

## КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕФЛУНОМИДА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

**В. Краева**, кандидат медицинских наук  
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
**E-mail:** valentinakraeva@yandex.ru

*Лефлуноמיד (ЛЕФ; Арава®), оказывающий антипролиферативное и противовоспалительное действие, является базисным противовоспалительным препаратом для лечения ревматоидного артрита (РА). Благодаря эффективности и безопасности ЛЕФ может применяться в качестве препарата 1-й линии в терапии РА, в том числе при раннем РА.*

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, базисные противовоспалительные препараты, лефлуноמיד (Арава®).

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое воспалительное заболевание с преимущественным поражением суставов. В отсутствие эффективной терапии РА приводит к инвалидности, снижению продолжительности и качества жизни (КЖ) [1]. Основу современной терапии РА составляют базисные противовоспалительные препараты (БПВП) — метотрексат, сульфасалазин, а также глюкокортикоиды, которые используются в терапии РА на протяжении десятилетий. С появлением нового препарата лефлуномида (ЛЕФ) связан очередной этап в изучении БПВП с точки зрения их эффективности и влияния на КЖ у пациентов с РА. Стратегической целью современной терапии РА является достижение ремиссии или максимальное уменьшение активности заболевания. Особое внимание уделяется тщательному контролю (tight control) активности заболевания в процессе лечения и своевременной коррекции терапии. Эффективными инструментами оценки активности заболевания считаются индекс DAS (Disease Activity Score) и его модификация DAS 28, а также определение уровня С-реактивного белка и СОЭ. В качестве показателя эффективности терапии используется критерий Американской коллегии ревматологов (ACR 20); функциональные параметры и КЖ оцениваются с помощью опросников Health Assessment Questionnaire (HAQ) и Medical Outcomes Study Short Form (SF-36).

Антипролиферативная активность ЛЕФ проявляется, по-видимому, на уровне биосинтеза пиримидина. Активный метаболит ЛЕФ — А77 1726 — в терапевтических дозах обратимо ингибирует дигидрооротат дегидрогеназу (ДГОДГ) — фермент, имеющий большое значение для синтеза пиримидинов *de novo*. Пиримидиновые нуклеотиды необходимы для пролиферации Т-лимфоцитов, которые играют ключевую роль в патогенезе РА. Особенностью активированных Т-лимфоцитов является восьмикратное нарастание пиримидинового пула в процессе пролиферации; в то же время количество пуринов увеличивается лишь в 2 раза [2]. Активированные Т-лимфоциты гораздо более чувствительны к деплеции (истощению) пула пиримидинов, чем остальные клетки организма. Удовлетворение возрастающей потребности в пиримидинах в пролиферирующих лимфоцитах

реализуется за счет 2 механизмов: утилизации запасов организма и синтеза *de novo*. Ингибирование ДГОДГ активным метаболитом ЛЕФ А77 1726 не позволяет лимфоцитам накапливать достаточное количество пиримидинов для синтеза ДНК, что приводит к уменьшению количества активированных Т-лимфоцитов и подавлению аутоиммунных реакций [3]. Данные исследований свидетельствуют о том, что противовоспалительный эффект А77 1726, вероятно, связан также со способностью угнетать интерлейкин-1 (ИЛ1) и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). А77 1726 подавляет активацию мощного воспалительного медиатора — ядерного фактора NF- $\kappa$ B. Кроме того, благодаря торможению гликозилирования молекул адгезии под действием А77 1726 нарушается процесс межклеточной активации в ходе воспаления.

В исследованиях *in vitro* продемонстрирована способность А77 1726 подавлять продукцию ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6, ФНО- $\alpha$ , оксида азота и металлопротеиназы-3 (ММП3) в активированной культуре синовиальной ткани человека [4, 5] и увеличивать продукцию антагонистов рецепторов ИЛ1 в суставных хондроцитах и синовиальных фибробластах человека [6].

### ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕФ В КАЧЕСТВЕ ПЕРВОГО БПВП И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

Поскольку особенностью ЛЕФ является очень длительный (2 нед) период полувыведения, в большинстве случаев лечение ЛЕФ целесообразно начинать с нагрузочной дозы 100 мг, принимаемой в течение 3 дней, что позволяет достичь необходимой концентрации препарата в плазме к 3–5-му дню лечения. Далее ЛЕФ назначают в суточной дозе 10–20 мг. В многочисленных исследованиях продемонстрирована эффективность и безопасность ЛЕФ при лечении РА [7–9]. В прямом (head to head) сравнительном исследовании эффективности разных доз ЛЕФ показано преимущество ежедневной дозы 20 мг по сравнению с 10 мг [8].

Сравнению ЛЕФ и метотрексата посвящен метаанализ [10] 2 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, которые продолжались в течение 2 лет. В 1-й год терапии метотрексат был значительно эффективнее ЛЕФ. К концу 2-го года достоверных различий в их эффективности не отмечено, однако достигнутое за 2 года улучшение показателей функциональной способности и КЖ было существенно большими в группе пациентов, получающих ЛЕФ.

### ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕФ ПРИ РАННЕМ РА

Доказано, что необратимые изменения и эрозии в суставах появляются уже в первые 2 года заболевания и для их предотвращения рекомендуется раннее назначение БПВП. Эффективность и безопасность ЛЕФ при раннем РА изучены в проспективном исследовании [11], в которое вошли 334 пациента с РА. Длительность заболевания на момент включения в исследование не превышала 1 года, более 1/2 всех больных до начала приема ЛЕФ не получали базисную терапию по поводу РА. 73% пациентов были серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ), у 61% выявлялись антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Несмотря на небольшую длительность заболевания, у 46% больных уже обнаруживались эрозии в суставах. Установлена эффективность ЛЕФ в поддерживающей дозе 20 мг в отношении уменьшения активности РА; при этом существенное улучшение было заметно уже через 12 нед приема препарата, а через 24 нед эффект был еще значительнее.

### КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕФ И БПВП

Хотя монотерапия БПВП дает положительный эффект у большинства больных РА, есть пациенты с недостаточным ответом на терапию. Наличие аутоантител, таких, как РФ и АЦП, особенно в высоких титрах, высокая активность заболевания и раннее появление суставных эрозий относятся к числу независимых факторов неблагоприятного прогноза. Наличие, несмотря на терапию БПВП, неблагоприятных прогностических факторов может послужить основанием для замены БПВП или назначения комбинированной терапии.

При проведении RELIEF (Rheumatoid arthritis Evaluation of Leflunomide further Insights into its Efficacy) — многоцентрового международного исследования, состоявшего из 2 фаз, в 1-ю фазу, которая продолжалась 24 нед, у 968 пациентов с РА изучали эффективность и безопасность ЛЕФ. Во 2-ю фазу 778 больных РА с хорошим ответом на терапию ЛЕФ продолжали получать его в течение следующих 24 нед, а пациенты с неудовлетворительным ответом на терапию ЛЕФ были включены в рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, в котором эффективность и безопасность комбинированной терапии ЛЕФ и сульфасалазином сравнивали с эффективностью и безопасностью монотерапии сульфасалазином. Было показано, что у пациентов с недостаточным ответом на терапию ЛЕФ комбинированная терапия ЛЕФ и сульфасалазином оправданна как альтернатива прекращению терапии ЛЕФ с переходом на сульфасалазин [7].

### КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ЛЕФ И ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ (ГИБП)

Возможность такой комбинированной терапии обусловлена синергическим действием препаратов разных групп на механизмы прогрессирования РА. ГИБП (ингибиторы ФНО- $\alpha$ , ИЛ6 и ИЛ1) способны блокировать действие провоспалительных цитокинов, выделяемых активированными лимфоцитами, и предотвращать активацию и пролиферацию специфических Т-клеток, что может усиливать антипролиферативный и противовоспалительный эффекты ЛЕФ [12].

