

## АРАВА: НАПРАВЛЕНИЕ НА РАСШИРЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

**С. Носков**, доктор медицинских наук, профессор,  
**Т. Носкова, Т. Бахтиярова, Л. Луцкова**  
Ярославская государственная медицинская академия  
E-mail: noskov03@gmail.com

*Приводятся новые данные об успешном применении лефлюномида в ревматологии и других областях медицины. Анализируются сравнительная эффективность лефлюномида и метотрексата и комбинированного их применения при ревматоидном артрите, а также противовирусная активность лефлюномида.*

**Ключевые слова:** лефлюномид, ревматоидный артрит, комбинированная терапия, Арава.

Современная стратегия лечения ревматоидного артрита (РА), предложенная группой экспертов EULAR (2010), предполагает раннее назначение метотрексата (МТ) или, в случае противопоказаний, — лефлюномида (ЛФ), солей золота или сульфасалазина на фоне кратковременного назначения глюкокортикостероидов (ГКС). При недостаточной эффективности лечения в течение 3–6 мес, а также благоприятном прогнозе переходят на комбинированное лечение химическими болезньюмодифицирующими препаратами — БМП (ЛФ, метотрексат, соли золота, сульфасалазин); при неблагоприятном прогнозе дополнительно к МТ назначают ЛФ или биологические БМП [1].

Надежды, возлагавшиеся на МТ и ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) при раннем РА (в течение 3 мес), не оправдались — эффект был не выше, чем в случае, когда лечение начинали только с синтетических препаратов [2]. Интерес представила более детальная сравнительная оценка эффективности химических БМП, в частности, ЛФ как одного из самых молодых и перспективных средств для лечения РА. Приводим опубликованные в последние 3 года данные о применении ЛФ (препарат Арава) в клинической практике.

### ЛФ В ЛЕЧЕНИИ РАННЕГО РА

Монотерапии ЛФ раннего РА (менее 1 года с момента установления диагноза) посвящено проспективное открытое многоцентровое 24-недельное исследование, проведенное в 174 центрах Германии. ЛФ назначали 334 больным: нагрузочная доза — 100 мг/сут, поддерживающая — 20 мг/сут. К 24-й неделе лечения у 25,0% пациентов была достигнута ремиссия ( $DAS28 \leq 2,6$ ). Уменьшение активности заболевания по снижению  $DAS28 \geq 1,2$  достигнуто у 71,9% больных к 12-й и у 84,6% — к 24-й неделе терапии.

Наиболее частыми побочными реакциями на ЛФ были диарея (3,0%), тошнота (2,4%), артериальная гипертензия (1,8%), головная боль (1,5%). Серьезные нежелательные явления зарегистрированы у 4 (1,2%) пациентов. Лечение ЛФ было прекращено в 11,1% случаев вследствие возникновения нежелательных эффектов (6,3%), по просьбе пациента (3,3%), а также из-за недостаточного терапевтического эффекта (3,0%).

В целом ЛФ продемонстрировал ожидаемую высокую эффективность с достаточно быстрым улучшением (к 2-й неделе) с последующим его нарастанием (к 24-й неделе). При этом отмечены хорошая комплаентность лечению ЛФ и низкая частота нежелательных явлений [26].

### СРАВНЕНИЕ ЛФ И МТ

Экспертами EULAR подчеркивается тождественность клинического действия обычных дозировок ЛФ и МТ [3]. В связи с этим определенный интерес представляет сравнение клинической эффективности и частоты нежелательных эффектов у больных РА при приеме низких доз ЛФ и МТ. Проведено двойное слепое рандомизированное контролируемое 52-недельное исследование: 43 больных принимали ЛФ (100 мг/нед) и 42 — МТ (10 мг/нед). Исследование завершили 72% пациентов в группе ЛФ и 74,4% — в группе МТ. Улучшение по критерию ACR20 было достигнуто соответственно у 90,3 и 78,1% обследованных ( $p=0,14$ ). Серьезных, угрожающих жизни нежелательных явлений у наблюдаемых пациентов не зарегистрировано, т.е. применение низких доз ЛФ позволяет во многих случаях добиваться стабильного клинического улучшения при минимальном риске нежелательных явлений у больных РА, т.е. продемонстрировало хорошую терапевтическую эффективность [3].

