

20. Храмов А.Э., Макаров М.А., Макаров С.А. и др. Интраоперационные перипротезные переломы при эндопротезировании тазобедренного сустава у больных ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (6): 791–796.
Khranov A.E., Makarov M.A., Makarov S.A. et al. Intraoperative periprosthetic fractures in hip arthroplasty in patients with rheumatic diseases. Scientific and Practical Rheumatology. 2018; 56 (6): 791–796.
21. Волченко Д.В., Ахтымов И.Ф., Терсков А.Ю., Лапшина С.А., Созонов О.А., Величко М.Н., Шпиз Е.Я. Актуальные вопросы периоперационного ведения пациентов с ревматоидным артритом при эндопротезировании крупных суставов в условиях ортопедического отделения (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2020; (31): 43–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-31-43-47>.

Volchenko D.V., Akhtyamov I.F., Terskov A. Yu., Lapshina S.A., Sozonov O. A., Velichko M.N., Shpiz E. Ya. Topical issues of perioperative management of patients with rheumatoid arthritis during arthroplasty of large joints in the conditions of the orthopedic department (literature review). Medical Alphabet. 2020; (31): 43–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-31-43-47>.

Статья поступила / Received 08.05.21
Получена после рецензирования / Revised 14.05.21
Принята к публикации / Accepted 15.05.21

Сведения об авторах

Лапшина Светлана Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии¹. ORCID ID: 0000-0001-5474-8565

Ахтымов Илдар Фуатович, д.м.н., проф., зав. кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний¹. ORCID: 0000-0002-4910-8835

Гильмутдинов Илдар Шавкатович, врач-травматолог². E-mail: kostolom52@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4329-6510

Волченко Денис Вячеславович, к.м.н.³. ORCID: 0000-0003-2553-2436

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

²ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, г. Казань

³ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

Автор для переписки: Лапшина Светлана Анатольевна. E-mail: svetlanalapshina@mail.ru

About authors

Lapshina Svetlana A., PhD Med, assistant professor at Dept of Hospital Therapy¹. ORCID ID: 0000-0001-5474-8565

Akhtyamov Ildar F., DM Sci, professor, head of Dept of Traumatology, Orthopedics and Surgery in Extreme Conditions¹. ORCID: 0000-0002-4910-8835

Gilmudinov Ildar Sh., MD orthopedist². E-mail: kostolom52@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4329-6510

Volchenko Denis V., PhD Med³. ORCID: 0000-0003-2553-2436

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia

²Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

³State Scientific Centre of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Centre n.a. A.I. Burnazyan, Moscow, Russia

Corresponding author: Lapshina Svetlana A. E-mail: svetlanalapshina@mail.ru

Для цитирования: Лапшина С.А., Ахтымов И.Ф., Гильмутдинов И.Ш., Волченко Д.В. Клинико-функциональная эффективность эндопротезирования нескольких крупных суставов у пациента с ревматоидным артритом. Медицинский алфавит. 2021; (16): 13–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-13-16>

For citation: Lapshina S.A., Akhtyamov I.F., Gilmudinov I. Sh., Volchenko D.V. Clinical and functional efficiency of several large joints arthroplasty in patient with rheumatoid arthritis. Medical alphabet. 2021; (16): 13–16. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-13-16>



DOI: 10.33667/2078-5631-2021-16-16-19

Лефлуномид: современный взгляд на проблему безопасности (обзор литературы)

Г.И. Гриднева¹, Е.С. Аронова¹, А.В. Кудрявцева¹, Г.В. Лукина^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва

²БУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

В соответствии с рекомендациями EULAR и APP метотрексат (MT) выступает препаратом первой линии терапии больных с ревматоидным артритом (РА). В тех случаях, когда применение MT невозможно по причине его неэффективности или появления нежелательных реакций, в качестве первого базисного противовоспалительного препарата в рутинной клинической практике наиболее часто используются лефлуномид (ЛЕФ) или сульфасалазин.

