

# ЛЕФЛУНОМИД ПРИ РАННЕМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ:

## ВКЛЮЧЕНИЕ В СТРАТЕГИЮ ЛЕЧЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

По данным литературы, лефлуномид сопоставим по эффективности и безопасности с метотрексатом, в том числе у пациентов с ранним ревматоидным артритом (РА). Препарат продолжает играть важную роль в лечении больных ранним РА и может рассматриваться в качестве основного синтетического базисного противовоспалительного препарата, который должен назначаться при невозможности терапии эффективными дозами метотрексата. Комбинация метотрексата и лефлуномида, уменьшая потребность в биологической терапии, может быть одним из эффективных способов преодоления толерантности к метотрексату. Роль данной комбинации в стратегии лечения раннего РА может быть недооценена, целесообразно продолжение исследований в этом направлении.

**Ключевые слова:** ранний ревматоидный артрит, лефлуномид, метотрексат, стратегия лечения.

D.E. KARATEEV, MD, E.V. ORLOVA

Nasonova Scientific and Research Institute, Moscow

LEFLUNOMIDE IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS: INCLUSION IN THE TREATMENT STRATEGY AND PROSPECTS

According to the literature, Leflunomide is comparable in efficacy and safety with methotrexate, including patients with early rheumatoid arthritis (RA). The drug continues to play an important role in the treatment of patients with early RA and may be considered as a main synthetic base anti-inflammatory drug which should be administered in case of impossibility of treatment by effective doses of methotrexate. The combination of Methotrexate and Leflunomide, reducing the need for biological therapy, may be an effective way to overcome tolerance to Methotrexate. The role of this combination treatment strategies for early RA may be underestimated, it is expedient to conduct further research in this direction.

**Keywords:** early rheumatoid arthritis, Leflunomide, Methotrexate, treatment strategy.

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1, 2]. Эффективность раннего назначения базисной медикаментозной терапии РА подтверждается большей частотой развития ремиссии заболевания [3–7]. На основании этих данных в настоящее время принята стратегия ранней и агрессивной медикаментозной терапии РА непосредственно после установления диагноза [6–11]. Единственным способом предотвратить прогрессирование заболевания являются максимально ранние диагностика и начало базисной медикаментозной терапии, которая в последующем должна проводиться длительно и непрерывно под тщательным контролем эффективности и переносимости («tight control») [12–15].

В последние годы Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism (EULAR)) были разработаны четкие принципы и рекомендации для эффективного контроля над РА и максимально быстрого достижения ремиссии или низкой активности заболевания «Лечение до достижения цели» (Treat to Target (T2T)) [16–20]. Появлению рекомендаций T2T способствовали клинические исследования последних десятилетий, которые показали, что тактика тщательного контроля («tight control») при РА приводит к лучшим результатам лечения,

чем традиционный способ ведения больных [12–16, 21]. Другим важным достижением является создание новых классификационных критериев EULAR/Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology (ACR)) 2010 г., направленных на более раннюю диагностику заболевания [22, 23].

В 2013 г. была подготовлена новая версия рекомендаций EULAR по лечению РА с использованием синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Согласно им, лечение заболевания с использованием БПВП должно начинаться как можно раньше, с момента установления диагноза, при этом основным компонентом стратегии «первой линии» лечения является метотрексат. При наличии противопоказаний для применения метотрексата или его ранней непереносимости стратегия «первой линии» лечения РА предусматривает назначение лефлуномида или сульфасалазина, симптоматический и структурный эффект которых сходен с таковым у метотрексата [24–31]. Согласно рекомендациям ACR 2012 г., лечение РА также должно быть начато как можно раньше, при этом лефлуномид, как и метотрексат, входит в «первую линию» БПВП [32]. Согласно последнему Проекту рекомендаций по лечению РА Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», при наличии противопоказаний для назначения метотрексата или плохой

переносимости препарата следует назначить лефлуноמיד или сульфасалазин; применение гидроксихлорохина рекомендуется только в качестве компонента комбинированной терапии с метотрексатом [21]. По данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), лефлуноמיד и сульфасалазин не отличаются от метотрексата по эффективности и переносимости, гидроксихлорохин уступает по эффективности другим БПВП и не тормозит прогрессирование деструкции суставов [21, 28–31, 33].

