

REVMATOID ARTRITNI DAVOLASHDA LEFLUNOMIDNING SAMARADORLIGI

Xolmirzayev B.T.

Samarqand davlat tibbiyot universiteti

Annotatsiya

Kasallik yuqori darajadagi, ya'ni 70% nogironlikka olib keladi, bu juda erta yuzaga keladi. Kasallikning asosiy o'lim sabablari infeksiyon asoratlar va buyrak yetishmovchiligidir. RAda bazis dori-darmon terapiyasini erta tayinlash samaradorligi kasallik remissiyasi rivojlanishining yuqori chastotasi bilan tasdiqlanadi. Ushbu ma'lumotlarga asoslanib, hozirgi vaqtda RA tashxisi qo'yilgandan so'ng darhol erta va faol dori-darmonlar bilan davolash strategiyasi qabul qilingan. Bu "Maqsadga erishguncha davolash" (Treat to Target (T2T)) tamoyilidir. T2T strategiyasining asosiy tamoyillari quyidagilardan iborat: RAni davolash bemor va shifokor-revmatologning birgalikdagi qarori asosida amalga oshirilishi kerak; davolashning asosiy maqsadi hayot sifatini yaxshilashga qaratilgan; bunga kasallik belgilarini nazorat qilish, bo'g'imlar destruksiyasi va funksiyasining buzilishini oldini olish, bemorning ijtimoiy imkoniyatlarini saqlab qolish orqali erishiladi; bu maqsadga erishishning eng muhim yo'li yallig'lanishni bostirishdir; kasallikning standartlashtirilgan faollik ko'rsatkichlari yordamida davolash samaradorligini muntazam ravishda baholash va tegishli terapiyani tanlash RA terapiyasining samaradorligini oshirishga yordam beradi. Maqolada revmatoid artritni davolashda leflunomidning samaradorligi haqidagi so'nggi ma'lumotlar monoterapiya shaklida ham, boshqa sintetik yallig'lanishga qarshi asosiy dorilar va gen-injeneriya biologik preparatlari bilan birgalikda qo'llanilishi ham muhokama qilinadi. Shuningdek, leflunomidning xavfsizligi va uning revmatoid artritda komorbidlikka ta'siri masalalari ko'rib chiqilgan.

Kalit so'zlar: leflunomid, revmatoid artrit.

EFFECTIVENESS OF LEFLUNOMIDE IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Kholmirzaev B.T.

Samarkand State Medical University

Abstract

The disease leads to a high degree of disability, specifically 70%, which occurs very early. The main causes of death are infectious complications and kidney failure. The effectiveness of early prescription of basic drug therapy in RA is confirmed by a high frequency of disease remission. Based on these data, a strategy for early and active drug treatment has been adopted to be implemented immediately after the diagnosis of RA. This is the "Treat to Target" (T2T) principle. The main principles of the T2T strategy are as follows: treatment of RA should be carried out based on a joint decision between the patient and the rheumatologist; the primary goal of treatment is to improve quality of life; this is achieved by controlling disease symptoms, preventing joint destruction and dysfunction, and preserving the patient's social capabilities; the most important way to achieve this goal is to suppress inflammation; regular assessment of treatment effectiveness using standardized indicators of disease activity and the selection of appropriate therapy contributes to increasing the effectiveness of RA treatment. The article discusses the latest data on the effectiveness of leflunomide in treating rheumatoid arthritis, both as monotherapy and in combination with other synthetic basic anti-inflammatory drugs and genetically engineered biological preparations. Issues regarding the safety of leflunomide and its impact on comorbidities in rheumatoid arthritis are also considered.

Keywords: leflunomide, rheumatoid arthritis.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕФЛУНОМИДА В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Холмирзаев Б.Т.

Самаркандский государственный медицинский университет

Аннотация

Заболевание приводит к высокой степени инвалидности, а именно к 70%, которая возникает очень рано. Основными причинами смерти являются инфекционные осложнения и почечная недостаточность. Эффективность раннего назначения базисной медикаментозной терапии при РА подтверждается высокой частотой развития ремиссии заболевания. На основании этих данных в настоящее время принята стратегия раннего и активного медикаментозного лечения сразу после постановки диагноза РА. Это принцип "Лечение до достижения цели" (Treat to Target (T2T)). Основные принципы стратегии T2T заключаются в следующем: лечение РА должно осуществляться на основе совместного решения пациента и врача-ревматолога; основная цель лечения направлена на улучшение качества жизни; это достигается путем контроля симптомов заболевания, предотвращения деструкции суставов и нарушения их функции, сохранения социальных возможностей пациента; важнейшим способом достижения этой цели является подавление воспаления; регулярная оценка эффективности лечения с помощью стандартизированных показателей активности заболевания и выбор соответствующей терапии способствуют повышению эффективности терапии РА. В статье обсуждаются последние данные об эффективности лефлуномида в лечении ревматоидного артрита как в форме монотерапии, так и в сочетании с другими основными синтетическими противовоспалительными препаратами и генно-инженерными биологическими препаратами. Также рассмотрены вопросы безопасности лефлуномида и его влияние на коморбидность при ревматоидном артрите.

