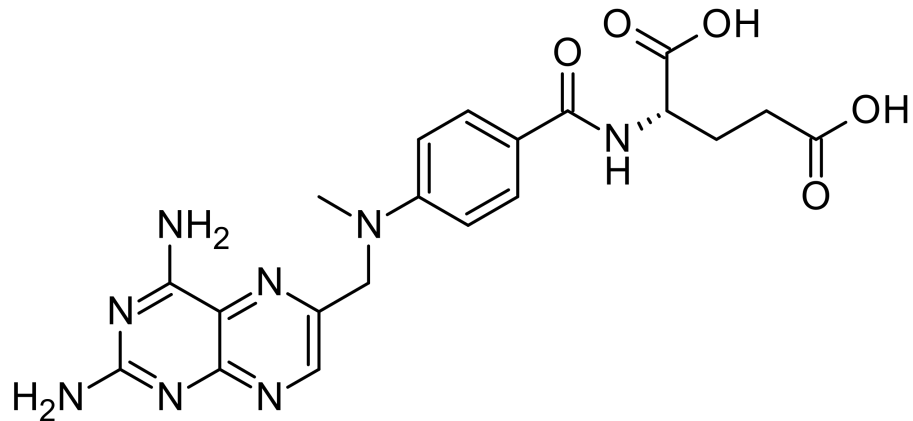
Противопоказания

| Метотрексат (Методжент) | Лефлуномид (Багеда) |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ<input type="checkbox"/> тяжелые нарушения функции печени и злоупотребление алкоголем<input type="checkbox"/> тяжелые, острые или хронические инфекции, такие как туберкулез, ВИЧ или другие синдромы иммунодефицита<input type="checkbox"/> нарушения системы кроветворения в анамнезе, такие как гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения или выраженная анемия<input type="checkbox"/> тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин)<input type="checkbox"/> беременность и период кормления грудью<input type="checkbox"/> детский возраст до 3-х лет | <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> повышенная чувствительность к действующему веществу, к основному активному метаболиту терифлуномиду или к любому из вспомогательных веществ<input type="checkbox"/> больные с нарушением функции печени<input type="checkbox"/> больные с тяжёлыми иммунодефицитными состояниями (например, СПИД), больные с тяжёлыми инфекциями<input type="checkbox"/> больные с существенным нарушением функции костного мозга или со значительной анемией, лейкопенией, нейтропенией или тромбоцитопенией<input type="checkbox"/> больные с умеренной или тяжёлой почечной недостаточностью<input type="checkbox"/> беременные и кормящие женщины<input type="checkbox"/> детский и подростковый возраст до 18 лет |
| <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> язвы в ротовой полости и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в активной фазе<input type="checkbox"/> сопутствующая вакцинация живыми вакцинами | <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> больные с тяжёлой гипопропротеинемией |

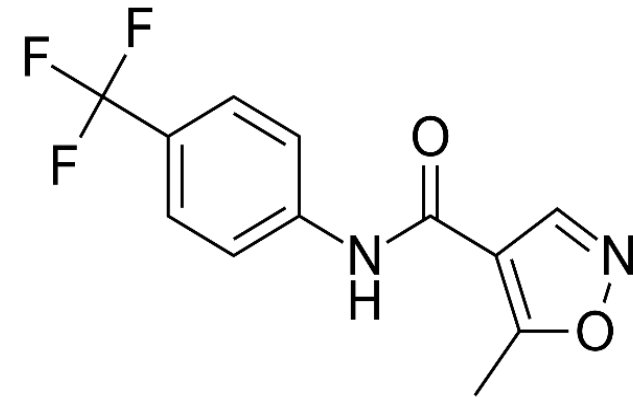
Лефлуномид может быть первым препаратом базисной терапии РА при противопоказаниях к метотрексату (или ранней непереносимости).

Метотрексат и лефлуномид относятся к одному классу и имеют близкий профиль противопоказаний и побочных эффектов:

1-й уровень L Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы
2-й уровень L01 Противоопухолевые препараты
3-й уровень L01B Антиметаболиты
4-й уровень L01BA Аналоги фолиевой кислоты
5-й уровень **L01BA0** **Метотрексат**
1



L Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы
L04 Иммунодепрессанты
L04A Иммунодепрессанты
L04AA Селективные иммунодепрессанты
L04AA1 **Лефлуномид**
3



Переносимость лефлуномида по сравнению с

метотрексатом:

По данным исследования US301 (исследование 3-й фазы для регистрации лефлуномида в США):

- ❑ **Отмена препарата** из-за побочных эффектов наиболее часто наблюдалась при лечении лефлуномидом (22%) по сравнению с плацебо (8,5%) и метотрексатом (10,4%).
- ❑ Наиболее частыми побочными эффектами при лечении лефлуномидом были **желудочно-кишечные расстройства**: **Диаррея** развилась у 33,5% пациентов, принимавших лефлуномид, по сравнению с 16,9% пациентов, принимавших плацебо, и с 19,8% пациентов, принимавших метотрексат.
- ❑ **Повышение артериального давления** выше 160/90 мм.рт.ст. наблюдалось у 11% пациентов, принимавших лефлуномид, по сравнению с 5,1% пациентов, принимавших плацебо, и с 2,7% пациентов, принимавших метотрексат.
- ❑ **Повышением трансаминаз печени** наблюдалось у 14,8% пациентов, принимавших лефлуномид, по сравнению с 2,5% пациентов, принимавших плацебо, и с 11,5% пациентов, принимавших метотрексат.

