

**В.Н. Коваленко****Г.А. Проценко**

Институт кардиологии, Киев

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА НА ОСНОВЕ ЛЕФЛУНОМИДА (АРАВА)

**Ключевые слова:**ревматоидный артрит,  
базисная терапия,  
лефлуномид.

**Резюме.** Освещены результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности применения нового препарата (лефлуномида) для базисной терапии ревматоидного артрита и других базисных препаратов (метотрексата, сульфазалазина).

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое прогрессирующее заболевание, для которого характерно воспаление и структурное разрушение суставов, что проявляется изменениями на рентгенограммах. Поражение суставов определяют при рентгенологическом исследовании на ранних стадиях течения РА, что является диагностически значимым уже ко 2-му году от начала болезни (Cohen S. et al., 2001; Larsen A. et al., 2001). Этим обосновывают тенденцию к применению более агрессивного лечения РА с использованием базисных препаратов на ранних стадиях заболевания (Emery P. et al., 2000; Strand V. et al., 1999).

Применение модифицирующих заболевание антиревматических средств (МЗАРС) позволяет уменьшить выраженность симптомов и клинических проявлений РА. Рентгенологический и клинический статус болезни одинаково важен для оценки эффективности лечения РА, а лечебные мероприятия должны быть направлены не только на ослабление синовиального воспаления, но и на замедление или приостановление деструкции суставов (Sharp J.T. et al., 2000; Prakash A., Jarvis B., 1999).

Прогрессирование течения РА оценивают с помощью рентгенологического исследования. Преимуществами рентгенологической оценки динамики заболевания являются возможность сохранения диагностической документации, доступной для анализа динамики заболевания (Sharp J.T. et al., 2000). Отсутствует единый универсальный метод определения индекса изменений на рентгеновских снимках. Наиболее часто используют методы Шарпа (Prakash A., Jarvis B., 1999b) и Ларсена (Reese R.J. et al., 1999).

Замедление прогрессирования болезни по данным рентгенологического исследования выявили при лечении такими препаратами из группы МЗАРС: циклофосфамид, парентеральные препараты золота, пеницилламин, сульфазалазин, ауранофин, метотрексат, циклоспорин, а также сочетанными препаратами — метотрексат/сульфазалазин/стероид. Многие из проводимых исследований не были двойными сле-

пыми и не включали плацебо-контроль. Поэтому остается невыясненным, в какой мере эти препараты замедляют прогрессирование болезни. На сегодня метотрексат считают одним из наиболее эффективных МЗАРС для замедления прогрессирования болезни; однако результаты метаанализа свидетельствуют, что скорость прогрессирования РА, подтвержденная рентгенологическими исследованиями, при приеме метотрексата является более низкой, чем при лечении азатиоприном, но практически не отличается от таковой при приеме парентеральных препаратов золота. Более того, прогрессирование эрозирования суставов отмечали у больных с ранним РА, которые принимали метотрексат на протяжении года, а также при более продолжительном приеме этого препарата.

Для сравнения эффективности и безопасности лефлуномида (нового препарата для базисной терапии РА) с другими базисными препаратами (метотрексат, сульфазалазин) (Reese R.J. et al., 1999a) проведены два рандомизированных исследования III фазы с плацебо-контролем (n=580). В ходе рентгенологического исследования прогрессирования заболевания выявлено, что лефлуномид замедляет прогрессирование РА в той же степени, что и сульфазалазин, но эффективнее, чем метотрексат.

Лефлуномид — новый препарат группы МЗАРС — действует как ингибитор синтеза пиримидина и подавляет пролиферацию активированных Т-лимфоцитов. Лефлуномид выборочно ингибирует фермент дигидрооротат дегидрогеназу (ДГОДГ), который является ключевым ферментом для синтеза пиримидинов *de novo*. Поскольку активированные Т-лимфоциты в основном синтезируют пиримидины *de novo*, подавление синтеза пиримидинов ограничивает пролиферацию Т-клеток, что имеет существенное значение в патогенезе РА. Эффективность и безопасность лефлуномида изучали у больных РА в исследованиях II и III фазы. Вследствие приема лефлуномида больные отмечали более

значительное уменьшение выраженности симптомов РА по сравнению с плацебо, а также аналогичное или более эффективное по сравнению с принимавшими сульфазалазин и метотрексат.