Результаты. В настоящей статье представлены обобщенные данные по безопасности препарата ЛЕФ при лечении пациентов с РА. Было показано, что нежелательные реакции, связанные с ЛЕФ, наиболее часто встречались в первый год лечения.

Выводы. Наиболее частыми НЯ были: артериальная гипертензия, выпадение волос, жидкий стул, дерматиты различной локализации, повышение уровня трансаминаз, панцитопении и другие.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лефлуномид, безопасность, ревматоидный артрит, отмена.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Данная работа не имела спонсорской поддержки.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Leflunomide: modern look at safety problem (literature review)

G.I. Gridneva, E.S. Aronova, A.V. Kudryavtseva, G.V. Lukina

¹V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

²A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

SUMMARY

In accordance with the recommendations of EULAR and ARR methotrexate (MTX) is the first-line drug in patients with rheumatoid arthritis (RA). In cases where the use of MTX is impossible due to its ineffectiveness or adverse drug reactions (ADRs), leflomide (LEF) or sulfasalazine is most commonly used in routine clinical practice. This article presents generalized data on the safety of LEF in the treatment of patients with RA. It was shown that ADRs associated with the LEF were most often met in the first year of treatment. The most frequent ADRs were arterial hypertension, hair loss, diarrhea, dermatitis of different localization, increasing the level of transaminases, pancytopenia and others.

KEY WORDS: leflunomide, safety, rheumatoid arthritis, cancellation of therapy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Financing. This work did not have any sponsorship.

The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript to print. All authors took part in the development of the concept of the article and writing the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

В соответствии с рекомендациями Европейской антиревматической лиги (EULAR) и Ассоциации ревматологов России (АРР) метотрексат (МТ) выступает препаратом первой линии терапии больных с ревматоидным артритом (РА) [1, 2]. В тех случаях, когда применение МТ невозможно по причине его неэффективности или появления нежелательных реакций, в качестве первого базисного противовоспалительного препарата в рутинной клинической практике наиболее часто используются лефлуномид (ЛЕФ) или сульфасалазин [3].

ЛЕФ используется в ревматологии уже более 20 лет. Механизм действия ЛЕФ основан в первую очередь на подавлении действия дигидрооротатдегидрогеназы (ДГОДГ), необходимой для синтеза пиримидиновых оснований *de novo* в фазе G1 митотического цикла активным метаболитом ЛЕФ малонитриламидом (A771726) [4]. Снижение выработки пиримидиновых нуклеотидов приводит к уменьшению пролиферации лимфоцитов, подавлению Т-зависимого синтеза IgG- и IgA-антител В-клетками и торможению трансэндотелиальной миграции мононуклеарных клеток периферической крови, что может способствовать снижению активности воспалительного процесса в суставах [5]. Кроме того, подавление Т-клеточного иммунного ответа сопровождается снижением синтеза ряда провоспалительных цитокинов (интерферона- γ , фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6, простагландина E2), матричных металлопротеиназ, участвующих в механизмах формирования аутоиммунного воспаления и костной деструкции [6, 7, 8]. Действуя опосредованно через ФНО- α , лефлуномид способен блокировать активацию фактора транскрипции NF- κ B, регулирующего экспрессию генов иммунного ответа, следствием чего также является подавление воспалительного процесса [9].

Таким образом, широкий спектр действия лефлуномида на многие ключевые звенья патогенеза аутоиммунного воспаления служит основанием для его широкого применения в терапии РА. Введение в практику данного препарата привело к необходимости изучения не только его эффективности, но и спектра нежелательных явлений.

В работе N. Alcorn и соавт., посвященной оценке эффективности и безопасности ЛЕФ за десятилетний период применения, отмечено, что нежелательные реакции, связанные с ЛЕФ, наиболее часто встречались в первый год лечения [10].

