

17. Фролова, О. П. Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в России / О. П. Фролова, В. Н. Якубовяк, А. А. Коробицин // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2005. — № 10. — С. 16–19.
18. Фролова, О. П. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией: клинико-морфологические и эпидемиологические аспекты / О. П. Фролова // Проблемы туберкулеза. — 2001. — № 5. — С. 31–34.
19. Хадеева, П. В. Посттуберкулезные изменения в легких и чувствительность к туберкулину у взрослых группы риска / П. В. Хадеева, Ю. А. Морозов // Пробл. туберкулеза. — 2002. — № 1. — С. 37–39.
20. Хоменко, А. Ф. Туберкулез как международная и национальная проблема / А. Ф. Хоменко // Пробл. туберкулеза. — 1996. — № 2. — С. 2–4.
21. Хрулева, Т. С. Резервуар туберкулезной инфекции / Т. С. Хрулева // Пробл. туберкулеза. — 2001. — № 6. — С. 11–14.
22. Щелканова, А. И. Особенности клинического течения и эффективность химиотерапии туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26; 14.00.10 / А. И. Щелканова; ЦНИИ туберкулеза РАМН. — М., 2003. — 24 с.
23. AIDS home care handbook: Руководство по уходу за больными СПИДом в домашних условиях.
24. Bock, N. Tuberculosis and HIV/AIDS: epidemiological and clinical aspects (world perspective) / N. Bock, L. B. Reichman // Semin. Respir. Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 25/30. — P. 337–344.
25. Tuberculosis control in prisons: a manual for programme managers / A. Bone [et al.]. — Geneva, World Health Organization.
26. Ten years of extrapulmonary tuberculosis in Danish university clinic / L. Ebdrup [et al.] // Scand. J. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 35. — P. 244–246.
27. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS HIV/AIDS surveillance in Europe mid-year report. — 2006.
28. Interim policy on collaborative TB/HIV activities. Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.330; WHO/HTM/HIV/2004.1).
29. HIV-associated tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. The adult/adolescent spectrum of HIV disease group / J. L. Jones [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2000. — Vol. 4, № 11. — P. 1026–1031.
30. Lepse, I. Tuberculosis morbidity among employees of medical institutions in Latvia, 1993–1997 / I. Lepse, A. Zvigure // ERS. — 1998. — Vol. 12, № 28. — P. 136.
31. Markowitz, N. Incidence of tuberculosis in the United States among HIV-infected persons / N. Markowitz, N. I. Hansen, P. C. Hopewell // Ann. Intern. Med. — 1997. — Vol. 126. — P. 123–132.
32. Raviglione, M. C. Global epidemiology of tuberculosis / M. C. Raviglione // Intern. J. Tubercul. And lung diseases. — 2001. — Vol. 5, № 11. — P. 7–8.
33. Raviglione, M. C. HIV-associated tuberculosis in developing countries: clinical features, diagnosis, and treatment / M. C. Raviglione, J. P. Narain, A. Kochi // Bull. WHO. — 1992. — № 70. — P. 515–526.
34. Salt, J. Current trends in international migration in Europe / J. Salt. — Strasbourg, Council of Europe, 2002.
35. United States Centers for Disease Control and prevention. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care facilities. World Health Organization. TB/HIV. A clinical manual. — Geneva: WHO/HTM/TB, 2004. — P. 329.
36. World Health Organization. The Stop TB strategy. Building on and enhancing DOTS to meet the TB-related Millennium Development Goals. — Geneva: WHO/HTM/TB, 2006. — P. 37.

Поступила 28.02.2014

УДК 615.275.3:615.06:615.099

### ЛЕФЛУНОМИД: ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ (обзор литературы)

О. Н. Воловикова, Е. И. Михайлова, Г. Г. Дундарова, Е. Э. Карпенко

Гомельский государственный медицинский университет  
Гомельская областная клиническая больница  
Гомельская городская клиническая больница № 1

В настоящее время в лечении ревматоидного артрита хорошей альтернативой метотрексату является новый лекарственный препарат «Лефлуноמיד». Он обладает способностью ингибировать ферменты — дигидрооротат дегидрогеназу и тирозинкиназу и приводит к развитию антипролиферативного, противовоспалительного, иммуносупрессивного и хондропротективного эффектов.

