

Лефлуномид в лечении ревматоидного артрита: что нового?

Д.Е.Каратеев, Е.В.Орлова
Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой, Москва

В статье обсуждаются последние данные об эффективности лефлуномида в лечении ревматоидного артрита как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими синтетическими базисными противовоспалительными препаратами и генно-инженерными биологическими препаратами. Также рассматриваются вопросы безопасности лефлуномида и влияния его на коморбидность при ревматоидном артрите.

Ключевые слова: лефлуномид, ревматоидный артрит.

Leflunomide in Rheumatoid Arthritis: What's New?

D.E.Karateev, E.V.Orlova
V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

The article discusses recent data on efficacy of leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis as a monotherapy or in combination with other synthetic basic antiinflammatory preparations and genetically engineered biological preparations. Safety issues of leflunomide and its influence on comorbidity in rheumatoid arthritis are also considered.

Keywords: leflunomide, rheumatoid arthritis.

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием человека, его встречаемость среди взрослого населения составляет 0,5–2% (у женщин 65 лет – около 5%) [1, 2]. Эффективность раннего назначения базисной медикаментозной терапии при РА подтверждается большей частотой развития ремиссии заболевания [3–7]. На основании этих данных, в настоящее время принята стратегия ранней и агрессивной медикаментозной терапии РА непосредственно после установления диагноза [6–15].

Одним из основных достижений ревматологии последних лет является формулировка четкой стратегии лечения РА. В основе этой стратегии лежит разработка Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism (EULAR)) принципов и рекомендаций для эффективного контроля над РА и максимально быстрого достижения ремиссии или низкой активности заболевания «Лечение до достижения цели» (Treat to Target (T2T)) [16–20]. Основные принципы стратегии T2T заключаются в следующем: лечение РА должно проводиться на основании совместного решения пациента и врача-ревматолога; основная цель лечения на-

правлена на улучшение качества жизни; это достигается путем контроля симптомов заболевания, предотвращения деструкции и нарушения функции суставов, сохранения социальных возможностей пациента; важнейший путь для достижения этой цели – подавление воспаления; регулярная оценка эффективности лечения с помощью стандартизованных индексов активности заболевания и соответствующего подбора терапии способствует повышению эффективности терапии РА [12–16, 21]. Другим важным достижением является создание новых классификационных критериев EULAR/Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology (ACR)) 2010 г., направленных на более раннюю диагностику заболевания [22, 23].

Согласно рекомендациям EULAR 2013 г. по лечению РА с использованием синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), лечение заболевания с использованием БПВП должно начинаться как можно раньше, с момента установления диагноза, при этом основным компонентом стратегии «первой линии» лечения является метотрексат. При наличии противопоказаний для применения метотрексата или его ранней непереносимости стратегия «первой линии» лечения РА предусматривает назначение лефлуномида или сульфасалазина [24–31]. Согласно рекомендациям ACR 2008 г. в пересмотре 2012 г., лечение РА также должно быть начато как можно раньше, при этом лефлуномид, как и метотрексат, входит в «первую линию» БПВП [32]. Согласно Проекту рекомендаций по лечению РА Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», при наличии противопоказаний для назначения метотрексата или плохой переносимости препарата следует назначать лефлуномид или сульфасалазин; применение гидроксихлорохина рекомендуется только в качестве компонента комбинированной терапии с метотрексатом [21]. По данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), лефлуномид и сульфасалазин не отличаются от метотрексата по эффективности и переносимости, гидроксихлорохин уступает по эффективности другим БПВП и не тормозит прогрессирование деструкции суставов [21, 28–31, 33].

Механизм действия лефлуномида (препарат Арава) достаточно многообразен. Лефлуномид является пролекарством, которое быстро конвертируется в активный метаболит – A771726. Лефлуномид, в основном, действует на Т-клетки – ключевые клетки, которые передают сигнал на макрофаги, что сопровождается выбросом провоспалительных цитокинов, и на фибробласты, продуцирующие медиаторы работы хондроцитов [26, 34–36]. Препарат нарушает взаимодействие между антигенпрезентирующими клетками и Т-лимфоцитами, тормозит пролиферацию Т-лимфоцитов. Добавление активного метаболита лефлуномида A77176 к культуре клеток синовиальных макрофагов приводит к снижению экспрессии фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина (ИЛ)-1 β и ИЛ-6 [26, 34]. Препарат снижает уровень металлопротеаз 3, 9, простагландина E₂, молекул адгезии, повышает уровень ингибитора рецептора ИЛ-1 и тканевого ингибитора металлопротеаз. Лефлуномид способен замедлять клеточный цикл путем ингибции синтеза *de novo* пиримидина рибонуклеотида с подавлением активности митохондриального фермента дигидрооротат-дегидрогеназы, обеспечивающего выработку пиримидиновых нуклеотидов, недостаток которых

приводит к нарушению синтеза ДНК и РНК в лимфоцитах, блокировке клеточного цикла в G1/S фазе, чем обусловлен цитостатический эффект не только Т-лимфоцитов, но и активированных моноцитов/ макрофагов и В-лимфоцитов [37].

Эффективность монотерапии лефлуномидом

Обзор Cochrane, включающий данные 6 РКИ, показал достоверный эффект от лечения лефлуномидом у больных РА по критериям ACR20 [38, 39]. При этом через 6 и 12 мес не было никакой разницы в эффективности лефлуномида и метотрексата по критериям ACR20 и другим клиническим исходам, включая рентгенологическое прогрессирование. Серьезные побочные эффекты лечения, включающие желудочно-кишечные осложнения, повышение печеночных ферментов и инфекции, существенно не отличались в группах лефлуномида и метотрексата при 2-летнем наблюдении. Таким образом, лефлуномид улучшал все клинические исходы РА через 6 и 12 мес, в том числе, снижал скорость рентгенологического прогрессирования деструкции суставов. При анализе влияния препаратов на качество жизни по опроснику The Short Form-36 (SF-36), эффективность лефлуномида была несколько выше, чем метотрексата.

В ряде РКИ была проведена сравнительная оценка действия лефлуномида на течение и прогноз РА по сравнению с метотрексатом и плацебо [30, 40–44]. Долгосрочная эффективность лефлуномида была достоверно выше плацебо по критериям ACR и по динамике показателей общей воспалительной активности, функционального статуса, качества жизни и рентгенологического прогрессирования, и была эквивалентна метотрексату [30, 41–44]. Исследования J.Smolen, J.Kalden, D.Scott, оценивающие 2-летнюю эффективность и переносимость лефлуномида (100 мг/сут 3 дня, далее 20 мг/сут) у 358 больных РА по сравнению с сульфасалазином, показали значительное преимущество лефлуномида по влиянию на общую оценку состояния здоровья по мнению врача и пациента, функциональные возможности по индексу HAQ и ответ на терапию по критериям ACR20 [45–47]. Замедление рентгенологического прогрессирования заболевания было сопоставимо при применении обоих препаратов. Долгосрочная переносимость лефлуномида была лучше.