### ЛЕФЛУНОМИД В СРАВНЕНИИ С СУЛЬФАЛАЗИНОМ

Исследуемую группу составили пациенты с активной фазой РА I, II или III функционального класса согласно критериям Американской коллегии ревматологии (АКР) в возрасте  $\geq 18$  лет. Другими критериями отбора были: число болезненных суставов  $\geq 6$ ; число опухших суставов  $\geq 6$ ; удовлетворительная, низкая или очень низкая оценка общего состояния самим пациентом и врачом; уровень С-реактивного протеина (СРП)  $> 2,0$  г/дл или скорость оседания эритроцитов (СОЭ)  $> 28$  мм/ч. Допускалось также одновременное использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), преднизолона  $\leq 10$  мг в день, стероидов — максимум 3 внутрисуставных инъекции, эквивалентных 60 мг триамцинолона. Однако внутрисуставные инъекции стероидов не назначали в период 20–24-й недели. Согласно требованиям протокола исследования лечение сульфазалазином (при хорошей переносимости и продолжительности лечения  $\leq 2$  мес) должно было быть приостановлено за  $\geq 1$  год до включения в данное исследование; лечение всеми другими МЗАРС — прервано за  $\geq 8$  дней перед включением в исследование.

Данное исследование является рандомизированным двойным слепым с параллельными группами и плацебо-контролем (до 24 нед). После скринингового периода (1 нед) на протяжении 24 мес проводили лечение лефлуномидом (по 100 мг в 1–3-и сутки, потом — по 20 мг/сут); сульфазалазином (по 0,5, 1,0 и 1,5 г/сут на 1, 2 и 3-й неделе соответственно, начиная с 4-й недели — по 2,0 г/сут на протяжении 24 мес); плацебо — первые 6 мес. Через 6 мес пациенты, успешно закончившие исследование, могли по желанию продолжить лечение до 12 или 24 мес. Пациенты из групп лечения лефлуномидом или сульфазалазином продолжали прием в тех же дозах, а больным из группы плацебо назначали сульфазалазин слепым методом в дозе 2,0 г/сут.

Первичным критерием эффективности терапии у пациентов, продолжавших лечение до 12 и 24 мес, являлся рентгенологический контроль кистей и стоп в переднезадней проекции. Рентгенографическое исследование проводили до начала лечения и на 6, 12-м и 24-м месяце. Рентгенограммы пациентов в когортах 0–6, 0–12, 0–24 мес оценивали по методу Ларсена для клинических исследований. После 24 мес лечения по методу Ларсена изучали следующие факторы: пол, возраст, продолжительность течения РА, наличие эрозий до начала лечения,

сопутствующий прием стероидных препаратов и количество неэффективных попыток применения МЗАРС.

Также изучали вторичные критерии эффективности, связанные с самочувствием пациента: показатели эффективности АКР, общую оценку состояния здоровья пациентом и врачом, оценку интенсивности боли, продолжительность утренней скованности, функциональное состояние суставов, СОЭ, уровни СРП и ревматоидный фактор (РФ).

Показатели у больных групп лечения (лефлуномид, сульфазалазин, плацебо и плацебо-сульфазалазин) в когортах 0–6, 0–12 и 0–24 мес сравнивали в конце каждого периода исследования.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст больных в трех группах колебался от 58 до 59 лет, средняя продолжительность болезни — 5–8 лет; у 38–46% пациентов продолжительность болезни составляла  $\leq 2$  лет. Большинство пациентов принадлежали ко II или III функциональному классу АКР, а 39–53% ранее не принимали МЗАРС. НПВП и кортикостероиды одинаково часто использовали обследуемые всех групп.

Из 230 пациентов, которые закончили 6-месячное исследование, 197 больных (80 принимали лефлуномид, 41 — плацебо и 76 — сульфазалазин) продолжили исследование до 12 мес; пациенты из группы плацебо были переведены на прием сульфазалазина. После окончания 12-месячного исследования пациентам было предложено продолжить двойное слепое исследование еще в течение 12 мес. Из 168 пациентов, которые закончили 12-месячное лечение, 146 больных (60 принимали лефлуномид, 26 — плацебо-сульфазалазин и 60 — сульфазалазин) продолжили исследование.