Ключевые слова: лефлуномид, ревматоидный артрит.

Revmatoid artrit (RA) - bu asosan mayda bo'g'imlarni eroziv-destruktiv poliartrit tipida zararlaydigan, biriktiruvchi to'qimaning tizimli kasalligi bo'lib, noma'lum etiologiya va murakkab autoimmun patogenezga ega. Revmatoid artrit insonning eng keng tarqalgan autoimmun kasalligi bo'lib, uning uchrash darajasi katta yoshdagi aholi orasida 0,5-2% ni tashkil etadi (65 yoshli ayollarda - taxminan 5%) [1, 2]. Kasallik yuqori darajadagi nogironlikka (70%) olib keladi, bu juda erta yuzaga keladi. Kasallikning asosiy o'lim sabablari infeksiya asoratlari va buyrak yetishmovchiligidir. RA da bazis dori-darmon terapiyasini erta tayinlash samaradorligi kasallik remissiyasi rivojlanishining yuqori chastotasi bilan tasdiqlanadi [3-7]. Ushbu ma'lumotlarga asoslanib, hozirgi vaqtda RA tashxisi qo'yilgandan so'ng darhol erta va faol dori-darmonlar bilan davolash strategiyasi qabul qilingan [6-15].

So'nggi yillarda revmatologiyaning asosiy yutuqlaridan biri RAni davolashning aniq strategiyasini shakllantirishdir. Ushbu strategiya Yevropa revmatizmga qarshi ligasi (European League Against Rheumatism (EULAR)) tomonidan RAni samarali nazorat qilish va kasallikning remissiyasi yoki past faolligiga imkon qadar tez erishish uchun "Maqsadga erishguncha davolash" (Treat to Target (T2T)) tamoyillari va tavsiyalarini ishlab chiqishga asoslangan [16-20]. T2T strategiyasining asosiy tamoyillari quyidagilardan iborat: RAni davolash bemor va shifokor-revmatologning birgalikdagi qarori asosida amalga oshirilishi kerak; davolashning asosiy maqsadi hayot sifatini yaxshilashga qaratilgan; bunga kasallik belgilarini nazorat qilish, bo'g'imlar destruksiyasi va funksiyasining buzilishini oldini olish, bemorning ijtimoiy imkoniyatlarini saqlab qolish orqali erishiladi; bu maqsadga erishishning eng muhim yo'li yallig'lanishni bostirishdir; kasallikning standartlashtirilgan faollik ko'rsatkichlari yordamida davolash samaradorligini muntazam ravishda baholash va tegishli terapiyani tanlash RA terapiyasining samaradorligini oshirishga yordam beradi [12-16, 21]. Yana bir muhim yutuq kasallikni erta tashxislashga qaratilgan EULAR/Amerika revmatologlar kollegiyasining (American College of Rheumatology (ACR)) 2010-yildagi yangi tasniflash mezonlarining yaratilishidir [22, 23].

EULAR 2013 tavsiyalariga ko'ra, sintetik bazis yallig'lanishga qarshi dorilar (BYAQD) va injeneriyasi biologik preparatlari (GIBP) qo'llanilganda RAni davolash BYAQDdan foydalangan holda imkon qadar erta, tashxis qo'yilgan paytdan boshlanishi kerak, bunda davolashning "birinchi qatordagi" strategiyasining asosiy tarkibiy qismi metotreksat hisoblanadi. Metotreksat qo'llash uchun qarshi ko'rsatmalar mavjud bo'lganda yoki uni erta ko'tara olmaslik hollarida, RAni davolashning "birinchi qator" strategiyasi leflunomid yoki sulfasalazin buyurishni nazarda tutadi [24-26]. Randomizatsiyalangan nazoratli tadqiqotlar (RNT) ma'lumotlariga ko'ra, leflunomid va sulfasalazin samaradorligi va chidamliligi bo'yicha metotreksatdan farq qilmaydi, gidroksiloxin esa samaradorligi bo'yicha boshqa BYAQDdan pastroq bo'lib, bo'g'imlar destruksiyasining rivojlanishini to'xtatmaydi [11-18, 21].