Отечественные исследования Н.В.Чичасовой и соавт. показали высокую клиническую эффективность лефлуномида (100 мг/сут 3 дня, далее 20 мг/сут) у 50 больных РА [48–52]. Ответ на терапию был достигнут у 94% пациентов. Эффект лечения наблюдался через 1 мес у 1/3 пациентов, через 4 мес – у 2/3 больных. Число болезненных и припухших суставов, уровень С-реактивного белка (СРБ) достоверно снижались через 6 мес терапии лефлуномидом, через 12 мес эффект терапии был еще более выражен. Полное купирование внесуставных проявлений у 1/4 больных отмечались в сроки от 2 до 10 мес. Лефлуномид был сопоставим с метотрексатом не только по влиянию на параметры общей воспалительной активности заболевания, но и по степени торможения прогрессирования деструкции. Терапия способствовала значимому улучшению функционального статуса по индексу HAQ и качества жизни по шкале SF-36. Уменьшение образования новых эрозий в суставах кистей и стоп было зарегистрировано авторами через 6 мес лечения лефлуномидом. Это согласуются с данными зарубежных авторов, показавших значимое снижение скорости эрозирования, оцененного по модифици-

рованному индексу Sharp, на фоне длительного (более 2 лет) приема лефлуномида [53] и сопоставимый с метотрексатом эффект лефлуномида по уменьшению рентгенологического прогрессирования деструкции суставов кистей и стоп в течение 1 года [54].

В пролонгированном исследовании J.Kalden et al. ответ на терапию по критериям ACR20/50/70 и улучшение функционального статуса по индексу HAQ были получены в течение первого года, поддерживались в течение 5 лет терапии лефлуномидом (100 мг/сут 3 дня, далее 10–20 мг/сут) и сопровождалась замедлением прогрессирования деструкции суставов у 214 пациентов [55]. Долгосрочный 5-летний профиль безопасности лефлуномида (в том числе со стороны функции печени) не отличался от такового в 1-й год лечения.

В ряде исследований было показано, что лефлуномид особенно эффективен на ранней стадии РА, когда отмечается более быстрое наступление клинического эффекта и высокая частота развития ремиссии [40, 56–63].

Таким образом, крупные систематические обзоры, метаанализы, РКИ и открытые контролируемые исследования показали, что клиническая эффективность лефлуномида и влияние препарата на рентгенологическую деструкцию сопоставимы с метотрексатом и превышают эффект сульфасалазина.

Комбинированная терапия лефлуномидом и другими БПВП

Актуальным вопросом является возможность проведения при РА комбинированной терапии лефлуномидом и другими синтетическими БПВП. Одной из схем является использование лефлуномида с метотрексатом. Получены достоверные данные о более выраженном эффекте комбинации лефлуномида и метотрексата по сравнению с монотерапией метотрексатом [26, 64–66].

Особенно актуальной комбинация лефлуномида и метотрексата представляется в условиях ограниченной доступности ГИБП. В исследовании, проведенном в ЮАР, была оценена эффективность комбинации лефлуномида и метотрексата у 194 пациентов с РА, рефрактерным к монотерапии и другим комбинациям синтетических БПВП, в условиях плохой доступности ГИБП [67]. Большинство больных составляли африканские женщины с длительностью заболевания в среднем 9,4 года, получавшие БПВП в течение 7 лет. Перед добавлением лефлуномида средняя доза метотрексата составляла в среднем 21,7 мг/нед, 87,6% пациентов получали малые дозы пероральных глюкокортикоидов. Хороший или удовлетворительный ответ по критериям EULAR был достигнут у 44% пациентов через 4 мес и у 42% – через 12. Предикторами ремиссии или низкой активности заболевания через 12 мес было базовое значение DAS28-3 5,5. Таким образом, комбинация лефлуномида и метотрексата является эффективной и экономически целесообразной в условиях плохой доступности ГИБП, особенно при умеренной активности заболевания во время добавления лефлуномида. Основными осложнениями комбинации являлись инфекции и гипертония.

В крупном РКИ M.Douglas et al. было показано, что комбинация лефлуномида (20 мг/сут) и сульфасалазина (56 пациентов с РА) в течение 24 нед обеспечивает лучший ответ на лечение по индексу DAS28 и критериям ACR50 без ухудшения переносимости лечения, чем использование сульфасалазина с плацебо (50 больных РА) [68].

Комбинированная терапия лефлуномидом и ГИБП

В открытом многоцентровом ретроспективном исследовании были собраны данные об эффективности и безопасности комбинации лефлуномида и инфликсимаба в течение в среднем 6,6 мес у 88 больных РА, ранее не ответивших на метотрексат или сульфасалазин, которые показали более выраженное снижение числа болезненных и припухших суставов, уровня СРБ, чем при использовании монотерапии [69]. Неблагоприятные события в группе комбинированной терапии соответствовали риску побочных эффектов при использовании каждого препарата в отдельности.

В других ретроспективных исследованиях комбинация лефлуномида и инфликсимаба также была более эффективна, чем монотерапия [70, 71]. В большинстве испытаний ГИБП добавляли к ранее назначенной терапии лефлуномидом. Данная комбинация использовалась при неэффективности монотерапии лефлуномидом и у пациентов с высоким риском быстрого прогрессирования заболевания. В открытом контролируемом исследовании был продемонстрирован ответ на лечение по критериям ACR20/50 у 72 больных РА через 30 нед терапии лефлуномидом и инфликсимабом [72]. В другом исследовании использование данной комбинации в течение 32 нед у 20 больных РА снижало активность заболевания по индексу DAS28 и обеспечивала ответ на лечение по критериям ACR70 [73]. В наблюдательном исследовании было показано, что назначение инфликсимаба одновременно или уже после инициирования терапии лефлуномидом является достаточно безопасным и эффективным у пациентов с РА [74].

В нескольких исследованиях была оценена эффективность и безопасность комбинации лефлуномида и адалимумаба при РА. В 24-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis) была оценена эффективность адалимумаба в комбинации с различными БПВП, в том числе с лефлуномидом. Добавление к БПВП адалимумаба достоверно превосходило плацебо по ответу на терапию по критериям ACR20/50/70 [75]. В другом исследовании комбинация лефлуномида и адалимумаба не уступала по ответу на терапию по критериям ACR сочетанию метотрексата и адалимумаба [76].

Данные одного из швейцарских регистров (1218 пациентов с РА) не выявили различий по прогрессированию деструкции суставов, функциональной недостаточности и активности заболевания между тремя терапевтическими схемами: ингибитор ФНО- α + метотрексат, ингибитор ФНО- α + лефлуномид, ингибитор ФНО- α + другой БПВП [77]. Существенных различий в частоте побочных эффектов также не было. Таким образом, комбинация лефлуномида с ингибиторами ФНО- α представляла эффективную и безопасную альтернативу сочетанию ингибиторов ФНО- α с метотрексатом.

В другом исследовании у 120 пациентов с высокой активностью РА и неэффективностью монотерапии метотрексатом или лефлуномидом в течение 3 мес в лечение включали ингибитор ФНО- α (этанерцепт, инфликсимаб или адалимумаб) [78]. Через 24 нед достоверных различий между группами по индексу DAS28 и ответу на терапию по критериям ACR20/50/70 не было. Комбинация лефлуномида с ингибитором ФНО- α была также высокоэффективна, как и сочетание метотрексата с ингибитором

ФНО- α , при этом частота серьезных нежелательных явлений в группах была одинаковой, а частота нежелательных реакций, не требовавших отмены терапии, была ниже у пациентов, получавших лефлуномид.

