Лефлуномид в клинической практике

Ю.А. Олюнин

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское ш., 34A

Традиционная базисная терапия является основой лечения ревматоидного артрита (PA). Она остается методом выбора для больных, не получавших ранее базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), и рассматривается как необходимый компонент комбинированного лечения. Выбор синтетических БПВП сравнительно невелик, и одним из наиболее перспективных на сегодняшний день представляется лефлуномид (ЛЕФ). Клинические исследования ЛЕФ при РА начались в середине 90-х годов. Позднее ЛЕФ широко применялся в практическом здравоохранении и зарекомендовал себя как один из лучших препаратов своего класса. В международных и национальных рекомендациях по лечению РА он рассматривается как один из основных компонентов комплексной терапии, который может назначаться на любой стадии заболевания в качестве единственного БПВП, а также в комбинации с другими противоревматическими средствами, включая синтетические БПВП и генно-инженерные биологические препараты.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; базисные противовоспалительные препараты; лефлуномид; терапия.

Контакты: Юрий Александрович Олюнин; yuryaolyunin@yandex.ru

Для ссылки: Олюнин ЮА. Лефлуномид в клинической практике. Современная ревматология. 2014;(1):59—63.

Leflunomide in clinical practice Yu.A. Olyunin

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia Kashirskoye shosse 34A, Moscow, 115522 Russia

Treatment of rheumatoid arthritis (RA) patients is based on conventional background therapy. This therapy remains the method of choice for patients who had not received disease-modifyng antirheumatic drugs (DMARDs) and is regarded as an obligatory component of combination therapy. The choice of synthetic biologic is relatively small; leflunomide (LEF) is now one of the most promising DMARDs. The clinical trials of LEF in RA patients were started in the mid-1990s. LEF has subsequently been widely used in practical healthcare and proved to be one of the most effective drugs in its family. The international and national recommendations for RA treatment regard it as one of the main components of comprehensive treatment, which can be prescribed at any stage of the disease either as the only DMARD or combined with other antirheumatic drugs, including synthetic DMARDs and biologic drugs.

Keywords: rheumatoid arthritis; disease-modifyng antirheumatic drugs; leflunomide; therapy.

Contacts: Yuriy Olyunin; yuryaolyunin@yandex.ru

Reference: Olyunin YuA. Leflunomide in clinical practice. Modern Rheumatology Journal. 2014;(1):59-63.

DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-59-63

Результаты исследований, проводившихся в последние два десятилетия, и появление в течение этого периода новых высокоэффективных препаратов для лечения ревматоидного артрита (РА) заставили во многом пересмотреть принципы терапии данного заболевания. Изучение особенностей развития и прогноза РА показало резкое ухудшение качества и существенное сокращение продолжительности жизни пациентов, обусловленные прогрессирующим течением хронического аутоиммунного процесса. Эти данные позволили обосновать необходимость более активного использования медикаментозной терапии, в первую очередь базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Благодаря более широкому их применению в рутинной клинической практике тяжесть РА в целом существенно снизилась [1].

Однако результаты ряда исследований показывают, что терапевтический потенциал имеющихся в настоящее время противоревматических средств может быть использован гораздо более полно. Поэтому, согласно сформулированным недавно современным принципам ведения больных РА, лечение этого заболевания должно быть направлено не просто на улучшение самочувствия больных, а на достижение ремиссии или низкой активности болезни [2]. Основными направлени-

ями оптимизации медикаментозной терапии РА являются мониторинг больных с применением количественных методов определения воспалительной активности, назначение комбинированной противоревматической терапии, а также более рациональное проведение монотерапии БПВП.

Традиционная базисная терапия является основой лечения РА. Она остается методом выбора для больных, не получавших ранее БПВП, и рассматривается как необходимый компонент комбинированного лечения. Выбор синтетических БПВП сравнительно невелик. Одним из наиболее перспективных препаратов этой группы сегодня представляется лефлуномид (ЛЕФ)*.

Клинические исследования ЛЕФ при РА начались в середине 90-х годов. Это первый препарат, который был разработан специально для лечения РА. В отличие от прежних лекарственных средств этого класса ЛЕФ появился в значительно более благоприятных условиях. Его быстрое продвижение определялось, прежде всего, уровнем развития ревматологии в тот период: отношение ревматологов к РА уже существенно изменилось и его перестали считать доброкачест-

^{*}Арава.