Исследование US301:

Двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое; 482 пациента с РА были рандомизированы на группы и лечились в течение 52 недель; 1-ая группа принимала лефлуномид в дозе 20 мг (n=182); 2-ая группа принимала плацебо (n=118); 3-я группа принимала метотрексат в таблетках в дозе 7,5 – 15 мг (n=182).

STRAND V, COHEN S, SCHIFF M et al.: Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Arch Intern Med 1999; 159: 2542-50.

- ❑ Сравнимый профиль противопоказаний и побочных реакций свидетельствует, что лефлуноמיד не обладает никакими преимуществами по сравнению с метотрексатом.
- ❑ Последние рекомендации EULAR, 2019 не поддерживают комбинированное назначение метотрексата и лефлуномида по причине ухудшения переносимости терапии и невозможности достичь поставленных целей.

Таким образом, лефлуноמיד необходим очень ограниченной группе пациентов.

Практические аспекты назначения лефлуномида:

- ❑ Начинать прием лефлуномида необходимо без нагрузочной дозы 100 мг в сутки для предотвращения тяжелых побочных реакций.
- ❑ При переводе с метотрексата лефлуноמיד также назначают без нагрузочной дозы 100 мг.
- ❑ Прием лефлуномида требует постоянного контроля артериального давления.
- ❑ Женщинам детородного возраста, планирующим беременность в ближайшем будущем, необходимо избегать назначения лефлуномида вследствие необходимости выжидания в течении 11 месяцев от момента отмены препарата до момента предполагаемого зачатия.
- ❑ Противопоказан пациентам детского возраста (до 18 лет).



ЛЕФЛУНОМИД или ГОЛИМУМАБ

Если цель терапии не достигнута при назначении метотрексата, при отсутствии неблагоприятных факторов прогноза необходимо назначить другой базисный препарат (лефлуноמיד).



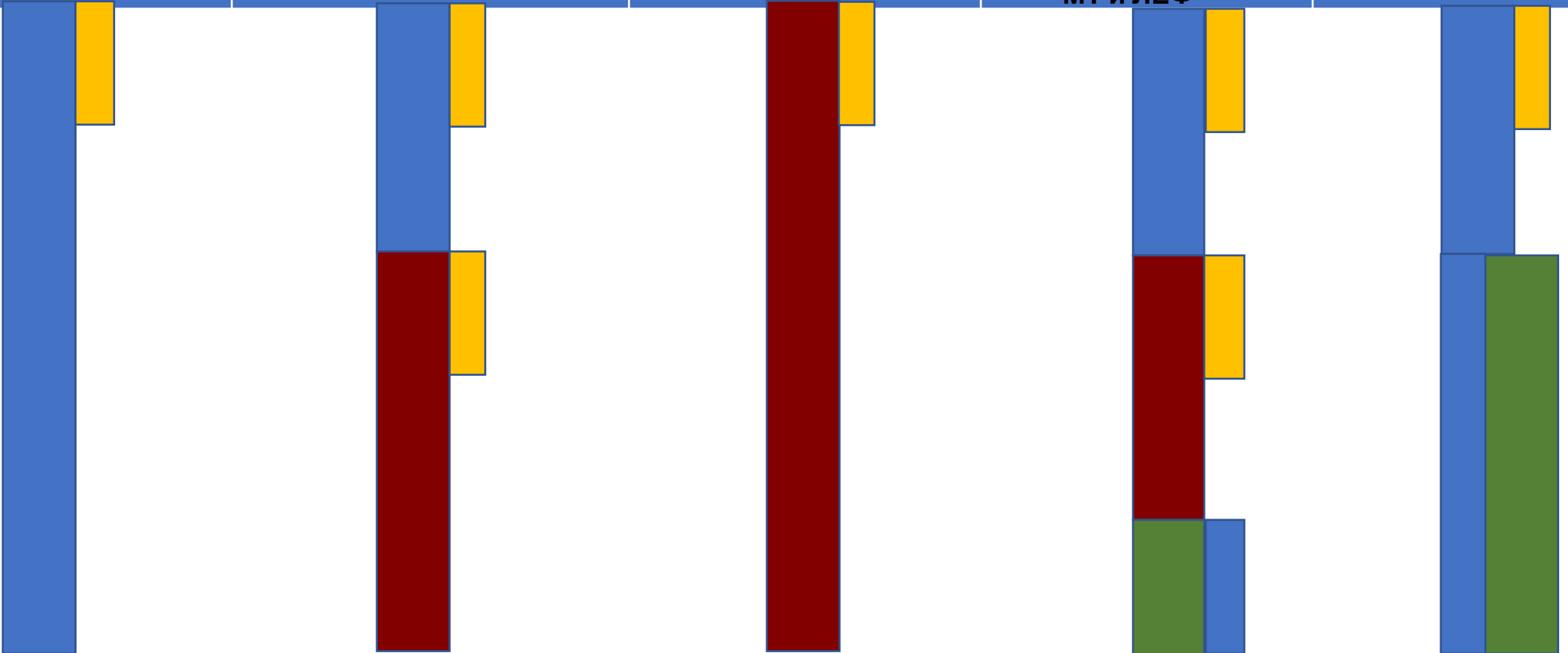
Если цель терапии не достигнута при назначении метотрексата, при наличии неблагоприятных факторов прогноза необходимо назначить биологический препарат.



