

# Эффективность и переносимость лефлуномида (Арава®) в терапии псориазического артрита

**В.В. Бадокин**

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва

*В статье приводятся данные о дифференцированной базисной противовоспалительной терапии псориазического артрита (ПсА). При ее проведении следует учитывать наличие и выраженность основных проявлений этого заболевания: характер артрита и спондилита, количество воспаленных энтезисов, количество дактилитов, характер псориаза с учетом его распространенности и стадии развития, наличие и выраженность системных проявлений и функциональное состояние пораженных органов. Приводятся данные о биологической активности лефлуномида, его влиянии на основные проявления ПсА с анализом эффективности и переносимости, а также результаты сравнительного изучения основных базисных противовоспалительных препаратов в терапии этого заболевания.*

**Ключевые слова:** псориазический артрит; базисные противовоспалительные препараты; терапия.

**Контакты:** Владимир Васильевич Бадокин [vbadokin@yandex.ru](mailto:vbadokin@yandex.ru)

**Для ссылки:** Бадокин ВВ. Эффективность и переносимость лефлуномида (Арава®) в терапии псориазического артрита. Современная ревматология. 2013;(4):92–6.

## *The efficacy and tolerability of leflunomide (Arava®) in therapy for psoriatic arthritis*

**V.V. Badokin**

*Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow*

*The paper gives data on differentiated disease-modifying anti-rheumatic therapy for psoriatic arthritis (PsA). When performing the therapy, account must be taken of the presence and magnitude of the major manifestations of this disease: the pattern of arthritis and spondylosis, the number of inflamed entheses, the number of swollen fingers or toes, the pattern of psoriasis in terms of its extent and stage, the presence and magnitude of systemic manifestations and the functional state of involved organs. There are data on the biological activity of leflunomide, its effect on the main manifestations of PsA with an analysis of its efficacy and tolerability, as well as the results of a comparative investigation of disease-modifying anti-rheumatic drugs used for the therapy of this disease.*

**Key words:** psoriatic arthritis; disease-modifying anti-rheumatic drugs; therapy.

**Contact:** Vladimir Vasilyevich Badokin [vbadokin@yandex.ru](mailto:vbadokin@yandex.ru)

**For reference:** Badokin VV. The efficacy and tolerability of leflunomide (Arava®) in therapy for psoriatic arthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2013;(4):92–6.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2445>

Псориазический артрит (ПсА) относится к группе спондилоартритов/спондилоартропатий. В эту группу, помимо ПсА, входят анкилозирующий спондилит, реактивные артриты и поражение опорно-двигательного аппарата при воспалительных заболеваниях кишечника — болезни Крона и неспецифическом язвенном колите. Спондилоартриты характеризуются такими общими чертами, как поражение крестцово-подвздошных суставов и позвоночника, артриты периферических суставов, поражение кожи, ногтей, слизистых оболочек, другие системные проявления и поражение глаз, общность морфологических изменений и ответа на лекарственные препараты, ассоциация с HLA-B27. Одним из характерных признаков этой группы заболеваний является поражение энтезисов — мест прикрепления к кости связки, сухожилия или суставной капсулы. Это позволяет рассматривать ПсА и другие спондилоартриты в качестве распространенной энтезопатии, что объясняет особенности ответа этих пациентов на общепринятую противовоспалительную терапию [1].

ПсА характеризуется выраженной гетерогенностью клинических проявлений и течения, причем по этим параметрам он не имеет себе равных среди других заболеваний сус-

тавов и позвоночника. К типичным его проявлениям относятся артрит дистальных межфаланговых суставов, моно- и олигоартрит, полиартрит (ревматоидоподобный), изолированный сакроилиит и/или спондилит, периферические энтезисы, дактилиты и мутилирующий артрит [2]. Атипичные проявления (субтипы ПсА) обычно встречаются у пациентов молодого возраста и включают изолированный энтезит, синдром SAPHO, синдром передней грудной клетки, хронический мультифокальный рецидивирующий остеомиелит, онихо-пахидермопериостит, спондилодисцит, изолированные артралгии и мягкий отек кистей. На основании типичных проявлений ПсА были выделены варианты суставного синдрома, наблюдаемого при этом заболевании: дистальный, олигоартритический, полиартритический, спондилоартритический и остеолитический, при котором наблюдается множественный внутрисуставной остеолитиз. Эти варианты являются ключом для назначения дифференциальной терапии при ПсА. Если при олигоартритическом варианте базисная противовоспалительная терапия (БПВТ) назначается редко, то при дистальном и особенно полиартритическом (ревматоидоподобном) вариантах ее следует проводить не-

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

определенно долго всем без исключения больным. Что касается спондилоартритического варианта, для которого характерно преимущественное поражение позвоночника с функциональной недостаточностью, или остеолитического варианта с картиной мутилирующего (обезображивающего) артрита, то БПВП в этих случаях неэффективна, а при остеолитическом варианте безуспешна и генно-инженерная биологическая терапия.