В метаанализе, включающем 7 исследований с участием 2861 пациентов (1432 больных — группа ЛФ, 312 — плацебо, 922 — прием МТ и 133 — группа сульфасалазина), доказана высокая по сравнению с плацебо клиническая эффективность приема ЛФ в течение 12 мес. Для большинства конечных точек эффективность ЛФ и МТ оказалась сходной, но в группе ЛФ больше пациентов достигли положительного ответа по ACR50 и ACR70, выше оказалась врачебная оценка лечения, более значительно снизился уровень С-реактивного белка и улучшилось качество жизни (согласно данным Станфордской анкеты состояния здоровья — HAQ). По перечисленным параметрам ЛФ превосходил не только МТ, но и сульфасалазин [5].

Результаты фармакоэкономических исследований свидетельствуют о том, что различия между общими затратами (за исключением приобретения лекарств и затрат на мониторинг) и затратами на медицинское обслуживание между ЛФ и МТ статистически незначимы. При расчетах по Марковской модели, учитывающей данные HAQ, затраты на лечение с помощью ЛФ оказались по данным американских исследователей немного ниже, а эффективность — выше, чем у МТ и сульфасалазина. В России прямые затраты на приобретение МТ намного ниже, чем на ЛФ, что делает МТ препаратом выбора, особенно для пациентов с низким социально-экономическим уровнем жизни. При участвовавших случаях перевода больных РА на парентеральное введение МТ терапия ЛФ, естественно, становится менее затратной, чем при использовании МТ.

### КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛФ

К сожалению, теоретически и клинически хорошо обоснованное комбинированное применение ЛФ и МТ пока не находит широкого применения. Мнение о том, что ЛФ — это препарат для замены МТ в случае его неэффективности, часто приводит к нерациональной врачебной тактике (увеличение при недостаточной эффективности МТ его доз до субтоксических), мало обоснованному переводу пациентов на парентеральное введение, комбинации МТ с сульфасалазином или биологическими БМП.

Считается необходимым проведение широких клинических испытаний сочетанного применения ЛФ и МТ у боль-

ных ранним РА, не ответивших на начальную терапию МТ, особенно при наличии прогностических неблагоприятных факторов [6].

Получены доказательства того, что комбинация МТ и ЛФ, как правило, хорошо переносится больными РА. Это подтверждено у 71 пациента, включенного в исследование и получавшего либо МТ (в дозе 20–25 мг/нед – 36,6% больных) либо его комбинацию с ЛФ (в дозе 20 мг/сут – 63,4% больных). Повышение уровня печеночных аминотрансфераз отмечалось у 11,1% пациентов в группе комбинированной терапии и у 11,5% – в группе монотерапии МТ ( $p=1,0$ ), т.е. добавление ЛФ к МТ не сопровождалось ростом печеночной токсичности лечения [7].

Есть данные о сопоставимости эффективности ЛФ и МТ при их комбинировании с анти-ФНО-препаратами при лучшей переносимости сочетания с ЛФ [8]. Однако в одном из недавних исследований сочетанное применение ЛФ (20 мг/сут) с анти-ФНО-биологическими агентами (Этенерцепт, Адалиумаб) в течение 2 лет было менее эффективно, чем комбинация МТ (средняя доза  $11,7 \pm 2,6$  мг/нед) – улучшение по DAS28 соответственно в 33,3 и 81,5% случаев. Различий в частоте отмены препаратов и нежелательных явлений не было [9].

