

ОБЗОРЫ

УДК: 616.72-002.77-08

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕФЛЮНОМИДА.

Д.В.Решетняк, Е.Л.Насонов.

Кафедра ревматологии ФППО Московской медицинской
академии им. И.М. Сеченова

Ревматоидный артрит (РА) - системное воспалительное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического деструктивного полиартрита и широкого спектра внесуставных (системных) проявлений [1,2]. Основу патологического процесса при РА составляет прогрессирующее неконтролируемое иммунное воспаление синовиальной оболочки суставов, связанное с нарушением баланса между синтезом «провоспалительных» (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1 и др) и «антивоспалительных» (интерлейкин-4, интерлейкин-10 и др.) цитокинов с преобладанием первых над вторыми [3,4].

Несмотря на существенные успехи в лечении РА, фармакотерапия этого заболевания продолжает оставаться одной из наиболее сложных проблем медицины [5]. В основе современных подходов к лечению РА лежит раннее назначение базисных противоревматическим препаратов [6,7]. Однако базисная терапия РА имеет свои ограничения, связанные или с недостаточной эффективностью или с развитием побочных реакций, ограничивающих возможность длительного применения препаратов [8-13]. Поэтому разработка новых эффективных базисных противоревматических препаратов является одной из наиболее актуальных задач ревматологии.

Одним из таких препаратов является лефлюномид (Aгava), производства фирмы Aventis, Германия, возможность применения которого при РА является предметом интенсив-

ных исследований в течение последних лет [14,15]. Фактически лефлюномид - единственный новый базисный противоревматический препарат, внедренный в клиническую практику за последние 10 лет.

Фармакологические свойства

По химической структуре лефлюномид (N-(4-трифлюорометилфенил)-5-метилизоксазол - 4 - карбоксимид) - низкомолекулярное (270 дальтон) синтетическое производное изоксазола [16]. Лефлюномид является «пролекарством», в желудочно-кишечном тракте и плазме быстро превращается в активный метаболит малонитриламид (A77 1726), имеющий в отличие от лефлюномида открытое боковое ароматическое кольцо (рис.). Даже небольшая модификация лефлюномида приводит к изменению иммуномодулирующих свойств препарата. Замена ароматического кольца углеводородной цепью приводит к потере, а липофильной группой (4-бутил-фенилом или 4-(1-метилэтил)-фенилом) - к усилению иммуносупрессивной активности. Тем не менее, какая именно структурная часть A77 1726 ответственна за противовоспалительный и иммуносупрессивный эффект, продолжает оставаться не ясным.

Материалы II фазы клинических испытаний свидетельствуют о том, что у больных РА A77 1726 связывается белками плазмы более чем на 99%, а период его полувыведения составляет 15 - 18 дней [17]. У здоровых доноров период полувыведения короче, около 11 дней [18]. Большая часть A77 1726 (60-70%) метаболизируется в 3-фтор-метиланилин-оксалиновую кислоту и экскретируется с мочой и калом.

Механизм действия

Материалы, касающиеся механизмов действия лефлюномида, обобщены в недавно опубликованных обзорах [15,16,18,19]. По дан-

Адрес для переписки:

Д.В.Решетняк,

115522, Москва, Каширское шоссе, 34-а

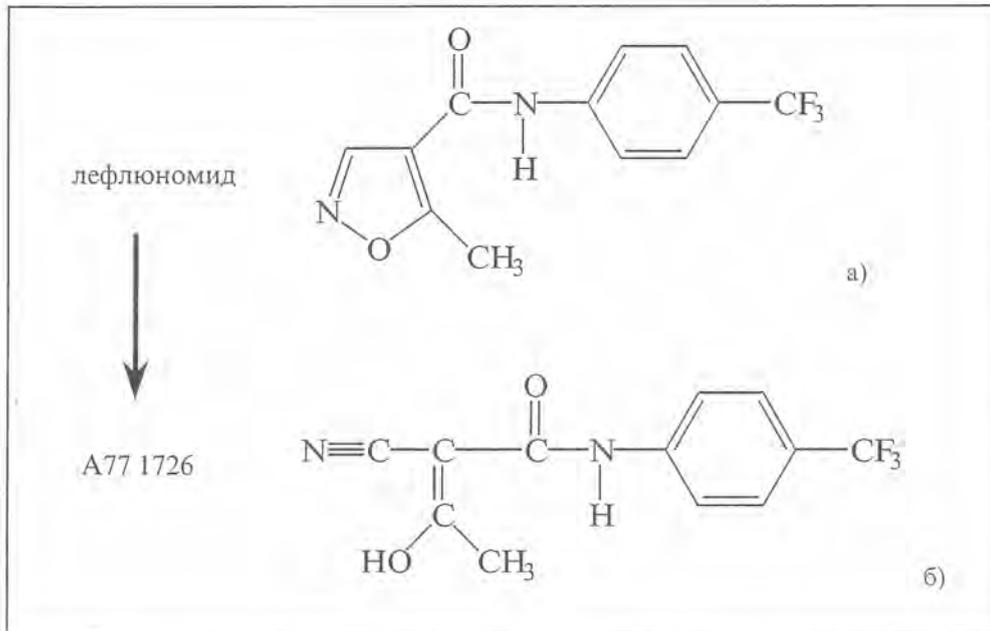
Институт ревматологии РАМН,

тел.: (095) 114-35-22.

ным многочисленных экспериментальных исследований А77 1726 эффективно подавляет отторжение кожного, почечного и сердечного трансплантатов и тормозит прогрессирование в различных экспериментальных моделях аутоим-

приложения А77 1726 оказался фермент дигидрооротат дегидрогеназа (ДГОДГ). Этот фермент необходим для образования уридин монофосфата (УМФ), который, в свою очередь, играет важнейшую роль в пролиферации лим-

Химическая структура лефлюномида и его активного метаболита



фоцитов. Известно, что *de novo* синтез пиримидинов особенно выражен в активированных Т-лимфоцитах, которым придают важную роль в патогенезе РА [25]. Примечательно, что в фазе G1 клеточного деления снижение уровня УМФ приводит к транслокации протоонкогена p53 из цитоплазмы в клеточное ядро, что ведет к торможению пролиферации клеток.

Вероятно, меньшее значение при РА имеет способность

лефлюномида подавлять активность тирозинкиназы (фермент, участвующий в начальной фазе передачи активационного сигнала в лимфоцитах). Этот эффект достигается при концентрации лефлюномида в 10-500 раз выше, чем это необходимо для ингибции синтеза пиримидиновых нуклеотидов. В то же время анти-тирозинкиназная активность лефлюномида может иметь значение в отношении подавления лимфопролиферации у MRL/lpr мышей [26]. Кроме того, в высоких концентрациях А77 1726 ингибирует образование некоторых тирозин фосфорилированных белков, необходимых для активации Т-клеток, а именно CD3 Т-клеточных рецепторов, рецепторов интерлейкина - 2 (ИЛ-2Р), а также синтез самого ИЛ-2. Совсем недавно были получены данные, свидетельствующие о том, что лефлюномид в низких концентрациях (5-10 ммоль/л) блокирует зависимым от дозы и времени образом активацию NF-kB, индуцированную ФНО-α [27]. Как известно, NF-kB принимает участие в регуляции нескольких генов, кодирующих синтез провоспалительных медиаторов, играющих фундаментальную роль в иммунопатогенезе РА [28]. В других исследованиях было показана-