Ключевые слова: лефлуноמיד, ревматоидный артрит, фармакокинетика, фармакодинамика.

### LEFLUNOMIDE: PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS (literature review)

O. N. Volovikova, E. I. Mikhailova, G. G. Dundarova, E. E. Karpenko

Gomel State Medical University  
Gomel Regional Clinical Hospital  
Gomel Municipal Clinical Hospital № 1

At present, Leflunomide is a good alternative to Methotrexate in the treatment for rheumatoid arthritis. It can inhibit two enzymes: dihydroorotate dehydrogenase and tyrosine kinase and lead to the development of antiproliferative, antiinflammatory, immunosuppressive and chondroprotective effects.

Key words: leflunomide, rheumatoid arthritis, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

С недавнего времени в лечении ревматоидного артрита (РА) начали активно применять новый иммуносупрессивный препарат — «Лефлуноמיד» (Л) [1]. По мнению многих практикующих врачей, лефлуноמיד может

оказаться хорошей альтернативой метотрексату, который на протяжении последних 20 лет считался основным лекарственным средством в лечении ревматоидного артрита. Считается, что антиревматоидная активность лефлуноми-

да обусловлена, главным образом, его способностью ингибировать 2 фермента — дигидрооротатдегидрогеназу (DHODH) и тирозинкиназу (ТК) [2, 3]. Кроме того, доказано, что лефлуномид *in vitro* селективно подавляет пролиферацию Т- и В-лимфоцитов [4, 5]. Еще одной особенностью лекарственного средства является его способность ингибировать секрецию провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкин 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), а также образование простаноидов (простагландина E2) и матричных металлопротеиназ (MMPs) [6].

Лефлуномид является относительно новым и малоизученным препаратом. В целом подавляющее большинство пациентов хорошо переносят лечение лефлуномидом. В незначительном количестве случаев лефлуномид способен приводить к развитию таких нежелательных явлений, как тошнота, рвота, диарея, диспепсические расстройства, иммуносупрессия и облысение [7].

Однако на фоне приема лефлуномида возможно появление целого ряда тяжелых побочных эффектов, иногда даже со смертельным исходом. Так, проведенное не так давно исследование, продемонстрировало способность лефлуномида приводить к подъему уровня активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови у 10 % пациентов [8]. Более того, в последнее время лефлуномид стали активно ассоциировать с развитием таких опасных нежелательных явлений, как острый некроз печени и печеночная недостаточность. Предполагают, что в основе их развития лежит увеличение активности печеночного фермента СУР2С9, относящегося к системе цитохрома Р450 [9]. По мнению некоторых исследователей, СУР2С9 является ключевым ферментом, участвующим в метаболизме лефлуномида в его активный метаболит А771726 (мелонитриламид), а также в 4-трифлуороанилин и другие менее значимые метаболиты [10]. Учитывая возможность развития таких серьезных гепатотоксических реакций, в 2010 г. Управление по контролю над продуктами и лекарственными средствами (FDA) приняло решение внести в лист-вкладыш по лефлуномиду раздел «Предупреждение в рамке» (black box warning) [11].