В когорте пациентов 0–12 мес при сравнении исходных и конечных показателей наблюдали незначительные изменения количества баллов по методу Ларсена (по 0,02 в каждой группе) при лечении лефлуномидом или сульфазалазином. Это свидетельствует о практическом отсутствии прогрессирования структурного повреждения суставов. Средние изменения количества баллов по методу Ларсена в когорте пациентов 0–24 мес свидетельствуют о более существенном улучшении состояния здоровья больных при лечении лефлуномидом, чем при приеме сульфазалазина ( $-0,07$  и  $-0,03$  соответственно).

Анализ популяции пациентов по протоколу (ППП), за исключением больных, которые его нарушили, также свидетельствовал о замедлении прогрессирования РА, что подтверждали результаты рентгенологических исследований. Общее количество баллов по методу Ларсена после лечения сульфазалазином как в группе

сульфазалазина, так и плацебо-сульфазалазина, увеличилось от исходного уровня  $1,27 \pm 0,52$  до  $1,31 \pm 0,46$  на 24-м месяце лечения. У пациентов, принимавших лефлуномид на протяжении того же 24-месячного периода, наблюдали уменьшение количества баллов от  $1,46 \pm 0,60$  до  $1,38 \pm 0,59$ . Уровень СРП в каждой когорте пациентов снизился практически до нормы. В когортах пациентов 0–24 мес, принимавших лефлуномид и сульфазалазин, приблизительно по 50% больных имели уровень  $\text{СРП} \leq 1$  мг/дл.

Изменения показателей степени эрозирования суставов кистей и стоп в группах лечения лефлуномидом и сульфазалазином были более значительны в когортах пациентов 0–24 мес, чем в когортах 0–6 и 0–12 мес. Степень изменения суставов стоп при 24-месячном лечении лефлуномидом была более выраженной, чем степень изменения в суставах кистей ( $-0,12$  и  $-0,06$  баллов соответственно). На 24-м месяце исследования у пациентов, принимавших лефлуномид, были менее выраженные изменения числа эрозированных суставов на кистях и стопах, чем у принимавших сульфазалазин.

Статус прогрессирования заболевания на основании количества баллов по методу Ларсена оценивали как ухудшение, без изменений или улучшения: среднее изменение от исходного уровня более 0 считали ухудшением; равное 0 — отсутствием изменений, менее 0 — улучшением статуса прогрессирования РА. В когорте пациентов 0–6 мес ухудшение статуса наблюдали значительно реже (29% леченных лефлуномидом, 21% — сульфазалазином), чем в группе плацебо (47%). Среди пациентов, принимавших лефлуномид, наблюдали ухудшение состояния у 34 и 39% в когортах 0–12 и 0–24 мес соответственно. Те же показатели для пациентов, принимавших сульфазалазин, составляли 33 и 37% в когортах 0–12 и 0–24 мес соответственно. На 12-м месяце лечения у более чем 59% пациентов, которые принимали лефлуномид и сульфазалазин, отмечали стабилизацию статуса (показатели без изменений). Более чем у 60% пациентов обеих групп лечения из когорты 0–24 мес, согласно рентгенологическим исследованиям, не наблюдали никаких признаков прогрессирования болезни на протяжении всего периода лечения.

Наблюдали снижение уровня СРП (51, 60 и 60%) при лечении лефлуномидом на 6, 12-м и 24-м месяце соответственно. При приеме сульфазалазина снижение уровня СРП составляло 32, 51 и 38% на 6, 12-м и 24-м месяце лечения соответственно. Прогрессирующее снижение СОЭ (13, 22 и 29%) и РФ (40, 45 и 52%) наблюдали на 6, 12-м и 24-м месяце лечения лефлуномидом. Снижение уровня СРП на 6-м месяце было более существенным, чем при приеме плацебо ( $-2,3$  и  $-0,2$  соответственно,  $p=0,0001$ ). У больных, применявших сульфазалазин, наблю-

дали большее снижение СОЭ, чем у принимавших лефлуномид: на 6-м месяце ( $-16,6$  и  $-7,4$  соответственно,  $p=0,009$ ) и 12-м месяце ( $-12,4$  и  $-20,5$  соответственно,  $p=0,002$ ). Однако на 24-м месяце доля пациентов, у которых наблюдали улучшение СОЭ, была сравнительно одинаковой в группах лефлуномида и сульфазалазина (29 и 31% соответственно). Уровень РФ при лечении сульфазалазином снижался на 6-м (42%), 12-м (35%) и 24-м (50%) месяцах исследования.