лефлюномида подавлять активность тирозинкиназы (фермент, участвующий в начальной фазе передачи активационного сигнала в лимфоцитах). Этот эффект достигается при концентрации лефлюномида в 10-500 раз выше, чем это необходимо для ингибции синтеза пиримидиновых нуклеотидов. В то же время анти-тирозинкиназная активность лефлюномида может иметь значение в отношении подавления лимфопролиферации у MRL/lpr мышей [26]. Кроме того, в высоких концентрациях А77 1726 ингибирует образование некоторых тирозин фосфорилированных белков, необходимых для активации Т-клеток, а именно CD3 Т-клеточных рецепторов, рецепторов интерлейкина - 2 (ИЛ-2Р), а также синтез самого ИЛ-2. Совсем недавно были получены данные, свидетельствующие о том, что лефлюномид в низких концентрациях (5-10 ммоль/л) блокирует зависимым от дозы и времени образом активацию NF-kB, индуцированную ФНО-α [27]. Как известно, NF-kB принимает участие в регуляции нескольких генов, кодирующих синтез провоспалительных медиаторов, играющих фундаментальную роль в иммунопатогенезе РА [28]. В других исследованиях было показана-

лефлюномида подавлять активность тирозинкиназы (фермент, участвующий в начальной фазе передачи активационного сигнала в лимфоцитах). Этот эффект достигается при концентрации лефлюномида в 10-500 раз выше, чем это необходимо для ингибции синтеза пиримидиновых нуклеотидов. В то же время анти-тирозинкиназная активность лефлюномида может иметь значение в отношении подавления лимфопролиферации у MRL/lpr мышей [26]. Кроме того, в высоких концентрациях А77 1726 ингибирует образование некоторых тирозин фосфорилированных белков, необходимых для активации Т-клеток, а именно CD3 Т-клеточных рецепторов, рецепторов интерлейкина - 2 (ИЛ-2Р), а также синтез самого ИЛ-2. Совсем недавно были получены данные, свидетельствующие о том, что лефлюномид в низких концентрациях (5-10 ммоль/л) блокирует зависимым от дозы и времени образом активацию NF-kB, индуцированную ФНО-α [27]. Как известно, NF-kB принимает участие в регуляции нескольких генов, кодирующих синтез провоспалительных медиаторов, играющих фундаментальную роль в иммунопатогенезе РА [28]. В других исследованиях было показана-

но, что у больных РА на фоне лечения лефлюнонимидом наблюдается снижение синтеза интерферона (ИФН)- γ и ФНО- α [29]. Потенциальное значение других механизмов действия лефлюнонимидом менее очевидно. Например, имеются данные о том, что А77 1726 обладает способностью индуцировать синтез трансформирующе-

ет теоретические предпосылки для его применения при РА.

Клиническая эффективность.

С учетом длительного периода полужизни (около 2-х недель) для достижения равновесного состояния в клинических исследованиях доза препарата в течение первых 3-х дней со-

Таблица
Механизмы действия лефлюнонимидом [14, 15, 18, 19, 26, 27, 29, 30, 32, 33, 34].

Механизм	Эффект	Примечание
Ингибирование дигидрооротат дегидрогеназы	Подавление пролиферации активированных лимфоцитов за счет ингибции синтеза пиримидиновых нуклеотидов	Основной механизм действия, связанный с подавлением активации Т-лимфоцитов и синтеза провоспалительных цитокинов (ИФН- γ и ФНО- α).
Ингибирование тирозинкиназы	Подавление активации Т-лимфоцитов (переход с G_0 к G_1 фазе); подавление активационного сигнала, опосредуемого ИЛ-2Р, экспрессии ИЛ-2Р и синтеза ИЛ-2	Эффект проявляется только при высокой концентрации лефлюнонимидом
Подавление адгезии лейкоцитов к клеткам сосудистой стенки эндотелия	Подавление миграции («homing») лейкоцитов к высоко специализированным клеткам эндотелия синовиальной мембраны суставов	Важный этап патогенеза РА
Увеличение синтеза трансформирующего фактора роста- β и подавление синтеза ИЛ-2	Иммуносупрессия	?
Ингибирование фактора транскрипции NF- κ B	Подавление синтеза «провоспалительных» медиаторов	Противовоспалительный эффект
Ингибирование циклооксигеназы-2	Подавление синтеза простагландинов	Противовоспалительный эффект

щего фактора роста (ТФР)- β [30], обладающего естественной иммуносупрессивной активностью. Совсем недавно появились сообщения о том, что лефлюнонимид ингибирует фермент циклооксигеназу (ЦОГ)-2, которой придают существенное значение в регуляции синтеза простагландинов в зоне воспаления суставов [31]. Имеются данные о других противовоспалительных эффектах лефлюнонимидом, связанных с подавлением Т-зависимой контактной активации моноцитов [32], экспрессии клеточных молекул адгезии (КМА) и матриксных металлопротеиназ в синовиальной ткани у больных РА и хемотаксиса нейтрофилов [33,34].

