

# Возможности применения лефлуномида при ревматических заболеваниях

Е.В. Иголкина, Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамединова, Е.Л. Насонов

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

*Представленные данные литературы открывают новые возможности применения лефлуномида в ревматологии. Проведенные испытания позволяют рассматривать лефлуномид как перспективный препарат при воспалительных заболеваниях суставов и позвоночника. Обнадешивающие результаты предварительных исследований эффективности лефлуномида при болезни Крона, гранулематозе Вегенера и системной красной волчанке требуют подтверждения в масштабных рандомизированных контролируемых исследованиях.*

**Ключевые слова:** лефлуномид, псориатический артрит, болезнь Крона, гранулематоз Вегенера, системная красная волчанка.

**Контакты:** Наталья Владимировна Чичасова [kafedraRheum@yandex.ru](mailto:kafedraRheum@yandex.ru)

## POSSIBILITIES OF USING LEFLUNOMIDE IN RHEUMATIC DISEASES

E.V. Igoalkina, N.V. Chichasova, G.R. Imametdinova, E.L. Nasonov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

*The given data available in the literature offer new possibilities for the use of leflunomide in rheumatology. The conducted trials enable leflunomide to be considered as a promising agent in the treatment of inflammatory diseases of the joint and vertebral column. The encouraging results of preliminary studies of the efficacy of leflunomide in Crohn's disease, Wegener's granulomatosis, and systemic lupus erythematosus need to be confirmed in large-scale randomized controlled studies.*

**Key words:** leflunomide, psoriatic arthritis, Crohn's disease, Wegener's granulomatosis, systemic lupus erythematosus.

**Contact:** Natalia Vladimirovna Chichasova [kafedraRheum@yandex.ru](mailto:kafedraRheum@yandex.ru)

Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику лекарственных средств, созданных на основе генно-инженерных технологий, проблема поиска эффективных, безопасных и удобных для применения «традиционных» препаратов сохраняет в ревматологии актуальность.

Лефлуномид, созданный для лечения ревматоидного артрита (РА), оказывает противовоспалительное и антидеструктивное действие и с успехом применяется на всех стадиях болезни как в качестве монотерапии, так и в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и биологическими агентами [1–8]. В то же время особенности механизма действия лефлуномида создают предпосылки для применения его и при других ревматических заболеваниях.

До недавнего времени возможности выбора эффективного лекарственного средства при псориатическом артрите (ПсА) были весьма ограничены. По данным метаанализа клинических исследований при ПсА, проведенного в 2000 г., только высокие дозы метотрексата (МТ), применяемого парентерально (1–3 мг/кг каждые 10 дней) [9] и сульфасалазин были достоверно эффективнее плацебо [10, 11].

T-клеточная активация, наблюдаемая при РА, ПсА и псориазе и предполагающая наличие общих механизмов развития заболеваний, обусловила возможность применения лефлуномида и при ПсА [12]. Открытые исследования показали, что лефлуномид вызывает значительное улучшение у больных ПсА и псориазом [13–16]. В международном двойном слепом плацебоконтролируемом клиническом исследовании TOPAS оценивали эффективность и безопасность лефлуномида при ПсА [17]. Пациенты (n=190) с активным ПсА и псориазом (поражение  $\geq 3\%$  кожного покро-

ва) рандомизированно получали лефлуномид (3 дня по 100 мг, далее – по 20 мг/сут в течение 24 нед) или плацебо. Оценивали количество больных, ответивших на терапию по критериям Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) [17]. PsARC включают в себя число болезненных суставов (ЧБС), число воспаленных суставов (ЧВС), общую оценку активности ПсА по мнению врача и больного. Для регистрации ответа необходимо улучшение как минимум 2 из 4 показателей при обязательной динамике ЧБС и отсутствии ухудшения по каждому из параметров.

В исследовании TOPAS из 95 больных, получавших лефлуномид, ответили на лечение по критериям PsARC 56 (58,9%) по сравнению с 27 (29,7%) из 91 из группы плацебо ( $p < 0,0001$ ; рис. 1). Лефлуномид превосходил плацебо и по количеству пациентов, достигших эффекта по модифицированному критерию ACR 20 (модифицированный критерий ACR 20 включает дополнительно оценку 8 дистальных межфаланговых суставов стоп). В соответствии с индексом PASI у большинства больных зарегистрировано улучшение на 50% и более (рис. 2). Показано достоверное преимущество лефлуномида и в отношении параметров индекса PASI: эритемы, десквамации и инфильтрации (рис. 3). Улучшение кожных симптомов отмечено уже через 4 нед лечения лефлуномидом и нарастало в течение последующих 6 мес наблюдения (рис. 4).