венной болезнью. Исследователи осознали необходимость быстрого подавления воспалительной активности уже на самых ранних этапах лечения. Была доказана возможность торможения прогрессирования болезни и разработаны количественные методы оценки, позволяющие убедительно доказать наличие противоспалительного и антидеструктивного действия противоревматических препаратов.

Все эти достижения ревматологической науки были реализованы в ходе клинических испытаний ЛЕФ. Дозы и схема лечения ЛЕФ были разработаны с учетом особенностей фармакокинетики препарата по итогам предварительного тестирования трех поддерживающих доз — 5, 10 и 25 мг/сут [3]. Максимальный терапевтический эффект был получен при назначении Л Φ по 25 мг/сут. Однако при использовании такой дозы отмечалась тенденция к увеличению числа побочных реакций. Авторы, которые анализировали результаты этого исследования, пришли к выводу, что для поддержания оптимальной терапевтической концентрации активного метаболита А77 1726 суточная доза ЛЕФ должна составлять 20 мг. Доза 10 мг/сут была гораздо менее эффективна, но у части больных все же позволяла получить отчетливый клинический эффект, поэтому ее использование было признано целесообразным при плохой переносимости ЛЕФ в обычной дозе.

Была также принята во внимание способность препарата длительно удерживаться в организме, что позволяет достигать необходимой концентрации за очень короткий срок при использовании высоких доз в начале лечения. Эта возможность была реализована в стандартной схеме назначения ЛЕФ, согласно которой больные принимают препарат по 100 мг/сут в первые 3 дня, а затем постоянно по 20 мг/сут. Она позволяет создавать терапевтическую концентрацию активного метаболита ЛЕФ в крови в течение 1-й недели лечения. Данная схема применялась в трех основных исследованиях III фазы клинических испытаний ЛЕФ. В одном из них его сравнивали с сульфасалазином (СУЛЬФ), в двух других – с метотрексатом (МТ). Было показано, что использование высоких насыщающих доз в первые 3 дня лечения действительно позволяет получить эффект за сравнительно короткий срок [4-6]. По результатам этих исследований было сделано заключение о том, что ЛЕФ сопоставим по эффективности и переносимости с МТ и СУЛЬФ. ЛЕФ обеспечивал достоверно более благоприятные показатели функционального статуса больных, чем СУЛЬФ.

Быстрое действие ЛЕФ подтверждается и результатами магнитно-резонансной томографии. R.J. Reece и соавт. [7] выполняли томографию воспаленных коленных суставов у 39 больных РА, 18 из которых получали ЛЕФ и 21 — МТ. Исследование проводилось до и через 4 мес после назначения терапии. При этом ЛЕФ обеспечивал достоверно более значительное уменьшение выраженности воспалительных изменений синовиальной оболочки, чем МТ. Позднее стандартная схема была рекомендована для широкого применения, и сейчас мы имеем достаточно большой опыт ее использования в реальной клинической практике.

В исследованиях III фазы клинических испытаний ЛЕФ был сопоставим по эффективности и переносимости с МТ и СУЛЬФ и обеспечивал достоверно более благоприятные показатели функционального статуса больных, чем СУЛЬФ. Как правило, больные хорошо переносят лечение ЛЕФ.

Наиболее частыми побочными реакциями у больных, получавших ЛЕФ, были диарея, алопеция и тошнота.

Встречаются также кожные высыпания, головная боль, боль в животе, повышение содержания в крови печеночных ферментов, респираторные инфекции, язвы в полости рта, артериальная гипертензия. Возникновение респираторных инфекций на фоне лечения ЛЕФ судя по всему не было связано с иммунодепрессивным действием препарата, поскольку при назначении плацебо их частота была аналогичной [8]. При появлении побочных реакций возможны временное или постоянное снижение дозы ЛЕФ до 10 мг/сут, а также полная отмена препарата. Необходимость отмены ЛЕФ из-за побочных реакций возникает у 14—19% больных.