Терапевтическая стратегия при ПсА определяется не только поражением суставов и позвоночника, во многом она зависит и от еще одного основного синдрома этого заболевания — кожного, при этом важно учитывать распространенность и стадию развития псориаза. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), как и глюкокортикоиды (ГК), нередко приводят к дестабилизации псориаза, трансформации его в тяжелые варианты (генерализованный экссудативный, эритродермический, пустулезный псориаз). Некоторые базисные противовоспалительные препараты (БПВП) также негативно влияют на течение псориаза, в частности производные аминоинолина, которые особенно часто (по некоторым данным, в 70% наблюдений) приводят к обострению дерматоза, его генерализации и переходу относительно благоприятного ограниченного вульгарного псориаза в распространенный вариант с выраженным воспалительным компонентом.

На выбор конкретного препарата и его дозы, в основе которого лежит суммарная оценка 5 основных доменов: артрита, спондилита, энтезита, дактилита и псориаза, влияет и характер течения ПсА [3]. Определение характера течения ПсА (легкое, среднетяжелое, тяжелое) базируется на наличии деструктивного процесса в периферических суставах и их функциональной недостаточности, стадии сакроилиита, рентгенологической картине спондилита, а также на оценке функционального состояния осевого скелета, количества воспаленных энтезисов, дактилитов и ремодуляции кости (например, наличие анкилозов), а также распространенности и тяжести псориаза. Так, тяжелое течение ПсА диагностируют при наличии поражения >5 воспаленных и болезненных суставов с картиной деструктивного или мутилирующего артрита, боли воспалительного характера в позвоночнике и соответствующих рентгенологических изменений (сакроилиит III–IV стадии, синдесмофиты, анкилозы фасеточных суставов или параспинальные оссификации), ≥3 энтезитов, ≥3 дактилитов и >10% площади поражения кожи псориазом. При определении терапии в каждом конкретном случае следует безусловно учитывать выраженность воспалительной активности, характер возможных системных проявлений и функциональное состояние пораженных органов.

Этиологическая терапия псориаза и ПсА не разработана, так как не идентифицирован этиологический фактор этих заболеваний. Основу терапии составляют препараты патогенетического (иммунотропного) действия, поскольку существует общее мнение о значении иммунного воспаления в развитии тканевых изменений при ПсА. Эта точка зрения служит обоснованием для назначения БПВП. На необходимость применения этих препаратов указывает и хроническое течение ПсА с неуклонным прогрессированием,

Таблица 1. Эффективность БПВП при ПсА

Препарат	Кожный синдром	Суставной синдром
СУЛЬФ	–	+
ЦсА	+++	–
МТ	+++	++
ЛЕФ	++	++/+++
Ингибиторы ФНОα	+ / ++	+++
Устекинумаб	+++	+ / ++

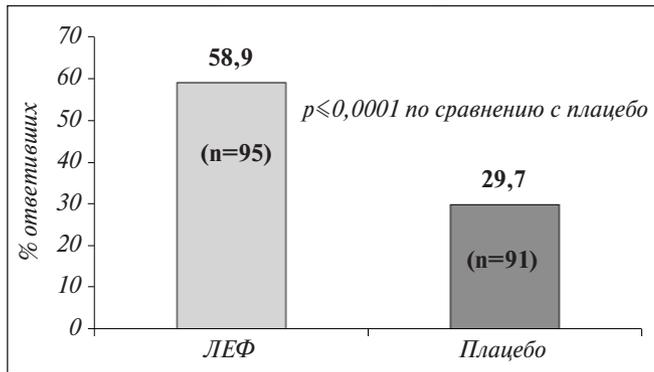
которое не удается остановить или замедлить другими методами лечения.