Как показало исследование, в группе лефлуномида регистрировались достоверная позитивная динамика функционального состояния больных ПсА, оцениваемого по тесту HAQ, и оценки качества жизни по индексу DLQI (Dermatology Life Quality Index;  $p = 0,0173$ ) [17]. Максимальные различия между группами отмечались по шкале симптомов/чувствительность ( $p = 0,0092$ ).

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

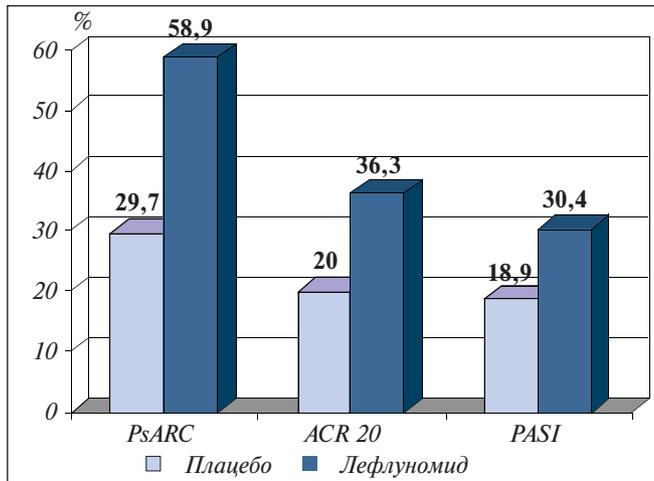


Рис. 1. Количество больных (в %), ответивших на лечение, в группах лефлуномида (n=95) и плацебо (n=91) через 24 нед

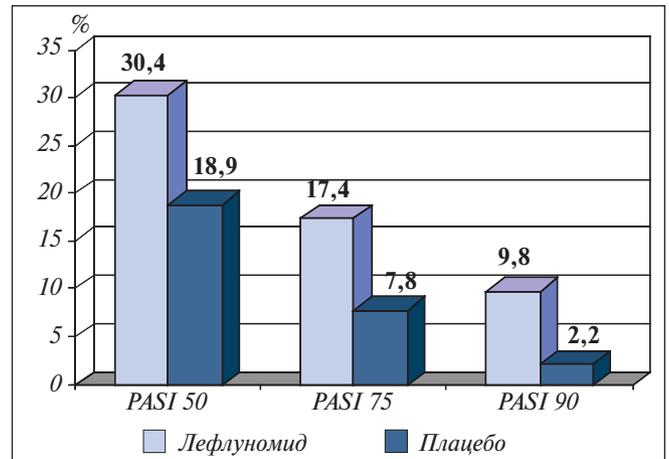


Рис. 2. Количество больных (в %), ответивших на лечение по индексу PASI в исследовании TOPAS

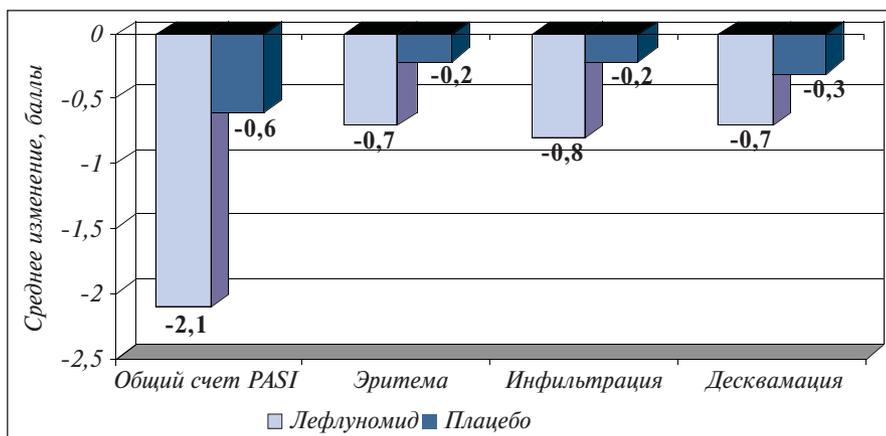


Рис. 3. Динамика индекса PASI и его составляющих в исследовании TOPAS

Результаты исследований и накопленный положительный опыт применения препарата в клинической практике позволили включить лефлуномид в стандарты терапии ПсА.