Нежелательные реакции, возникающие при приеме ЛЕФ, подробно были описаны Н. В. Чичасовой в проспективном 6-месячном исследовании [11]. В данное исследование было включено 347 больных РА, получавших

ЛЕФ в качестве монотерапии в насыщающей дозе 100 мг в сутки в течение 3 дней с последующим переходом на прием 20 мг в сутки. В данной работе было показано, что максимальная частота НЯ, не требующих отмены ЛЕФ, была отмечена через 4 недели лечения. Отмена ЛЕФ была зафиксирована в одном случае в связи с непереносимостью (у пациента развилась диарея через 6 месяцев терапии), в двух случаях – в связи с развитием сыпи по типу крапивницы (через 12 и 24 недели лечения) и в трех случаях через 24 недели от начала лечения: у одного пациента в связи со стойким повышением АД (до 160/110 мм рт. ст.), у одного пациента из-за усиленного выпадения волос и еще у одного пациента из-за тошноты в сочетании с жидким стулом до четырех раз в сутки. Инфекционные осложнения встречались в двух случаях (*Herpes labialis* и обострение хронической мочевого инфекции) и не привели к отмене препарата.

В НИИР имени В. А. Насоновой было проведено исследование, в котором изучались эффективность и безопасность четырех различных схем терапии БПВП: МТ, МТ + ГК, МТ + ГК + пульс-терапия и ЛЕФ у 141 пациента с ранним РА в течение 12 месяцев [12]. В данной работе было показано, что при монотерапии МТ неблагоприятные реакции зафиксированы у 9 из 35 (25,7%) больных, среди них МТ был отменен в одном случае (развитие депигментации кожи в области декольте). В группе МТ + ГК ($n = 34$) неблагоприятные реакции наблюдались у 9 из 34 (26,%) человек, а при использовании схемы «МТ-ГК – пульс-терапия метилпреднизолоном» неблагоприятные реакции выявлены у 9 из 35 пациентов (25,7%), а отмена терапии в этой группе последовала в случае развития стоматита.

При оценке монотерапии ЛЕФ неблагоприятные реакции зарегистрированы у 9 из 37 (24,3%) больных: панцитопения (через месяц после начала приема), потребовавшая отмены препарата – 1; повышение уровня АЛТ и АСТ менее чем в три раза – 5, крапивница – 3. У двух пациентов с возникшей крапивницей через 14 дней после начала лечения потребовались отмена препарата и назначение курса антигистаминных средств. Еще в одном случае в связи с тяжестью аллергического дерматита было необходимым внутривенное введение ГК.

Таким образом, в данном исследовании частота развития НР при всех схемах терапии оказалась одинаковой. В то же время наиболее серьезные нежелательные эффекты, потребовавшие отмены препарата, чаще всего встретились при лечении лефлуномидом. Из-за плохой переносимости он был отменен у четырех больных, тогда как в остальных

группах отмена по этой причине потребовалась у двух пациентов: у больной в группе МТ и у больной в группе МТ-ГК-П. Ни у одного пациента из группы МТ-ГК не было отмены терапии в связи с плохой переносимостью.

В работе D. Aletaha и соавт., посвященной сравнению профиля безопасности ЛЕФ с МТ, показано, что наибольшая частота отмен в связи с НР отмечалась через 3 месяца терапии у пациентов, получавших ЛЕФ, и через 6 месяцев лечения у пациентов, получавших МТ [13]. При сравнительной оценке в группе пациентов, получавших ЛЕФ, НР встречались чаще, чем в группе МТ. Наиболее частыми НР (40–70%), приводящими к отмене ЛЕФ во время первого года лечения, были гепатотоксичность, тошнота, диарея и алопеция. Аналогичный спектр НР был отмечен и у пациентов, получавших МТ, однако количество отмен по причине гепатотоксичности было вдвое выше, чем в группе ЛЕФ. В течение второго года лечения самыми распространенными НР при лечении ЛЕФ были артериальная гипертензия, кожная сыпь и алопеция. К наиболее серьезным НР в группе ЛЕФ авторами исследования были отнесены различные формы повреждения печени, проявляющиеся желтухой и признаками гепатита, в том числе фульминантного течения.