Основными БПВП, используемыми в лечении ПсА, являются метотрексат (МТ), лефлуномид (ЛЕФ), сульфасалазин (СУЛЬФ), циклоспорин А (ЦсА) и генно-инженерные биологические агенты, в частности ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНОα) и устекинумаб (стелара), который блокирует действие интерлейкина (ИЛ) 12 и 23 в отношении активации иммунных клеток. Эффективность этих препаратов в отношении основных проявлений ПсА различна (табл. 1).

Антивоспалительный потенциал СУЛЬФ при ПсА и других спондилоартритах продемонстрирован как в открытых, так и в многочисленных контролируемых исследованиях. При сравнительном изучении эффективности препаратов базисного действия, таких как СУЛЬФ, аурафин, ауриотомалат, этретинат, фумаровая кислота, колхицин, азатиоприн, МТ, у 1022 больных ПсА достоверная положительная динамика отдельных параметров суставного синдрома, по материалам, представленным в Medline и Excerpta Medica, выявлена только при назначении СУЛЬФ в сочетании с высокими дозами МТ [4]. Следует отметить, что в этом исследовании не оценивали эффективность ЛЕФ. СУЛЬФ, как правило, не влиял на течение псориаза, хотя в редких случаях способствовал разрешению псориазических эфлоресценций. Этот препарат показан больным с медленно прогрессирующим заболеванием, ограниченным поражением суставов с низкой или умеренной воспалительной активностью и ограниченным вульгарным псориазом.

Общепризнанна высокая терапевтическая эффективность МТ при ПсА. Его отличает наиболее выгодное соотношение эффективности и переносимости по сравнению с другими цитотоксическими препаратами [5]. Являясь структурным аналогом фолиевой кислоты, МТ тормозит синтез нуклеиновых кислот, вмешивается в репродукцию клеток и тем самым угнетает ускоренный эпидермопоз. По нашим данным, к концу 2-го месяца он в 2–3 раза снижает основные показатели суставного синдрома и лабораторную активность. После 6 мес терапии наблюдается дальнейшее подавление воспалительного процесса в суставах и позвоночнике, причем у 15% больных удается добиться полной клинической ремиссии и у 60% — частичной. У преобладающего большинства пациентов наблюдается трансформация прогрессирующей стадии псориаза в регрессирующую. Однако этот препарат в общепринятых дозах не оказывает достоверного влияния на рентгенологическое прогрессирование заболевания, что было подтверждено нами при его внутримышечном введении в дозе 30 мг/нед на протяжении 12 мес.

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я



**Рис. 1.** Эффективность терапии по критериям PsARC к 24 нед лечения

Рентгенологическое прогрессирование отсутствовало при назначении массивных доз МТ в режиме пульс-терапии, при этом внутривенно капельно вводили 100 мг МТ с 250 мг метипреда 1 раз в 2 нед на протяжении 2 мес. В последующие 10 мес (наблюдение продолжалось 1 год) больные принимали МТ 15 мг/нед внутримышечно. К концу 12-го месяца такой терапии нарастания костной и хрящевой деструкции не отмечено [6].

Большой интерес представляет иммунодепрессант метаболического действия – ЛЕФ (Арава®), который был первоначально разработан для лечения ревматоидного артрита (РА). Этот препарат характеризуется широким спектром биологических эффектов. Основным его свойством является противовоспалительная, иммуномодулирующая и антипролиферативная активность. ЛЕФ представляет собой БПВП с уникальным механизмом действия. Он селективно ингибирует синтез пиримидина преимущественно в пролиферирующих Т-лимфоцитах, а также блокирует стимулирующее влияние провоспалительных цитокинов на пролиферацию иммунокомпетентных клеток. Его благоприятные эффекты при ПсА связаны с экспрессией HLA-DR-позитивных Т-лимфоцитов, торможением пролиферации Т-лимфоцитов в синовии и воспаленных энтезисах, снижением активности провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ1) в синовиальной оболочке и синовиальной жидкости, уменьшением деградации хряща и кости металлопротеиназами (МП).