Прогрессирующее повышение эффективности лечения согласно критериям АКР в когорте 0–24 мес наблюдали в группах лефлуномида (77 и 82%) и сульфазалазина (73 и 60%) на 12-м и 24-м месяце соответственно. Эффективность лечения лефлуномидом была значительно выше, чем лечения сульфазалазином (82 и 60% соответственно,  $p=0,0085$ ) на 24-м месяце.

При продолжительном лечении лефлуномидом отмечено незначительное повышение сывороточного уровня печеночных ферментов, диарея, алопеция, тошнота. При лечении лефлуномидом и сульфазалазином не наблюдали клинически значимого различия между сывороточным уровнем печеночных ферментов. В первые 6 мес исследования отмечено 2 случая агранулоцитоза в группе лечения сульфазалазином; в группе лечения лефлуномидом таких побочных эффектов не наблюдали.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдали значительное замедление прогрессирования болезни при лечении лефлуномидом и сульфазалазином по сравнению с плацебо на 6-м месяце исследования. Результаты данного исследования, которое продолжалось 24 мес, свидетельствуют об отсутствии прогрессирования изменений суставов, подтвержденного результатами рентгенологических исследований. Установлено, что лефлуномид замедляет прогрессирование болезни, что подтверждают исследования по методу Ларсена в когортах пациентов 0–24 мес ( $-0,07$  балла — принимавших лефлуномид,  $-0,03$  балла — принимавших сульфазалазин). Число эрозированных суставов было значительно меньшим при лечении лефлуномидом по сравнению с плацебо на 6-м месяце исследования ( $p \leq 0,025$ ) и  $-0,92$  балла в когорте пациентов 0–24 мес, что указывает на улучшение статуса или прекращение прогрессирования болезни при лечении лефлуномидом.

Эрозивные изменения возникали раньше в суставах кистей, чем в суставах стоп. Изменения общего количества баллов по методу Ларсена и количества баллов функционального состояния кистей практически не отличались при лечении лефлуномидом и сульфазалазином. Изменения количества баллов функционального состояния стоп при 24-месячном применении лефлуномида были более значительными,

чем изменения количества баллов функционального состояния кистей ( $-0,12$  и  $-0,06$  соответственно).

Уровень СРП, вероятно, является наилучшим изолированным прогностическим показателем выраженных изменений суставов и более точным коррелирующим фактором, чем СОЭ или РФ. Из этого следует, что лечебные мероприятия, нормализующие/снижающие уровень СРП и СОЭ, вероятно, также замедляют прогрессирование болезни. Логично предположить, что необходимо снижать уровень СРП для приостановления прогрессирования РА. В данном исследовании уровень СРП в когортах пациентов 0–6 и 0–12 мес в группе лефлуномида снижался на 51 и 60%; в группе сульфазалазина — на 32 и 51% соответственно.

Другими прогностическими факторами прогрессирования деструкции суставов являются СОЭ и повышение уровня РФ (Larsen A. et al., 2001). После 24 мес лечения в группах лефлуномида и сульфазалазина титр ревматоидного фактора снизился на 52 и 50% соответственно. Снижение СОЭ в когортах пациентов 0–24 мес было менее значительным (29 и 31% соответственно).

Рентгенологический анализ в исследованиях РА свидетельствует о необходимости раннего начала лечения с использованием МЗАРС, которые замедляют прогрессирование структурных повреждений суставов. Результаты данного исследования свидетельствуют, что лефлуномид замедляет прогрессирование РА, что подтверждено анализом по методу Ларсена. Изменения фиксировали уже на 6-м месяце, замедление прогрессирования заболевания, подтвержденные результатами рентгенологических исследований, наблюдали после 2 лет лечения. На 24-м месяце лечения лефлуномидом наблюдали также улучшение функциональных показателей эрозированных суставов. Терапия лефлуномидом в дозе 20 мг/сут была безопасной, ее хорошо переносили пациенты. Никаких побочных эффектов не наблюдали.

### ЛЕФЛУНОМИД В СРАВНЕНИИ С МЕТОТРЕКСАТОМ

Рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование проводили в США и Канаде на протяжении 12 мес. Двойное слепое исследование начинали с приема лефлуномида в дозе по 100 мг в 1–3-и сутки, потом — по 20 мг/сут до конца исследования (до 12 мес) или метотрексата — в дозе по 7,5 мг в неделю на протяжении 1–6-й недели, затем с повышением дозы на 2,5 мг до максимальной — 15 мг в неделю на протяжении 9–52-й недели исследования. Все пациенты также принимали фолиевую кислоту по 1 мг 1–2 раза в сутки. Рентгенологическое исследование

кистей и стоп проводили до начала лечения и на 12-м месяце. Прогрессирование заболевания оценивали по результатам рентгенологического исследования по методу Шарпа (Prakash A., Jarvis B., 1999).