Вероятность возникновения побочных реакций со стороны печени обусловливает необходимость лабораторного контроля при проведении лечения ЛЕФ. В соответствии с рекомендациями производителя перед назначением ЛЕФ определяется содержание АЛТ в сыворотке крови. На фоне лечения этот показатель исследуется ежемесячно. При повышении уровня АЛТ в 2—3 раза по сравнению с верхней границей нормы следует повторить исследование и в случае подтверждения результата снизить дозу ЛЕФ до 10 мг/сут. Если, несмотря на снижение дозы, сохраняется 2—3-кратное увеличение концентрации АЛТ или отмечается повышение этого показателя более чем в 3 раза по сравнению с нормой, следует прекратить лечение и провести процедуру отмывания, которая выполняется при помощи активированного угля или холестирамина.

Такая процедура обеспечивает ускоренное выведение ЛЕФ из организма и снижение его концентрации в плазме ниже уровня, доступного для определения (<0,02 мг/л). Она проводится при возникновении побочных реакций, а также в тех случаях, когда планируется беременность. При использовании активированного угля больной принимает его в виде порошка по 50 г 4 раза в день в течение 11 дней. Если отмывание выполняется при помощи холестирамина, то его назначают по 8 г 3 раза в день в течение 11 дней. После окончания отмывания его эффективность может быть оценена при помощи определения уровня А77 1726 в плазме. С этой целью выполняют 2 соответствующих теста с интервалом 14 дней. Такой контроль особенно важен при планировании беременности.

После того как ЛЕФ был разрешен для широкого применения, его назначали в первую очередь пациентам с большой давностью РА, у которых другие БПВП не давали желаемого эффекта. Оказалось, что у этой категории больных использование насыщающих доз было связано с повышением риска нежелательных явлений (НЯ) и отказ от их применения позволял заметно улучшить результаты лечения [9, 10].

В то же время Н. Kellner и соавт. [11], которые анализировали результаты применения ЛЕФ у 308 больных с давностью РА не более 1 года, отметили НЯ лишь у 36 (10,8%) из них. Стандартная схема с насыщающими дозами препарата в течение первых 3 дней применялась в 57,2% случаев. Больные наблюдались в среднем в течение 25,5±6,0 нед. Достоверное улучшение по DAS28 отмечалось у 84,6% больных и примерно с одинаковой частотой регистрировалось у лиц, получавших и не получавших ранее БПВП. Хорошая переносимость стандартной схемы с применением высоких доз в начале лечения констатирована и в ходе анализа предварительных результатов назначения ЛФ при раннем РА, полученных в 20 медицинских центрах России [12].

Таким образом, опыт быстрой эскалации дозы, который был накоплен в ходе рандомизированных клинических ис-

пытаний ЛЕФ и широкого использования препарата в повседневной клинической практике, позволяет говорить о необходимости дифференцированного подхода к выбору схемы лечения. У длительно болеющих пациентов быстрое повышение концентрации препарата может быть связано с высоким риском развития НЯ и лечение целесообразно начинать с поддерживающей дозы (20 мг/сут). При использовании такой щадящей схемы лечения для получения терапевтической концентрации ЛЕФ в крови потребуется около 7 нед и клиническое улучшение будет достигнуто позднее. Но для таких больных улучшение переносимости лечения представляется гораздо более актуальной задачей, чем получение быстрого эффекта. В то же время на ранней стадии болезни очень важно добиться улучшения в максимально короткие сроки. Кроме того, эти пациенты переносят лечение гораздо лучше. Поэтому стандартная схема назначения ЛЕФ с применением высоких доз препарата в первые 3 дня лечения может представлять особый интерес для больных с ранним РА.