**Биологические эффекты ЛЕФ при ПсА [7, 8]:**

- ингибирует пролиферацию активированных Т-лимфоцитов в синовии, воспаленных энтезисах и коже;
- блокирует стимулирующее действие цитокинов на пролиферацию Т-лимфоцитов;

- подавляет активность дегидрооротат-дегидрогеназы;
- воздействует на экспрессию HLA-DR-позитивных Т-лимфоцитов;
- тормозит клеточный цикл Т-лимфоцитов;
- модулирует экспрессию провоспалительных цитокинов Т-клетками и нейтрофилами;
- индуцирует синтез трансформирующего фактора роста  $\beta$ ;
- угнетает синтез ЦОГ2 и снижает выработку провоспалительных простагландинов;
- блокирует экспрессию молекул клеточной адгезии;
- тормозит хемотаксис нейтрофилов;
- подавляет синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами;
- ингибирует активацию ядерного фактора NF $\kappa$ B – потенциального ингибитора провоспалительных генов;
- снижает синтез матриксных МП;
- снижает экспрессию кислородных радикалов;
- тормозит синтез p53 – регулятора негативного клеточного цикла;
- снижает плазменные уровни ИЛ6, ИЛ1 $\beta$ , иммуноглобулинов, СРБ;
- оказывает иммуномодулирующе, но не цитотоксическое действие.

ЛЕФ (Арава®) является одним из ведущих БПВП в терапии не только РА [7, 9], но и ПсА. В одном из первых исследований этого препарата оценивали его эффективность у пациентов с рефрактерным псориазом и ПсА, не ответивших на терапию хотя бы одним БПВП [10]. Терапевтическая активность ЛЕФ, назначавшегося в дозе 10–30 мг/сут на 8–31 мес, проявлялась подавлением кожных признаков псориаза и воспалительного процесса в суставах. Положительный эффект был достигнут у 66,6% больных. К концу наблюдения число болезненных суставов уменьшилось с 10 до 2,67, а воспаленных – с 4,67 до 2. Достоверная динамика ассоциировалась с выраженностью и интенсивностью утренней скованности, а также показателями воспалительной активности, причем положительная динамика у преобладающего большинства больных сохранялась в течение 2 лет наблюдения. Позже при проведении рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) было установлено, что ЛЕФ в преобладающем большинстве случаев способствует обратному развитию дерматоза. Он оказался эффективным как у больных, рефрактерных к активной мажевой терапии, так и у больных с наиболее тяжелым атипичным псориазом, в частности пустулезным.

В 2003 г. были опубликованы результаты многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности и переносимости ЛЕФ, в котором участвовало 190 больных с активным ПсА, прогрессирующей стадией распространенного псориаза и поражением не менее 3% поверхности тела (ТОРАС) [11]. Длительность терапии составила 24 нед. К концу 6 мес терапии процент больных, соответствующих PsARC (критерий ответа на терапию при ПсА), был почти в 3 раза выше среди принимавших ЛЕФ, чем в контрольной группе (95 и 29,7 соответственно; рис. 1). Достоверная положительная динамика была отмечена для таких показателей, как ACR20, ка-

к

**Таблица 2.** Динамика некоторых показателей ПсА при лечении ЛЕФ

Показатель	1-й день	6-й месяц
Число болезненных суставов	16 [10; 26]	8 [5; 15]
Число воспаленных суставов	12 [9; 18]	6 [3; 10]
Боль по ВАШ, мм	55 [48; 68]	38 [21; 51]
Оценка активности болезни по ВАШ, мм:		
больным	61 [52; 74]	41 [24; 55]
врачом	57 [47; 68]	35 [24; 50]

**Примечание.**  $p < 0,001$ ; использован критерий Вилкоксона для парных сравнений; данные представлены в виде Ме [25%; 75%]

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

чество жизни (индекс HAQ) и качество жизни дерматологических больных (DLQI). Положительная динамика обнаружена и по кожному синдрому. Так, если при лечении ЛЕФ индекс распространенности и тяжести псориаза (PASI) достоверно уменьшился у каждого 2-го больного, то в группе плацебо такая динамика не выявлена ни у одного больного.

А.О. Пчелинцева и соавт. [12] провели в НИИ ревматологии РАМН им. В.А. Насоновой оценку эффективности и переносимости ЛЕФ (Аравы®) у 63 больных активным ПсА, которые принимали препарат в течение 6 мес. Уже к концу 1-го месяца лечения статистически достоверно уменьшилось число припухших и болезненных суставов, и этот эффект сохранялся на протяжении всего периода терапии (табл. 2). К концу 6-го месяца статистически значимым оказалось уменьшение боли и активности болезни по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и шкале Likert, отмечалось также клинически значимое улучшение качества жизни (индекс HAQ). Число болезненных и воспаленных суставов уменьшилось в 2 раза по сравнению с исходным. Статистически достоверной была оценка активности болезни больным и врачом. Ответ на терапию по PsARC достиг 62%. Индекс активности и тяжести псориаза, по которому судили о динамике кожного синдрома, существенно не изменился, но все же уменьшилось число больных с площадью поражения <3%. Переносимость препарата оказалась удовлетворительной. Частота и спектр нежелательных явлений (НЯ) не отличались от аналогичных показателей, описанных ранее у больных ПсА и РА.