Выраженность эрозии суставных поверхностей и сужения суставной щели оценивали на основании рентгенологических снимков кистей и стоп. Выраженность эрозии суставных поверхностей оценивали по 5-балльной шкале для 17 суставов на каждой кисти. Выраженность сужения суставной щели оценивали по 4-балльной шкале для 16 суставов на каждой кисти. Общий балл составила сумма баллов, полученных в результате оценки выраженности эрозии суставных поверхностей и выраженности сужения суставной щели.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов — 53–59 лет. В группах активного лечения средняя продолжительность заболевания составляла 7–8 лет, а у 38–42% пациентов —  $\leq 2$  лет. Большинство пациентов принадлежали ко II или III функциональному классу по критериям АКР, 39–53% больных ранее не принимали базисные препараты. Удельный вес больных, принимавших ранее НПВП или кортикостероиды, а также доля РФ-положительных пациентов были одинаковыми в обеих группах. В 12-месячном исследовании рентгенологический контроль был осуществлен у 73% всех рандомизированных больных (131 пациент группы лефлуномида, 83 — плацебо, 138 — метотрексата).

По показателям рентгенологических исследований А. Larsen и соавторы (2001) выявили, что индекс эрозии суставных поверхностей значительно ниже в группе больных, получавших лечение лефлуномидом по сравнению с плацебо (оценивали степень изменения индекса в конце исследования по сравнению с начальным уровнем: 0,23 и 0,89 соответственно;  $p=0,0323$ ) (рисунок). Подобную тенденцию наблюдали в степени сужения суставной щели после 12 мес лечения (лефлуномид — 0,31; плацебо — 1,27;  $p=0,00002$ ) и в общих показателях прогрессирования (лефлуномид — 0,53; плацебо — 2,16;  $p=0,00007$ ).

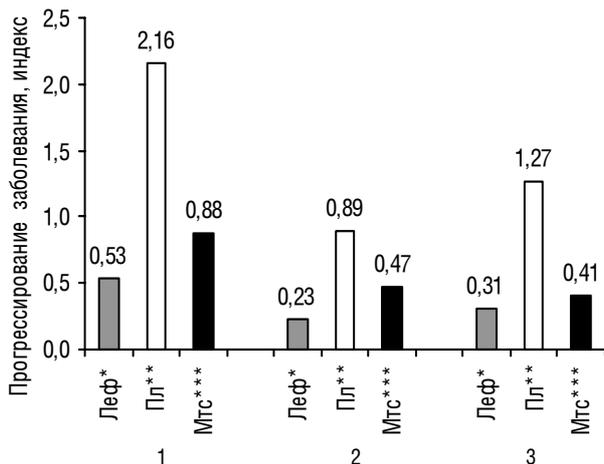
Динамика показателей эрозирования суставов была сравнимой для лефлуномида и метотрексата. Однако значение общего индекса Шарпа было значительно ниже у больных, принимавших лефлуномид, по сравнению с принимавшими метотрексат (0,5 и 0,9;  $p=0,049$ ).

При приеме лефлуномида отмечали более значительное снижение уровня СРП в сравнении с плацебо, как в европейском ( $-2,3$  мг/дл и  $-0,2$  мг/дл соответственно,  $p=0,0001$ ), так и в американском ( $-0,62$  мг/дл и  $0,47$  мг/дл соответственно,  $p=0,0001$ ) исследованиях. Снижение уровня СРП при приеме лефлуномида более чем в 2 раза превышало таковое при приеме суль-

фазалазина (-2,26 мг/дл и -1,09 мг/дл соответственно,  $p=0,0853$ ).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты исследования с участием 608 больных свидетельствуют, что лефлуномид замедляет прогрессирование РА так же эффективно, как и сульфазалазин (по результатам сравнительного исследования в течение 6 мес) и более эффективен, чем метотрексат (по результатам исследования в течение 12 мес ( $p<0,049$ )).



\* Больные, принимавшие лефлуномид.  
 \*\* Больные, принимавшие плацебо.  
 \*\*\* Больные, принимавшие метотрексат.