В ряде РКИ была проведена сравнительная оценка действия лефлуномида на течение и прогноз РА по сравнению с метотрексатом, сульфасалазином и плацебо [30, 34–38]. Так, в исследовании Strand V. et al. через 12 месяцев терапии лефлуноmidом (100 мг/сут 3 дня, далее 20 мг/сут) и метотрексатом количество больных с хорошим клиническим эффектом было сходным: 52% ACR20 и более в группе лефлуномида и 46% – метотрексата [30]. Оба препарата вызвали замедление прогрессирования РА. Кроме того, применение лефлуномида в течение 52 недель оказывало более значимое положительное влияние на качество жизни по индексу The Short Form-36 (SF-36) и функциональному индексу Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ) [38]. В исследовании Cohen S. et al. у 199 пациентов РА в течение 24 месяцев эффективность лефлуномида (10–20 мг/сут) по критериям ACR20/50 была сопоставима с метотрексатом [35, 36]. В крупном исследовании Emery P. et al., включавшем 999 пациентов с РА, через год эффективность метотрексата была несколько выше, чем лефлуномида (100 мг/сут 3 дня, далее 20 мг/сут), но замедление рентгенологической деструкции было сопоставимо при терапии обеими препаратами [37]. Через 2 года влияние препаратов на активность РА было сходным, но метотрексат более выраженно тормозил рентгенологическое прогрессирование РА. Таким образом, долгосрочная эффективность лефлуномида была достоверно выше плацебо по критериям ACR и по динамике показателей общей воспалительной активности, функционального статуса, качества жизни и рентгенологического прогрессирования и была эквивалентна метотрексату.

***Появлению рекомендаций T2T способствовали клинические исследования последних десятилетий, которые показали, что тактика тщательного контроля («tight control») при РА приводит к лучшим результатам лечения, чем традиционный способ ведения больных***

Исследования Smolen J.S., Kalden J.R., Scott D.L., оценивающие 2-летнюю эффективность и переносимость лефлуномида (100 мг/сут 3 дня, далее 20 мг/сут) у 358 больных РА по сравнению с сульфасалазином, показали значительное преимущество лефлуномида по влиянию на общую оценку состояния здоровья по мнению врача и пациента, функциональные возможности по индексу HAQ и ответ на терапию по критериям ACR20 [39–41].

Эффективность лефлуномида в лечении РА была оценена в 2 крупных систематических обзорах [42, 43]. Обзор Cochrane (6 РКИ) показал достоверный эффект от лечения лефлуноmidом у больных РА по критериям ACR20 [42]. При этом через 6 и 12 месяцев не было никакой разницы в эффективности лефлуномида и метотрексата по критериям ACR20 и другим клиническим исходам, включая рентгенологическое прогрессирование.

***Согласно рекомендациям ACR 2012 г., лечение РА также должно быть начато как можно раньше, при этом лефлуноmid, как и метотрексат, входит в «первую линию» БПВП***

Серьезные побочные эффекты лечения, включающие желудочно-кишечные осложнения, повышение печеночных ферментов и инфекции, существенно не отличались в группах лефлуномида и метотрексата при 2-летнем наблюдении. Таким образом, лефлуноmid улучшал все клинические исходы РА через 6 и 12 месяцев, в том числе снижал скорость рентгенологического прогрессирования деструкции суставов.

Отечественные исследования Чичасовой Н.В. и соавт. показали высокую клиническую эффективность лефлуномида (100 мг/сут 3 дня, далее 20 мг/сут) у 50 больных РА [44–47]. Эффект терапии наблюдался через 1 месяц у 1/3 пациентов, через 4 месяца – у 2/3 больных. Число болезненных и припухших суставов, уровень С-реактивного белка (СРБ) достоверно снижались через 6 месяцев терапии лефлуноmidом, через 12 месяцев эффект терапии был еще более выражен. Уменьшение образования новых эрозий в суставах кистей и стоп было зарегистрировано авторами через 6 месяцев лечения лефлуноmidом. Это согласуется с данными зарубежных авторов, показавших значимое снижение скорости эрозирования, оцененного по модифицированному индексу Sharp, на фоне длительного (более 2 лет) приема лефлуномида [48] и сопоставимый с метотрексатом эффект лефлуномида по уменьшению рентгенологического прогрессирования деструкции суставов кистей и стоп в течение 1 года [49].

Еще одним свойством лефлуномида является стойкость его эффекта. В исследовании Чичасовой Н.В. и соавт. эффективность лефлуномида не снижалась в течение 3 лет [26, 47]. В пролонгированном исследовании Kalden J.R. et al. ответ на терапию по критериям ACR20/50/70 и улучшение функционального статуса по индексу HAQ были получены в течение первого года, поддерживались в течение 5 лет терапии лефлуноmidом (100 мг/сут 3 дня, далее 10–20 мг/сут) и сопровождалась замедлением прогрессирования деструкции суставов у 214 пациентов [50]. Долгосрочный 5-летний профиль безопасности лефлуномида (в том числе со стороны функции печени) не отличался от такового в первый год исследования.