Большой интерес вызывает Европейское открытое наблюдательное исследование (OSPAL) эффективности и переносимости ЛЕФ у больных активным ПсА в реальной клинической практике [13]. В этом международном многоцентровом исследовании анализировали терапевтическую активность ЛЕФ (Арава®) у больных, которые принимали препарат на протяжении 6 мес по 100 мг в первые 3 дня, а затем по 10–20 мг/сут. Из 440 больных, включенных в анализ PsARC, 380 (86,4%) соответствовали этому показателю. На фоне терапии наблюдалась достоверная динамика интенсивности боли в суставах (у 82,8% больных) и утомляемости (у 66,8%). Существенную динамику претерпел дактилит: к концу исследования у 66,8% больных он полностью разрешился и у 27,2% стал мало-выраженным. У 64,6% больных наблюдалась положительная динамика кожного псориаза. Эффективность терапии не коррелировала с полом, возрастом, воспалительным процессом в позвоночнике или предварительной терапией БПВП.

Нами проведена сравнительная оценка эффективности ЛЕФ (20 мг/сут), СУЛЬФ (3,0 г/сут), МТ (30 мг/нед) и лейкерана (6 мг/сут) у больных ПсА, которые получали терапию в течение 6 мес. К концу 6-го месяца эффективность ЛЕФ по основным параметрам суставного синдрома оказалась такой же, как и МТ, включая ответ по показателю PsARC (рис. 2, 3). В то же время ЛЕФ превосходил МТ по влиянию на качество жизни (рис. 4). МТ оказывал более выраженное действие на кожные проявления псориаза. Как ЛЕФ, так и МТ были эффективнее СУЛЬФ и в еще большей степени эффективнее лейкерана. За 6 мес терапии ЛЕФ число воспаленных суставов уменьшилось с 25 до 7, индекс DAS>3,7 – с 75 до 15%, индекс PASI – с 12,7 до 5,5 балла.

Если симптом-модифицирующее действие ЛЕФ неоспоримо, то для доказательства его болезнь-модифицирующего действия требуются дополнительные длительные проспективные исследования. Имеются лишь единичные рабо-

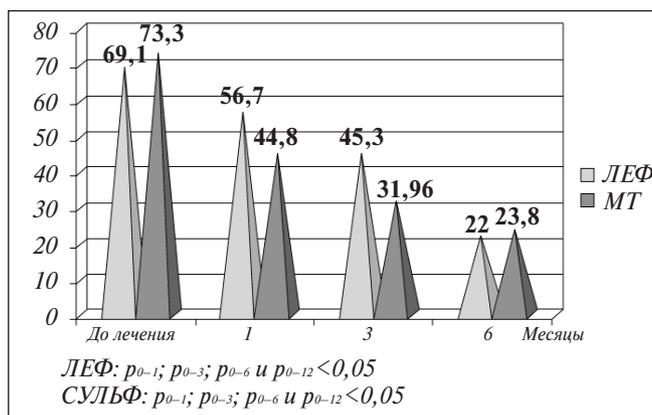


Рис. 2. Интенсивность боли в суставах по ВАШ (в мм)

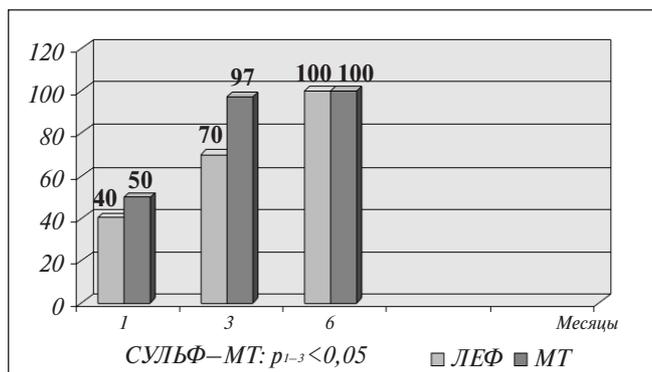


Рис. 3. Динамика ответа на терапию ПсА по критерию PsARC (в %)