Все это вместе взятое свидетельствует о том, что лефлюнонимидом обладает чрезвычайно широким спектром иммуномодулирующих и противовоспалительных эффектов, что созда-

ставляла 100 мг/сут, а затем в качестве поддерживающей – 20 мг/сут однократно.

Клиническая эффективность и безопасность лефлюнонимидом была изучена в процессе одного исследования II фазы, двух плацебо контролируемых исследованиях и одном сравнительном исследовании III фазы. В испытании II фазы вошло 402 пациента с РА, из которых 102 получали плацебо [17]. Продолжительность лечения составила 24 недели. Лечение лефлюнонимидом (10 и 25 мг/сут) оказало статистически достоверный положительный эффект в отношении клинических (счет и количество припухших и болезненных суставов, утренняя скованность, HAQ, уровень боли по ВАШ) и лабораторных (СОЭ, СРБ) показателей. Более высокая эффективность лефлюнонимидом в дозе 25 мг/сут сопровождалась повышением частоты

ты побочных реакций. Улучшение на фоне лечения начиналось примерно с 4 недели. Эффективность не зависела от длительности болезни и приема пациентами глюкокортикоидов (ГК) или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

В III фазе клинических испытаний оценивалась эффективность и безопасность лефлюномида по сравнению с плацебо и с двумя наиболее часто применяемыми в клинической практике базисными противоревматическими препаратами - метотрексатом [35,37] и сульфасалазином [36]. В одном исследовании 482 больных с активным РА были рандомизированы на 3 группы: получавшие лефлюномид (100 мг/сут в течение 3 дней, затем 20 мг/сут), метотрексат (7,5-15 мг/нед) и плацебо. Продолжительность испытания составила 52 нед. Все больные получали фолиевую кислоту. По всем исследованным стандартным параметрам суставного синдрома лефлюномид и метотрексат были одинаково эффективными и значительно превосходили плацебо ($p < 0,0001$). Между лефлюномидом и метотрексатом не было достоверных различий по времени наступления клинического эффекта (8,6 недели на фоне лечения лефлюномидом и 9,5 нед - метотрексатом). При анализе рентгенологических данных (модифицированный метод Шарпа) выявлено замедление прогрессирования суставной деструкции на фоне лефлюномида (0,53, $p < 0,01$) и метотрексата (0,83, $p < 0,02$) по сравнению с плацебо (2,16). Частота прекращения лечения из-за отсутствия эффекта составила 17% на фоне лечения лефлюномидом и 24% на фоне лечения метотрексатом, а из-за побочных эффектов - 23% и 10% соответственно. Самым частым побочным эффектом была диарея: 33% при лечении лефлюномидом и 20% - метотрексатом и плацебо. Бессимптомное увеличение печеночных аминотрансфераз чаще имело место на фоне лефлюномида (23%), чем метотрексата (10%) или плацебо (6%). Сепсис развился по одному пациенту в каждой группе, и в одном случае (при лечении метотрексатом) явился причиной смертельного исхода.

В другом 24-недельном исследовании лефлюномид сравнивали с сульфасалазином или плацебо [36]. По влиянию на число болезненных и припухших суставов и концентрацию С-реактивного белка лефлюномид был значительно более эффективен, чем плацебо ($p < 0,001$). По критериям АКР 20% улучшение

имело место у 55% больных, леченных лефлюномидом, и у 56%, получавших сульфасалазин.