Учитывая современную стратегию лечения, весьма актуальным является вопрос об эффективности лефлуномида при раннем РА. В исследовании Балабановой

Р.М. и соавт. была оценена эффективность, переносимость и безопасность лефлуномида в лечении раннего РА [51]. Две группы пациентов (17 больных ранним РА с длительностью болезни до 6 месяцев и 13 пациентов с

**Долгосрочная эффективность лефлуномида была достоверно выше плацебо по критериям ACR и по динамике показателей общей воспалительной активности, функционального статуса, качества жизни и рентгенологического прогрессирования и была эквивалентна метотрексату**

продолжительностью заболевания от 6 месяцев до 3 лет) получали лефлуномид в дозе 20 мг в день в течение 12 месяцев. В группе больных ранним РА были получены наилучшие результаты по снижению активности РА по индексу Disease Activity Score (DAS28), критериям ACR, уменьшению боли по ВАШ, числа болезненных суставов, СОЭ, улучшению функциональных способностей по индексу HAQ. Через 6 месяцев лечения лефлуномидом у 10 (58,8%) пациентов с ранним РА

развилась клиническая ремиссия. Серьезных побочных эффектов препарата не наблюдалось. Лефлуномид также показал выраженные антидеструктивные свойства при раннем РА [52, 53].

Каратеев Д.Е. и соавт. в открытом исследовании показали, что назначение лефлуномида в течение 18 месяцев у 30 пациентов с ранним РА с длительностью болезни менее 1 года приводит к быстрому развитию клинического эффекта и достижению ремиссии по критериям ACR более чем у 43,3% больных, ответа на лечение по критериям ACR70 у 26,7% пациентов, по критериям ACR50 у 16,7% больных [34, 54, 55].

В рандомизированном исследовании Федоренко Е.В. и соавт. было показано, что монотерапия лефлуномидом (20 мг/сут) в течение 12 месяцев обладает достоверной эффективностью у больных ранним РА с длительностью заболевания до 2 лет по критериям ACR50/70 и по влиянию на клинико-лабораторные показатели (число болезненных и припухших суставов, функциональный индекс HAQ, индекс активности болезни DAS28) [56]. Эффект лефлуномида был сопоставим с метотрексатом, тормозя рентгенологическое прогрессирование эрозий более чем у 75% больных.

**Таблица. Результаты основных исследований эффективности лефлуномида при раннем РА**

Авторы, год	Дизайн исследования	Основные результаты	Переносимость
Балабанова Р.М. и соавт., 2005, 2006 [51–53]	Открытое исследование, 17 больных ранним РА с длительностью болезни до 6 месяцев и 13 – от 6 месяцев до 3 лет, эффективность и безопасность лефлуномида (20 мг/сут), 12 месяцев	В группе раннего РА наилучшие результаты по снижению DAS28, критериям ACR, уменьшению боли по ВАШ, числа болезненных суставов, СОЭ, улучшению функциональных способностей по HAQ, антидеструктивный эффект, через 6 месяцев у 58,8% – ремиссия	Серьезных побочных эффектов не было
Каратеев Д.Е. и соавт., 2006, 2007 [54, 55]	Открытое исследование, 30 пациентов с ранним РА с длительностью болезни менее 1 года, эффективность лефлуномида (20 мг/сут), 18 месяцев	Ремиссия по критериям ACR более чем у 43,3% больных, ответ на лечение по критериям ACR70 у 26,7%, по критериям ACR50 у 16,7%	Хорошая переносимость
Федоренко Е.В. и соавт., 2008 [56]	120 больных РА с длительностью болезни до 2 лет, рандомизированных на 4 группы: метотрексат, метотрексат с низкими дозами глюкокортикоидов, пульс-терапия метилпреднизолоном и лефлуномид 20 мг/сут, 12 месяцев	В группе лефлуномида хороший ответ на лечение по критериям ACR50/70, снижение DAS28, числа болезненных и припухших суставов, улучшение функционального статуса по HAQ. Эффект сопоставим с метотрексатом по торможению рентгенологического прогрессирования (более чем у 75%)	Хорошая переносимость
Kellner H et al., 2010 [63]	Открытое многоцентровое исследование, 334 больных ранним РА (длительность болезни до 1 года), загрузочная доза 100 мг/сут, поддерживающая доза 10–20 мг/сут, длительность 6 мес.	К 24 нед. лечения ответ на терапию (EULAR) наблюдался у 84,6% больных, ремиссия (DAS28) у 25% больных	Частота серьезных НР 1,2%
Cutolo M. et al., 2013 [57]	Многоцентровое двойное слепое РКИ, целесообразность загрузочной дозы у 120 больных ранним РА, разделенных на 2 группы: 100 мг/сут лефлуномида 3 дня или 20 мг/сут 3 дня, затем – 20 мг/сут 3 месяца	Ответ по критериям ACR50/70 и DAS28 хороший и сопоставим в обеих группах. Не выявлено преимуществ загрузочной дозы (100 мг/сут) у больных ранним РА	При использовании загрузочной дозы частота побочных эффектов выше
Ren L.M., et al., 2016 [58]	Рандомизированное многоцентровое исследование, 224 больных ранним РА с низкой и умеренной активностью, сравнительная эффективность 50 мг/неделю и 10 мг/сут лефлуномида, 24 недели	Низкая доза лефлуномида (50 мг/неделю) эквивалентна 10 мг/сут по снижению DAS28 и ответу на лечение по критериям EULAR (хороший или удовлетворительный ответ в 45–60% случаях в обеих группах)	Серьезных побочных эффектов не было