Отдельного внимания заслуживает вопрос безопасности одновременного комбинированного назначения терапии ЛЕФ и других БПВП. В частности, при анализе пациентов с РА и псориатическим артритом (ПСА), включенных в регистр CORRONA, установлено, что комбинация МТ и ЛЕФ наиболее часто вызывает повышение печеночных ферментов по сравнению с монотерапией МТ или ЛЕФ. Гепатотоксичность этой схемы в большей степени обусловлена дозой МТ и чаще отмечалась у пациентов с ПСА [14].

Скандинавскими авторами описано пять случаев развития интерстициального поражения легких у больных РА, получавших длительно терапию МТ и ранее не имевших признаков поражения легких. Частота поражения легких на фоне монотерапии МТ в среднем оценивается в 1,0%, а комбинации с ЛЕФ – в 3,1%. Таким образом, авторы выражают опасения относительно повышения риска развития легочной патологии на фоне совместного применения ЛЕФ и МТ [15].

В работах, посвященных оценке развития серьезных инфекционных осложнений, также отмечается, что наибольшая частота развития тяжелых инфекций зарегистрирована у пациентов, принимающих ЛЕФ в комбинации с МТ и (или) глюкокортикоидами в сравнении с другими БПВП (сульфасалазин или гидроксихлорохин) [16].

Нельзя не упомянуть о такой нежелательной реакции, как панцитопения, развитие которой отмечается и на фоне монотерапии ЛЕФ. При сочетании с МТ возрастает риск потенциально фатальной панцитопении. В связи с отсутствием дополнительной пользы данной схемы, комбинированное применение ЛЕФ и МТ нецелесообразно [17, 18, 19].

В исследовании, включившем 150 пациентов, для оценки наличия фиброза печени на фоне сочетанной терапии ЛЕФ и МТ, отмечено, что риск развития этой патологии в большей степени зависит от кумулятивной дозы ЛЕФ [20].

Однако имеются сведения и о пользе сочетания ЛЕФ и МТ при неэффективности предшествующей терапии МТ в сочетании с ГК и гидроксихлорохином [21]. Также существуют данные о безопасности комбинации ЛЕФ и МТ. По итогам

многоцентрового observationalного перекрестного ретроспективного исследования Smile, включившего 2975 пациентов с РА, было показано, что данная схема обладает достаточной безопасностью, сравнимой с монотерапией этими препаратами. [22]. Но в свете вышеупомянутых рисков фирма-производитель оригинального ЛЕФ в официальной инструкции не рекомендовала совместное применение МТ и ЛЕФ [23].

К настоящему времени накоплены некоторые данные в области фармакогенетики лефлуномида. Так, исследования показывают, что однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) генов цитохрома P450, фермента, участвующего в окислении эндогенных и экзогенных соединений, могут оказывать влияние на вариабельность концентраций метаболитов ЛЕФ в сыворотке, что может иметь отношение к эффективности и переносимости у отдельных пациентов с РА [24].

Kalgutkar и соавт. в исследовании *in vitro* показали, что в биоактивации ЛЕФ участвуют изоформы цитохрома P450 CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4 [25]. В другой работе авторы пришли к заключению, что наличие полиморфизма CYP1A2*1F может быть ассоциировано с токсичностью ЛЕФ у пациентов с РА [26]. Предварительные результаты нескольких исследований свидетельствуют о том, что генотип CYP1A2–164A>C может быть связан с повышенным риском развития нежелательных эффектов при лечении ЛЕФ, главным образом желудочно-кишечных и нейтропении [27].

Данные, полученные при изучении SNP других генов, также обнаруживают влияние последних на эффективность и переносимость ЛЕФ. Так, A. Pawlik и соавт. было показано, что аллель C в полиморфизме гена ДГОДГ rs3213422 19C>A может быть ассоциирована с эффективностью ЛЕФ [28]. В другом исследовании, включавшем 105 пациентов с РА, получавших ЛЕФ, сообщалось о более высоком риске развития НР (в 6,8 раз) у носителей rs3213422 19C>A [29].