Еще в одном исследовании, в которое было включено 999 пациентов с активным РА, сравнивалась эффективность лефлюномида и метотрексата в течение 1 года и 2 лет терапии [37]. В конце первого года, по критериям АКР, клинический эффект был существенно выше при лечении метотрексатом, чем лефлюномидом, но выраженность рентгенологического прогрессирования в сравниваемых группах больных была одинаковой. Через 2 года различия в клинической эффективности нивелировались, но метотрексат в большей степени подавлял рентгенологическое прогрессирование, чем лефлюномид. Получены данные о сходном положительном влиянии лефлюномида и метотрексата на ряд параметров, отражающих качество жизни больных РА [38].

Большой интерес представляют предварительные результаты, касающиеся комбинированного лечения лефлюномидом с метотрексатом. Это связано с тем, что препараты обладают принципиально разными молекулярными механизмами фармакологической активности [39,40]. По данным открытого испытания, в которое вошли 30 пациентов с сохраняющим активностью РА, несмотря на лечение метотрексатом 15 мг/нед и выше, добавление лефлюномида в дозе 10 мг/сут (или 20 мг/сут у больных, не отвечающих на более низкую дозу) привело к уменьшению числа болезненных (на 63%) и припухших (на 34%) суставов [41]. Среди 26 пациентов, закончивших 26 недельный курс комбинированной терапии, у 14 (54%) отмечено 20% улучшение по критериям АКР. В целом комбинированное лечение отличалось хорошей переносимостью; самыми частыми побочными эффектами были диарея, тошнота, диспепсия. Транзиторное увеличение печеночных аминотрансфераз имело место у 18 (60%) пациентов. Отрицательной динамики со стороны крови, сывороточной креатинфосфокиназы и креатинина не отмечено.

Клинических испытаний эффективности комбинированного лечения лефлюномидом с другим эффективным противоревматическим препаратом - циклоспорином А (ЦсА) у больных РА еще не проводилось. Тем не менее по данным экспериментальных исследований отмечено определенное синергическое действие этих препаратов. При трансплантации почек у собак наибольшая выживаемость пересажен-

ного органа получена именно при комбинированном использовании вышеуказанных препаратов [42]. При этом назначение лефлюномида и ЦсА в субоптимальных дозах эффективно увеличивало продолжительность жизни животных и сохраняло нормальную функцию почек.

Наиболее частыми побочными эффектами при применении лефлюномида оказываются желудочно-кишечные проявления в виде болей в животе, тошноты, рвоты, диарей, которые имели место у 10-15% пациентов. У 2-13% пациентов отмечено увеличение уровня печеночных аминотрансфераз, которое носило обратимый характер при снижении дозы или отмене препарата. Частота и тяжесть желудочно-кишечных осложнений были наиболее выраженными в первые две недели приема препарата. Изредка наблюдались аллергические реакции и обратимая алопеция. Важно, что на фоне лечения лефлюномидом не отмечено значимых нарушений со стороны кроветворения (анемии, лейкопении, тромбоцитопении), функции почек, а также склонности к инфекционным заболеваниям, включая оппортунистические инфекции. Напротив, некоторые предварительные результаты указывают на определен-

ную противовирусную активность лефлюномида в отношении цитомегаловирусной инфекции [43]. Увеличение частоты злокачественных новообразований и лимфопролиферативных опухолей на фоне лечения лефлюномидом не отмечено, однако для подтверждения онкологической безопасности препарата требуются более длительные исследования.