**Рисунок.** Анализ прогрессирования заболевания по методу Шарпа  
 График 1 — общий индекс.  
 График 2 — эрозивное повреждение суставов.  
 График 3 — сужение суставной щели.  
 Исходный индекс: Лэф=23, Пл=25, Мтс=23.

В настоящее время существуют современные методы диагностики для оценки прогрессирования заболевания, такие, как ультразвуковое исследование с высокой разрешающей способностью, артроскопию и ядерно-магнитно-резонансную томографию (ЯМРТ). Результаты исследований свидетельствуют, что ЯМРТ — более точный метод по сравнению с рентгенологическим исследованием для выявления эрозирования и воспалительных изменений в суставах при ранних стадиях РА. Предварительные результаты исследований, проведенных с использованием ЯМРТ с усилением гадолинием, свидетельствуют, что лефлуномид также способствует быстрой регрессии синовита. С учетом доказательств замедления прогрессирования заболевания в результате применения группы базисных препаратов последнего поколения можно рекомендовать их для комплексной терапии при лечении РА.

**ЛИТЕРАТУРА**

Cohen S., Cannon G.W., Schiff M., Weaver A., Fox R., Olsen N., Furst D., Sharp J., Moreland L., Caldwell J., Kaine J., Strand V. (2001) Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of

Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. Arthritis Rheumatol., 44(9): 1984–1992.

Emery P., Breedveld F.C., Lemmel E.M., Kaltwasser J.P., Dawes P.T., Gomor B., Van Den Bosch F., Nordstrom D., Bjorneboe O., Dahl R., Horslev-Petersen K., Rodriguez De La Serna A., Molloy M., Tikly M., Oed C., Rosenberg R., Loew-Friedrich I. (2000) A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatol. (Oxford), 39(6): 655–665.

Larsen A., Kvien T.K., Schattenkirchner M., Rau R., Scott D.L., Smolen J.S., Rozman B., Westhovens R., Tikly M., Oed C., Rosenberg R. for European Leflunomide Study Group (2001) Slowing of disease progression in rheumatoid arthritis patients during long-term treatment with leflunomide or sulfasalazine. Scand. J. Rheumatol., 30(3): 135–142.

Strand V., Cohen S., Schiff M., Weaver A., Fleischmann R., Cannon G., Fox R., Moreland L., Olsen N., Furst D., Caldwell J., Kaine J., Sharp J., Hurley F., Loew-Friedrich I. (1999) Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arch. Intern. Med., 159(21): 2542–2550.

Sharp J.T., Strand V., Leung H., Hurley F., Loew-Friedrich I. (2000) Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheumatol., 43(3): 495–505.

Prakash A., Jarvis B. (1999) Leflunomide: a review of its use in active rheumatoid arthritis. Drugs, 58(6): 1137–1164.

Reece R.J., Kraan M.C., Radjenovic A., Farnell J., O'Connor P.J., Gibbon W.W. (1999a) An explorative study of the change in dynamic MRI-assessed synovial characteristics in patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide or methotrexate. Presented at the XIV EULAR Congress 1999, Abstract no. 110.

Reece R.J., Kraan M.C., Radjenovic A., Farnell J., O'Connor P.J., Gibbon W.W. (1999b) Dynamic gadolinium-enhanced MRI monitoring of inflammatory changes in RA with the new DMARD, leflunomide versus methotrexate. Arthritis Rheumatol., 42(Suppl. 9): S131.

**НОВІ МОЖЛИВОСТІ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ НА ОСНОВІ ЛЕФЛУНОМІДУ (АРАВА)**

*В.М. Коваленко, Г.О. Проценко*

**Резюме.** Висвітлено результати порівняльного дослідження ефективності та безпеки застосування нового препарату (лефлуноміду) для базисної терапії ревматоїдного артриту та інших базисних препаратів (метотрексату, сульфазалазину).

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, базисна терапія, лефлуномід.

**NEW POSSIBILITIES OF BASIC TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS BY USING OF LEFLUNOMIDE (ARAVA)**

*V.N. Kovalenko, G.A. Protsenko*

**Summary.** The review is devoted to efficacy and safety of leflunomide — new medication for basic treatment of rheumatoid arthritis as compared with other basic medications (methotrexate, sulfasalazine).

**Key words:** rheumatoid arthritis, basic treatment, leflunomide.

**Адрес для переписки:**

Коваленко Владимир Николаевич  
 03151, Киев, ул. Народного ополчения, 5  
 Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско  
 АМН Украины