Weise и соавт. изучали роль полиморфизма ABCG2, мембранного белка, участвующего в транспорте ксенобиотиков, в развитии НР на фоне приема ЛЕФ [30]. Авторами была отмечена ассоциация между наличием генотипа ABCG2421AA и частотой отмены препарата в связи с диареей, которая, однако, не достигла статистической значимости.

Многочисленные исследования показали, что женщины с РА хуже отвечают на лечение ЛЕФ, чем мужчины [31, 32]. Некоторые авторы предполагают, что это явление обусловлено действием эстрогенов [33, 34]. В литературе встречаются работы, посвященные изучению ассоциации полиморфизмов эстрогеновых рецепторов и эффектов ЛЕФ. Наиболее широко исследованы два SNP, идентифицированные в гене альфа-рецептора эстрогена (ESR1), как то rs9340799 A>G и rs2234693 T>C. Так, по данным Dziedziejko и соавт., лучший ответ на лечение был отмечен у пациентов с генотипами ESR1 rs9340799 AA и ESR1 rs2234693 TT по сравнению с параметрами у пациентов с rs9340799 AG и GG, а также rs2234693 TC и CC соответственно [35]. Этот же тренд сохранялся при оценке эффективности лечения ЛЕФ через год.

Таким образом, результаты исследований демонстрируют потенциальную диагностическую ценность генотипирования пациентов с РА для прогнозирования эффективности терапии ЛЕФ и предрасположенности к развитию НР.

ЛЕФ является высокоэффективным современным базисным препаратом для лечения РА и обладает удовлетворительным профилем безопасности. Тем не менее следует информировать пациентов о рисках возникновения нежелательных эффектов и необходимости наблюдения терапевтом или ревматологом для осмотра и лабораторной оценки показателей крови.