В испытаниях III фазы ЛЕФ обеспечивал не только подавление воспалительной активности, но и значительное улучшение качества жизни больных [13]. Впоследствии эти данные нашли подтверждение и при использовании препарата в реальной клинической практике. В одно из российских исследований, посвященных изучению ЛЕФ, было включено 200 больных с активным РА в возрасте от 19 до 75 лет (в среднем 52,7±11,9 года) [14]. В группе было 182 женщины и 18 мужчин. Давность заболевания колебалась от 1 до 34 лет (в среднем 6.8 ± 6.3 года). ЛЕФ назначали по 100 мг/сут в первые 3 дня, затем - по <math>20 мг/сут в течение16 нед. Больных обследовали до и через 4, 8, 12 и 16 нед после начала лечения. Регистрировали число болезненных при пальпации и припухших суставов, оценку больным состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале, СОЭ, определяли уровень АЛТ, АСТ, ревматоидного фактора (РФ) в крови. О динамике активности заболевания судили по критерию DAS28. Качество жизни больных оценивали по опроснику SF-36 до назначения ЛЕ Φ и после 16 нед лечения.

В начале терапии у большинства больных (97%) отмечалась средняя и высокая активность заболевания по DAS28. 196 пациентов получали ЛЕФ не менее 4 нед, 192— не менее 8 нед, 188— не менее 12 нед и 175— не менее 16 нед. У 25 больных лечение было прекращено из-за побочных реакций. После 16 нед лечения значимая положительная динамика DAS28 по критериям EULAR была зафиксирована у 129 (74%) из 175 больных, продолжавших лечение (у 25 больных ЛЕФ к этому времени был отменен из-за побочных реакций).

В целом по группе существенное клиническое улучшение было достигнуто у 65% (129 из 200) больных, начавших лечение. Число больных с высокой активностью после 16 нед лечения уменьшилось с 90 до 17. Нам не удалось выявить зависимости степени снижения DAS28 от возраста, пола и сопутствующей терапии глюкокортикоидами. После 16-недельного курса лечения было зафиксировано значительное улучшение всех показателей качества жизни, которые регистрировались по опроснику SF-36. Отмечались достоверное снижение СОЭ и титров РФ, а также небольшое повышение уровня АСТ, АЛТ. Таким образом, уже в первые 4 мес лечения ЛЕФ не только достоверно подавлял активность артрита, но и существенно улучшал качество жизни больных.

ЛЕФ предназначен для длительного постоянного применения. В настоящее время не существует каких-либо ограничений по продолжительности его использования при РА. J.R. Kalden и соавт. [15] обобщили свой опыт длительного лечения ЛЕФ больных РА, которые участвовали в исследовании ІІІ фазы и по истечении 2 лет продолжали терапию. Всего наблюдались 214 больных, которые принимали ЛЕФ от 2,8 до 5,8 года (в среднем 4,6 года). Авторы отмечают, что улучшение, достигнутое на ранних этапах лечения, в целом сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. При этом новые виды побочных реакций не выявлялись, а показатели функции печени у большинства больных оставались в пределах нормы.

Стандартная схема с насыщающими дозами ЛЕФ в течение первых 3 дней показала хорошую эффективность и безопасность при раннем РА. Как уже отмечалось, у длительно болеющих пациентов быстрое повышение концентрации препарата может сопровождаться НЯ, и поэтому лечение нужно начинать с поддерживающей дозы 20 мг/сут.

ЛЕФ широко применялся в практическом здравоохранении и зарекомендовал себя как один из лучших препаратов своего класса [16, 17]. В международных и национальных рекомендациях по лечению РА ЛЕФ рассматривается как основной компонент комплексной терапии, который может назначаться на любой стадии заболевания в качестве единственного БПВП, а также в комбинации с другими противоревматическими средствами, включая синтетические БПВП и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [18, 19]. Следует отметить, что если еще недавно при определении тактики лечения пациентов с ранней стадией РА, не получавших БПВП, предпочтение отдавалось традиционной базисной монотерапии, то сейчас как американские, так и европейские эксперты все настойчивее предлагают использовать сочетание различных препаратов. При этом в первую очередь упоминаются комбинации синтетических БПВП, включая МТ, ЛЕФ, гидроксихлорохин и СУЛЬФ.

Так, согласно последним рекомендациям ACR, опубликованным в мае 2012 г., назначение традиционной базисной монотерапии при раннем PA (длительность болезни до 6 мес) может быть оправдано лишь при отсутствии неблагоприятных прогностических факторов, к которым относят функциональную недостаточность, внесуставные проявления PA, PФ, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, а также эрозии на рентгенограммах [18]. Пациентам с умеренной и высокой активностью болезни, имеющим неблагоприятные прогностические факторы, рекомендуется назначать комбинацию 2 или 3 синтетических БПВП, а при сочетании неблагоприятных факторов и высокой активности допускается раннее применение ГИБП.