Интересные результаты получены в сравнительном исследовании следующих комбинаций: ритуксимаб + ЛФ (177 больных), ритуксимаб + МТ (1195 больных) и изолированное введение ритуксимаба (505 пациентов). Через 6 и 12 мес терапии в группе ритуксимаб + ЛФ чаще удавалось достичь позитивных результатов по критериям EULAR (29,1%), чем в сравниваемых группах (соответственно 21,1%;  $p=0,02$  и 19,3%;  $p=0,01$ ). Нежелательные явления имели место в 10,2, 13,2 и 13,9% соответственно. Таким образом, у комбинации ритуксимаб + ЛФ отмечен лучший профиль терапевтической активности, чем у комбинации ритуксимаб + МТ вследствие возможного синергичного действия ЛФ и ритуксимаба [10].

До сих пор не изучен вопрос о способности ЛФ или МТ удерживать достигнутый после применения биологических БМП клинический эффект. В результате больным необоснованно проводится длительное избыточное лечение биологическими БМП даже при достижении полной ремиссии заболевания. Эти расходы обременяют бюджет и уменьшают доступность эффективной лекарственной помощи для других больных.

### ТОКСИЧНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЛФ

Одним из факторов, ограничивающих более широкое применение ЛФ, является представление о его якобы повышенной по сравнению с МТ токсичностью. Это мнение не соответствует действительности.

В ретроспективном исследовании было установлено, что тяжелые инфекции при приеме ЛФ развились у 33 (8,2%) из 401 больного РА и включали пневмонию, кандидоз полости рта, пиелонефрит, туберкулез легких, целлюлит, распространенный опоясывающий герпес, ангину, легочной криптококкоз. Логистический регрессионный анализ показал, что на риск развития тяжелых инфекций влияли возраст, наличие СД и суточная доза ГКС [11].

Продолжается поиск маркера эффективности и токсичности ЛФ на основе изучения межиндивидуальных генетических различий. Естественно, что основные усилия сосредоточены на исследовании полиморфизма генов, кодирующих активность печеночных цитохромов P450. Ранее была установлена взаимосвязь между генотипами цитохрома P450 1A2 (CYP1A2) и дигидрооратдегидрогеназы, однако линейный

тренд токсичности ЛФ у больных РА выявлен только с изменениями генотипа цитохрома P450 2C19 (CYP2C19) [12].

Следует, однако, отметить, что интерстициальные заболевания легких, а также МТ-индуцированная пневмония определяются как факторы риска для вызываемых ЛФ болезней легких, т.е. возможность применения ЛФ в таких условиях ограничена [13]. А значит, применение ЛФ в случае возникновения нежелательных лекарственных реакций на МТ не имеет большой практической ценности, поскольку вероятность проявления гепато- и пульмотоксичности у таких больных при назначении ЛФ резко повышена.

### ПРИМЕНЕНИЕ ЛФ В ДРУГИХ ОБЛАСТЯХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

ЛФ рассматривается в качестве резервного препарата при лечении форм волчаночного артрита, резистентных к преднизолону, МТ, микофенолатамофетилу [14]. Подавление индукции Т-хелперами цитокинов ассоциируется с клинической эффективностью ЛФ при первичном синдроме Шегрена (результаты 2 фазы клинического исследования), поэтому предполагается, что его применение оправданно в терапии данного синдрома [15]. В открытом исследовании ЛФ применяли (в дозе 20 мг/нед в течение 6 мес) у 14 пациентов (средний возраст 36,2 года) с артериитом Такаясу при высокой активности процесса, несмотря на лечение ГКС и иммунодепрессантами. В результате сократилось число больных активным васкулитом (с 20 до 93%;  $p=0,002$ ) при одновременном уменьшении суточной дозы преднизолона (13,9 против 34,2 мг;  $p<0,001$ ), большем снижении СОЭ и концентрации С-реактивного белка. Никто из больных не прервал прием ЛФ, нежелательные явления в 20% случаев были легкими и обратимыми. Это первое исследование, показавшее принципиальную возможность применения ЛФ при системном васкулите [16].

ЛФ в России официально зарегистрирован для лечения псориазического артрита, продемонстрировав удовлетворительный профиль клинической эффективности и безопасности [17].