В многоцентровом двойном слепом РКИ Cutolo M. et al. была оценена целесообразность нагрузочной дозы лефлуномида у 120 больных ранним РА (среднее время с момента установления диагноза 0,95 месяцев) [57]. Пациенты получали 100 мг/сут лефлуномида в течение 3 дней (нагрузочная доза) либо 20 мг/сут в течение 3 дней, затем – 20 мг/сут в течение 3 месяцев. Через 3 месяца ответ по критериям ACR50, ACR70 и DAS28 был хороший и сопоставим в обеих группах. При использовании нагрузочной дозы частота побочных эффектов (диарея, увеличение активности печеночных ферментов) была выше. Таким образом, авторы считают лефлуномид эффективным у пациентов с ранним РА, при этом не видят никаких преимуществ нагрузочной дозы у этой категории пациентов.

**Число болезненных и припухших суставов, уровень С-реактивного белка достоверно снижались через 6 месяцев терапии лефлуномидом, через 12 месяцев эффект терапии был еще более выражен**

В китайском рандомизированном многоцентровом исследовании было показано, что у больных ранним РА с низкой и умеренной активностью заболевания может быть эффективной даже доза лефлуномида 50 мг/неделю [58]. У 244 пациентов в течение 24 недель эффективность дозы препарата 50 мг/неделю была сопоставима с дозировкой 10 мг/сут по влиянию на активность заболевания по индексу DAS28 и ответ на лечение по критериям EULAR (хороший или удовлетворительный ответ примерно в 50% случаях в обеих группах). Никаких серьезных нежелательных явлений в ходе исследования выявлено не было.

По данным Чичасовой Н.В. и соавт., через 4 недели лечения лефлуномидом можно зарегистрировать клинически значимое улучшение всех параметров, отражающих клиническую активность у больных ранним РА [26, 44, 46].

Результаты основных исследований эффективности лефлуномида в терапии раннего РА приведены в *таблице*.

Таким образом, монотерапия лефлуномидом как для РА в целом [62], так и для раннего РА приводит к результатам, аналогичным монотерапии метотрексатом. В ряде крупных обзоров показано, что лефлуномид является БПВП для лечения РА с хорошей переносимостью и доказанной эффективностью, достаточно быстро снижая активность РА у большинства больных, тормозя рентгенологическое прогрессирование деструкции суставов и улучшая функциональный статус и качество жизни пациентов [34, 54, 59–61]. На ранней стадии болезни отмечается более быстрое наступление клинического эффекта и высокая частота развития клинической ремиссии.

Представляет интерес применение комбинации метотрексата и лефлуномида при раннем РА. Хотя ряд крупных метаанализов в целом демонстрирует отсутствие существенных преимуществ комбинации синтетических БПВП над монотерапией метотрексатом [64–66], другие