#### *Фармакокинетические особенности лефлуномида*

Известно, что при пероральном приеме лефлуномид быстро всасывается в ЖКТ. Оральная биодоступность лекарственного средства достигает 80 и 90 % для человека и крыс соответственно. Лефлуномид является пролекарством и преобразовывается в активный метаболит А771726 во время первого прохождения через печень. А771726 связывается с белком плазмы крови на 99,3 % (главным образом с альбуми-

ном). По сравнению с лефлуномидом метаболит А771726 имеет значительно меньший объем распределения и более продолжительный период полувыведения (14-18 дней). Лефлуномид и его активный метаболит выделяются с желчью и мочой. К другим менее важным метаболитам лефлуномида относят 4-трифлуороанилин, который определяется в плазме крови в незначительных концентрациях, не вызывает фармакологических эффектов, но, как предполагают, несет ответственность за кластогенность лефлуномида, то есть его способность индуцировать в клетках организма различные хромосомные aberrации [12, 13].

#### *Виды механизма действия лефлуномида*

Считают, что фармакологическое действие лефлуномида обусловлено его способностью ингибировать 2 фермента — DHODH и ТК. Лефлуномид блокирует *de novo* синтез пиримидина, ингибируя фермент DHODH, что является важным фактором, ограничивающим скорость синтеза пиримидина. Данный механизм возможен при относительно низких концентрациях метаболита А771726 и является основой фармакологического действия лекарственного средства [2, 3]. Известно, что синтез пиримидиновых оснований играет немаловажную роль в активации лимфоцитов, их клональной экспансии и терминальной дифференцировке в эффекторные клетки. Этот путь определяет не только синтез нуклеиновых кислот и фосфолипидов, но и гликозилирование белков [14]. Лефлуномид предотвращает экспансию активированных и аутоиммунных лимфоцитов, вмешивается в прогрессию клеточного цикла, что опосредуется неадекватной продукцией рибосомального уридина монофосфата и сенсорного белка р53 [2, 3].

Второй механизм действия лефлуномида, как полагают, заключается в ингибировании фермента ТК. Лефлуномид и его метаболит А771726 блокируют действие рецептора эпителиального фактора роста, протеинкиназ р56lck и р59fyn, янус-киназы 1 и 3. А771726 по сравнению с рецептором эпидермального фактора роста активнее воздействует на рецептор тромбоцитарного фактора роста, который стимулирует продукцию составляющих соединительной ткани [15]. Ингибирование ТК обуславливает снижение синтеза растворимых медиаторов воспаления, таких как цитокины и нормально секретируемые антитела. А771726 блокирует Т- и В-лимфоциты в состоянии покоя в фазах G0 и G1 клеточного цикла [16].

Другие механизмы действия А771726 связаны с контролем над выработкой MMPs и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1), уровнями интерлейкина-1(IL-1) и TNF- $\alpha$ . Как известно, дисбаланс между MMPs и TIMP-1

приводит к деструкции матрицы. Считают, что в отличие от противовоспалительных факторов и ингибиторов MMPs A771726 обладает способностью ингибировать провоспалительные и матричные деградационные факторы [17].

#### *Фармакодинамические особенности лефлуномида*

До настоящего времени фармакодинамические эффекты лефлуномида остаются не до конца изученными. Установлено, что фармакологическое действие лефлуномида, главным образом, осуществляется благодаря его активному метаболиту A771726, для которого характерны противовоспалительный, антипролиферативный, иммунодепрессивный и хондропротективный эффекты.

Как известно, синовиальное клеточное воспаление происходит во время активации В-клеток, CD<sup>4+</sup> и CD<sup>8+</sup>, Т-лимфоцитов через стимуляцию плазматических клеток, макрофагов, тучных клеток и синовиальных фибробластов посредством синтеза воспалительных медиаторов, таких как TNF- $\alpha$  и IL-1. Предполагают, что A771726 снижает прогрессию Т-лимфоцитов посредством контроля над клеточным циклом благодаря блокаде *de novo* пиримидинового рибонуклеотидного биосинтеза в поздней фазе G1 клеточного цикла [14]. На культивированных макрофагах человека показано, что противовоспалительный эффект A771726 зависит от дозы введенного лефлуномида [4]. A771726 истощает запасы пиримидина, что нарушает процесс гликозилирования молекул адгезии, тормозит межклеточные контакты и замедляет миграцию клеток в очаг воспаления [18].