ЛФ с хорошим эффектом апробирован при лечении кожных форм псориаза [18]. Показано положительное действие ЛФ при витилиго [19]. Использование препарата в тяжелых случаях атопического дерматита, буллезного пемфигоида, дерматомиозита и системной склеродермии требует дальнейшего изучения [20].

ЛФ является перспективным препаратом для больных рассеянным склерозом (успешно завершена III фаза клинических исследований) [21], предоставляет реальную возможность лечения легочного и внелегочного саркоидоза, способствуя снижению дозы стероидов; может применяться в качестве монотерапии или в качестве дополнительной терапии при прогрессировании заболевания [22].

Ингибирование дигидрооратдегидрогеназы, определяющее антипролиферативное действие ЛФ, делает его потенциальным препаратом для лечения меланомы [23].

При ювенильном РА, резистентном к терапии МТ, перевод на ЛФ обеспечил достижение ремиссии у 29,3% пациентов с полной отменой лечения; 44,8% пациентов продолжили терапию ЛФ, а 25,8% прекратили лечение из-за нежелательных явлений (22,4%) и вследствие других причин (3,4%) [24].

ЛФ, как оказалось, обладает активностью против нескольких вирусов (вирус простого герпеса, ВК-вирус, цитомегаловирус и т.д.). Применение ЛФ позволяет добиться успешных результатов, резистентных при лечении ацикловиrom вируса простого герпеса у больных с ВИЧ-инфекцией

[25]. Культуральные и экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали противовирусное действие активного метаболита ЛФ в отношении респираторного синцициального вируса (RSV). Последний является основной причиной бронхолита и пневмонии у младенцев и маленьких детей, часто становится причиной кистозного фиброза, заболеваний дыхательных путей у пожилых людей. Возможности лечения RSV-инфекции ограничены применением недостаточно эффективного рибавирина и пассивной иммунопрофилактики [26].

Возможности ЛФ, сочетающего иммунодепрессивное и противовирусное действие, привлекают внимание специалистов при трансплантации органов, в частности, почек [27].

Таким образом, интенсивные исследования новых терапевтических возможностей ЛФ открывают перспективы для расширенного его применения как в ревматологии, так и в других областях медицины. Что касается РА — основной пока области применения Аравы, то очевидна необходимость расширенного и более раннего изолированного или комбинированного (вместе с метотрексатом) назначения этого препарата, значительно повышающего шансы добиться контроля заболевания. Поскольку в этиологии РА весьма вероятно патогенная роль вирусных агентов, открытый недавно широкий спектр противовирусной активности Аравы может сыграть решающую роль в лечении раннего и сверхраннего (при подозрении на РА) артрита, но к сожалению, подобных исследований практически нет. Применение Аравы и биологических БМП нуждается в расширенном изучении, особенно ее способности сохранять устойчивую ремиссию после отмены биологического БМП.

Полученные результаты действительны только для оригинального лефлуномида (Аравы) и не могут быть экстраполированы на его воспроизведенные препараты.