По данным немецкого регистра RABBIT, комбинацию ингибитора ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб или этанерцепт) с лефлуномидом получали 394 пациента с метотрексатом – 1375 [79]. Ответ на терапию по критериям EULAR составил 74–81% для комбинации ингибитора ФНО- α с метотрексатом и 72–81% для сочетания ингибитора ФНО- α с лефлуномидом при сопоставимой частоте отмен.

В одном из исследований были представлены результаты лечения комбинацией лефлуномида и ритуксимаба 15 пациентов с РА с высокой активностью и неэффективной монотерапией лефлуномидом, среди которых 5 имели неэффективность ингибиторов ФНО- α [80]. Через 6 мес после первой инфузии ритуксимаба ответ на лечение по критериям ACR/20/50/70 наблюдался у 68, 33 и 20% пациентов, соответственно; хороший и умеренный эффект по критериям EULAR развился у 80% больных. Длительность сохранения эффекта до появления необходимости повторного введения ритуксимаба составила 46 нед и соответствовала таковой при лечении метотрексатом. За период наблюдения отмечено развитие 12 случаев банальных инфекций и 1 случай серьезной кишечной инфекции.

В другом исследовании комбинация лефлуномида и ритуксимаба была применена у 10 пациентов с РА [81]. После первого курса ритуксимаба на фоне терапии лефлуномидом хороший и удовлетворительный эффект по критериям EULAR наблюдался у 7 из 10 больных. Через 6 мес индекс DAS28 снизился с 5,7 (3,2–7,2) до 3,5 (1,9–6,1) балла. У 5 пациентов в среднем через 10 (6–30) мес из-за обострения был проведен повторный курс ритуксимаба с хорошей эффективностью. Лекарственная непереносимость наблюдалась у 2 пациентов.

По данным Российского регистра больных, получающих ритуксимаб (ARBITER, АРБИТР), из 802 больных 44 пациента с высокой активностью РА (средний индекс DAS28 6,2 балла) получали ритуксимаб в комбинации с лефлуномидом [82, 83]. Клинически значимое снижение индекса DAS28 (на 1,6 балла) отмечалось через 8 нед, а через 24 нед индекс DAS28 составил 3,8 балла. При сравнении групп больных, получавших ритуксимаб в комбинации с метотрексатом или с лефлуномидом, низкая активность РА была зарегистрирована у 10,8 и 18,2% больных, соответственно, развитие ремиссии – у 11,7 и 13,6% пациентов, соответственно. Нежелательные реакции развивались с равной частотой в обеих группах (25,7 и 21,7% больных, соответственно).

По данным Европейского регистра CERERA, объединившего 10 национальных регистров, комбинацию ритуксимаба с лефлуномидом получали 177 пациентов с РА, комбинацию ритуксимаба с метотрексатом – 1195 больных и монотерапию ритуксимабом – 505 пациентов [84, 85]. Через 6 мес достоверно большее число больных достигло хорошего ответа на лечение, по критериям EULAR, при применении комбинации ритуксимаба с лефлуномидом (29,1%), по сравнению сочетания ритуксимаба с метотрексатом (21,1%) и монотерапией ритуксимабом (19,3%). Аналогичный результат был получен через 12 мес (42,6%, 17,1% и 24% больных, соответственно). Нежелательные явления были зарегистрированы у 10,2% пациентов при использовании комбинации ритуксимаба с лефлуномидом, у 13,2% –

сочетания ритуксимаба с метотрексатом и у 13,9% – монотерапии ритуксимабом. Таким образом, комбинация ритуксимаба и лефлуномида по эффективности и переносимости сопоставима с комбинацией ритуксимаба и метотрексата.

В исследовании TOWARD (Tocilizumab in Combination With Traditional DMARD Therapy) была оценена эффективность комбинации тоцилизумаба и лефлуномида у пациентов с активным РА [86]. 224 пациента получили метотрексат + плацебо, 456 – метотрексат + тоцилизумаб, 50 – лефлуномид + плацебо, 78 – лефлуномид + тоцилизумаб. Через 24 нед ответ на терапию, по критериям ACR20, был значительно лучше в группах, получающих БПВП с тоцилизумабом, чем с плацебо (61 и 25% пациентов, соответственно). Ответ на терапию по критериям ACR20 был сопоставим в группах, получающих комбинацию тоцилизумаба с метотрексатом или лефлуномидом (59 и 65,4% пациента, соответственно). Переносимость комбинированной терапии тоцилизумабом с разными БПВП также существенно не отличалась.

В сравнительном исследовании J.Narváez et al. 91 пациент с активным РА получал тоцилизумаб в комбинации с метотрексатом (62 больных) или лефлуномидом (29 пациентов) в течение 6 мес. Серьезные неблагоприятные эффекты наблюдались в 11 и 10% случаев, соответственно [87]. 10 больных прекратили лечение из-за побочных эффектов. Через 6 мес не было существенных различий по влиянию комбинаций на активность заболевания и функциональный статус. Таким образом, лефлуномид являлся эффективной и безопасной альтернативой метотрексату для комбинации с тоцилизумабом.

В ряде последних обзоров обсуждается современное место лефлуномида в терапии РА [26, 88–90]. В них делается вывод, что лефлуномид является БПВП для лечения РА с хорошей переносимостью и доказанной эффективностью. По результатам крупных обзоров Н.В.Чичасовой и соавт., комбинированная терапия лефлуномидом и ГИБП (ингибиторами ФНО- α , за исключением инфликсимаба) весьма эффективна, хорошо переносится и может быть рекомендована пациентам с РА при невозможности использования метотрексата, не отвечающим на монотерапию БПВП или при быстром прогрессировании костной деструкции, при этом комбинированная терапия требует тщательного мониторинга, так как возможно увеличение частоты побочных реакций [88].

Лефлуномид и коморбидность при РА

Интересен вопрос о влиянии лефлуномида на коморбидные состояния при РА. В обзоре G.Murdaca et al. была показана эффективность и безопасность комбинации ингибиторов ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаба пэгол и этанерцепт) с лефлуномидом при РА и потенциальное положительное влияние данной терапии на снижение эндотелиальной дисфункции и риска острых сердечно-сосудистых и/или цереброваскулярных осложнений [91].

В исследовании N.Pinho de Oliveira Ribeiro et al. была оценена распространенность тревоги, депрессии и суицидальных наклонностей по специальным шкалам у 105 пациентов с РА в зависимости от проводимой терапии: метотрексат, лефлуномид, гидроксихлорохин и ГИБП [92]. Пациенты, получающие метотрексат и лефлуномид, имели более низкие оценки депрессии, тревоги и суицидальных наклонностей, чем получающие ГИБП и гидроксихлорохин. Наилучшее состояние психического здоровья у больных РА наблюдалось при терапии лефлуномидом.