Существуют данные, согласно которым в низких дозах A771726 регулирует лимфоцитарную инфильтрацию в зависимости от дозы как *in vitro* [19], так и *in vivo* [20]. Известно, что фермент DHODH необходим для быстрой пролиферации клеток, вовлеченных в патогенез ревматоидного артрита. Ингибируя фермент DHODH, препарат блокирует пиримидиновый биосинтетический путь с помощью прерывания клоновой экспансии Т-лимфоцитов между G0 и S фазами клеточного цикла. В 1995 г. Н. М. Cherwinski с соавт. показал, что A771726 значительно изменяет долю стимулированных клеток в митоген-стимулированных лимфоцитах крови человека [20]. Являясь ингибитором синтеза пиримидина *de novo*, он управляет клеточным циклом через протеинкиназы p53 и p53WAF-1.

Еще одним возможным объяснением терапевтического эффекта лефлуномида является его способность уменьшать количество и (или) реактивность Т-клеток, вовлеченных в патогенез хронических воспалительных заболеваний. Эта гипотеза нашла свое подтверждение в ре-

зультатах исследования лефлуномида, касающегося Т-клеточного иммунного управляемого ответа на животных моделях аутоиммунных заболеваний, включая различные виды артритов, в том числе артрита, вызванного дефектом гена коллагена II типа [21].

Лефлуномид является иммуносупрессивным средством. Благодаря этому, он нашел свое применение в лечении аутоиммунных заболеваний и отторжении аллотрансплантата [22]. Подавление TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , образующихся при активации межклеточных контактов между Т-лимфоцитами и моноцитами, и непосредственное ингибирование синтеза коллагена звездчатыми клетками являются двумя наиболее вероятными механизмами иммуносупрессивного действия лефлуномида [23]. Благодаря своему иммунодепрессивному свойству, лефлуномид продемонстрировал способность предупреждать и даже купировать острое отторжение аллотрансплантата [24]. А. S. Chong с соавт. в 1999 г. показал, что *in vivo* механизмы подавления иммунитета лефлуномида имеют сложную природу, на них влияют, по крайней мере, 4 фактора, включающие тип и выраженность иммунного ответа, доступность уридина для защиты от пролиферирующих лимфоцитов, исследуемые образцы и концентрация сывороточного A771726 [25]. Иммуносупрессивное действие лефлуномида связано и с ингибированием ферментов ТК. Лефлуномид *in vitro* ингибирует активность протеинкиназ p59fyn и p56lck. Известно, что Src-родственные киназы участвуют в сигнальной трансдукции кроветворных клеток, а лефлуномид обладает способностью ингибировать активность таких киназ в дозозависимой форме [26].

Как показали проведенные исследования, TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  являются ключевыми провоспалительными цитокинами, способствующими развитию прогрессирующей деградациии хряща у пациентов, страдающих ревматоидным артритом. Они активируют выработку в хондроцитах и синовиоцитах матричных протеаз, хемокинов и эйкозаноидов, таких как простагландины и лейкотриены. IL-1 $\beta$  способствует развитию в хондроцитах пациентов с ревматоидным артритом тяжелого апоптоза, ассоциированного с митохондриальной дисфункцией и снижением выработки клеточной энергии. TNF- $\alpha$  приводит к увеличению выработки латентных протеиназ (коллагеназ и казеиназ) и высвобождению пептидогликана, что сопровождается развитием матричной деградациии [27, 28].

A771726 ингибирует клеточный рост индуцированных стромальных клеток и приводит к снижению регуляции адгезии молекул стромальных клеток костного мозга. Через активацию пути протеинкиназы Akt A771726 способст-

вует активной продукции цитокинов, таких как IL-6, а также некоторых факторов, подобных инсулиноподобному фактору роста-1 (IGF-1) [29].