Список литературы / References

- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020; 79: 685–699.
- Насонов Е.А., редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 17–57.
- Nasonov EL, editor. Russian clinical guidelines. *Rheumatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 17–57 [In Russ.].
- Singh JA, Furst D, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2012; 64: 625–39. DOI: 10.1002/acr.21641.
- Xu X, Williams JW, Gong H, et al. Two activities of the immunosuppressive metabolite of leflunomide, A771726. 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](http://dx.doi.org/10.1016/0006-2952(96)00303-6).
- 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.018440>.
- Elkayam O, Yaron I, Shirazi I, Judovitch R, Caspi D, Yaron M. Active leflunomide metabolite inhibits interleukin 1 β , tumor necrosis factor α , nitric oxide, and metalloproteinase-3 production in activated human synovial tissue cultures. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62 (5): 440–443. DOI: 10.1136/ard.62.5.440.
- Burger D, Begué-Pastor N, Benavent S, Grusz L, Kaufmann MT, Chicheportiche R, Dayer JM. The active metabolite of leflunomide, A771726, inhibits the production of prostaglandin E₂, matrix metalloproteinase 1 and interleukin 6 in human fibroblast-like synoviocytes. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Jan; 42 (1): 89–96. DOI: 10.1093/rheumatology/keg038.
- Kraan MC, de Koster BM, Elferink JG, Post WJ, Breedveld FC, Tak PP. Inhibition of neutrophil migration soon after initiation of treatment with leflunomide or methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: findings in a prospective, randomized, double-blind clinical trial in fifteen patients. *Arthritis Rheum*. 2000 Jul; 43 (7): 1488–95. DOI: 10.1002/1529-0131(200007)43:7<1488::AID-ANR11>3.0.CO;2-G.
- Manna SK, Aggarwal BB. Immunosuppressive leflunomide metabolite (A771726) blocks TNF-dependent nuclear factor- κ B activation and gene expression. *J Immunol*. 1999 Feb 15; 162 (4): 2095–102. PMID: 9973483.
- 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: 1123–34.
- Чичасова Н.В. Оценка эффективности и переносимости лефлуномида (элафр) у больных ревматоидным артритом по данным открытого многоцентрового исследования. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (4): 466–473. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-466-473>.
- Chichasova N.V. Evaluation of the efficacy and tolerability of leflunomide (elafra) in patients with rheumatoid arthritis according to an open multicenter study. *Scientific and practical rheumatology*. 2018; 56 (4): 466–473. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-466-473>.
- Федоренко Е.В., Лукина Г.В., Сидин Я.А., Каратеев Д.Е., Насонов Е.А. Сравнительная эффективность современных методов терапии раннего ревматоидного артрита (преварийные результаты). Научно-практическая ревматология. 2008; 46 (4): 36–40. DOI: 10.14412/1995-4484-2008-534.
- Fedorenko E.V., Lukina G.V., Sidin Ya.A., Karateev D.E., Nasonov E.L. Comparative effectiveness of modern methods of treatment of early rheumatoid arthritis (preliminary results). *Scientific and practical rheumatology*. 2008; 46 (4): 36–40. DOI: 10.14412/1995-4484-2008-534.
- Aletaha D, Stamm T, Kapral T et al. Survival and effectiveness of leflunomide compared with methotrexate and sulfasalazine in rheumatoid arthritis: a matched observational study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 944–51.
- Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, Cassell S, Greenberg JD, Kavanaugh A, Reed G, Strand V, Kremer JM. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan; 69 (1): 43–7. DOI: 10.1136/ard.2008.101378.
- Rutten J, Kononoff A, Arstila L, Elfving P, Koskela H, Kaipainen-Seppänen O. Five cases of interstitial lung disease after leflunomide was combined with methotrexate therapy. *Scand J Rheumatol*. 2014; 43 (3): 254–6. DOI: 10.3109/03009742.2013.868511. Epub 2014 Mar 21. PMID: 24650220.
- Jenks KA, Stamp LK, O'Donnell JL, Savage RL, Chapman PT. Leflunomide-associated infections in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007 Nov; 34 (11): 2201–3. Epub 2007 Oct 15. PMID: 17937473.
- Hill RL, Topfiss DJ, Purcell PM. Pancytopenia associated with leflunomide and methotrexate. *Annals of Pharmacotherapy*. 2003; 37 (1): p. 149.
- McEwen J, Purcell PM, Hill RL, Calcino LJ, Riley CG. The incidence of pancytopenia in patients taking leflunomide alone or with methotrexate. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2007; 16 (1): 65–73.
- Chan J, Sanders DC, Du L, Pillans PI. Leflunomide-associated pancytopenia with or without methotrexate. *Annals of Pharmacotherapy*. 2004; 38 (7–8): 1206–1211.
- Lee SW, Park HJ, Kim BK, et al. Leflunomide increases the risk of silent liver fibrosis in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *Arthritis Research & Therapy*. 2012; 14 (5): p. R232.
- Londono J, Santos AM, Santos PI, Cubidez MF, Guzman C, Valle-Oñate R. Therapeutic efficacy and safety of methotrexate + leflunomide in Colombian patients with active rheumatoid arthritis refractory to conventional treatment. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2012; 52 (6): 837–845.
- Bird P, Griffiths H, Tymms K, Nicholls D, Roberts L, Arnold M, Burnet S, de Jager J, Scott J, Zochling J, Littlejohn G. 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. Epub 2013 Jan 15. PMID: 23322457.
- Arava (Leflunomide) Sanofi-Aventis. UK Summary of product characteristics, September 2009.
- Jian Lu, Xuyang Shang, Weiguo Zhong, Yuan Xu, Rong Shi, Xin Wang. New insights of CYP1A in endogenous metabolism: a focus on single nucleotide polymorphisms and diseases. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2020; 10 (1): 91e104. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.11.016>.
- Kalutkar AS, Nguyen HT, Vaz AD. In vitro metabolism studies on the isoxazole ring scission in the anti-inflammatory agent leflunomide to its active alpha-cyanoenol metabolite A771726: mechanistic similarities with the cytochrome P450-catalyzed dehydration of aldoloximes. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 1240–50.
- Grabar PB, Rozman B, Tomic M, Suput D, Logar D, Dolzan V. Genetic polymorphism of CYP1A2 and the toxicity of leflunomide treatment in rheumatoid arthritis patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 871–6.
- Hopkins A.M., Wiese M.D., Proudman, S.M., O'Doherty, C.E., Upton, R.N., Foster, D.J.R. Genetic Polymorphism of CYP1A2 but Not Total or Free Teriflunomide Concentrations Is Associated with Leflunomide Cessation in Rheumatoid Arthritis. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2016; 81, 113–123.
- Pawlik A, Herczynska M, Kurzawski M, Safranow K, Dziedzicko V, Drozdziak M: The effect of exon 19C>A dihydroorotate dehydrogenase gene polymorphism on rheumatoid arthritis treatment with leflunomide. *Pharmacogenomics* 2009; 10: 303–9.
- Grabar P, Grabnar I, Rozman B et al.: Investigation of this influence of CYP1A2 and CYP2C19 genetic polymorphism on 2-cyano-3-hydroxy-N-[4-(trifluoromethyl)-2-butenamide (A771726) pharmacokinetics in leflunomide-treated patients with rheumatoid arthritis. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 2061–8.
- Wiese M, Schnabl M, O'Doherty C et al.: Polymorphisms in cytochrome P450 2C 19 enzyme and cessation of leflunomide in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R163.
- Kvien T, Uhlig T, Ødegård S, Heiberg M: Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1069: 212–22.
- Sokka T, Tozola S, Cutolo M et al.: Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R7.
- Montagna P, Soldano S, Brizzolara R et al.: Estrogens interfere with leflunomide modulation of cytokine production by human activated monocytes. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1193: 30–5.
- Cutolo M, Montagna P, Brizzolara R et al.: Sex hormones modulate the effects of Leflunomide on cytokine production by cultures of differentiated monocyte/macrophages and synovial macrophages from rheumatoid arthritis patients. *J Autoimmun* 2009; 32: 254–60.
- Dziedzicko V, Kurzawski M, Safranow K, Chlubek D, Pawlik A: The effect of ESR1 and ESR2 gene polymorphisms on the outcome of rheumatoid arthritis treatment with leflunomide. *Pharmacogenomics* 2011; 12: 41–7.

