

Odsjek za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti  
Klinički bolnički centar Split ♦ Šoltanska 1 ♦ 21000 Split

## USPJEŠNOST LIJEČENJA LEFLUNOMIDOM (ARAVA®) U BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM

### LEFLUNOMIDE (ARAVA®) IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Dužanka Martinović Kaliterna

Reumatoidni artritis (RA) je multisistemska progresivna bolest, obilježena značajnim zglobnim promjenama, koje su razlog pogoršanja kvalitete života uz posljedičnu invalidnost. U podlozi zglobnih promjena je upalni proces sinovijalne membrane u sklopu migracije aktiviranih limfocita i monocita u sinovijalno tkivo (1). Za aktivaciju limfocita i monocita neophodno je povećanje de novo sinteze pirimidina, odnosno progresija iz G1 u S fazu staničnog ciklusa. Osnovni imunomodulatorni učinak leflunomida je inhibicija de novo sinteze pirimidina putem selektivne inhibicije ključnog enzima dihidro-ortat dehidrogenaze (2).

Novije studije upućuju da je protuupalni učinak leflunomida izravno povezan s njegovom sposobnosti da inhibira osteoklastogenezu, jednako kao i produkciju metaloproteinaza i ostalih citokina u sinovijalnoj membrani (3). Leflunomid ima utjecaj i na transendotelnu migraciju monukleranih stanica kao i na smanjenje njihove adhezijske sposobnosti, što vodi ka blokadi aktivacije i prijenosa stanica u inflamirano sinovijalno tkivo bolesnika s RA (4).

Iako većina autora daje prednost kombiniranoj primjeni lijekova koji modificiraju bolest, može se započeti i monoterapija leflunomidom što pruža mogućnost boljeg praćenja mogućih nuspojava. Savjetovana inicijalna terapija od 100 mg leflunomida dnevno među našim bolesnicima rezultirala je većim brojem nuspojava nego početna doza od 20 mg dnevno. Najčešće nuspojave su bile: proljevi, porast transaminaza, alopecija.

U bolesnika koji su imali povoljan terapijski učinak uz zadovoljavajuće objektivno praćenje (Health Assessment Questionnaire (HAQ), Disease Activity Score (DAS 28)) te nisu imali nuspojave nastavili smo s istom terapijom, dok u onih kod kojih nije došlo do zadovoljavajućeg poboljšanja odlučili smo se za kombinaciju s metotreksatom.

Metotreksat je lijek koji se najčešće rabi u upalnim reumatskim bolestima. Ima sposobnost inhibicije

dihidrofolat reduktaze, na način da smanjuje za purine neophodan izvor folata. Smatra se da je protuupalni učinak metotreksata povezan i s indukcijom odnosno povećanim stvaranjem izvanstaničnog adenozina, njegovom interakcijom sa specifičnim staničnim receptorima uz posljedičnu inhibiciju lučenja interleukina (IL8, IL6, te smanjenje sinovijalne ekspresije kolagenih gena. Metotreksat osim protuupalnog očito ima i antiproliferativni učinak naročito u odnosu na aktivirane monocite (5).

Tijekom tromjesečnog praćenja najbolji terapijski učinak postignut je upravo u bolesnika s kombinacijom leflunomida i metotreksata (HAQ <1, DAS 28 <2,6). S obzirom na relativnu toksičnost metotreksata u starijoj populaciju ovu smo kombinaciju rabili u osoba mlađe i srednje dobi. U bolesnika kod kojih su radi visokih vrijednosti reaktanta upale aplicirani glukokortikoidi postupno je reducirana doza do isključenja.