Европейские эксперты предлагают у больных, не получавших ранее БПВП, использовать на выбор либо традиционную базисную монотерапию, либо комбинацию синтетических БПВП, предоставляя лечащему врачу возможность самостоятельно определять тактику лечения в каждом конкретном случае [19]. Недавно разработанные рекомендации EULAR не предусматривают особых условий для назначения комбинаций традиционных БПВП пациентам с ранним РА, но подчеркивают целесообразность использования в таких комбинациях МТ. Среди комбинаций синтетических БПВП с МТ наиболее активно изучалось его сочетание с

ЛЕФ. МТ и ЛЕФ имеют разные механизмы действия и поэтому могут дополнять лечебный эффект друг друга, подавляя различные звенья патогенеза РА.

Терапевтический эффект ЛЕФ связывают в первую очередь с подавлением активности дигидрооротатдегидрогеназы (ДГОДГ), которая является ключевым ферментом, опосредующим синтез пиримидиновых оснований. ДГОДГ обладает высокой аффинностью к активному метаболиту ЛЕФ А77 1726 [20]. Инактивация этого фермента ведет к уменьшению пролиферации лимфоцитов за счет нарушения синтеза пиримидиновых нуклеотидов. Снижение выработки пиримидинов сопровождается также уменьшением трансэндотелиальной миграции мононуклеарных клеток периферической крови примерно на 50% [21]. Этот эффект может серьезно повлиять на развитие патологического процесса, поскольку миграция лимфоцитов и моноцитов в синовиальную оболочку является одним из ключевых феноменов в развитии хронического артрита. Ограничение поступления этих клеток в сустав может способствовать снижению активности хронического воспаления.

ЛЕФ также оказывает прямое противовоспалительное действие, он способен уменьшать проявления воспалительного процесса в результате как подавления активности ЦОГ2, так и снижения выработки этого фермента. В эксперименте А77 1726 в терапевтических концентрациях подавлял активность ЦОГ2, значительно снижая синтез простагландина E_2 [22].

МТ известен прежде всего как антагонист фолиевой кислоты [23]. Он имеет гораздо большее сродство к дигидрофолатредуктазе, чем физиологическое соединение дигидрофолиевая кислота, и образует прочный комплекс с ферментом. Снижение его активности тормозит образование восстановленных производных фолиевой кислоты (особенно метилтетрагидрофолиевой и 10-формилтетрагидрофолиевой кислот) и способствует повышению концентрации дигидрофолатов. Уменьшается активность и ряда других фолат-зависимых ферментов, таких как тимидилатсинтетаза и метилентетрагидрофолатредуктаза. В результате снижается синтез пурина и пиримидина, нарушается удвоение ДНК.

Вероятно, одним из основных механизмов терапевтического действия МТ при РА является увеличение выработки внеклеточного аденозина [24]. Связывая A_2 -рецептор на нейтрофилах, аденозин вызывает снижение концентрации реактивных метаболитов кислорода, уменьшение адгезии нейтрофилов к эндотелию и выработки лейкотриена B_4 . Кроме того, аденозин может подавлять реакцию лимфоцитов на митогены, выработку воспалительных цитокинов моноцитами и синтез коллагеназы синовиальными клетками.

Изучение эффективности комбинированной терапии МТ и ЛЕФ началось еще в двойных слепых исследованиях III фазы клинических испытаний ЛЕФ. Тогда было показано, что у пациентов, которые без эффекта получали МТ, добавле-

ние к терапии ЛЕФ обеспечивало достоверно более благоприятные результаты, чем сочетание МТ и плацебо [25]. При этом добавление второго БПВП не приводило к существенному увеличению частоты неблагоприятных реакций.