Leflunomid (Arava preparati)ning ta'sir mexanizmi juda xilma-xildir. Leflunomid tezda faol metabolit - A771726 ga aylanadigan dori vositasidir. Leflunomid asosan T-hujayralarga - makrofaglarga signal uzatuvchi asosiy hujayralarga ta'sir ko'rsatadi, bu yallig'lanishga sabab bo'luvchi sitokinning ajralishi bilan kechadi va xondrotsitlar faoliyati mediatorlarini ishlab chiqaruvchi fibroblastlarga ta'sir qiladi [26, 34-36]. Preparat antigen taqdim etuvchi hujayralar va T-limfotsitlar o'rtasidagi o'zaro ta'sirni buzadi, T-limfotsitlar ko'payishini sekinlashtiradi. Sinovial makrofag hujayralari kulturasiga faol metabolit leflunomid A77176 qo'shilishi o'sma nekrozi omili- α (O'NO- α), interleykin (IL)-1 β va IL-6 ekspresiyasining pasayishiga olib keladi [22, 24]. Preparat metalloproteinazlar 3, 9 miqdorini kamaytiradi.

Leflunomid bilan monoterapiya samaradorligi. 6 ta RNT ni o'z ichiga olgan Cochrane sharhi RA bilan og'rikan bemorlarda ACR20 mezonlari bo'yicha leflunomid bilan davolashning sezilarli ta'sirini ko'rsatdi [18, 19]. Bunda 6 va 12 oydan keyin ACR20 mezonlari va boshqa klinik natijalar, shu jumladan rentgenologik rivojlanish bo'yicha leflunomid va metotreksatning samaradorligi o'rtasida farq yo'q edi. Davolashning jiddiy nojo'ya ta'sirlari, shu jumladan oshqozon-ichak asoratlari, jigar fermentlari va infeksiyalarning ko'payishi 2 yillik kuzatuvda leflunomid va metotreksat guruhlarida sezilarli darajada farq qilmadi. Shunday qilib, leflunomid 6 va 12 oydan keyin RAning barcha klinik natijalarini yaxshiladi, shu jumladan bo'g'imlar destruksiyasining rentgenologik rivojlanish tezligini kamaytirdi. Preparatlarning hayot sifatiga ta'siri The Short Form-36 (SF-36) so'rovnomasi bo'yicha tahlil qilinganda, leflunomidning samaradorligi metotreksatga nisbatan biroz yuqori bo'ldi.

Bir qator RNTda leflunomidning RA kechishi va prognoziga ta'siri metotreksat va placebo bilan solishtirilgan [3, 10-14]. Leflunomidning uzoq muddatli samaradorligi ACR mezonlari va umumiy yallig'lanish faolligi, funksional holat, hayot sifati va rentgenologik rivojlanish ko'rsatkichlari bo'yicha placebo bilan sezilarli darajada yuqori bo'lib, metotreksatga teng edi [30,11-14]. J.Smolen, J.Kalden, D.Scott tomonidan RA bilan og'rikan 358 bemorda leflunomidning 2 yillik samaradorligi va chidamliligini (100 mg/kun 3 kun, keyinchalik 20 mg/kun) sulfasalazin bilan solishtirganda baholash bo'yicha olib borilgan tadqiqotlar shifokor va bemorning fikriga ko'ra, leflunomidning sog'liqni umumiy baholashga ta'siri, HAQ indeksi bo'yicha funksional imkoniyatlari va ACR20 mezonlari bo'yicha terapiyaga javobi bo'yicha sezilarli afzalliklarni ko'rsatdi [15-17]. Kasallikning rentgenologik rivojlanishining sekinlashishi ikkala preparatni qo'llash bilan taqqoslanarli edi. Leflunomidning uzoq muddatli chidamliligi yaxshiroq edi.

N.V.Chichasova va hammualliflarning mahalliy tadqiqotlari revmatoid artrit bilan og'rikan 50 nafar bemorda leflunomidning yuqori klinik samaradorligini ko'rsatdi (100 mg/kun 3 kun, keyinchalik 20 mg/kun) [48-52]. Bemorlarning 94% da terapiyaga javob olindi. Davolash samarasi 1 oydan keyin bemorlarning 1/3 qismida, 4 oydan keyin bemorlarning 2/3 qismida kuzatildi. Og'riqli