Таким образом, лефлюномид является новым эффективным препаратом, который был специально разработан для лечения РА. К принципиальным достоинствам лефлюномида относится то, что по механизму действия он является цитостатическим, а не цитотоксическим, что выгодно отличает его от других препаратов, применяемых для лечения ревматических заболеваний. Монаотерапия лефлюномидом по эффективности и безопасности не уступает метотрексату, признанному в качестве «золотого стандарта» в фармакотерапии РА, и может рассматриваться как препарат «первого ряда» для лечения этого заболевания. Особый интерес представляет применение лефлюномида в комбинации с метотрексатом, а возможно и другими базисными противоревматическими препаратами.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн. "Ревматические болезни". Под ред. В.А.Насоновой, Н.В. Бунчука. М., Медицина, 1997, 257-294.
2. Harris E.D. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *New Engl. J. Med.*, 1990, 322, 1277-1289.
3. Sewell, Trentham D. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Lancet*, 1993, 341, 283-286.
4. Feldman M., Brennan F., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann. Rev. Immunol.*, 1996, 14, 397-440.
5. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней, 1999.
6. Stucki G., Langenegger T. Management of rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1997, 9, 229-235.
7. Kwoh K.C., Simms R.W., Anderson L.G., et al. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1996, 39, 713-722.
8. Galindo-Rodriguez G., Avina-Zubieta J.A., Russel A.S., Suarez-Alamazor M.E. Disappointing longterm results with disease modifying antirheumatic drugs. A practical based study. *J. Rheumatol.*, 1999, 26, 2337-2343.
9. Maetzel A., Wong A., Strand V., et al. Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatol.*, 2000, 39, 975-981.
10. Wolfe F. The epidemiology of drug treatment failure in rheumatoid arthritis. (Review). *Baillieres Clin. Rheumatol.*, 1995, 9, 619-632.
11. Emery P, Salmon M. Early rheumatoid arthritis: time to aim for remission? *Ann. Rheum. Dis.*, 1995, 54, 944-947.
12. Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA. Termination of slow acting antirheumatic therapy in rheumatoid arthritis: a 14-year prospective evaluation of 1017 consecutive starts. *J. Rheumatol.*, 1990, 17, 994-1002.
13. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of published clinical trials. *Arthr. Rheum.*, 1992, 35, 1117-1125.
14. Silva H.T., Morris Jr.E. Leflunomide and malononitriloamides *Exp.Opin. Invest. Drugs*, 1997, 6, 51-64
15. Breedveld F.C., Dayer J-M. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 841-849.
16. Prakash A., Jarvis B. Leflunomide – a review of its use in active rheumatoid arthritis. *Drugs*, 1999, 58, 1137-1150.
17. Mladenovic V., Domljan Z., Rozman B., Jajic I., Mihajlovic D., Dordevic J., 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. *Arthr. Rheum.*, 1995, 38, 1595-1603.
18. Scott DL, Strand V. Leflunomide: a new immunosuppressive drug. In: Strand V, Scott DL, Simon LS, eds. Novel therapeutic agents for the treatment of autoimmune diseases. New York: Marcel Dekker, 1997, 287-293.
19. Herrmann ML, Schleyerback R, Kirschbaum BJ. Leflunomide, an immunomodulatory drug for the treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune disease. *Immunopharmacol.*, 2000, 47, 273-289.
20. Bartlett RR, Schleyerbach R. Immunopharmacological