Наиболее часто ГИБП назначают дополнительно к уже получаемой пациентом терапии БПВП в сочетании с поддерживающей дозой ЛЕФ (обычно — 20 мг). Для предотвращения развития нежелательных реакций, связанных с ЛЕФ, практикуется уменьшение дозы ЛЕФ до 10 мг. Когда первоначально проводимую терапию ГИБП дополняют ЛЕФ, его рекомендуемая стартовая доза составляет 10 мг с возможным последующим увеличением до 20 мг спустя 2 или 3 мес в случае хорошей переносимости терапии. Впервые назначать одновременно 2 препарата (ЛЕФ и ГИБП) не рекомендуется из-за невозможности установить связь нежелательных реакций с конкретным препаратом.

### НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Переносимость ЛЕФ существенно не отличается от переносимости метотрексата и сульфасалазина [13]. К типичным нежелательным реакциям относятся: со стороны желудочно-кишечного тракта и печени — понос, тошнота, рвота, повышение активности печеночных трансаминаз, со стороны сердечно-сосудистой системы — умеренная артериальная гипертензия, со стороны обмена веществ и питания — потеря массы тела, астения, со стороны кожи и волос — усиленное выпадение волос, сухость кожи, экзема;



**Препарат первого выбора  
базисной терапии  
ревматоидного  
артрита\***

RULLEF.11.1.04

#### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

**Арава® (лефлуномид)**  
ИММУНОДЕПРЕССИВНОЕ СРЕДСТВО (П № 013884/01 от 18.07.2009), АТХ — L04AA13

**Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Лефлуномид** 10 мг, 20 мг или 100 мг и вспомогательные вещества. **Показания.** Как базисное средство для лечения взрослых больных с активной формой ревматоидного артрита с целью уменьшения симптомов заболевания и задержки развития структурных повреждений суставов. Активная форма спондилоартрита. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к лефлуномиду или компонентам препарата; нарушения функции печени; тяжелый иммунодефицит (СПИД); значительные нарушения костно-мозгового кровотока или выраженная анемия; лейкопения или тромбоцитопения в результате причин, не связанных с РА; тяжелая, неконтролируемая инфекция; умеренная или тяжелая почечная недостаточность; тяжелая гипотензия; беременным или женщинам детородного возраста, не пользующимся контрацепцией в период лечения лефлуномидом и до тех пор, пока плазменный уровень активного метаболита остается выше 0,02 мг/л (беременность должна быть исключена перед началом лечения лефлуномидом); период грудного вскармливания, возраст младше 18 лет. Мужчины должны быть предупреждены о возможном фетотоксическом действии препарата, необходима контрацепция. **Особые указания.** Возможно увеличение числа побочных эффектов у пациентов, ранее получавших др. БПВП, которые обладают гепато- и гематотоксическими действиями. При тяжелых иммунологических/паттернических реакциях, возникновении токсичности или переходе на др. БПВП — проводить полную процедуру «отмывания». У больных с гипотензией может повышаться уровень метаболита АТ71726 в крови. Уровень АПТ должен проверяться перед началом терапии, затем каждые 2 недели первые 6 месяцев, с последующей проверкой 1 раз в 6-8 недель. При 2-кратном увеличении верхней границы нормы необходимо снизить дозу с 20 мг или 10 мг в день при РА и 20 мг в день при спондилоартрите. Таблетки глотать целиком, запивая достаточным количеством жидкости. **Побочное действие (см. полную инструкцию).** Указаны часто и очень часто встречающиеся побочные действия. Умеренное повышение АД, понос, тошнота, рвота, заболевания слизистой ротовой полости, боли в брюшной полости, повышение креатинина, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилрубинемия, анорексия, потеря массы тела, астения, головная боль, головокружение, парестезии, тендовагит, усиленное выпадение волос, экзема, сыпь, зуд, сухость кожи, легкая аллергическая реакция, лейкопения. **Передозировка.** Лечение — процедура «отмывания» — активированный уголь (порошок, превращенный в суспензию) перорально или через желудочный зонд (50 г каждые 6 часов в течение суток). **Взаимодействие.** Усиление побочных явлений при совместном приеме с гепатотоксичными, гематотоксичными или иммуносупрессивными препаратами. Колестирамин и активированный уголь. С особой осторожностью применять лефлуномид с препаратами, метаболизирующимися CYP2C8—фенитоин, варфарин и толбутамид (исключая НБВП). Комбинация с другими БПВП нежелательна (при длительной терапии). С метотрексатом фармакокинетического взаимодействия не обнаружено. Иммунодепрессивны. Не рекомендуется проводить вакцинацию живыми вакцинами. **Хранить.** При температуре не выше 25 °С. **Срок годности.** 3 года. **Условия отпуска из аптек.** По рецепту.

**Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.**

\* Kenneth G. SAAG, et al. Arthritis & Rheumatism 2008: 762-784



Представительство АО «Санofi-авентис групп» (Франция)  
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22  
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11  
www.sanofi-aventis.ru

типичны также легкие аллергические реакции, сыпь, зуд. Относительно редко возникает необходимость в прерывании терапии из-за развития побочных эффектов. В случае развития нежелательной реакции суточная доза ЛЕФ может быть снижена до 10 мг. Для ускоренного выведения ЛЕФ из организма назначают холестирамин (8 г трижды в день на 1–3 дня), что позволяет достаточно быстро снизить концентрацию ЛЕФ в плазме крови и уменьшить выраженность нежелательной реакции.

#### ВЛИЯНИЕ ЛЕФ НА СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ РА

Амилоидный сывороточный белок (SAA) представляет собой острофазовый воспалительный белок, концентрация которого в период воспаления может увеличиваться в 1000 раз. Постоянный уровень SAA в сыворотке крови >50 мг/л связан с риском развития амилоидоза. При вторичном амилоидозе SAA в виде фибриллярного компонента входит в состав амилоидных депозитов, которые откладываются в разных органах, в том числе почках, приводя к почечной недостаточности. РА – одно из заболеваний, наиболее часто осложняющихся амилоидозом. Адекватный контроль воспаления у пациентов с РА способствует предотвращению развития вторичного амилоидоза.

W. Kullich и соавт. показали, что у больных РА лечение ЛЕФ приводит к снижению уровней маркеров деградация хряща: металлопротеиназ (ММП), СОМР (cartilage oligomeric matrix protein), а также SAA. До начала приема ЛЕФ у больных определялась высокая концентрация ММП1, ММП9, СОМР и SAA. Спустя 3 и 6 мес от начала лечения активность ММП9 значительно снижалась, через 6 мес существенно уменьшались и уровни SAA и СОМР [14].

Представляет интерес исследование В. Targonska-Stepniak и соавт., продемонстрировавшее влияние терапии ЛЕФ на снижение показателей активности заболевания и уровней SAA при РА [15]. Отмечено значительное уменьшение концентрации SAA в результате терапии ЛЕФ на протяжении 1 года, при этом максимальный уровень снижения отмечался в первые 3–6 мес терапии. До начала лечения различия по критерию DAS 28 между группой пациентов с уровнями SAA <50 и ≥50 мг/л были незначительными. Спустя 1 год после начала терапии ЛЕФ показатель DAS 28, отражающий активность заболевания, был значительно меньше в группе с уровнем SAA <50 мг/л.

Следует отметить, что во всех перечисленных исследованиях применялся оригинальный лефлуномид (Арава®).

#### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕФ ПРИ РА

В рекомендациях Европейской противоревматической лиги (EULAR) подчеркивается, что назначение БПВП должно быть как можно более ранним, непосредственно после установления диагноза РА [16]. ЛЕФ является эффективным и безопасным БПВП и, согласно рекомендациям, может использоваться в качестве препарата 1-й линии в лечении РА у пациентов, которым метотрексат не может быть назначен в связи с наличием противопоказаний или непереносимости.