публикации указывают на положительное влияние комбинированной терапии БПВП, включая комбинацию метотрексата и лефлуномида, на достижение значительного клинического ответа [67, 68]. Комбинация лефлуномида и метотрексата имеет определенные теоретические обоснования, основанные на выраженном противовоспалительном и иммунорегуляторном действии метотрексата и антипролиферативном эффекте лефлуномида [69]. В конце 1990-х – начале 2000-х гг. такая комбинация была достаточно широко распространена и продемонстрировала достаточно отчетливый дополнительный положительный эффект по сравнению с монотерапией метотрексатом [70–74]. В то же время вероятность развития нежелательных реакций (НР) на фоне такой комбинации оказалась также существенно выше, чем при монотерапии каждым из препаратов [75–77], что ограничивает применение этой комбинации на практике. Тем не менее в ряде последних публикаций обсуждается назначение комбинации лефлуномида с метотрексатом при РА [78], включая ранние стадии, поскольку на практике риск серьезных НР оказывается достаточно низким [79, 80]. Есть данные о благоприятных результатах практического применения данной комбинации при недостаточном ответе на монотерапию БПВП, что имеет существенное значение в случаях, когда назначение биологических препаратов затруднено из-за ограничений в доступности [81]. Небольшое открытое исследование Sakellariou GT et al. [82] показало, что добавление лефлуномида к метотрексату у больных с ранним РА, недостаточно отвечавших на монотерапию метотрексатом, привело к развитию ремиссии или низкой активности болезни в 40–80% случаев (в зависимости от наличия или отсутствия факторов неблагоприятного прогноза). С другой стороны, в известном исследовании COBRA [83] одна из групп пациентов с ранним РА, имевших высокий риск прогрессирования болезни, получала терапию метотрексатом и лефлуномидом в сочетании со средней дозой глюкокортикоидов *pre os* (схема, названная авторами COBRA Avant Garde). Назначение этой схемы привело к незначительному повышению частоты развития клинической ремиссии через 1 год после начала лечения по сравнению со схемой, основанной на монотерапии метотрексатом в сочетании с такой же дозой стероидов, но одновременно – к достоверно более высокому риску НР.

**Небольшое открытое исследование Sakellariou GT et al. показало, что добавление лефлуномида к метотрексату у больных с ранним РА, недостаточно отвечавших на монотерапию метотрексатом, привело к развитию ремиссии или низкой активности болезни в 40–80% случаев**

Комбинация лефлуномида и сульфасалазина (сульфасалазин добавлялся в случае недостаточного ответа на лефлуномид) изучалась в исследовании RELIEF [84, 85] и оказалась не лучше монотерапии в отношении эффективности, хотя и показала хорошую переносимость.

В целом можно заключить, что лефлуномид<sup>1</sup> продолжает играть важную роль в лечении больных ранним РА и может рассматриваться в качестве основного синтетического БВПП, который должен назначаться при

невозможности терапии эффективными дозами метотрексата. Роль комбинации метотрексата и лефлуномида в стратегии лечения раннего РА может быть недооценена, целесообразно продолжение исследований в этом направлении.



<sup>1</sup> Лефлуномид – оригинальный препарат Арава®, гос. рег. П N013884/01.

## ЛИТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008, 290–331.
- Ревматология: клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010, 752 с.
- Каратеев Д.Е. Ретроспективная оценка многолетней базисной терапии у больных ревматоидным артритом. *Науч-практич ревматол*, 2003, 3: 32–6.
- Emery P, Breedveld FC, Dougados M et al. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kalden%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=11874828](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kalden%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11874828) Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61: 290–7.
- Emery P, Salmon M. Early rheumatoid arthritis: time to aim for remission? *Ann Rheum Dis*, 1995, 54: 944–7.
- Emery P. Therapeutic approaches for early rheumatoid arthritis. How early? How aggressive? *Br J Rheumatol*, 1995, 34(2): 87–90.
- Combe B, Landewe R, Lukas C et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(1): 34–45.
- Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации. *PMЖ*, 2002, 10(6): 294–302.
- Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? *PMЖ*, 2002, 10(22): 1009–14.
- Nell VP, Machold KP, Eberl G et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, 43(7): 906–14.
- Lard LR, Visser H, Speyer I et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med*, 2001, 111: 446–51.
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2007, 146: 406–15.
- Grigor C, Capell H, Stirling A et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2004, 364: 263–9.
- Smolen JS, Aletaha D, Koeller M et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2007, 370: 1861–74.
- Sokka T, Hetland ML, Mäkinen H et al. Remission and rheumatoid arthritis: Data on patients receiving usual care in twenty-four countries. *Arthritis Rheum*, 2008, 58: 2642–51.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69: 631–7.
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC 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.
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Современная стратегия терапии ревматоидного артрита. *PMЖ*, 2012, 30: 1504–9.
- Орлова Е.В., Каратеев Д.Е., Булгакова Н.А. Лечение ревматоидного артрита до достижения цели (Treat to Target): российская версия международных рекомендаций для пациентов. *Науч-практич ревматол*, 2013, 51(3): 246–54.
- Олюнин Ю.А. Целенаправленное лечение ревматоидного артрита: рекомендации международной комиссии (Treatment to target expert committee – Экспертная комиссия по целенаправленному лечению). *Соврем ревматол*, 2010, 3: 7–9.
- Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология*, 2014, 52(5): 477–494.
- Aletaha D, Neogri T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(9): 2569–81.
- Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А., Лучихина Е.Л. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита EULAR/ACR 2010 – шаг вперед к ранней диагностике. *Науч-практич ревматол*, 2011, 1: 10–5.
- 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, 73: 492–509.
- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. *Науч-практич ревматол*, 2013, 6(51):609–22.
- Чичасова Н.В., Иголкина Е.В., Насонов Е.Л., Имамединова Г.Р. Лефлуномид в лечении ревматоидного артрита. *PMЖ*, 2013, 32: 1628–35.
- Насонов Е.Л., Амирджанова В.Н., Беневоленская Л.И. и соавт. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. М.: Алмаз, 2006: 118 с.
- 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. *Lancet*, 1999, 353(9149): 259–66.
- Sharp JT, Strand V, Leung H et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis. Results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(3): 495–505.
- Strand V, Cohen S, Schiff M et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Int Med*, 1999, 159(21): 2542–50.
- Dougados M, Combe B, Cantagrel A et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis*, 1999, 58(4): 220–5.
- 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 & Research*, 2012, 64(5): 625–39.
- Van der Heijde DM, van Riel PL, Gribnau FW et al. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1989, 333: 1036–8.
- Каратеев Д.Е. Лефлуномид в современной терапии ревматоидного артрита. *PMЖ*, 2010, 27: 1654–6.
- Cohen S, Cannon GW, Schiff M et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(9): 1984–92.
- Cohen S, Weaver A, Schiff M, Strand V. Two-year treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(Suppl.): 271.
- 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, 39: 655–65.
- Strand V, Tugwell P, Bombardier C et al. Function and health-related quality of life: results from a randomised controlled trial of leflunomide vs methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum*, 1999, 42(9): 1870–78.
- Smolen JS, Kalden JR, Scott DL et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulfasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet*, 1999, 353: 259–66.
- Kalden JR, Scott DL, Smolen JS et al. Improved functional ability in patients with rheumatoid arthritis – long-term treatment with leflunomide versus sulfasalazine. *J Rheumatol*, 2001, 28(9): 1983–91.
- Scott DL, Smolen JS, Kalden JR et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double-blind, placebo-controlled trial versus sulfasalazine. *Ann Rheum Dis*, 2001, 60: 913–23.



Препарат первого выбора  
базисной терапии  
ревматоидного  
и псориатического  
артрита\*



RU\_LEF\_141102

**КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АРАВА®**  
МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ЛЕФЛУНОМИД

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Содержит лефлуномид 10 мг, 20 мг или 100 мг и вспомогательные вещества. Активное вещество: Лефлуномид. Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессивное средство. Код АТХ: L04AA13. Регистрационный номер: П N013884/01 – 210812. Показания к применению: 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 псориатического артрита. Противопоказания: Гиперчувствительность к лефлуномиду или любому другому вспомогательному веществу. Нарушения функции печени. Тяжелый иммунодефицит. Серьезные нарушения костномозгового кровообращения или выраженная анемия, лейкопения, тромбоцитопения в результате других причин. Тяжелые неконтролируемые инфекции. Умеренная или тяжелая почечная недостаточность. Выраженная гипопротинемия. Беременность, детородный возраст у женщины. Беременность должна быть исключена перед началом лечения лефлуномида. Период кормления грудью. Мужчины, собирающиеся зачать ребенка. Во время лечения необходимо использовать надежные способы контрацепции. Возраст пациентов менее 18 лет. С осторожностью: пациенты с интерстициальными заболеваниями легких. Пациенты с анемией, лейкопенией, тромбоцитопенией, нарушениями костномозгового кровообращения в анамнезе, недавно получавшие или получающие одновременно лекарственные препараты с иммуносупрессивным или гематотоксическим действием. Возраст более 60 лет, одновременный прием нейротоксических препаратов и сахарный диабет. Почечная недостаточность легкой степени. Режим дозирования и способ применения: Лечение ревматоидного артрита обычно однократный прием 100 мг в течение 3 дней, поддерживающая доза 20 мг. Возможно исключение применения нагрузочной дозы, а также снижение поддерживающей дозы до 10 мг. Лечение псориатического артрита: однократный прием 100 мг в течение 3 дней, поддерживающая доза 20 мг. Побочные действия (см. полную инструкцию по применению. Указаны часто встречающиеся): повышение артериального давления, диарея, тошнота, рвота, анорексия, поражение слизистой оболочки рта, боли в животе, слабое повышение КФК, снижение массы тела, головная боль, головокружение, парестезия, усиленное выпадение волос, экзема, зуд, сухость кожных покровов, легкое аллергические реакции, лейкопения, повышение печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, астения. Передозировка: Рекомендуется прием колестирамина, активированного угля. Гемодиализ не эффективен. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: Усиление побочных явлений в случае недавнего или сопутствующего применения гепатотоксических или гематотоксических и иммуносупрессивных препаратов. Особые указания (см. Полную инструкцию по применению): Только после тщательного медицинского обследования. Перед началом лечения помнить о возможном увеличении числа побочных явлений у пациентов, ранее получавших базисно терапию препаратами с гепато- и гематотоксическими действиями. Форма выпуска: таблетки 10 мг, 20 мг в полиэтиленовом флаконе с навинчивающейся крышкой. Таблетки 100 мг по 3 таблетки в блистере из ламинированной алюминиевой фольги в картонной упаковке. Условия хранения: при температуре не выше 25 °С в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту.