Результаты сакроилиальной биопсии при анкилозирующем спондилите (АС) указывают на участие Т-лимфоцитов и макрофагов в патогенезе заболевания и создают теоретические предпосылки для применения лефлуномида [18]. Однако в отличие от ПсА однозначных данных об эффективности препарата при АС не получено.

Опубликованы результаты открытого 24-недельного исследования эффективности лечения лефлуномидом 20 больных активным АС (индекс BASDAI > 3). В целом в группе больных не отмечалось достоверной динамики индексов BASDAI (4,9 к началу терапии и 4,3 через 6 мес;  $p > 0,05$ ), BASFI, BASMI. В то же время у 10 пациентов с периферическим артритом через 12 нед терапии наблюдалось достоверное снижение ЧВС (с 1,7 до 0,9;  $p = 0,034$ ) [19].

Плацибоконтролируемое двойное слепое исследование лефлуномида у 45 больных АС (BASDAI  $\geq 4$ ) не продемонстрировало достоверного преимущества препарата (ASAS 20%). Поскольку в данном испытании группа пациентов с периферическим артритом была малочисленна (n=4), эффективность лефлуномида при этом заболевании не анализировали [20].

Известно, что и другие БПВП существенно не влияют на активность спондилоартрита, они эффективны только в отношении периферических артритов. Концентрация MMP 3 значительно выше у больных АС при наличии периферических артритов, что, возможно, объясняет особенность действия лефлуномида при АС [21]. Приведенные данные требуют дальнейшего изучения.

Интересен опыт применения препарата при болезни Крона. Пуриновые аналоги азатиоприн и 6-меркаптопурин эффективны при умеренной и высокой активности болезни, однако зачастую из-за непереносимости такой терапии возможность ее применения ограничена.

С учетом эффективности иммуномодуляторов при РА и болезни Крона предпринимаются попытки использовать лефлуномид при данной патологии. Ретроспективная оценка эффективности препарата, назначаемого при непереносимости азатиоприна/6-меркаптопурина, показала, что назначение лефлуномида в дозе 20 мг/сут приводило к значительному снижению активности болезни (индекс Харвея–Бредшоу), положительной динамике состояния здоровья и серологических показателей у 8 из 12 больных. В течение 38 нед наблюдения в большинстве случаев удалось снизить дозу глюкокортикоидов (ГК). У 4 больных препарат был отменен из-за развития нежелательных явлений: в 2 случаях – из-за диареи, по 1 случаю – из-за сыпи и повышения уровня трансаминаз [22].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что лефлуномид может расширить арсенал препаратов при болезни Крона.

Обнадешивают результаты исследований эффективности лефлуномида при ювенильном ревматоидном артрите (ЮРА). Лефлуномид в двойном слепом рандомизированном исследовании сравнивали с МТ у 94 пациентов с полиартрикулярной формой ЮРА. Оба препарата были высокоэффективны. Через 16 нед лечения МТ по числу больных с 30%