Безопасность лефлуномида

Важным вопросом является оценка безопасности препарата. В крупном систематическом обзоре и метаанализе РКИ был оценен риск осложнений со стороны легких у больных РА на фоне приема лефлуномида [93]. Исследования, включающие менее чем 50 субъектов или короче 12 нед, были исключены. Был оценен риск общих респираторных побочных эффектов, инфекционных и неинфекционных респираторных неблагоприятных событий, интерстициальной болезни легких и смерти от легочных осложнений. 8 РКИ (4 плацебо-контролируемых) удовлетворяли критериям включения. У 4579 пациентов были зафиксированы 707 неблагоприятных респираторных явлений. Произошло 6 случаев пневмонита и 4 смертельных легочных исхода, при этом все – в группах, не получающих лефлуномида. Прием препарата не ассоциировался ни с повышенным риском общих неблагоприятных респираторных явлений, ни инфекционных заболеваний дыхательных путей. Кроме того, препарат снижал риск неинфекционных респираторных неблагоприятных событий. Не было обнаружено повышения риска осложнений со стороны легких на фоне лечения лефлуномидом. В другом крупном обзоре, посвященном оценке безопасности лефлуномида, используя данные клинических испытаний, баз данных и регистров, показана хорошая переносимость препарата [94].

В исследовании L.Rodriguez-Rodriguez et al. было показано, что основными факторами, ассоциирующимися с прекращением приема лефлуномида, являются пожилой возраст в начале лечения (старше 75 лет) и комбинация препарата с метотрексатом и/или гидроксихлорохином, которые повышают риск возникновения неблагоприятных побочных эффектов [95]. Однако в другом исследовании было показано, что переносимость и безопасность комбинации метотрексата и лефлуномида сопоставима с таковой при монотерапии этими препаратами и другими БПВП. В многоцентровом наблюдательном ретроспективном испытании SMILE (The Safety of Methotrexate in Combination with Leflunomide in Rheumatoid Arthritis) была оценена безопасность комбинации метотрексата с лефлуномидом по сравнению с монотерапией у 2975 пациента с РА [96]. Распределение терапии было следующим: монотерапия метотрексатом – 52,2%, монотерапия лефлуномидом – 7,3%, метотрексат в комбинации с лефлуномидом – 13,9%, другой БПВП – 26,6%. Нарушения функции печени были зарегистрированы в 12, 16, 19 и 14% случаев, соответственно, нейтропения – в 2,3%, 5,5%, 3,9% и 4,2% случаев, соответственно.

Таким образом, несмотря на то что метотрексат является препаратом «первой линии» синтетических БПВП, а также широкий выбор ГИБП, доступный в настоящее время, лефлуномид остается эффективным и безопасным препаратом для лечения РА. Лефлуномид может использоваться в виде монотерапии, а также в комбинации с другими БПВП и современными ГИБП, достаточно быстро снижая активность РА у большинства больных, тормозя рентгенологическое прогрессирование деструкции суставов и улучшая функциональный статус и качество жизни пациентов.

Результаты основных исследований эффективности лефлуномида в лечении РА за последние 15 лет приведены в таблице.

Результаты основных исследований эффективности лефлуномида при РА			
Авторы, год	Дизайн исследования	Основные результаты	Переносимость
Монотерапия лефлуномидом			
Osiri M. et al., 2003 [38]	Обзор Cochrane, 6 РКИ	Через 6 и 12 мес нет разницы в эффективности лефлуномида и метотрексата по критериям ACR20. Лефлуномид улучшал все клинические исходы, снижал скорость рентгенологического прогрессирования. Повышение качества жизни по SF-36 при терапии лефлуномидом, более выражено, чем метотрексатом	Побочные эффекты не отличались в группах лефлуномида и метотрексата в течение 2 лет
Strand V. et al., 1999 [30, 44]	РКИ, 482 больных РА, сравнительная эффективность лефлуномида (100 мг/сут 3 дня, далее 20 мг/сут) и метотрексата, 52 нед	Эффективность лефлуномида и метотрексата эквивалентна по ACR20 и замедлению прогрессирования РА. Лефлуномид более значимо повышал качество жизни по SF-36 и функциональный статус по HAQ	Хорошая переносимость
Cohen S. et al., 1999, 2001 [41, 42]	РКИ, 199 пациентов с РА, сравнительная эффективность лефлуномида (10–20 мг/сут) и метотрексата, 24 мес	Эффективность лефлуномида по ACR20/50 сопоставима с метотрексатом	Хорошая переносимость
Emery P. et al., 2000 [43]	РКИ, 999 пациентов с РА, сравнительная эффективность лефлуномида (100 мг/сут 3 дня, далее 20 мг/сут) и метотрексата, 24 мес	Через год эффективность метотрексата выше, чем лефлуномида, но замедление рентгенологической деструкции сопоставимо при терапии обеими препаратами. Через 2 года влияние препаратов на активность РА сходное	Хорошая переносимость
Smolen J.S., Kalden J.R., Scott D.L. et al., 1999, 2001 [45–47]	РКИ, 358 больных РА, сравнительная эффективность лефлуномида (100 мг/сут 3 дня, далее 20 мг/сут) и сульфасалазина, 24 нед	Преимущество лефлуномида по влиянию на общую оценку состояния здоровья, функциональный статус по HAQ и ответ по ACR20	Переносимость лефлуномида лучше, чем сульфасалазина
Чичасова Н.В. и соавт., 2004–2010 [48–52]	Открытое исследование, 50 больных РА, эффективность лефлуномида (100 мг/сут 3 дня, далее 20 мг/сут), 12 мес	Ответ на терапию у 94% пациентов. Число болезненных и припухших суставов, уровень СРБ снизились через 6 мес. Полное купирование внесуставных проявлений у больных в сроки от 2 до 10 мес. Улучшение функционального статуса по HAQ и качества жизни по SF-36. Уменьшение образования новых эрозий в суставах кистей и стоп через 6 мес	Хорошая переносимость
Kalden J.R. et al., 2003 [55]	Многоцентровое открытое двойное слепое исследование 214 пациентов с РА, долгосрочная эффективность и безопасность лефлуномида (100 мг/сут 3 дня, далее 10–20 мг/сут), 5 лет	Ответ на терапию по критериям ACR20/50/70 и улучшение функционального статуса по HAQ, полученные в течение первого года, поддерживались 5 лет терапии, сопровождалась замедлением прогрессирования деструкции	Долгосрочный профиль безопасности не отличался от такового в 1-й год
Лефлуномид при раннем РА			
Балабанова Р.М. и соавт., 2005, 2006 [56–58]	Открытое исследование, 17 больных ранним РА с длительностью болезни до 6 мес и 13 – от 6 мес до 3 лет, эффективность и безопасность лефлуномида (20 мг/сут), 12 мес	В группе раннего РА наилучшие результаты по снижению DAS28, критериям ACR, уменьшению боли по ВАШ, числа болезненных суставов, СОЭ, улучшению функциональных способностей по HAQ, антидеструктивный эффект, через 6 мес у 58,8% – ремиссия	Серьезных побочных эффектов не было
Каратеев Д.Е. и соавт., 2006, 2007 [59, 60]	Открытое исследование, 30 пациентов с ранним РА с длительностью болезни менее 1 года, эффективность лефлуномида (20 мг/сут), 18 мес	Ремиссия по критериям ACR более чем у 43,3% больных, ответ на лечение по критериям ACR70 у 26,7%, по критериям ACR50 у 16,7%	Хорошая переносимость
Федоренко Е.В. и соавт., 2008 [61]	120 больных РА с длительностью болезни до 2 лет, рандомизированных на 4 группы: метотрексат, метотрексат с низкими дозами глюкокортикоидов, пульс-терапия метилпреднизолоном и лефлуномид 20 мг/сут, 12 мес.	В группе лефлуномида хороший ответ на лечение по критериям ACR50/70, снижение DAS28, числа болезненных и припухших суставов, улучшение функционального статуса по HAQ. Эффект сопоставим с метотрексатом по торможению рентгенологического прогрессирования (более чем у 75%)	Хорошая переносимость
Cutolo M. et al., 2013 [62]	Многоцентровое, двойное слепое РКИ, целесообразность нагрузочной дозы у 120 больных ранним РА, разделенных на 2 группы: 100 мг/сут лефлуномида 3 дня или 20 мг/сут 3 дня, затем – 20 мг/сут 3 мес	Ответ по критериям ACR50/70 и DAS28 хороший и сопоставим в обеих группах. Не выявлено преимуществ нагрузочной дозы (100 мг/сут 3 дня) у больных ранним РА	При использовании нагрузочной дозы частота побочных эффектов выше
Ren L.M., et al., 2016 [63]	Рандомизированное многоцентровое исследование, 224 больных ранним РА с низкой и умеренной активностью, сравнительная эффективность 50 мг/нед и 10 мг/сут лефлуномида, 24 нед	Низкая доза лефлуномида (50 мг/неделю) эквивалентна 10 мг/сут по снижению DAS28 и ответу на лечения по критериям EULAR (хороший или удовлетворительный ответ примерно в 50% случаях в обеих группах)	Серьезных побочных эффектов не было