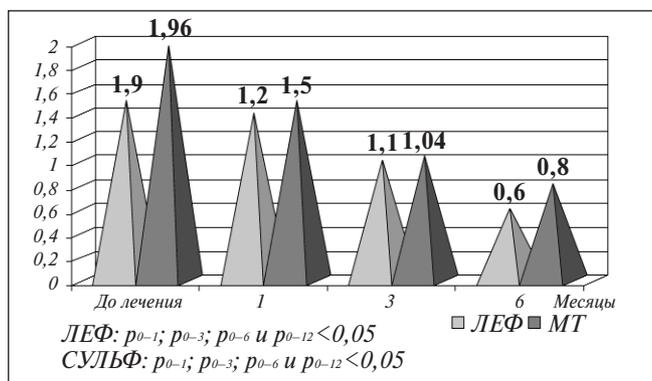


Рис. 4. Динамика показателя HAQ (в баллах)

ты, в которых изучали его влияние на развитие деструктивного процесса в суставах. М. Cuchacovich и L. Sato [14] при лечении больных ПсА ЛЕФ наблюдали обратное развитие кистовидных просветлений костной ткани и деструкции суставных поверхностей, а также нарастание ширины суставной щели, что позволяет предполагать его влияние на темпы прогрессирования и исходы заболевания. Перспективным представляется изучение влияния ЛЕФ на различные варианты остеолита – наиболее характерного проявления ПсА, в основе которого, по современным представлениям, лежит нарушение остеокластогенеза [15].

При ПсА ЛЕФ используют как монотерапию либо в комбинации с другими БПВП (МТ, СУЛЬФ) или биологическими агентами. Комбинированную терапию целесооб-

## Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

разно назначать при недостаточной эффективности одного БПВП. Одновременное назначение ЛЕФ с МТ оправдано их синергическим действием, а также повышением терапевтической эффективности каждого препарата в отдельности. Следует иметь в виду, что действие ЛЕФ обычно наступает раньше, чем МТ и других БПВП [7].

Данные о переносимости ЛЕФ обобщены в материалах международной конференции Practical Management of Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Leflunomide, которая состоялась в июне 2004 г [16]. Практически все НЯ развиваются в первые 3 мес лечения и позже, как правило, при той же дозе ЛЕФ не возобновляются. Диарея у преобладающего большинства больных разрешается самостоятельно, без медикаментозной коррекции. Полагают, что она является результатом воздействия ЛЕФ на клеточный цикл эпителия желудочно-кишечного тракта. Алопеция обычно выражена слабо или умеренно и носит проходящий характер. Нарушение функционального состояния печени появляется в первые 3–4 мес терапии. Учитывая гепатотоксичность ЛЕФ, рекомендуется определять печеночные ферменты каждые 2 нед в первые 6 мес терапии и далее 1 раз в 2 мес. При появлении кожных аллергических реакций следует уменьшить суточную дозу препарата или временно его отменить. Возможно развитие артериальной гипертензии, поэтому необходимо проводить мониторинг артериального давления, особенно у больных с гипертонической болезнью.

При ПсА переносимость ЛЕФ и спектр его НЯ в целом такие же, как и при РА. В наиболее крупном исследовании TOPAS, посвященном оценке эффективности и переносимости ЛЕФ у больных ПсА, из НЯ наиболее часто наблюдались диарея (24%), Flu-синдром (12,5%), повышение уровня АЛТ (12,5%) без симптомов серьезной печеночной недостаточности, кожная сыпь (11,5%) и реже – обострение ПсА, боль в животе, повышенная утомляемость [11].