Позднее комбинация ЛЕФ и МТ нередко применялась в клинической практике, хотя в инструкции по применению ЛЕФ не рекомендуется назначать его в сочетании с МТ. Обычно ЛЕФ добавляли к лечению у больных, получавших без эффекта МТ. У таких пациентов комбинация МТ и ЛЕФ была достоверно более эффективна, чем монотерапия МТ [26]. При этом переносимость такого лечения оценивалась неоднозначно. Одни авторы не наблюдали существенного увеличения числа неблагоприятных реакций, другие сообщали, что на фоне комбинированного лечения повышение уровня трансаминаз отмечалось чаще, чем при монотерапии [27]. Вероятно, такое расхождение может быть связано с особенностями изучавшихся групп больных, поскольку переносимость лечения может меняться в зависимости от таких факторов, как длительность болезни, характер проводившейся ранее терапии, наличие коморбидной патологии.

До настоящего времени комбинации БПВП назначались в основном пациентам, у которых ранее уже проводилась без существенного эффекта традиционная базисная монотерапия. Современные рекомендации указывают на целесообразность применения синтетических БПВП в лечении пациентов с ранней стадией РА, которые никогда не получали препараты этого класса. Такие больные значительно лучше переносят противоревматические средства, и комбинированная терапия у них может оказаться гораздо более эффективной, чем при значительной длительности заболевания.

В публикациях последних лет сообщалось, что ЛЕФ дает благоприятные результаты и в сочетании с ГИБП. При анализе данных национальных регистров было показано, что в комбинациях с ГИБП ЛЕФ с успехом может заменять МТ, а ритуксимаб в сочетании с ЛЕФ был даже несколько более эффективен, чем в комбинации с МТ [28, 29].

На сегодняшний день традиционная базисная терапия представляет собой своеобразный фундамент медикаментозного лечения РА. Результаты отечественных и зарубежных исследований позволяют считать ЛЕФ одним из наиболее эффективных БПВП. Сейчас он вызывает серьезный интерес не только у практических врачей, но и у фармацевтических компаний. В последнее время появилось сразу несколько генериков ЛЕФ. Следует, однако, подчеркнуть, что во всех проводившихся до настоящего времени исследованиях ЛЕФ использовался только оригинальный препарат арава. Пока мы не имеем сколько-нибудь существенного опубликованного опыта применения генериков ЛЕФ, механически переносить на них результаты, которые были получены при изучении оригинального препарата, не представляется возможным.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Pincus T, Sokka T, Kautiainen H. Patients seen for standard rheumatoid arthritis care have significantly better articular, radiographic, laboratory, and functional status in 2000 than in 1985. Arthritis Rheum. 2005 Apr;52(4):1009–19. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.20941.
- 2. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al.; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2010 Apr;69(4):631–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.123919.
 3. Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, et
- al. Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. Results of a randomized, placebo-controlled, phase II study. Arthritis Rheum. 1995 Nov;38(11):1595–603. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.1780381111.
 4. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, et al.

A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2000 Jun;39(6):655-65. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/39.6.655.

5. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group, Lancet, 1999 Jan 23;353(9149):259-66. DOI: http://dx.doi.org/10.1001/archinte.159.21.2542.

6. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arch Intern Med. 1999 Nov 22:159(21):2542-50. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.10084. 7. Reece RJ, Kraan MC, Radjenovic A, et al. Comparative assessment of leflunomide and

methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis, by dynamic enhanced magnetic resonance imaging. Arthritis Rheum. 2002;46(2):366-72. DOI: http://dx.doi.org/10.2165/00003088-200241060-00003.

8. Rozman B. Clinical pharmacokinetics of leflunomide. Clin Pharmacokinet. 2002;41(6):421-30.

9. Martin K, Bentaberry F, Dumoulin C, et al. Effectiveness and safety profile of leflunomide in rheumatoid arthritis: actual practice compared with clinical trials. Clin Exp Rheumatol. 2005 Jan-Feb;23(1):80-4. 10. Pisoni L, Murgo A, Paresce E, et al. Effectiveness and safety of leflunomide in the clinical practice. A different experience. Clin Exp Rheumatol. 2007 Jan-Feb;25(1):115; author reply 116.