- profile of a novel isoxazol derivative, HWA 486, with potential antirheumatic activity - I. Disease modifying action on adjuvant arthritis of the rat. *Int. J. Immunopharmacol.*, 1985, 7, 7-18.
21. Pasternak RD, Wadopian NS, Wright RN, Siminoff P, Gyls JA, Buyniski JP. Disease modifying activity of HWA 486 in rat adjuvant-induced arthritis. *Agents Actions*, 1987, 21, 241-243.
 22. Hambleton P, McMahon S. Drug actions on delayed-type hypersensitivity in rats with developing and established adjuvant arthritis. *Agents Actions*, 1990, 29, 328-332.
 23. Bartlett RR. Immunopharmacological profile of HWA 486, a novel isoxazol derivative - II. In vivo immunomodulating effects differ from those of cyclophosphamide, prednisolone, or cyclosporin A. *Int. J. Immunopharmacol.*, 1986, 8, 199-204.
 24. Kuo EA, Hambleton PT, Kay DP, Evans PL, Matharu SS, Little E, *et al.* Synthesis, structure - activity relationships, and pharmacokinetic properties of dihydroorotate-dehydrogenase inhibitors: 2-cyano-3-cyclopropyl-3-hydroxy-N-[3'-methyl-4'-(trifluoromethyl)phenyl]propenamide and related compounds. *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 4608-4621.
 25. Miossec P. Are T cells in rheumatoid synovium aggressors or bystanders? *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2000, 12, 181-185.
 26. Xu X, Blinder L, Shen J, Gong H, Finnegan A, Williams JW, *et al.* In vivo mechanism by which leflunomide controls lymphoproliferative and autoimmune disease in MRL/MpJ-Ipr/Ipr mice. *J. Immunol.*, 1997, 159, 167-174.
 27. Manna SK, Aggarwal BB. Immunosuppressive leflunomide metabolite (A77 1726) blocks TNF-dependent nuclear factor- κ B activation and gene expression. *J. Immunol.*, 1999, 162, 2095-2102.
 28. Firestein G.S., Manning A.M. Signal transduction and translation factor in rheumatic disease. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 609-621.
 29. Kraan M.C., de Rooy H.H., Breedveld F.C., *et al.* The effects of leflunomide on cytokine production of human peripheral mononuclear cells. *Ann. Eur. Congr. Rheumatol.*, Nice, 2000, 523.
 30. Cao W, Kao P, Aoki Y., *et al.* A novel mechanism of action of the immunomodulatory drug, leflunomide: augmentation of the immunosuppressive cytokine, TGF- β 1, and suppression of the immunostimulatory cytokine, IL-2. *Transplant. Proc.*, 1996, 28, 3079-3080.
 31. Hamilton L., Vojnovic I., Bakhle Y., *et al.* The anti-inflammatory drug leflunomide inhibits in vitro and in vivo the activity of COX-2 more potently than the induction of COX-1 or iNOS. *Br. J. Rheumatol.*, 1997, 120, 49
 32. Deage V., Burger D., Dayer J-M. Exposure of T lymphocytes to leflunomide but not to dexamethasone favors the production by monocytic cells of interleukin-1 receptor antagonist and the tissue-inhibitor of metalloproteinases-1 over that of interleukin-1 β and metalloproteinases. *Eur. Cytokine New.*, 1998, 9, 663-668.
 33. Kraan MC, de Koster B.M., Elferink J.G.R., *et al.* Inhibition of neutrophil migration soon after initiation of treatment with leflunomide or methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43, 1488-1495.
 34. Kraan M.C., Reece R.J., Barg F.C., *et al.* Expression of ICAM-1 and MMP-12 in rheumatoid synovial tissue after treatment with leflunomide or methotrexate. 63 *Ann. Scient. Meet. Amer. Coll. Rheumatol.*, 1999, Boston.
 35. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, *et al.* Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared to placebo and methotrexate. *Arch. Intern. Med.*, 1999, 159, 2542-2550.
 36. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Loew-Friedrich I, *et al.* Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multi-centre trial. *Lancet*, 1999, 353, 259-266.
 37. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gumir B, *et al.* A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol.*, 2000, 39, 655-665.
 38. Tugwell P., Wells G., Strand V., *et al.* Clinical improvement as reflected in measures of functional and health-related quality of life following treatment with leflunomide compared with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43, 506-514.
 39. Kremer JM. Methotrexate and leflunomide: biochemical basis for combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin. Arthr. Rheum.*, 1999, 29, 14-26.
 40. Насонов Е.Л., Соловьев С.К. Применение метотрексата в ревматологии. М., 2000, 128.
 41. Weinblatt M.E., kremer J.M., Coblyn J.S., *et al.* Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 1322-1328.
 42. McChesney LP, Xiao F, Sankary HN, Foster PF, Sharma S, Haklin M, *et al.* An evaluation of leflunomide in the canine renal transplantation model. *Transplant.*, 1994, 57, 1717-1722.
 43. Waldman W.J., *et al.* Inhibition of CMV in vitro and in vivo by the experimental immunosuppressive agent leflunomide. *Intervirology*, 1999, 42, 412-418.

Поступила 24.01.01.

www.medi.ru подробно о лекарствах
Профессиональная медицинская информация on-line

Архив журнала "Научно-практическая ревматология" в сети Интернет
<http://www.medi.ru/rheuma>