## Литература

- Smolen J., Landewé 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 (6): 964–75.
- Soubrier M., Puéchal X., Sibilia J. et al. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial // *Rheumatol. (Oxford)*. – 2009; 48 (11): 1429–34.
- Gaujoux-Viala C., Smolen J., Landewé R. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010; 69 (6): 1004–9.
- Jaimés-Hernández J., Meléndez-Mercado C., Mendoza-Fuentes A. Efficacy of leflunomide 100 mg weekly compared to low dose methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Doubleblind, randomizedclinicaltrial // *Reumatol. Clin.* – 2012.
- Golicki D., Newada M., Lis J. et al. Leflunomide in monotherapy of rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized trials // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2012; 122 (1–2): 22–32.
- Sakellariou G., Sayegh F., Kapetanios G., Berberidis C. Efficacy of leflunomide addition in relation to prognostic factors for patients with active early rheumatoid arthritis failing to methotrexate in daily practice // *Clin. Rheumatol.* – 2012; 31 (1): 163–7.
- Alves J., Fialho S., Morato E. et al. Liver toxicity is rare in rheumatoid arthritis patients using combination therapy with leflunomide and methotrexate // *Rev. Bras. Reumatol.* – 2011; 51 (2): 141–4.
- De Stefano R., Frati E., Nargi F. 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.
- Benucci M., Saviola G., Baiardi P. et al. Efficacy and safety of leflunomide or methotrexate plus subcutaneous tumour necrosis factor-alpha blocking agents in rheumatoid arthritis // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2011; 24 (1): 269–74.
- Chatzidionysiou K., Lie E., Nasonov E. et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration // *Ann. Rheumatol. Dis.* – 2012; 71 (3): 374–7.
- Yoo H., Yu H., Jun J. et al. Risk factors of severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide // *Mod. Rheumatol.* – 2012.
- Wiese M., Schnabl M., O'Doherty C. et al. Polymorphisms in cytochrome P450 2C19 enzyme and cessation of leflunomide in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis. Res. Ther.* – 2012; 14 (4): R163.
- Behrens F., Koehn M., Burkhardt H. Update 2011: leflunomide in rheumatoid arthritis – strengths and weaknesses // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2011; 23 (3): 282–7.
- Artifoni M., Puýchal X. How to treat refractory arthritis in lupus? // *Joint. Bone Spine.* – 2012; 79 (4): 347–50.
- Bikker A., van Woerkom J., Kruize A. et al. Clinical efficacy of leflunomide in primary Sjogren's syndrome is associated with regulation of T-cell activity and upregulation of IL-7 receptor  $\alpha$  expression // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012.
- de Souza A., da Silva M., Machado L. et al. Short-term effect of leflunomide in patients with Takayasu arteritis: an observational study // *Scand. J. Rheumatol.* – 2012; 41 (3): 227–30.
- Ash Z., Gaujoux-Viala C., Gossec L. et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012; 71 (3): 319–26.
- Boyd A. Leflunomide in dermatology // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2012; 66 (4): 673–9.
- Awad S. Leflunomide is a possible deactivator for vitiligo, a pilot study // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2011. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04311.x.
- Sehgal V., Verma P. Leflunomide: dermatologic perspective // *J. Dermatol. Treat.* – 2011; Epub. ahead of print.
- Claussen M., Korn T. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS: teriflunomide // *Clin. Immunol.* – 2012; 142 (1): 49–56.
- Sahoo D., Bandyopadhyay D., Xu M. et al. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis // *Eur. Respir. J.* – 2011; 38 (5): 1145–50.
- O'Donnell E., Kopparapu P., Koch D. et al. PLoS One. – 2012; 7 (7): e40926.
- Földvari I., Wierk A. Effectiveness of leflunomide in patients with juvenile idiopathic arthritis in clinical practice // *J. Rheumatol.* – 2010; 37 (8): 1763–7.
- Henao-Martínez A., Weinberg A., Waldman W. et al. Successful treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus type 2 proctitis with leflunomide in an HIV-infected man // *J. Clin. Virol.* – 2012; 54 (3): 276–8.
- Dunn M., Knight D., Waldman W. Inhibition of respiratory syncytial virus *in vitro* and *in vivo* by the immunosuppressive agent leflunomide // *Antivir. Ther.* – 2011; 16 (3): 309–17.
- Chacko B., John G. Leflunomide for cytomegalovirus: bench to bedside // *Transpl. Infect. Dis.* – 2012; 14 (2): 111–20.

## АРАВА: AN EXPANDED USE DIRECTION

Professor **S. Noskov, MD, T. Noskova, T. Bahtiyarova, L. Lutskova**  
Yaroslavl State Medical Academy

*The paper provides new evidence for the successful use of leflunomide in rheumatology and other fields of medicine. It analyzes the comparative efficacy of leflunomide and methotrexate and their combination used in rheumatoid arthritis and the antiviral activity of leflunomide.*

**Key words:** leflunomide, rheumatoid arthritis, combination therapy, Arava.