К. Ф. Siemasko с соавт. продемонстрировал, что лефлуномид снижает синтез пиримидиновых нуклеотидов, тормозит пролиферацию активированных Т-клеток, изменяет Т-клеточный аутоиммунный ответ, подавляет синтез провоспалительных цитокинов и уменьшает Т-зависимый синтез антител В-клетками. Под влиянием лефлуномида происходит угнетение фактора транскрипции NF-κ (фактор, необходимый для активации генов, кодирующих синтез провоспалительных медиаторов) [30].

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Alcorn, N.* An appraisal of Leflunomide in 10 year after licensing / N. Alcorn, S. Saunders, R. Madhok // *Drug Safety*. — 2009. — № 32. — P. 1123–1134.
2. *Насонов, Е. Л.* Перспективы применения лефлуномида в ревматологии / Е. Л. Насонов, Н. В. Чичасова, К. А. Чижова. — М.: РМЖ, 2004. — № 12 (20). — P. 1147–1151.
3. *Fox, R. I.* Mechanism of action of leflunomide in rheumatoid arthritis / R. J. Fox // *J. Rheumatol Suppl.* — 1998. — № 53. — P. 20–26.
4. Hormones modulate the effects of leflunomide on cytokine production by cultures of differentiated monocyte/macrophages and synovial macrophages from rheumatoid arthritis patients / P. Montagna [et al.] // *J. Autoimmun.* — 2009. — № 32. — P. 254–260.
5. *Чичасова, Н. В.* Лефлуномид в терапии ревматоидного артрита. Симпозиум «Базисная противовоспалительная терапия ревматических заболеваний» / Н. В. Чичасова, В. Иголкина, Г. Р. Имамединова. — М., 2006. — 7 с.
6. *De'age, V.* 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-1beta and metalloproteinases / V. De'age, D. Burger, J. M. Dayer // *Eur. Cytokine Netw.* — 1998. — № 9. — P. 663–668.
7. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis / H. Haibel [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005. — № 64. — P. 124–126.
8. *Gupta, R.* Risk of hepatotoxicity with add on Leflunomide in a patient / R. Gupta, J. Bhatia, S. K. Gupta // *Arzneimittelforschung*. — 2011. — № 61. — P. 312–316.
9. *Yuyuan, L.* Leflunomide-induced acute liver failure: a case report / L. Yuyuan, Z. Xuqing // *J. Med. Coll. PLA.* — 2010. — № 25. — P. 62–64.
10. Internet website [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/article/16554>. — Дата доступа: 21.01.2014.
11. Internet website [Электронный ресурс]. — Дата доступа: 21.01.2014.
12. *Rozman, B.* Clinical Pharmacokinetics of Leflunomide / B. Rozman // *Clin. Pharmacokinet.* — 2002. — № 41. — P. 421–430.
13. Blood Distribution and Single-Dose Pharmacokinetics of Leflunomide / J. Lucien [et al.] // *Ther. Drug. Monit.* — 1995. — № 17. — P. 454–459.
14. *Bredveld, F. C.* Leflunomide: Mode of action in the treatment of Rheumatoid Arthritis / F. C. Bredveld, J. Dayer // *Ann. Rheum. Dis.* — 2000. — № 59. — P. 841–849.
15. *Herrmann, M. L.* Leflunomide: an immunomodulatory drug for the treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases / M. L. Herrmann, R. Schleyerbach, B. J. Kirschbaum // *Immunopharmacol.* — 2000. — № 47. — P. 273–289.
16. *Matthias, L. H.* Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis / L. H. Matthias, S. Rudolf, J. K. Bernhard // *Clin. Ther.* — 2004. — № 26. — P. 447–459.
17. *Rezzonico, R.* The active metabolite of leflunomide, A77 1726, inhibits the production of prostaglandin E2, matrix metalloproteinase 1 and interleukin 6 in human fibroblast-like synoviocytes / R. Rezzonico, D. Burger, J. M. Dayer // *Rheumatology*. — 2003. — № 42. — P. 89–96.