va shishgan bo'g'imlar soni, C-reaktiv oqsil (CRO) darajasi leflunomid bilan 6 oylik terapiyadan so'ng sezilarli darajada kamaydi, 12 oydan keyin terapiya ta'siri yanada yaqqolroq bo'ldi. Bo'g'imdan tashqari belgilarning to'liq yo'qolishi bemorlarning 1/4 qismida 2 oydan 10 oygacha bo'lgan muddatda kuzatildi. Leflunomid nafaqat kasallikning umumiy yallig'lanish faolligi ko'rsatkichlariga ta'siri bo'yicha, balki destruksiya rivojlanishini to'xtatish darajasi bo'yicha ham metotreksat bilan taqqoslanarli edi. Terapiya HAQ indeksi bo'yicha funksional holatni va SF-36 shkalasi bo'yicha hayot sifatini sezilarli darajada yaxshilashga yordam berdi. Qo'l va oyoq bo'g'imlarida yangi eroziyalar hosil bo'lishining kamayishi mualliflar tomonidan leflunomid bilan 6 oylik davolanishdan so'ng qayd etilgan. Bu leflunomidni uzoq muddat (2 yildan ortiq) qabul qilish fonida modifikatsiyalangan Sharp indeksi bo'yicha baholangan eroziya tezligining sezilarli darajada pasayishini ko'rsatgan xorijiy mualliflarning ma'lumotlariga mos keladi [14] va 1 yil davomida qo'l va oyoq bo'g'imlari destruksiyasining rentgenologik rivojlanishini kamaytirish bo'yicha leflunomidning metotreksat bilan taqqoslanadigan ta'sirini ko'rsatadi [24].

Shunday qilib, yirik tizimli sharhlar, meta-tahlillar, RNT va ochiq nazoratli tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, leflunomidning klinik samaradorligi va preparatning rentgenologik destruksiyaga ta'siri metotreksat bilan taqqoslanadi va sulfasalazin ta'siridan esa yuqori hisoblanadi.

Leflunomid va boshqa BYAQD bilan kombinatsiyalangan terapiya

RA da leflunomid va boshqa sintetik BYAQD bilan kombinatsiyalangan terapiyani o'tkazish imkoniyati dolzarb masala hisoblanadi. Sxemalardan biri leflunomidni metotreksat bilan qo'llashdir. Leflunomid va metotreksat kombinatsiyasining metotreksat bilan monoterapiyaga nisbatan yaqqolroq ta'siri haqida ishonchli ma'lumotlar olingan [26, 14-16].

Leflunomid va metotreksat kombinatsiyasi GIBPning cheklangan mavjudligi sharoitida ayniqsa dolzarbdur. JAR da o'tkazilgan tadqiqotda monoterapiya va boshqa sintetik BYAQD kombinatsiyalariga refraktor bo'lgan, GIBP yetishmasligi sharoitida 194 RA bemorda leflunomid va metotreksat kombinatsiyasining samaradorligi baholangan [17]. Bemorlarning aksariyatini kasallik davomiyligi o'rtacha 9,4 yil bo'lgan, 7 yil davomida BYAQD qabul qilgan afrikalik ayollar tashkil etgan. Leflunomid qo'shilishidan oldin metotreksatning o'rtacha dozasi haftasiga 21,7 mg ni tashkil etgan, bemorlarning 87,6 foizi kichik dozalarda peroral glyukokortikoidlar qabul qilgan. EULAR mezonlari bo'yicha yaxshi yoki qoniqarli javobga bemorlarning 44 foizida 4 oydan keyin va 42 foizida 12 oydan keyin erishilgan. 12 oydan keyin remissiya yoki kasallikning past faolligi prediktorlari DAS28-3 ning boshlang'ich qiymati 5,5 dan past bo'lgan. Shunday qilib, leflunomid va metotreksat kombinatsiyasi GIBPning yetishmasligi sharoitida, ayniqsa leflunomid qo'shilganda kasallikning o'rtacha faolligida samarali va iqtisodiy jihatdan maqsadga muvofiqdir. Kombinatsiyaning asosiy asoratlari infeksiyalar va gipertoniya bo'lgan.

Leflunomid va GIBP bilan kombinatsiyalangan terapiya

Ochiq ko'p markazli retrospektiv tadqiqotda ilgari metotreksat yoki sulfasalazinga javob bermagan RA bilan og'rikan 102 bemorda o'rtacha 6,5 oy davomida leflunomid va infliksimab kombinatsiyasining samaradorligi va xavfsizligi to'g'risida ma'lumotlar to'plangan, bu monoterapiyadan foydalanganga qaraganda og'riqli va shishgan bo'g'imlar sonining, CRO darajasining sezilarli darajada pasayishini ko'rsatgan [19]. Kombinatsiyalangan terapiya guruhidagi noxush hodisalar har bir preparatni alohida qo'llashdagi nojo'ya ta'sirlar xavfiga mos kelgan.