Результаты основных исследований эффективности лефлуномида при РА (продолжение)			
Авторы, год	Дизайн исследования	Основные результаты	Переносимость
Комбинированная терапия лефлуномидом и другими БПВП			
Hodkinson B., et al, 2016 [67]	Ретроспективное исследование, 194 африканские женщины с рефрактерным РА, эффективность комбинации лефлуномида и метотрексата в условиях плохой доступности ГИБП, 12 мес	Хороший или удовлетворительный ответ по критериям EULAR у 44% пациентов через 4 мес и у 42% – через 12 мес. Предикторы ремиссии или низкой активности через 12 мес – базовое значение DAS28-3 5,5	Основные осложнения комбинации – инфекции и гипертония
Dougados M. et al., 2005 [68]	РКИ, сравнительная эффективность комбинаций лефлуномида (20 мг/сут) с сульфасалазином (56 пациентов с РА) и сульфасалазина с плацебо (50 больных), 24 нед	Комбинация лефлуномида с сульфасалазином обеспечивает лучший ответ на лечение по DAS28 и критериям ACR50	Профиль безопасности терапии в группах сопоставим
Комбинированная терапия лефлуномидом и ГИБП			
Hansen K.E. et al., 2004[69]	Открытое многоцентровое ретроспективное исследование, 88 больных РА не ответивших на метотрексат или сульфасалазин, эффективность комбинации лефлуномида и инфликсимаба, 6,6 мес	Комбинация дает более выраженное снижение числа болезненных и припухших суставов, уровня СРБ, чем монотерапия	Неблагоприятные события при комбинированной терапии соответствовали рискам при использовании каждого препарата в отдельности
Antoni C., Manger B., 2003 [72]	Открытое контролируемое исследование, 72 больных РА, эффективность комбинации лефлуномида и инфликсимаба, 30 нед	Хороший ответ на лечение по критериям ACR20/50	Достаточно хорошая переносимость
Kiely P.D., Johnson L.M., 2002 [73]	Открытое контролируемое исследование, 20 больных РА, эффективность комбинации лефлуномида и инфликсимаба, 32 нед	Снижение активности заболевания по DAS28 и ответ на лечение по критериям ACR70	Достаточно хорошая переносимость
Furst D.E. et al., 2003 [75]	Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis), эффективность адалимумаба в комбинации с различными БПВП, в том числе с лефлуномидом, у больных РА	Добавление к лефлуномиду адалимумаба превосходит плацебо по ответу на терапию по критериям ACR20/50/70	Достаточно хорошая переносимость
Finckh A. et al., 2005 [77]	Данные швейцарского регистра, 1218 пациентов с РА, 3 схемы: ингибитор ФНО-α + метотрексат, ингибитор ФНО-α + лефлуномид, ингибитор ФНО-α + другой БПВП	Нет различий между схемами по влиянию на прогрессирование деструкции, функциональный статус и активность заболевания	Нет существенных различий в частоте побочных эффектов
De Stefano R. et al., [78]	Открытое сравнительное исследование, 120 пациентов с высокой активностью РА, при неэффективности монотерапии метотрексатом или лефлуномидом – комбинация с ингибитором ФНО-α (этанерцепт, инфликсимаб или адалимумаб), 24 нед	Различий между группами по ответу на терапию по критериям ACR20/50/70 и DAS28 не было. Комбинация лефлуномида с ингибитором ФНО-α также эффективна, как и сочетание метотрексата с ингибитором ФНО-α	Частота серьезных нежелательных явлений в группах одинакова
Strangfeld A. et al., 2009 [79]	Данные немецкого регистра RABBIT, комбинация ингибитора ФНО-α (инфликсимаб, адалимумаб или этанерцепт) с лефлуномидом у 394 пациента с РА, с метотрексатом – у 1375	Ответ на терапию по критериям EULAR 74–81% для комбинации ингибитора ФНО-α с метотрексатом и 72–81% для сочетания ингибитора ФНО-α с лефлуномидом	Частота отмен комбинаций сопоставима
Vital E.M. et al., 2008 [80]	Открытое исследование, 15 пациентов с РА с высокой активностью и неэффективной монотерапии лефлуномидом, среди них 5 с неэффективностью ингибиторов ФНО-α, комбинация лефлуномида и ритуксимаба, 46 нед	Через 6 мес ответ на лечение по критериям ACR/20/50/70 у 68%, 33% и 20% пациентов; хороший и умеренный эффект по критериям EULAR у 80% больных. Длительность сохранения эффекта до необходимости повторного введения ритуксимаба 46 нед (как при лечении метотрексатом)	12 случаев банальных инфекций и 1 случай серьезной кишечной инфекции
Henes J.C. et al., 2010 [81]	Открытое исследование, 10 пациентов с РА, комбинация лефлуномида и ритуксимаба	После первого курса ритуксимаба с лефлуномидом хороший и удовлетворительный эффект по критериям EULAR у 7 больных. Через 6 мес достоверное снижение DAS28	Лекарственная непереносимость у 2 пациентов
Лукина Г.В., Насонов Е.Л. и соавт, 2010, 2011 [82, 83]	Данные Российского регистра больных, получающих ритуксимаб (ARBITER, АРБИТР), у 44 пациентов с высокой активностью РА из 802 – комбинация ритуксимаба с лефлуномидом	Значимое снижение DAS28 через 8 нед. Через 24 нед при сравнении групп, получавших ритуксимаб с метотрексатом или с лефлуномидом, низкая активность у 10,8% и 18,2% больных, развитие ремиссии – у 11,7% и 13,6%	Нежелательные реакции развивались с равной частотой в обеих группах
Gabay C., Chatzidionysiou K. et al., 2010, 2012 [84, 85]	Данные Европейского регистра CERERA, 177 пациентов с РА – комбинация ритуксимаба с лефлуномидом, 1195 – комбинация ритуксимаба с метотрексатом, 505 – монотерапия ритуксимабом	Через 6 мес достоверно выше ответ на лечение по критериям EULAR при комбинации ритуксимаба с лефлуномидом (29,1%), по сравнению ритуксимаба с метотрексатом (21,1%) и монотерапией ритуксимабом (19,3%). Аналогичный результат через 12 мес (42,6%, 17,1 и 24%)	Нежелательные реакции развивались с равной частотой в всех группах
Genovese M. et al., 2008 [86]	Исследование TOWARD, 224 пациента с активным РА – метотрексат + плацебо, 456 – метотрексат + тоцилизумаб, 50 – лефлуномид + плацебо, 78 – лефлуномид + тоцилизумаб, 24 нед	Ответ на терапию по критериям ACR20 сопоставим в группах комбинаций тоцилизумаба с метотрексатом и с лефлуномидом (59 и 65,4% пациента)	Переносимость комбинаций тоцилизумаба с разными БПВП не отличалась
Narváez J. et al., 2015 [87]	Сравнительное исследование, 62 пациента с активным РА – комбинация тоцилизумаба с метотрексатом, 29 – с лефлуномидом, 6 мес	Нет существенных различий по влиянию комбинаций на активность заболевания и функциональный статус	Серьезные неблагоприятные эффекты в группах сопоставимы