18. *Brazleton, T. R.* Molecular mechanisms of action of new xenobiotic immunosuppressive drugs: tacrolimus (FK506), sirolimus (rapamycin), mycophenolate mofetil and leflunomide / T. R. Brazleton, R. E. Morris // *Curr. Opin. Immunol.* — 1996. — № 8. — P. 710–720.
19. The immunosuppressant leflunomide inhibits lymphocyte progression through cell cycle by a novel mechanism / H. M. Cherwinski [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1995. — № 272. — P. 460–468.
20. The immunosuppressive metabolite of leflunomide, A771726, affects murine T cells through two biochemical mechanisms / R. T. Elder [et al.] // *J. Immunol.* — 1997. — № 159. — P. 22–27.
21. Leflunomide, an immunorestoring drug for the therapy of autoimmune disorders, especially rheumatoid arthritis / R. R. Bartlett [et al.] // *Transplant Proc.* — 1996. — № 28. — P. 3074–3078.
22. Leflunomide protects from T-cell mediated liver injury in mice through inhibition of nuclear factor κB / M. Imose [et al.] // *Hepatology*. — 2004. — № 40. — P. 1160–1170.
23. Suppressive effect of leflunomide on Leptin-induced collagen I production involved in hepatic stellate cell proliferation / H. F. Si [et al.] // *Exp. Biol. Med.* — 2007. — № 232. — P. 427–436.
24. *Hoskin, D. W.* Dose-dependent enhancing and inhibitory effects of A77 1726 (leflunomide) on cytotoxic T lymphocyte induction / D. W. Hoskin, R. M. Taylor, A. P. Makrigiannis // *Int. J. Immunopharmacol.* — 1998. — № 20. — P. 505–513.
25. *Waldman, W. J.* Novel mechanism of inhibition of cytomegalovirus by the experimental immunosuppressive agent leflunomide / W. J. Waldman, D. A. Knight, N. S. Lurain // *Transplant.* — 1999. — № 68. — P. 814–825.
26. In vitro and in vivo antitumor activity of a novel immunomodulatory drug, leflunomide: Mechanisms of action / Xu. Xiulong [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* — 1999. — № 58. — P. 1404–1413.
27. The active metabolite of Leflunomide, A771726 increases the production of IL-1 receptor antagonist in human synovial fibroblast and articular chondrocytes / G. Palmer [et al.] // *Arth. Res. Therapy*. — 2004. — № 6. — P. 181–189.
28. Active leflunomide metabolite inhibits interleukin 1b, tumour necrosis factor α, nitric oxide, and metalloproteinase-3 production in activated human synovial tissue cultures / O. Elkayam [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — № 62. — P. 440–443.
29. Dihydroorotate dehydrogenase inhibitor A771726 (leflunomide) induces apoptosis and diminishes proliferation of multiple myeloma cells / P. Baumann [et al.] // *Mol. Cancer Ther.* — 2009. — № 8. — P. 366–375.
30. Regulation of B cell function by the immunosuppressive agent leflunomide / K. F. Siemasko [et al.] // *Transplantation*. — 1996. — № 61. — P. 635–642.

Поступила 28.02.2014

УДК 616.34-009.1-08-084(048.8)

### ЗАПОР (СООБЩЕНИЕ 2: ЛЕЧЕНИЕ) (обзор литературы)

Э. Н. Платошкин, С. А. Шут

Гомельский государственный медицинский университет

В статье рассмотрены вопросы выбора метода лечения запора с позиций «доказательной медицины», учитывая индивидуальные особенности заболевания у конкретного пациента. Приведены сведения о наиболее эффективных и безопасных лекарственных средствах для терапии запоров, а также показания к методу биологической обратной связи (biofeedback) и хирургическому лечению.

**Ключевые слова:** запор, синдром раздраженного кишечника, перистальтика кишечника, прокинетики, слабительные препараты.