Boshqa retrospektiv tadqiqotlarda ham leflunomid va infliksimab kombinatsiyasi monoterapiyaga qaraganda samaraliroq bo'lgan [20, 21]. Ko'pgina sinovlarda GIBP ilgari buyurilgan leflunomid terapiyasiga qo'shilgan. Ushbu kombinatsiya leflunomid bilan monoterapiya samarasiz bo'lganda va kasallikning tez rivojlanish xavfi yuqori bo'lgan bemorlarda qo'llanilgan. Ochiq nazo-

rat ostida o'tkazilgan tadqiqotda RA bilan og'rikan 72 nafar bemorda leflunomid va infliksimab bilan 30 haftalik terapiyadan so'ng ACR20/50 mezonlari bo'yicha davolanishga javob ko'rsatilgan [12]. Boshqa bir tajribada ushbu kombinatsiyani 32 hafta davomida 20 nafar RA bemorda qo'llash DAS28 indeksi bo'yicha kasallik faolligini pasaytirgan va ACR70 mezonlari bo'yicha davolanishga javobni ta'minlagan [13]. Kuzatuv tadqiqoti shuni ko'rsatganki, infliksimabni leflunomid bilan davolashni boshlash bilan bir vaqtda yoki undan keyin buyurish RA bilan og'rikan bemorlarda yetarlicha xavfsiz va samarali hisoblanadi [14].

RA da leflunomid va adalimumab kombinatsiyasining samaradorligi va xavfsizligi bir nechta tadqiqotlarda baholangan. 24 haftalik STAR (Revmatoid artridda adalimumabning xavfsizlik sinovlari) ikki tomonlama ko'r platsebo-nazoratli tadqiqotida adalimumabning turli xil BYAQD, shu jumladan leflunomid bilan kombinatsiyasining samaradorligi baholandi. BYAQDga adalimumab qo'shilishi ACR20/50/70 mezonlari bo'yicha davolanishga javobda platsebodan sezilarli darajada ustun edi [17]. Boshqa bir tadqiqotda leflunomid va adalimumab kombinatsiyasi ACR mezonlari bo'yicha davolanishga javobda metotreksat va adalimumab kombinatsiyasidan qolishmadi [16].

Shveysariya registrlaridan birining ma'lumotlari (1148 RA bilan og'rikan bemorlar) bo'g'imlar destruksiyasining rivojlanishi, funksional yetishmovchilik va kasallik faolligi bo'yicha uchta davolash sxemasi o'rtasida farqlarni aniqlamadi: FNO-a ingibitori + metotreksat, FNO-a ingibitori + leflunomid, FNO-a ingibitori + boshqa BYAQD [17]. Nojo'ya ta'sirlar chastotasida ham sezilarli farqlar kuzatilmadi. Shunday qilib, leflunomidning FNO-a ingibitorlari bilan kombinatsiyasi FNO-a ingibitorlarining metotreksat bilan kombinatsiyasiga samarali va xavfsiz muqobil bo'ldi.

Boshqa bir tadqiqotda RA faolligi yuqori bo'lgan va 3 oy davomida metotreksat yoki leflunomid bilan monoterapiya samarasiz bo'lgan 120 nafar bemorga FNO-a ingibitori (etanersept, infliksimab yoki adalimumab) qo'llanilgan [18]. 24 haftadan so'ng DAS28 indeksi va ACR20/50/70 mezonlari bo'yicha davolanishga javobda guruhlar o'rtasida sezilarli farqlar yo'q edi. Leflunomidning FNO-a ingibitori bilan kombinatsiyasi ham metotreksatning FNO-a ingibitori bilan kombinatsiyasi kabi yuqori samarali bo'ldi, bunda guruhlarda jiddiy noxush hodisalar chastotasi bir xil bo'ldi va davolashni to'xtatishni talab qilmaydigan noxush reaksiyalar chastotasi leflunomid qabul qilgan bemorlarda pastroq edi.

RABBIT nemis registri ma'lumotlariga ko'ra, 394 nafar bemor FNO-a ingibitorining (infliksimab, adalimumab yoki etanersept) leflunomid bilan, 1405 nafar bemor esa metotreksat bilan kombinatsiyasini qabul qilgan [79]. EULAR mezonlari bo'yicha davolanishga javob FNO-a ingibitorining metotreksat bilan kombinatsiyasi uchun 74-81% ni va FNO-a ingibitorining leflunomid bilan kombinatsiyasi uchun 72-81% ni tashkil etdi.