Международная группа по изучению псориаза и ПсА GRAPPA в 2009 г. опубликовала рекомендации по лечению

ПсА [17]. Члены группы проанализировали возможные подходы к терапии основных вариантов клинической манифестации ПсА, включая периферический артрит, вовлечение кожи и ногтей, поражение позвоночника, дактилиты и энтезиты. Для каждого домена были сформулированы рекомендации по терапии, выработанные на основе представленных в литературе данных и консенсуса ведущих ревматологов и дерматологов. При лечении периферического артрита рекомендуются НПВП, внутрисуставные инъекции ГК, БПВП и ингибиторы ФНО $\alpha$ . Среди БПВП наиболее высокий уровень доказательности (А) имеет ЛЕФ, этот уровень ниже (В) для МТ и ЦсА. В то же время при ПсА не рекомендуется применять такие БПВП, как соли золота и аминохинолиновые препараты (хлорохин и гидроксихлорохин) из-за возможного обострения псориаза. Таким образом, в терапии ПсА используют БПВП, основными из которых являются ЛЕФ (Арава®) и МТ. Если МТ оказывает более выраженное симптоматическое базисное действие и не тормозит прогрессирование деструктивного артрита, то ЛЕФ, напротив, не только активно влияет на воспалительную активность, но и замедляет хрящевую и костную деструкцию. Этот препарат характеризуется лучшей переносимостью по сравнению с МТ, особенно в плане развития серьезных НЯ. В то же время МТ по сравнению с ЛЕФ более активен по воздействию на кожные проявления псориаза и при тяжелом распространенном псориазе с выраженным экссудативным компонентом является препаратом первой линии. Показаниями к назначению ЛЕФ при ПсА являются полиартритический и дистальный варианты суставного синдрома, высокая лабораторная активность и упорный синовит, не купирующиеся НПВП и локальными (продолжительными) ГК, торпидное течение заболевания, неэффективность или плохая переносимость других БПВП, включая МТ, а также ограниченный или распространенный вульгарный псориаз. Его следует с осторожностью назначать больным с генерализованным экссудативным, пустулезным или эритродермическим псориазом.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- McGonagle D, Stockwin L, Isaacs J, Emery P. An enthesitis based model for spondyloarthropathy. *J Rheumatol*. 2001;28:2155–9.
- McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 1999;42(6):1080–6.
- Helliwell PS, Wright V. Psoriatic arthritis: clinical features. In: *Practical Rheumatology*. Klippel JH, Dieppe PA, editors. London: Mosby; 1995. P. 235–41.
- Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for psoriatic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;3:CD000212.
- Насонов ЕЛ. Метотрексат. Перспективы применения в медицине. Москва: Филоматис; 2005. 196 с. [Nasonov EL. Metotrexat. Perspektivy primeneniya v meditsine. Moscow: Filomatis; 2005. 196 p.]
- Бадюкин ВВ, Корсакова ЮЛ. Оценка высоких доз метотрексата при псориазическом артрите. Научно-практическая ревматология. 2005;(3):14–8. [Badokin VV, Korsakova YuL. Otsenka vysokikh doz metotrexata pri psoriaticheskome artrite. *Rheumatology Science and Practice*. 2005;(3):14–8.]
- Чичасова НВ, Насонов ЕЛ. Лефлуноמיד в лечении ревматических заболеваний. Москва: МегаПро; 2010. 112 с. [Chichasova NV, Nasonov EL. Leflunomid v lechenii revmaticheskikh zabolevaniy. Moscow: MegaPro; 2010. 112 p.]
- Breedveld FC, Dayer JM. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(11):841–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.59.11.841>.
- Saag KG, Teng GG, Patkar NM et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthr Care Res*. 2008; 59(6):762–84. DOI: doi: 10.1002/art.23721.
- Liang GC, Barr WG. Open trial of leflunomide for refractory psoriasis and psoriatic arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2001;7(6):366–70.
- Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1939–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Fart.20253>.
- Пчелинцева АО, Коротаева ТВ, Годзенко АА и др. Результаты применения лефлунамида при псориазическом артрите. Терапевтический архив. 2007;79(8):22–8. [Pchelintseva AO, Korotaeva TV, Godzenko AA et al. Results of leflunomide treatment of psoriatic arthritis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2007;79(8):22–8.]
- Behrens F, Finkenwirth F, Pavelka K et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: Results from a large European prospective observational study. *Arthr Care Res*. 2013;65(3):464–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002%2Facr.21848>.
- Cuchacovich M, Sato L. Leflunomide decreases joint erosion and induce reparative changes in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(10):913–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.61.10.942>.
- Urushibara M, Takayanagi H, Koga T et al. 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(3):794–8.
- Van Riel P, Smolen JS, Emery P et al. Leflunomide: a manageable safety profile. *J Rheumatol Suppl*. 2004;(71):21–4.
- Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1387–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.2008.094946>.