Статья поступила / Received 29.03.21

Получена после рецензирования / Revised 24.04.21

Принята к публикации / Accepted 25.04.21

Сведения об авторах

Гриднева Галина Игоревна, к.м.н., н.с. лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии¹.
ORCID: 0000-0002-0928-3911

Аронова Евгения Сергеевна, к.м.н., н.с. лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии¹.
ORCID: 0000-0002-1833-5357

Кудрявцева Анастасия Викторовна, н.с. лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии¹.
ORCID: 0000-0001-7880-631X

Лукина Галина Викторовна, д.м.н., проф., рук. научно-исследовательского отдела ревматологии², в.н.с. лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии¹.
ORCID: 0000-0001-7958-5926

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логанова Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Гриднева Галина Игоревна. E-mail: galinakugno@rambler.ru

About authors

Gridneva Galina I., PhD Med, researcher at Dept of Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy¹. ORCID: 0000-0002-0928-3911

Aronova Evgeniya S., PhD Med, researcher at Dept of Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy¹. ORCID: 0000-0002-1833-5357

Kudryavtseva Anastasia V., PhD Med, researcher at Dept of Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy¹. ORCID: 0000-0001-7880-631X

Lukina Galina V., DM Sci., professor, head of Research Division of Rheumatology², lead researcher at Dept of Comorbid Infections and Monitoring the Safety of Drug Therapy¹. ORCID: 0000-0001-7958-5926

¹V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

²A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Corresponding author: Gridneva Galina I. E-mail: galinakugno@rambler.ru

Для цитирования: Гриднева Г.И., Аронова Е.С., Кудрявцева А.В., Лукина Г.В. Лефлуноид: современный взгляд на проблему безопасности (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2021; (16): 16–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-16-19>

For citation: Gridneva G.I., Aronova E.S., Kudryavtseva A.V., Lukina G.V. Leflunomide: modern look at safety problem (literature review). *Medical alphabet*. 2021; (16): 16–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-16-16-19>