Rituksimab qabul qiluvchi bemorlarning Rossiya registri (ARBITER, ARBITR) ma'lumotlariga ko'ra, RA yuqori faolligi bo'lgan 805 bemordan 44 nafari (o'rtacha DAS28 indeksi 6,2 ball) rituksimabni leflunomid bilan birgalikda qabul qilgan [12, 13]. DAS28 indeksining klinik jihatdan sezilarli pasayishi (1,6 ballga) 8 haftadan keyin qayd etildi va 24 haftadan keyin DAS28 indeksi 3,8 ballni tashkil etdi. Rituksimabni metotreksat yoki leflunomid bilan birgalikda qabul qilgan bemorlar guruhlarini taqqoslaganda, RAning past faolligi mos ravishda 10,8 va 18,2% bemorlarda, remissiyaning rivojlanishi - mos ravishda 11,7 va 13,6% bemorlarda qayd etilgan. Noxush reaksiyalar ikkala guruhda ham bir xil chastotada rivojlandi (mos ravishda 25,7 va 21,7% bemorlar).

CERERA Yevropa registri ma'lumotlariga ko'ra, 10 ta milliy registrni birlashtirgan holda, RA bilan og'rikan 197 nafar bemor rituksimab va leflunomid kombinatsiyasini, 1205 nafar bemor rituksimab va metotreksat kombinatsiyasini, 505 nafar bemor esa rituksimab monoterapiyasini qabul qilgan [14, 15]. 6 oydan so'ng EULAR mezonlariga ko'ra, rituksimab va leflunomid kombinatsiyasi

(29,1%) qo'llanilganda, rituksimab va metotreksat kombinatsiyasi (21,1%) hamda rituksimab monoterapiyasiga (19,3%) nisbatan sezilarli ko'proq bemorlar davolanishga yaxshi javob berdi. Xuddi shunday natija 12 oydan keyin ham kuzatildi (mos ravishda 42,5%, 17,4% va 24% bemor). Nojo'ya ta'sirlar rituksimab va leflunomid kombinatsiyasini qo'llagan bemorlarning 10,6% ida, rituksimab va metotreksat kombinatsiyasini qo'llaganlarda 13,3% ida, rituksimab monoterapiyasini qo'llaganlarda esa 13,7% ida qayd etildi. Demak, rituksimab va leflunomid kombinatsiyasi samaradorligi va chidamliligi jihatidan rituksimab va metotreksat kombinatsiyasiga tenglasha oladi.

TOWARD (Tocilizumab in Combination With Traditional DMARD Therapy) tadqiqotida faol RA bilan og'riqan bemorlarda tosilizumab va leflunomid kombinatsiyasining samaradorligi baholandi [26]. 242 nafar bemor metotreksat va platsebo, 476 nafari metotreksat va tosilizumab, 50 nafari leflunomid va platsebo, 78 nafari esa leflunomid va tosilizumab qabul qildi. 24 haftadan so'ng ACR20 mezonlari bo'yicha tosilizumab bilan YAQNDV olgan guruhlarda terapiyaga javob platseboga nisbatan (mos ravishda 61% va 25% bemor) sezilarli darajada yaxshiroq bo'ldi. ACR20 mezonlari bo'yicha terapiyaga javob tosilizumabni metotreksat yoki leflunomid bilan kombinatsiyada olgan guruhlarda bir-biriga yaqin (mos ravishda 59% va 65,4% bemor) edi. Tosilizumabning turli YAQNDV bilan kombinatsiyalangan terapiyasini ko'tara olish darajasi ham deyarli bir xil bo'ldi.

So'nggi bir qator sharhlarda leflunomidning RA terapiyasidagi zamonaviy o'rni muhokama qilinmoqda [26, 18-20]. Ularda leflunomid RAni davolash uchun yaxshi ko'tariladigan va samaradorligi isbotlangan BYAQD ekanligi ta'kidlanmoqda. N.V. Chichasova va hamkasblarining keng qamrovli sharhlari natijalariga ko'ra, leflunomid va GIBP (infliksimabdan tashqari O'NO-a ingibitorlari) bilan kombinatsiyalangan terapiya juda samarali, yaxshi qabul qilinadi va RA bilan og'riqan bemorlarga metotreksat qo'llash imkoni bo'lmaganda, BYAQD monoterapiyasiga javob bermaganda yoki suyak destruksiyasi tez rivojlanganda tavsiya etilishi mumkin. Bunda kombinatsiyalangan terapiya sinchkovlik bilan kuzatishni talab qiladi, chunki nojo'ya ta'sirlar chastotasi oshishi mumkin [18].