Факторы неблагоприятного прогноза:

- Средневысокая и высокая активность заболевания на фоне базисных препаратов по данным индексов активности РА.
- Высокий уровень белков острой фазы.
- Наличие РФ и/или АЦЦП, особенно в высоких концентрациях.
- Наличие одновременно всех вышеперечисленных факторов.
- Наличие ранних эрозий суставов.
- Неэффективность двух и более базисных препаратов.

| | | | | |
|---|--|-----------------------|--|--|
| Достижение ремиссии или низкой активности на МТ | Непереносимость или недостаточная эффективность МТ | Противопоказания к МТ | Непереносимость или недостаточная эффективность МТ и ЛЕФ | Недостаточная эффективность МТ при плохом прогнозе |
|---|--|-----------------------|--|--|



| | | | |
|-------------|------------|-------------------------|----------|
| метотрексат | лефлуноמיד | биологические препараты | метипред |
|-------------|------------|-------------------------|----------|

МЕТОТРЕКСАТ должен быть первым препаратом базисной терапии РА:

- ❑ Метотрексат является не только первым, но базовым (якорным препаратом).
- ❑ Это препарат, который может сочетаться с биологической терапией.
- ❑ Подкожная форма метотрексата (Методжект) позволяет добиться эффекта при более низких дозах препарата (высокая биодоступность).
- ❑ Широкий набор дозировок Методжекта позволяет модифицировать терапию с целью снижения проявлений непереносимости метотрексата.

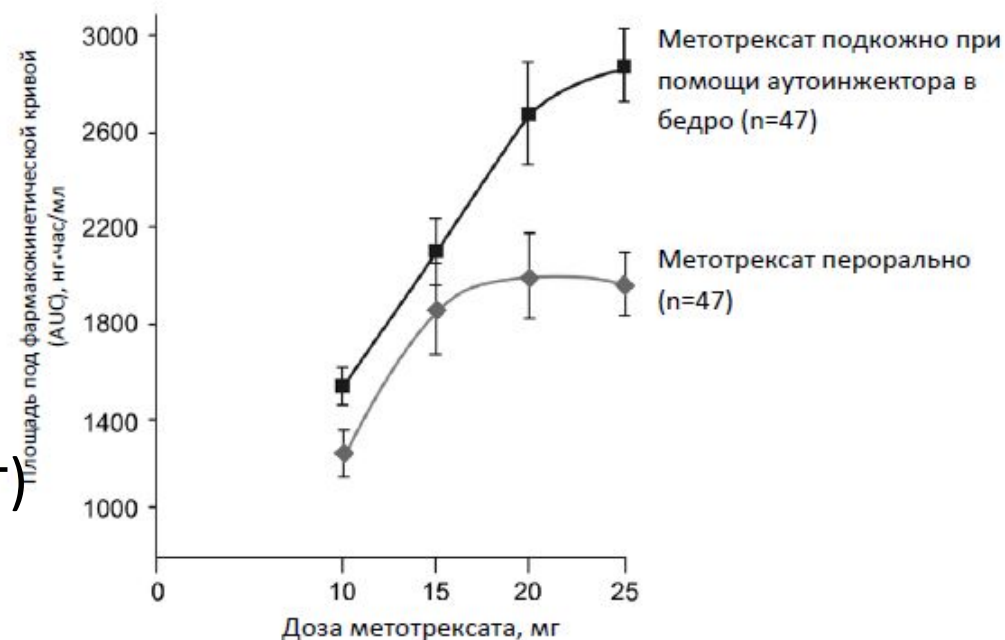


Рис. 1. Среднее значение площади под фармакокинетической кривой + стандартная ошибка (mean±SEM AUC) при различных режимах дозирования метотрексата.

Количество метотрексата, поступившего в кровь при пероральном применении, достигает максимума при дозе 15 мг/мл и больше не увеличивается при последующем повышении дозы препарата (выходит на плато).

AUC, нг·час/мл - площадь под фармакокинетической кривой, которая отражает количество вещества, поступившего в кровь после однократного введения препарата.

Одновременное рандомизированное перекрестное сравнительное исследование перорального и подкожного введения метотрексата у пациентов с ревматоидным артритом: снижение биодоступности перорального метотрексата в дозах 15 мг и выше можно преодолеть путем подкожного введения препарата. Michael H Schiff, Jonathan S Jaffe, Bruce Freundlich.