#### Литература

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит / Ревматология. Национальное руководство. – Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2008; с. 290–331.
2. Breedveld F., Dayer J-M. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. – 2000; 59: 841–9.
3. Fairbanks L., Bofil M., Ruckemann K. et al. Importance of ribonucleotide availability to proliferating T-lymphocytes from healthy humans // J. Biol. Chem. – 1995; 270: 29682–91.
4. Burger D., Begue-Pastor N., Benavent S. et al. The active metabolite of leflunomide, A77 1726, inhibits the production of prostaglandin E2, matrix proteinase 1 and interleukin 6 in human fibroblast-like synoviocytes // Rheumatology (Oxford). – 2003; 42: 89–96.
5. Elkayam O., Yaron I., Shirazi I. et al. Active leflunomide metabolite inhibits interleukin 1 $\beta$ , tumor necrosis factor  $\alpha$ , nitric oxide and metalloproteinase-3 production in activated human synovial tissue cultures // Ann. Rheum. Dis. – 2003; 62: 440–3.
6. Palmer G., Burger D., Mezín F. et al. The active metabolite of leflunomide, A77 1726, increases the production of IL-1 receptor antagonist in human synovial fibroblasts and articular chondrocytes // Arthritis. Res. Ther. – 2004; 6: 181–9.
7. Dougados M., Emery P., Lemmel E. et al. When a DMARD fails, should patients switch to sulfasalazine or add sulfasalazine to continuing leflunomide? // Ann. Rheum. Dis. – 2005; 64: 44–51.
8. Poor G., Strand V. Efficacy and safety of leflunomide 10 mg versus 20 mg once daily in patients with active rheumatoid arthritis: multinational double-blind, randomised trial // Rheumatology. – 2004; 43: 744–9.
9. Scott D., Strand V. The effects of disease-modifying anti-rheumatic drugs on the Health Assessment Questionnaire score. Lessons from the leflunomide clinical database // Rheumatology. – 2002; 41: 899–909.
10. Osiri M., Shea B., Robinson V. et al. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis / Cochrane Database Syst. Rev. – 2004; (1): CD002047.
11. Kellner H., Bornholdt K., Hein G. Leflunomide in the treatment of patients with rheumatoid arthritis – results of prospective non-interventional study // Clin. Rheumatol. – 2010; 29: 913–20.
12. Kalden J., Antoni C., Alvaro-Gracia J. et al. Use of combination of leflunomide with biological agents in treatment of rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. – 2005; 32: 1620–31.
13. Maddison P., Kiely P., Kirkham B. et al. Leflunomide in rheumatoid arthritis: recommendation through a process of consensus // Rheumatology. – 2005; 44: 280–6.
14. Kullich W., Mur E., Aglas F. et al. Inhibitory effects of leflunomide therapy on the activity of matrix metalloproteinase-9 and the release of cartilage oligomeric matrix protein in patients with rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. – 2006; 24: 155–60.
15. Targonska-Stepniak B., Dryglewska M., Majdan M. Influence of long-term leflunomide treatment on serum amyloid concentration in rheumatoid arthritis patients // Pharmacological Reports. – 2010; 62: 719–25.
16. Smolen J., Landewe R., Breedveld F. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs // Ann. Rheum. Dis. – 2010; 69: 964–75.

#### USE OF LEFLUNOMIDE IN RHEUMATOID ARTHRITIS: CLINICAL ASPECTS

V. Kraeva, Candidate of Medical Sciences

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

*Leflunomide (LEF; Arava) that has anti-proliferative and anti-inflammatory effects is a disease-modifying antirheumatic drug to treat rheumatoid arthritis (RA). Due to its efficacy and safety, LEF may be used as a first-line agent in patients intolerant to methotrexate and in those with early RA.*

**Key words:** rheumatoid arthritis, disease-modifying antirheumatic drugs, leflunomide (Arava).