Leflunomidning xavfsizligi. Muhim masala preparatning xavfsizligini baholashdir. RNTlarning keng qamrovli tizimli tahlili va meta-analizida leflunomid qabul qilayotgan RA bemorlarda o'pka asoratlari xavfi baholangan [13]. 50 dan kam ishtirokchi yoki 12 haftadan qisqa davom etgan tadqiqotlar hisobga olinmagan. Umumiy respirator nojo'ya ta'sirlar, infeksiyon va noinfeksiyon respirator noxush hodisalar, o'pkaning interstitsial kasalligi va o'pka asoratlaridan o'lim xavfi baholangan. 8 ta RNT (4 ta platsebo-nazoratli) kiritish mezonlariga javob bergan. 4779 nafar bemorda 707 ta noxush respirator hodisa qayd etilgan.

6 ta pnevmonit va 4 ta o'pka bilan bog'liq o'lim holati qayd etilgan, barchasida leflunomid qabul qilmagan guruhlarda. Preparat qabul qilish umumiy noxush respirator hodisalar yoki nafas yo'llari infeksiyalari xavfining oshishi bilan bog'liq bo'lmagan. Bundan tashqari, preparat noinfeksiyon respirator noxush hodisalar xavfini kamaytirgan. Leflunomid bilan davolash fonida o'pka asoratlari xavfining oshishi aniqlanmagan. Leflunomidning xavfsizligini baholashga bag'ishlangan yana bir keng qamrovli sharhda, klinik sinovlar, ma'lumotlar bazalari va registrlar ma'lumotlaridan foydalanib, preparatning yaxshi qabul qilinishi ko'rsatilgan [14].

Shunday qilib, metotreksat sintetik BYAQD larning "birinchi qator" preparati bo'lishiga va hozirda GIBPlarning keng tanlovi mavjudligiga qaramay, leflunomid RAni davolash uchun samarali va xavfsiz preparat bo'lib qolmoqda. Leflunomid monoterapiya shaklida, shuningdek boshqa BYAQD va zamonaviy GIBPlar bilan birgalikda qo'llanilishi mumkin. U bemorlarning aksariyatida RA faolligini yetarlicha tez pasaytiradi, bo'g'imlar destruksiyasining rentgenologik rivojlanishini

sekinlashtiradi hamda bemorlarning funksional holati va hayot sifatini yaxshilaydi.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Fayzrakhmanova, G. M., Akhtyamov, I. F., Chikaev, V. F., Fasakhov, R. R., & Slastnikova, E. S. (2015). POSTOPERATIVE REHABILITATION OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (literature review). Bulletin of Contemporary Clinical Medicine, 8 (Supplement 1), 153-159. (Russ)
2. Shynykulova, Zh. A. (2013). Rheumatoid arthritis. Bulletin of the Kazakh National Medical University, (3-2), 62-64. (Russ)
3. SHYNYKULOVA, J., & ARTHRITIS, R. Rheumatoid arthritis is a systemic disease of connective tissue with predominantly small joint involvement in the form of erosive-destructive polyarthritis of unknown etiology with complex autoimmune pathogenesis. The disease is characterized by high disability (70%), which occurs quite early. The main causes of death from the disease are infectious complications and renal failure. Keywords: rheumatoid arthritis, rheumatism, osteoarthritis, systemic connective tissue diseases. (Russ)
4. Babayeva, A. R., Kalinina, E. V., & Karateev, D. E. (2016). Tophacitinib in the baseline therapy of rheumatoid arthritis: personal clinical experience. Medical Council, (8), 92-98. (Russ)
5. Chichasova, N. V. (2019). Tofacithinib: effectiveness and safety during long-term use. Medical Council, (1), 64-71. (Russ)
6. Khudoykulova, F. V. (2024). The importance of diet therapy and physical activity in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Science and Education, 5(9), 54-63. (Uzb)
7. Khudoykulova, F. V., & Kalonov, S. S. (2024). Assessment of bile acid circulation in the liver and intestines in non-alcoholic fatty liver disease. Science and Education, 5(3), 125-133. (Uzb)
8. Matmurodov R., Egamova M. Evaluation of clinical aspects of rehabilitation of children with cerebral palsy //Journal of the Neurological Sciences. – 2023. – T. 455.
9. Tursunovna E. M. et al. EFFECTIVENESS OF PARENTAL PARTICIPATION IN THE REHABILITATION OF PATIENTS WITH CEREBRAL PALSY //O'ZBEKISTONDA FANLARARO INNOVATSIYALAR VA ILMIIY TADQIQOTLAR JURNALI. – 2024. – T. 3. – №. 28. – C. 220-226
10. Khudoykulova, F. V. (2024). Assessment of the effectiveness of diet therapy with the addition of a special food product in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. Science and Education, 5(9), 38-53. (Uzb)
11. Karateev, D. E. (2013). Kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: reality and prospects. Medical Council, (12), 90-96. (Russ)
12. Khudoykulova, F. V. (2024). Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. Science and Education, 5(9), 64-72. (Uzb)
13. Karateev, D. E., Luchihina, E. L., & Misiuk, A. S. (2017). Russian and International Experience in Using the Yanus-Kinaz Inhibitor for Rheumatoid Arthritis. Medical Council, (10), 87-92. (Russ)
14. Demidova, N. V., Luchixina, E. L., & Karateev, D. E. (2016). Pronounced and rapid therapeutic effect of tofacitinib in combination with subcutaneous methotrexate in a patient with rheumatoid arthritis, having unfavorable prognostic factors, resistant to standard basic agents and genetically engineered biological preparations (clinical case). Modern Rheumatology, 10 (1), 37-40. (Russ)