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

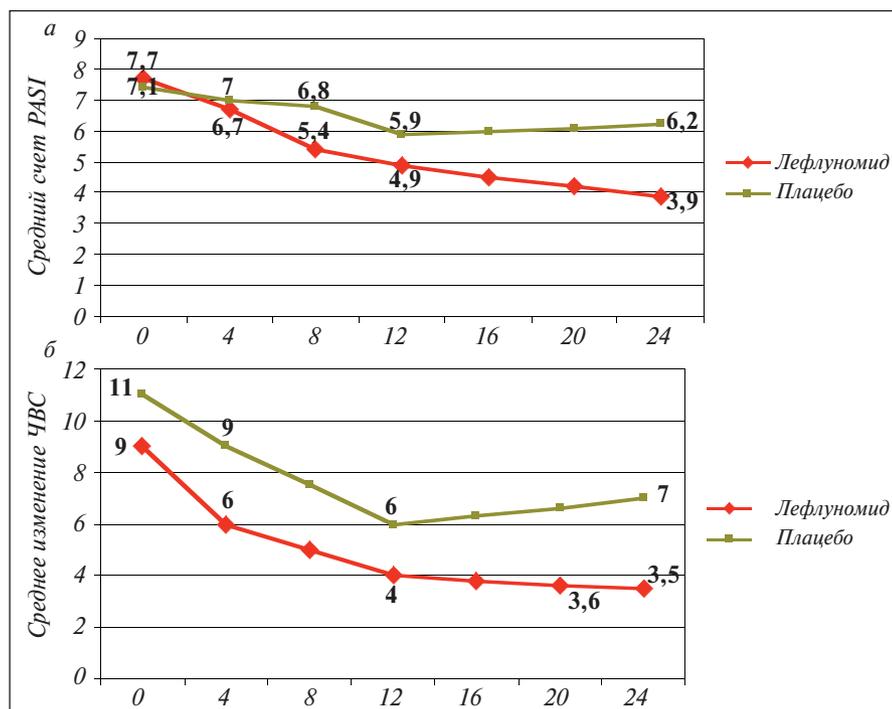


Рис. 4. Изменение кожного (а) и суставного (б) синдромов на фоне лечения лефлунонимидом и в группе плацебо (исследование TOPAS)

улучшением (JRA 30) превосходил лефлунонимид (соответственно 89,4 и 68,1% больных;  $p=0,016$ ). В продолженной открытой фазе этого исследования эффективность и переносимость лечения обоими препаратами оценивали в период до 48 нед. Число больных, ответивших на лечение по критериям JRA 30, осталось неизменным до конца исследования, при этом переносимость обоих препаратов была хорошей. Из-за развития побочных явлений лефлунонимид отменен у 1 больного, МТ – у 5 [24]. Результаты исследования позволяют заключить, что лефлунонимид является эффективной и хорошо переносимой альтернативой МТ при лечении ЮРА.

Предпринимаются попытки оценить перспективы применения лефлунонимид при диффузных заболеваниях соединительной ткани и системных васкулитах.

Актуален поиск эффективных и малотоксичных препаратов для поддержания ремиссии у больных гранулематозом Вегенера. Особенности метаболизма лефлунонимид позволяют назначать препарат больным с нарушением функции почек, а преимущественное влияние на активированные Т-лимфоциты реже приводит к развитию тяжелой лейкопении по сравнению с другими иммунодепрессантами.

При гранулематозе Вегенера для индукции ремиссии часто используют комбинированную терапию циклофосфаном и преднизолоном. В открытом исследовании оценивали эффективность лефлунонимид для поддержания полной или частичной ремиссии у 20 больных [25]. Начальная доза препарата составляла 20 мг/сут, через 12 нед ее увеличивали до 30 мг/сут и у 8 больных с частичной ремиссией через 24 нед дозу повышали до 40 мг/сут. Допускалось применение поддерживающей дозы преднизолона не более 10 мг/сут. За 2,5 года наблюдения лишь в 1 случае отмечали выраженное обострение и необходимость возврата к комбинированной терапии циклофосфаном и преднизолоном;

у 8 пациентов для купирования «малого» обострения было достаточным увеличение дозы лефлунонимид до 40 мг/сут. Наиболее частые нежелательные явления – респираторные инфекции (40%), артралгии и артериальная гипертензия (по 35%), что сопоставимо с профилем побочных проявлений у больных РА на фоне приема препарата в дозе 20 мг/сут.

В открытом сравнительном рандомизированном исследовании эффективности лефлунонимид и МТ для поддержания ремиссии обострение зарегистрировано у 6 из 26 больных, принимавших лефлунонимид в дозе 30 мг/сут, и у 13 из 28 пациентов, получавших МТ в дозе 7,5–20 мг/сут. При этом на фоне лечения лефлунонимидом лишь в 1 случае наблюдалось «большое» обострение (развитие новых легочных проявлений) по сравнению с 7 случаями на фоне приема МТ ( $p<0,05$ ). Однако у 4 больных в связи с развитием побочных явлений: лейкопения, нейропатия, артериальная гипертензия ( $n=2$ ) – лефлунонимид был отменен [26]. Полученные результаты демонстрируют эффективность

применения лефлунонимид в качестве поддерживающей терапии у больных гранулематозом Вегенера. В то же время необходимы дальнейшие исследования для подбора оптимальной дозы и режима приема лефлунонимид, что позволит минимизировать побочные явления.