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

\* Singh J.A. et al. Arthritis Care & Research. 2012; Vol. 64, No. 5; p. 625-639  
Goossec L. et al. Ann Rheum Dis 2012; 71: 1-4-12



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

реклама

42. Osiri M, Shea B, Robinson V et al. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (1): CD002047.
43. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*, 2008, 148(2): 124–34.
44. Чичасова Н.В., Чижова К.А., Иголкина Е.В. и соавт. Новый базисный препарат для лечения ревматоидного артрита – (Арава (лефлунонимид): опыт многомесячного применения. *PMЖ*, 2004, 2: 124–8.
45. Чичасова Н.В., Бродецкая К.А., Иголкина Е.В. и соавт. Опыт длительного применения лефлунонимид (препарат Арава) у больных активным ревматоидным артритом. *PMЖ*, 2005, 13(8): 518–24.
46. Чичасова Н.В., Иголкина Е.В., Имамбетдинова Г.Р., Насонов Е.Л. Лефлунонимид в лечении раннего ревматоидного артрита. *PMЖ*, 2011, 10: 606–9.
47. Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. Лефлунонимид в лечении ревматических заболеваний. М.: МераПро, 2010, 92 с.
48. Van der Heijde D, Kalden JR, Scott D et al. Long-term evaluation of radiologic disease progression in a subset of patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide beyond 2 years. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63: 737–9.
49. Sharp J, Strand V, Leung H et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2000, 43: 495–505.
50. Kalden JR, Schattenkirchen M, Sorensen H et al. Efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year follow-up. *Arthr Rheum*, 2003, 48: 1513–20.
51. Балабанова Р.М., Каратеев Д.Е., Кашеваров Р.Ю. и др. Лефлунонимид (Арава) при раннем ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*, 2005, 5: 31–4.
52. Балабанова Р.М., Кашеваров Р.Ю., Олюнин Ю.А. Антидеструктивное действие лефлунонимид при раннем ревматоидном артрите. *Тер арх*, 2006, 78(6): 6–10.
53. Kashevarov R, Balabanova RM, Oliunin YA et al. Level of matrix metalloproteinase 3 and joint destruction rate in early RA treated with leflunomide and methotrexate. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(Suppl 1): 341.
54. Каратеев Д.Е. Лефлунонимид в современной патогенетической терапии раннего ревматоидного артрита. *PMЖ*, 2007, 26: 2042–46.
55. Karateev DE, Luchikhina EL, Nasonov EL. High frequency of clinical remission in patient with early RA treated with leflunomide. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(Suppl 2): 341.
56. Федоренко Е.В., Лукина Г.В., Сигидин Я.А. и соавт. Сравнительная эффективность современных методов терапии раннего ревматоидного артрита (предварительные результаты). *Науч-практич ревматол*, 2008, 4: 36–40.
57. Cutolo M, Bolosiu H, Perdiset G, LEADER Study Group. Efficacy and safety of leflunomide in DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: comparison of a loading and a fixed-dose regimen. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(6): 1132–40.
58. Ren LM, Li R, Chen LN et al. Efficacy and safety of weekly leflunomide for the treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized, multi-center study. *Int J Rheum Dis*, 2016, 19(7): 651–7.
59. Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. Комбинированная терапия лефлунонимидом и генно-инженерными биологическими препаратами. *Соврем ревматол*, 2011, 2: 43–9.
60. Орлова Е.В. Место лефлунонимид в современной стратегии лечения ревматоидного артрита. *Трудный пациент*, 2015, 13(3): 20–7.
61. Keen HI, Conaghan PG, Tett SE. Safety evaluation of leflunomide in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf*, 2013, 12(4): 581–8.
62. Golicki D, Newada M, Lis J, Pol K, Hermanowski T, Tkstochowicz M. Leflunomide in monotherapy of rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized trials. *Pol Arch Med Wewn*, 2012, 122(1-2): 22–32.
63. 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: 10.1007/s10067-010-1425-3.
64. Graudal N, Jürgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum*, 2010 Oct, 62(10): 2852–63. doi: 10.1002/art.27592.
65. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010 Apr 14, 4: CD008495. doi: 10.1002/14651858.CD008495.
66. Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, Landewé R, Buch MH, Smolen JS, Gossec L. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2014 Mar, 73(3): 510–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204588.
67. Alcorn N, Saunders S, Madhok R. Benefit-risk assessment of leflunomide: an appraisal of leflunomide in rheumatoid arthritis 10 years after licensing. *Drug Saf*, 2009, 32(12): 1123–34. doi: 10.2165/11316650-000000000-00000.
68. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 2016 Apr 21, 353: i1777. doi: 10.1136/bmj.i1777.
69. Kremer JM. Methotrexate and leflunomide: biochemical basis for combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 1999 Aug, 29(1): 14–26.
70. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(7): 1322–1328.
71. 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, 137(9): 726–733.
72. Kremer J, Genovese M, Cannon GW et al. Combination leflunomide and methotrexate (MTX) therapy for patients with active rheumatoid arthritis failing MTX monotherapy: Open-label extension of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol*, 2004, 31(8): 1521–1531.
73. Lee SS, Park YW, Park JJ et al. Combination treatment with leflunomide and methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 2009 Jan-Feb, 38(1): 11–4. doi: 10.1080/03009740802360632.
74. Jones PB, White DH. Reappraisal of the clinical use of leflunomide in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Open Access Rheumatol*, 2010 Nov 3, 2: 53–71.
75. Weinblatt ME, Dixon JA, Falchuk KR. Serious liver disease in a patient receiving methotrexate and leflunomide. *Arthritis Rheum*, 2000 Nov, 43(11): 2609–11.
76. Lee SW, Park HJ, Kim BK, Han KH, Lee SK, Kim SU, Park YB. Leflunomide increases the risk of silent liver fibrosis in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *Arthritis Res Ther*, 2012 Oct 29, 14(5): R232. doi: 10.1186/ar4075.
77. Rodriguez-Rodriguez L, Jover-Jover JA, Fontseré O, Peña-Blanco RC, León L, Fernández-Gutierrez B, Abásolo L. Leflunomide discontinuation in rheumatoid arthritis and influence of associated disease-modifying anti-rheumatic drugs: a survival analysis. *Scand J Rheumatol*, 2013, 42(6): 433–6. doi: 10.3109/03009742.2013.785590.
78. Bird P, Griffiths H, Tymms K et al. The SMILE study – safety of methotrexate in combination with leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2013 Mar, 40(3): 228–35. doi: 10.3899/jrheum.120922.
79. Kaul A, O'Reilly DT, Slack RK, Collins D, Walmsley J, Duke O, Kiely PD. Tolerability of methotrexate and leflunomide combination therapy for inflammatory arthritis in routine clinical practice: results of a four-centre study. *Rheumatology (Oxford)*, 2008 Sep, 47(9): 1430–1. doi: 10.1093/rheumatology/ken240.
80. Alves JA, Fialho SC, Morato EF, Castro GR, Zimmermann AF, Ribeiro GG, Neves FS, Pereira IA. Liver toxicity is rare in rheumatoid arthritis patients using combination therapy with leflunomide and methotrexate. *Rev Bras Reumatol*, 2011 Mar-Apr, 51(2): 141–4.
81. Hodkinson B, Magomero KR, Tikly M. Combination leflunomide and methotrexate in refractory rheumatoid arthritis: a biologic sparing approach. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2016 Oct, 8(5): 172–179.
82. Sakellariou GT, Sayegh FE, Kapetanios GA, 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 Jan, 31(1): 163–7. doi: 10.1007/s10067-011-1842-y.
83. Verschueren P, De Cock D, Corluy L et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. *Ann Rheum Dis*, 2016 Jul 18. pii: annrheumdis-2016-209212. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209212. [Epub ahead of print].
84. Dougados M, Emery P, Lemmel E-M, et al. Efficacy and safety of leflunomide and predisposing factors for treatment response in patients with active rheumatoid arthritis: RELIEF 6-month data. *J Rheumatol*, 2003, 30(12): 2572–2579.
85. Dougados M, Emery P, Lemmel EM, Zerbini CAF, Brin S, van Riel P. When a DMARD fails, should patients switch to sulfasalazine or add sulfasalazine to continuing leflunomide? *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(1): 44–51.