15. A., Samigullina, R. R., & Gaidukova, I. Z. (2018). The role of tofacitinib in the treatment strategy for rheumatoid arthritis. *Scientific and Practical Rheumatology*, 56 (2), 152-156. (Russ)
16. Sizova, L. V. (2013). Modern concepts of early rheumatoid arthritis pharmacotherapy. *Orenburg Medical Herald*, 1 (2), 48-54. (Russ)
17. Alimov, A. V., & Shomuradova, Sh. (2016). Main directions of treatment of juvenile rheumatoid arthritis (a brief overview of literature). *Bulletin of New Medical Technologies*, 23 (4), 343-348. (Russ)
18. Erdes, Sh. F., Dubinina, T. V., Lapshina, S. A., Myasoutova, L. I., & Abdulganiyeva, D. I. (2015). Modern principles of drug therapy for ankylosing spondylitis. *Practical Medicine*, (4-2 (89)), 181-185. (Russ)
19. Liza, A. M., Olunin, Yu. A., & Gordeev, A. V. (2020). Assessment of the status of rheumatoid arthritis patients. Current trends. *Contemporary Rheumatology*, 14 (2), 7-13. (Russ)
20. Rybakova, V. V., Olyunin, Yu. A., Likhacheva, E. V., & Nasonov, E. L. (2020). Indicators of rheumatoid arthritis activity. Connection with the patient's psychological status. *Contemporary Rheumatology*, 14 (2), 27-34. (Russ)
21. Olunin, Yu. A. (2019). Pain assessment in rheumatoid arthritis. Practical significance. *Contemporary Rheumatology*, 13 (1), 121-128. (Russ)
22. Karateev, A. E., & Nasonov, E. L. (2019). Chronic pain and central sensitization in immunoinflammatory rheumatic diseases: pathogenesis, clinical manifestations, possibility of using targeted basic anti-inflammatory drugs. *Scientific and Practical Rheumatology*, 57 (2), 197-209. (Russ)
23. Fatel ECS, Rosa FT, Simao ANC, Dichi I. Adipokines in rheumatoid arthritis. *AdvRheumatol*. 2018 Aug 15;58(1):25. doi: 10.1186/s42358-018-0026-8
24. E.L. Nasonov, editor. Russian clinical recommendations. *Rheumatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 446 p. [Nasonov EL, editor. Russian clinical recommendations. *Rheumatology* [Russian clinical guidelines. *Rheumatology*]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 446 p. (In Russian)]. ISBN 9785-9704-4261-6.
25. Orlova, E. V., & Karateev, D. E. (2016). Effectiveness of orthography in the rehabilitation of patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology*, 10 (3), 11-22. (Russ)
26. Orlova, E. V., & Karateev, D. E. (2014). Effectiveness of training patients with rheumatoid arthritis in the early stages of the disease. *Modern Rheumatology*, (4), 25-32. (Russ)
27. Orlova, E. V., Denisov, L. N., Arsenev, A. O., & Karateev, D. E. (2012). Assessment of rheumatoid arthritis patients' adherence to pharmacological and non-drug treatment methods and its dynamics under the influence of the educational program. *Scientific and Practical Rheumatology*, (3 (52)), 68-74. (Russ)
28. Orlova, E. V., Karateev, D. E., & Kochetkov, A. V. (2013). Comprehensive rehabilitation of patients with early rheumatoid arthritis: results of a 6-month program. *Scientific and Practical Rheumatology*, 51 (4), 398-406. (Russ)