С учетом иммуномодулирующего действия лефлунонимид были проверены его эффективность и переносимость в открытом пилотном исследовании при болезни Шегрена (БШ). В испытании участвовали 15 пациентов, соответствовавших критериям E-ACG (European-American Consensus Group) для БШ [27], включая больных лимфоцитарным сиалоаденитом, имевших не менее 1 фокуса скопления лимфоцитов в биоптатах слюнных желез. Лефлунонимид назначали в дозе 20 мг/сут. Эффект препарата оценивали в соответствии с рекомендациями [28] через 8; 16 и 24 нед. К концу исследования у пациентов отмечали достоверное снижение утомляемости и рост физической активности. Уровень сывороточного IgG достоверно снизился к 8 нед, а уровень РФ – к 24 нед наблюдения. Достоверная динамика СОЭ, уровня СРБ не регистрировалась. Не наблюдалось изменения показателей сиалометрии, а улучшение результатов теста Ширмера было статистически незначимым. В то же время в 4 из 5 биоптатов слюнных желез выявлялось уменьшение лимфоцитарной инфильтрации на 1 фокус/4 мм<sup>2</sup>. Интересно, что через 8 нед терапии значительно редуцировались проявления лейкоцитокластического васкулита у 3 пациентов. Таким образом, лефлунонимид не продемонстрировал достоверной эффективности при БШ, однако необходимо отметить, что в исследовании участвовала малочисленная группа больных.

Переносимость препарата при БШ была удовлетворительной: наиболее часто наблюдались слабые желудочно-кишечные расстройства (диарея) и повышенное выпадение волос. У 5 пациентов отмечалась волчаночноподобная сыпь

## ФАРМАКОТЕРАПИЯ

на лице, руках и туловище, что потребовало назначения ГК и отмены препарата у 1 пациента. В 2 случаях отмечалась преходящая артериальная гипертензия. Подъем уровня АЛТ нормализовался при уменьшении дозы препарата.

Опубликованы данные единичных пилотных испытаний лефлуномида при системной красной волчанке (СКВ). Так, по результатам ретроспективного анализа эффективности и переносимости лефлуномида, проведенного у 18 больных СКВ, субъективное улучшение наблюдалось в 10 случаях, при этом в 9 из них отмечена динамика значений индекса SLEDAI. В целом средние значения индекса SLEDAI и СОЭ достоверно снизились через 2–3 мес терапии ( $p=0,005$ ,  $p=0,02$  соответственно). У 3 пациенток лечение было прекращено из-за развития побочных реакций (диарея – в 2 случаях, кожная сыпь – в 1) [29].

Интересны результаты 24-недельного двойного слепого рандомизированного, плацебоконтролируемого исследования эффективности и переносимости лефлуномида у больных СКВ. В испытание включали пациентов с

низкой или умеренной активностью заболевания в соответствии с индексом SLEDAI, допускался прием преднизолона в суточной дозе не более 0,5 мг/кг. К окончанию наблюдения при межгрупповом сравнении отмечалось достоверное преимущество лефлуномида в подавлении активности заболевания (динамика индекса SLEDAI:  $11,0 \pm 6,1$  против  $4,5 \pm 2,4$ ;  $p=0,026$ ). Побочные явления слабой интенсивности включали транзиторное повышение уровня АЛТ, гипертензию и транзиторную лейкопению и не требовали прекращения терапии [30].