11. Kellner H, Bornholdt K, Hein G. Leflunomide in the treatment of patients with early rheumatoid arthritis - results of a prospective non-interventional study. Clin Rheumatol. 2010 Aug;29(8):913-20. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/s10067-010-1425-3. 12. Балабанова РМ, Олюнин ЮА. Монотерапия лефлуномидом у больных ранним ревматоидным артритом (результаты российского национального исследования Арава моно). Научно-практическая ревматология. 2012;52(3):13-8. [Balabanova RM, Olyunin YA. Leflunomide monotherapy in patients with early rheumatoid arthritis: Results of the Russian national Arava mono study. Rheumatology Science and Practice. 2012;52(3):13-8.]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-

703.

13. Strand V, Tugwell P, Bombardier C, et al. Function and health-related quality of life: results from a randomized controlled trial of leflunomide versus methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum. 1999 Sep;42(9):1870-8. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199909)42:9%3C1870::AID-ANR11%3E3.0.CO;2-D.

14. Балабанова РМ. Маколкин ВИ. Шостак НА и др. Динамика показателей воспалительной активности у больных ревматоидным артритом на ранних этапах базисной терапии лефлуномидом. Терапевтический архив. 2004;76(5):28-32. [Balabanova RM, Makolkin VI, Shostak NA, et al. Changes in inflammatory activity of rheumatoid arthritis at early stages of basic therapy with leflunomide. Terapevticheskii arkhiv. 2004;76(5):28-32.]

15. Kalden JR, Schattenkirchner M, Sörensen H, et al. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year followup study. Arthritis Rheum. 2003 Jun;48(6):1513-20. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.11015. 16. Wiacek R, Kolossa K, Jankowski T, et al. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Adv Clin Exp Med. 2012 May-Jun;21(3):337-42. 17. White DH, Lynskey NV, Jones PB. Leflunomide use in New Zealand. A national prospective post-marketing study. Intern Med J. 2009 Feb;39(2):95-102. DOI: http://dx.doi.org/10.1111/j.1445-5994.2008.01792.x.

18. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 May;64(5):625-39. DOI: 10.1002/acr.21641.

19. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. 2014 Mar 1;73(3):492-509. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.

Epub 2013 Oct 25. 20. Xu X, Williams JW, Gong H, et al. Two activities of the immunosuppressive metabolite of leflunomide, A77 1726. Inhibition of pyrimidine nucleotide synthesis and protein tyrosine phosphorylation. Biochem Pharmacol. 1996 Aug 23;52(4):527-34. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/0006-2952(96)00303-6.

21. Grisar J, Aringer M, Koller MD, et al. Leflunomide inhibits transendothelial migration of peripheral blood mononuclear cells. Ann Rheum Dis. 2004 Dec;63(12):1632-7.

http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.018440. 22. Hamilton LC, Vojnovic I, Warner TD. A771726, the active metabolite of leflunomide, directly inhibits the activity of cyclooxygenase-2 in vitro and in vivo in a substrate-sensitive manner. Br J Pharmacol. 1999 Aug:127(7):1589-96. DOI: http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0702708. 23. Cronstein BN. Molecular therapeutic. Methotrexate and its mechanism of action. Arthritis Rheum. 1996;39(12):1951-60. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.1780391203. 24. Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The antiinflammatory effects of methotrexate are mediated by adenosine. Adv Exp Med Biol. 1994;370:411-6. DOI: http://dx.doi.org/ 10.1007/978-1-4615-2584-4 89.

25. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 2002 Nov 5;137(9):72633. DOI:

http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-137-9-200211050-00007.

26. Londono J, Santos AM, Santos PI, et al. Therapeutic efficacy and safety of methotrexate + leflunomide in Colombian patients with active rheumatoid arthritis refractory to conventional treatment. Rev Bras Reumatol. 2012 Dec;52(6):837-45. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042012000600003.

27. Singer O, Gibofsky A. Methotrexate versus leflunomide in rheumatoid arthritis: what is new in 2011? Curr Opin Rheumatol. 2011 May;23(3):288–92. DOI: 10.1097/BOR.0b013e328344f2e4.

28. Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. Ann Rheum Dis. 2009 Dec;68(12):1856-62. DOI: 10.1136/ard.2008.098467. Epub 2009 Jan 6. 29. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximabtreated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. Ann Rheum Dis. 2012 Mar;71(3):374-7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200003. Epub

2011 Oct 4.