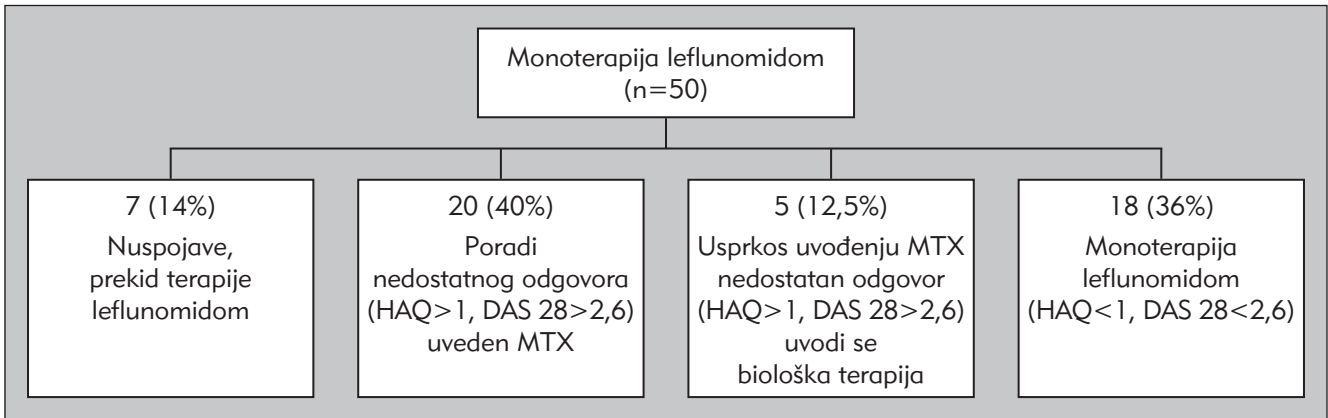
Monoterapija leflunomidom se pokazala prikladnom u starijih osoba s drugim kroničnim bolestima, naročito u dijabetičara. U mladih osoba s nuspojavama na salazopirin i metotreksat također smo uspješno primijenili monoterapiju leflunomidom.

U skupini od 50 bolesnika u kojih je primijenjena terapija leflunomidom 7 je imalo nuspojave koje su zahtijevale isključenje lijeka, 5 bolesnika nije povoljno odgovorilo na terapiju niti nakon dodavanja metotreksata te su primijenjeni inhibitori TNF- $\alpha$ , 18 je nastavilo monoterapiju, dok su ostali postigli zadovoljavajuću remisiju bolesti kombinacijom leflunomida i metotreksata (slika).

Jednaki zadovoljavajući učinak se postigao davanjem leflunomida metotreksatu. Za sada nemamo iskustva o kombinaciji leflunomida i pojedinih bioloških lijekova.

Mišljenja smo da leflunomid valja razmatrati kao lijek prvog izbora u određenim skupinama bolesnika, premda je i kombinacija s metotreksatom izrazito djelotvorna.

Slika. Uspješnost liječenja leflunomidom u bolesnika s reumatoidnim artritisom  
 Figure. Leflunomide treatment efficacy in patients with rheumatoid arthritis



Valja voditi računa da je primjena samo jednog lijeka izrazito važna za psihološko stanje kroničnog bolesnika kao što je i reduciranje kortikosteroidne terapije važno za dugoročnu prognozu reumatskih bolesnika.

#### Literatura

1. Hitchon CA, el-Gabalawy HS. The histopathology of early synovitis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21: S28-36.
2. Davis JP, Cain GA, Pitts WJ, Magolda RL, Copeland RA. The immunosuppressive metabolite of leflunomide is a potent inhibitor of human dihydroorotate dehydrogenase. *Biochemistry* 1996;35:1270-3.
3. Urushibara M, Takayanagi H, Koga T, Kim S,

Isobe M, Morishita Y, Nakagawa T, Loeffler M, Kodama T, Kurosawa H, Taniguchi T. The antirheumatic drug leflunomide inhibits osteoclastogenesis by interfering with receptor activator of NF-kappa B ligand-stimulated induction of nuclear factor of activated T cells c1. *Arthritis Rheum* 2004;50:794-804.

4. Grisar J, Aringer M, Koller MD, Stummvoll GH, Eselbock D, Zwolfer B, Steiner CW, Zierhut B, Wagner L, Pietschmann P, Smolen JS. Leflunomide inhibits transendothelial migration of peripheral blood mononuclear cells. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1632-7.

5. Cronstein BN. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:739-55.