Таким образом, представленные данные литературы открывают новые возможности применения лефлуномида в ревматологии. Проведенные испытания позволяют рассматривать лефлуномид как перспективный препарат при воспалительных заболеваниях суставов и позвоночника. Обнадеживающие результаты предварительных исследований эффективности лефлуномида при болезни Крона, гранулематозе Вегенера и СКВ требуют подтверждения в масштабных рандомизированных контролируемых исследованиях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Перспективы комбинированной терапии ревматоидного артрита – лефлуномид и инфликсимаб. РМЖ 2008;16(10):633–7.
2. Чичасова Н.В., Чижова К.А., Иголкина Е.В. и др. Новый базисный препарат для лечения ревматоидного артрита – Арава: подавление активности и прогрессирования болезни. Врач 2004;4:43–6.
3. Балабанова Р.М., Каратеев Д.Е., Кашеваров Р.Ю. и др. Лефлуномид (Арава) при раннем ревматоидном артрите. Науч.-практик. ревматол 2005;5:31–4.
4. Finckh A., Dechler S., Gabay C. Effectiveness of leflunomide as co-therapy of TNF inhibitors in rheumatoid arthritis. A population based study. Ann Rheum Dis 2008;69:136–41.
5. Kalden J.R., Antoni C., Alvaro-Gracia J.M. et al. Use of combination of leflunomide with biological agents in treatment of rheumatoid arthritis. J Rheum 2005;32:1620–31.
6. Weinblatt M., Kremer J.M., Colin J.S. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1999;42:1322.
7. Bingham S.J., Buch M.H., Kerr M.A. et al. Induction of antinuclear antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and leflunomide. Arthr Rheum 2004;50:4072–3.
8. Kremer J.M. Methotrexate and leflunomide: biochemical basis for combination therapy in treatment of rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 1999;29:14–26.
9. Black R.L., O'Brien W.M., van Scott E.J. et al. Methotrexate therapy in psoriatic arthritis. JAMA 1964;189:743–7.
10. Clegg D.O., Reda D.J., Meijas E. et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis: a Department of Veterans Affairs cooperative study. Arthr Rheum 1996;39:2013–20.
11. Jones G., Crotty M., Brooks P. Intervention for psoriatic arthritis (Cohrane review). In: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software, 2001.
12. Tassioulas I., Duncan S.R., Theofilopoulos A.N. et al. Clonal characteristics of T cell infiltrates in skin and synovium of patients with psoriatic arthritis. Hum Immun 1999;60:479–91.
13. Liang G.C., Barr W.G. Leflunomide for refractory psoriasis and psoriatic arthritis. J Clin Rheum 2001;7:366–70.
14. Reich K., Hummel K.M., Beckmann I. et al. Treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis with leflunomide. Br J Dermat 2002;146:335–6.
15. Tlacuilo-Parra J.A., Guevara-Gutierrez E., Rodriguez-Castellanos M.A. et al. Leflunomide in the treatment of psoriasis: results of a Phase II open trial. Br J Dermat 2004;150:970–6.
16. Cuchacovich M., Soto L. Leflunomide decreases joint erosions and induces reparative changes in a patient with psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2002;61:942–3.
17. Kaltwasser J.P., Nash P., Gladman D. et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. A multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. Arthr Rheum 2004;50:1939–50.
18. Bollow M., Fischer T., Reisschauer H. et al. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis – cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. Ann Rheum Dis 2000;59:135–40.
19. Haibel H., Rudwaleit M., Braun J. et al. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2005;64:124–6. DOI:10.1136/ard.2003.019174.
20. Van Denderen J.C., van der Paardt M., Nurmohamed M.T. et al. Double blind, randomized, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2005;64:1761–4. DOI: 10.1136/ard.2005.036491.
21. Vandooren B., Kruihof E., Yu D.T. et al. Involvement of matrix metalloproteinases and their inhibitors in peripheral synovitis and down-regulation by tumor necrosis factor  $\alpha$  blockade in spondylarthropathy. Arthr Rheum 2004;50:2942–53.
22. Prajapati D.N., Knox J.F., Emmons J. et al. Leflunomide treatment of Crohn's disease patients intolerant to standard immunomodulator therapy. J Clin Gastro 2003;37:125–8.
23. Holtmann M.H., Gerts A.L., Weinman A. et al. Treatment of Crohn's disease with leflunomide as second-line immunosuppression: a phase I open-label trial on efficacy, tolerability and safety. Dig Dis Sci 2008;53(4):1025–32. Epub 2007 Oct 13.
24. Silverman E., Mouy R., Spiegel L. et al. Durability of efficacy, safety, and tolerability of leflunomide (LEF) versus methotrexate (MTX) in the treatment of pediatric patients with juvenile rheumatoid arthritis (JRA). The 68th Annual Meeting of the American College of Rheumatology, 2004, Post. 72.
25. Metzler C., Fink C., Lampracht P. et al. Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis. Rheumatology 2004;43:315–20.
26. Metzler C., Miehle N., Manger K. et al. Reinhold-Keller for the German Network of Rheumatic Diseases Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. Rheumatology 2007;46:1087–91.
27. Verstappen J., van Roon A.G., Bijlsma W.J. et al. Safety and efficacy of Leflunomide in primary Sjögren's syndrome – A phase II pilot study. Ann Rheum Dis published online 2007, 12 Jan.
28. Vitali C., Bombardieri S., Jonsson R. et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002;61:554–8.
29. Remer C.F., Weisman M.H., Wallace D.J. Benefits of leflunomide in systemic lupus erythematosus: a pilot observation study. Lupus 2001;10:480–3.
30. Tam L.-S., Li E.K., Wong C.-K. et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of leflunomide in systemic lupus erythematosus. Lupus 2004;13:601–4.