Литература

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 290–331. / Nasonov E.L., Karateev D.E., Balabanova R.M. Rheumatoid arthritis. V kn.: Revmatologija. Nacional'noe rukovodstvo. Pod red. E.L. Nasonova, V.A. Nasonovoj. M.: GJeOTAR-Media, 2008; 290–331. [in Russian]
2. Ревматология: клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 752. / Revmatologija: klinicheskie rekomendacii. Pod red. E.L. Nasonova. M.: GJeOTAR-Media, 2010; 752. [in Russian]
3. Каратеев Д.Е. Ретроспективная оценка многолетней базисной терапии у больных ревматоидным артритом. Науч-практич ревматол. 2003; 3: 32–6. / Karateev D.E. Retrospektivnaja ocenka mnogoletnej bazisnoj terapii u bol'nyh revmatoidnym artritom. Nauch-praktich revmatol. 2003; 3: 32–6. [in Russian]
4. Emery P., Breedveld F.C., Dougados M. et al. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kalden%20JR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11874828 Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61: 290–7.
5. Emery P., Salmon M. Early rheumatoid arthritis: time to aim for remission? *Ann Rheum Dis.* 1995; 54: 944–7.
6. Emery P. Therapeutic approaches for early rheumatoid arthritis. How early? How aggressive? *Br J Rheumatol.* 1995; 34 (2): 87–90.
7. Combe B., Landewe R., Lukas C. et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2007; 66 (1): 34–45.
8. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации. *PMЖ.* 2002; 10 (6): 294–302. / Nasonov E.L. Farmakoterapija revmatoidnogo artrita s pozicij dokazatel'noj mediciny: novye rekomendacii. *RMZh.* 2002; 10 (6): 294–302. [in Russian]
9. Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? *PMЖ.* 2002; 10 (22): 1009–14. / Nasonov E.L. Pochemu neobhodima rannaja diagnostika i lechenie revmatoidnogo artrita? *RMZh.* 2002; 10 (22): 1009–14. [in Russian]
10. Nell V.P., Machold K.P., Eberl G. et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004; 43 (7): 906–14.
11. Lard L.R., Visser H., Speyer I. et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med.* 2001; 111: 446–51.
12. Goekoop-Ruiterman Y.P., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F. et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 406–15.
13. Grigor C., Capell H., Stirling A. et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004; 364: 263–9.
14. Smolen J.S., Aletaha D., Koeller M. et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2007; 370: 1861–74.
15. Sokka T., Hetland M.L., Mäkinen H. et al. Remission and rheumatoid arthritis: Data on patients receiving usual care in twenty-four countries. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 2642–51.
16. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 631–7.
17. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69 (6): 964–75.
18. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Современная стратегия терапии ревматоидного артрита. *PMЖ.* 2012; 30: 1504–9. / Karateev D.E., Luchihina E.L. Sovremennaja strategija terapii revmatoidnogo artrita. *RMZh.* 2012; 30: 1504–9. [in Russian]
19. Орлова Е.В., Каратеев Д.Е., Булгакова Н.А. Лечение ревматоидного артрита до достижения цели (Treat to Target): российская версия международных рекомендаций для пациентов. *Науч-практич ревматол.* 2013; 51 (3): 246–54. / Orlova E.V., Karateev D.E., Bulgakova N.A. Lechenie revmatoidnogo artrita do dostizhenija celi (Treat to Target): rossijskaja versija mezhdunarodnyh rekomendacij dlja pacientov. *Nauch-praktich revmatol.* 2013; 51 (3): 246–54. [in Russian]
20. Олюнин Ю.А. Целенаправленное лечение ревматоидного артрита: рекомендации международной комиссии (Treatment to target expert committee – Экспертная комиссия по целенаправленному лечению). *Соврем ревматол.* 2010; 3: 7–9. / Oljunin Ju.A. Celenapravlennoe lechenie revmatoidnogo artrita: rekomendacii mezhdunarodnoj komissii (Treatment to target expert committee – Jekspertnaja komissija po celenapravlenному lecheniju). *Sovrem revmatol.* 2010; 3: 7–9. [in Russian]
21. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология.* 2014; 52 (5): 477–44. / Nasonov E.L., Mazurov V.I., Karateev D.E. i dr. Proekt rekomendacij po lecheniju revmatoidnogo artrita Obshherossijskoj obshhestvennoj organizacii «Associacija revmatologov Rossii» – 2014 (chast' 1). *Nauchno-prakticheskaja revmatologija.* 2014; 52 (5): 477–44. [in Russian]
22. Aletaha D., Neogri T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (9): 2569–81.
23. Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А., Лучихина Е.Л. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита EULAR/ACR 2010 – шаг вперед к ранней диагностике. *Науч-практич ревматол.* 2011; 1: 10–5. / Karateev D.E., Oljunin Ju.A., Luchihina E.L. Novye klassifikacionnye kriterii revmatoidnogo artrita EULAR/ACR 2010 – shag vpered k rannej diagnostike. *Nauch-praktich revmatol.* 2011; 1: 10–5.
24. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 492–509.
25. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. *Науч-практич ревматол.* 2013; 6 (51): 609–22. / Nasonov E.L., Karateev D.E., Chichasova N.V. Rekomendacii EULAR po lecheniju revmatoidnogo artrita – 2013: obshhaja harakteristika i diskussionnye problemy. *Nauch-praktich revmatol.* 2013; 6 (51): 609–22. [in Russian]
26. Чичасова Н.В., Иголкина Е.В., Насонов Е.Л., Имамединова Г.Р. Лefлуноמיד в лечении ревматоидного артрита. *PMЖ.* 2013; 32: 1628–35. / Chichasova N.V., Igol'kina E.V., Nasonov E.L., Imametdinova G.R. Leflunomid v lechenii revmatoidnogo artrita. *RMZh.* 2013; 32: 1628–35. [in Russian]
27. Насонов Е.Л., Амирджанова В.Н., Беневоленская Л.И. и соавт. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. М.: Алмаз, 2006: 118. / Nasonov E.L., Amirdzhanova V.N., Benevolenskaja L.I. i soavt. Lechenie revmatoidnogo artrita. *Klinicheskie rekomendacii.* M.: Almaz, 2006: 118. [in Russian]
28. Smolen J.S., Kalden J.R., Scott D.L. et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet.* 1999; 353 (9149): 259–66.
29. Sharp J.T., Strand V., Leung H. et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis. Results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43 (3): 495–505.
30. Strand V., Cohen S., Schiff M. et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Int Med.* 1999; 159 (21): 2542–50.
31. Dougados M., Combe B., Cantagrel A. et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double

- blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis.* 1999; 58 (4): 220–5.
32. Singh J.A., Furst D.E., Bharat A. et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research.* 2012; 64 (5): 625–39.
 33. Van der Heijde DM, van Riel PL, Gribnau FW, et al. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1989; 333: 1036–8.
 34. Балабанова Р.М. Эффективность и безопасность препарата лефлуноמיד (Арава) при ревматических заболеваниях. *PMЖ.* 2010; 11: 744–7. / Balabanova R.M. Jeffektivnost' i bezopasnost' preparata leflunomid (Arava) pri revmaticeskix zabolevanijah. *RMZh.* 2010; 11: 744–7. [in Russian]
 35. Elkaym O., Yaron I., Shirazi I. et al. Active leflunomide metabolite inhibits interleukin 1 beta, tumor necrosis factor alpha, nitric oxide, and metalloproteinase-3 production in activated human synovial tissue cultures. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 440–3.
 36. Cuoto M., Sulli A., Ghiorzo P. et al. Anti-inflammatory effects of leflunomide on cultured synovial macrophages from patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 297–302.
 37. Fox R.I., Herrmann M.L., Frangou C.G. et al. Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol.* 1999; 93 (3): 198–208.
 38. Osiri M., Shea B., Robinson V. et al. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 1: CD002047.
 39. Donahue K.E., Gartlehner G., Jonas D.E. et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2008; 148 (2): 124–34.
 40. Каратеев Д.Е. Лефлуноמיד в современной терапии ревматоидного артрита. *PMЖ.* 2010; 27: 1654–6. / Karateev D.E. Leflunomid v sovremennoj terapii revmatoidnogo artrita. *RMZh.* 2010; 27: 1654–6. [in Russian]
 41. Cohen S., Cannon G.W., Schiff M. et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. *Arthritis Rheum.* 2001; 44 (9): 1984–92.
 42. Cohen S., Weaver A., Schiff M., Strand V. Two-year treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: Suppl.: 271.
 43. Emery P., Breeveld F.C., Lemmel E.M. et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2000; 39: 655–65.
 44. Strand V., Tugwell P., Bombardier C. et al. Function and health-related quality of life: results from a randomised controlled trial of leflunomide vs methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum.* 1999; 42 (9): 1870–78.
 45. Smolen J.S., Kalden J.R., Scott D.L. et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulfasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet.* 1999; 353: 259–66.
 46. Kalden J.R., Scott D.L., Smolen J.S. et al. Improved functional ability in patients with rheumatoid arthritis – long-term treatment with leflunomide versus sulfasalazine. *J Rheumatol.* 2001; 28 (9): 1983–91.
 47. Scott D.L., Smolen J.S., Kalden J.R. et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double-blind, placebo-controlled trial versus sulfasalazine. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 913–23.
 48. Чичасова Н.В., Чижова К.А., Иголкина Е.В. и соавт. Новый базисный препарат для лечения ревматоидного артрита – (Арава (лефлуноמיד): опыт многомесячного применения. *PMЖ.* 2004; 2: 124–8. / Chichasova N.V., Chizhova K.A., Igolkina E.V. i soavt. Novyj bazisnyj preparat dlja lechenija revmatoidnogo artrita – (Arava (leflunomid): opyt mnogomesjachnogo primenenija. *RMZh.* 2004; 2: 124–8. [in Russian]
 49. Чичасова Н.В., Бродецкая К.А., Иголкина Е.В. и соавт. Опыт длительного применения лефлуномида (препарат Арава) у больных активным ревматоидным артритом. *PMЖ.* 2005; 13 (8): 518–24. / Chichasova N.V., Brodeckaja K.A., Igolkina E.V. i soavt. Opyt dlitel'nogo primenenija leflunomida (preparat Arava) u bol'nyh aktivnym revmatoidnym artritom. *RMZh.* 2005; 13 (8): 518–24. [in Russian]
 50. Чичасова Н.В., Чижова К.А., Иголкина Е.В. и соавт. Новый базисный препарат для лечения ревматоидного артрита – Арава: подавление активности и прогрессирования болезни. *Врач.* 2004; 4: 43–6. / Chichasova N.V., Chizhova K.A., Igolkina E.V. i soavt. Novyj bazisnyj preparat dlja lechenija revmatoidnogo artrita – Arava: podavlenie aktivnosti i progressirovanija bolezni. *Vrach.* 2004; 4: 43–6. [in Russian]
 51. Чичасова Н.В., Иголкина Е.В., Имамединова Г.Р., Насонов Е.Л. Лефлуноמיד в лечении раннего ревматоидного артрита. *PMЖ.* 2011; 10: 606–9. / Chichasova N.V., Igolkina E.V., Imamedinova G.R., Nasonov E.L. Leflunomid v lechenii rannego revmatoidnogo artrita. *RMZh.* 2011; 10: 606–9. [in Russian]
 52. Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. Лефлуноמיד в лечении ревматических заболеваний. М.: МераПро, 2010; 92. / Chichasova N.V., Nasonov E.L. Leflunomid v lechenii revmaticeskix zabolevanij. М.: МераПро, 2010; 92. [in Russian]
 53. Van der Heijde D., Kalden J.R., Scott D. et al. Long-term evaluation of radiologic disease progression in a subset of patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide beyond 2 years. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63: 737–9.
 54. Sharp J., Strand V., Leung H. et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 495–505.
 55. Kalden J.R., Schattenkirchen M., Sorensen H. et al. Efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year follow-up. *Arthr Rheum.* 2003; 48: 1513–20.
 56. Балабанова Р.М., Каратеев Д.Е., Кашеваров Р.Ю. и др. Лефлуноמיד (Арава) при раннем ревматоидном артрите. *Науч-практич ревматол.* 2005; 5: 31–4. / Balabanova R.M., Karateev D.E., Kashevarov R.Ju. i dr. Leflunomid (Arava) pri rannem revmatoidnom artrite. *Nauch-praktich revmatol.* 2005; 5: 31–4. [in Russian]
 57. Балабанова Р.М., Кашеваров Р.Ю., Олюнин Ю.А. Антидеструктивное действие лефлуномида при раннем ревматоидном артрите. *Тер арх.* 2006; 78 (6): 6–10. / Balabanova R.M., Kashevarov R.Ju., Oljunin Ju.A. Antidestrukтивное dejstvie leflunomida pri rannem revmatoidnom artrite. *Ter arh.* 2006; 78 (6): 6–10. [in Russian]
 58. Kashevarov R., Balabanova R.M., Oliunin Y.A. et al. Level of matrix metalloproteinase 3 and joint destruction rate in early RA treated with leflunomide and methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: Suppl II: 341.
 59. Каратеев Д.Е. Лефлуноמיד в современной патогенетической терапии раннего ревматоидного артрита. *PMЖ.* 2007; 26: 2042–46. / Karateev D.E. Leflunomid v sovremennoj patogeneticheskoj terapii rannego revmatoidnogo artrita. *RMZh.* 2007; 26: 2042–46. [in Russian]
 60. Karateev D.E., Luchikhina E.L., Nasonov E.L. High frequency of clinical remission in patient with early RA treated with leflunomide. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: Suppl 2: 341.
 61. Федоренко Е.В., Лукина Г.В., Сигидин Я.А. и соавт. Сравнительная эффективность современных методов терапии раннего ревматоидного артрита (предварительные результаты). *Науч-практич ревматол.* 2008; 4: 36–40. Fedorenko E.V., Lukina G.V., Sigidin Ja.A. i soavt. Sravnitel'naja jeffektivnost' sovremennyh metodov terapii rannego revmatoidnogo artrita (predvaritel'nye rezul'taty). *Nauch-praktich revmatol.* 2008; 4: 36–40. [in Russian]
 62. Cutolo M., Bolosiu H, Perdriset G; LEADER Study Group. Efficacy and safety of leflunomide in DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: comparison of a loading and a fixed-dose regimen. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52 (6): 1132–40.
 63. Ren L.M., Li R., Chen L.N. et al. Efficacy and safety of weekly leflunomide for the treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized, multi-center study. *Int J Rheum Dis.* 2016; 19 (7): 651–7.
 64. Maddison P., Kiely P., Kirkham B. et al. Leflunomide in rheumatoid arthritis: recommendations through a process of consensus. *Rheumatology.* 2005; 44: 280–286.

65. Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л., Чичасова Н.В. Новые возможности применения лефлуномида при ревматоидном артрите – ранняя и комбинированная терапия. *PMЖ*. 2005; 3: 1573–6. / Karateev D.E., Nasonov E.L., Chichasova N.V. Novye vozmozhnosti primeneniya leflunomida pri revmatoidnom artrite – rannaja i kombinirovannaja terapija. *RMZh*. 2005; 3: 1573–6. [in Russian]
66. Kremer J.M. Methotrexate and Leflunomide: biochemical basis for combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum*. 1999; 29: 14–26.
67. Hodkinson B., Magomero K.R., Tikly M. Combination leflunomide and methotrexate in refractory rheumatoid arthritis: a biologic sparing approach. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016; 8 (5): 172–9.
68. Dougados M., Emery P., Lemmel E.M. et al. When a DMARDs fails, should patients switch to sulfasalazine or add sulfasalazine to continuing leflunomide? *Ann Rheum Dis*. 2005; 64 (1): 44–51.
69. Hansen K.E., Cush J., Singhal A. et al. The safety and efficacy of leflunomide in combination with infliximab in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum*. 2004; 51: 228–32.
70. Bingham S.J., Buch M.H., Kerr M.A. et al. Induction of antinuclear antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and leflunomide. *Arthr Rheum* 2004; 50: 4072–3.
71. Kalden J.R., Antoni C., Alvaro-Gracia J.M. et al. Use of combination of leflunomide with biological agents in treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheum*. 2005; 32: 1620–31.
72. Antoni C., Manger B. Treatment of rheumatoid arthritis with TNF alpha-antagonist. *Z Rheumatol*. 2003; 62: 235–239.
73. Kiely P.D., Johnson L.M. Infliximab and leflunomide combination therapy in rheumatoid arthritis: an open-label study. *J Rheum (Oxford)*. 2002; 41: 631–7.
74. Flendrie M., Creemers M.C., Welsing P.M., van Real P.L. The influence of previous and concomitant leflunomide on the efficacy and safety of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal observation study. *J Rheum (Oxford)*. 2005; 44: 472–8.
75. Furst D.E., Schiff M.H., Fleischmann R.M. et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheum*. 2003; 30: 2563–71.
76. Mariette X., Bijlsma J.W.J., Herold M. et al. Efficacy evaluation of Adalimumab (Humira) in combination with single and multiple disease modifying antirheumatic drugs in the REACT trial. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: Suppl 3: 424.
77. Finckh A., Dehler S., Gabay C. et al. The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 1: 33–9.
78. De Stefano R., Frati E., Baldi C et al. Comparison of combination therapies in the treatment of rheumatoid arthritis: leflunomide – anti-TNF alpha versus methotrexate – anti-TNF α . *Clin Rheumatol*. 2010; 29: 5: 517–24.
79. Strangfeld A., Hierse F., Kekow J. et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68 (12): 1856–62.
80. Vital E.M., Dass S., Rawstron A.C. et al. Combination rituximab and leflunomide produces lasting responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: Suppl II: 90.
81. Henes J.C., Schedel J., Kanz L. et al. Rituximab and concomitant leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Intern*. 2010; 30 (5): 709–12.
82. Lukina G., Sigidin I.A., Aseeva E.A. et al. Rituximab combinations in rheumatoid arthritis patients: methotrexate versus leflunomide. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: Suppl 3: 536.
83. Насонов Е.Л., Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Комбинированная терапия ритуксимабом и лефлуномидом при ревматоидном артрите (предварительные результаты российского регистра АР-БИТР). *Науч-практич ревматол*. 2011; 1: 16–20. / Nasonov E.L., Lukina G.V., Sigidin Ja.A. Kombinirovannaja terapija rituksimabom i leflunomidom pri revmatoidnom artrite (predvaritel'nye rezul'taty rossijskogo registra ARBITR). *Nauch-praktich revmatol*. 2011; 1: 16–20. [in Russian]
84. Gabay C., Chatzidionysiou K., Nasonov E. et al. Effectiveness of different DMARD co-therapies in rituximab-treated rheumatoid arthritis (RA) patients – results of one-year follow up study from the CERRERA collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: Suppl 3: 68.
85. Chatzidionysiou K., Lie E., Nasonov E. et al. Effectiveness of disease-modifying drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERRERA collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 374–7.
86. Genovese M., McKay J., Nasonov E. et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduced disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthr Rheum* .2008; 58: 2968–80.
87. Narváez J., Díaz-Torné C., Magallares B. et al. Comparative effectiveness of tocilizumab with either methotrexate or leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2015; 10 (4): e0123392.
88. Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. Комбинированная терапия лефлуномидом и генно-инженерными биологическими препаратами. *Соврем ревматол*. 2011; 2: 43–9. / Chichasova N.V., Nasonov E.L. Kombinirovannaja terapija leflunomidom i genno-inzhenernymi biologicheskimi preparatami. *Sovrem revmatol*. 2011; 2: 43–9. [in Russian]
89. Орлова Е.В. Место лефлуномида в современной стратегии лечения ревматоидного артрита. *Трудный пациент*. 2015; 13 (3): 20–7. / Orlova E.V. Mesto leflunomida v sovremennoj strategii lechenija revmatoidnogo artrita. *Trudnyj pacient*. 2015; 13 (3): 20–7. [in Russian]
90. Keen H.I., Conaghan P.G., Tett S.E. Safety evaluation of leflunomide in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2013; 12 (4): 581–8.
91. Murdaca G., Spanll F., Puppo F. Use of leflunomide plus TNF- inhibitors in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2013; 12 (6): 801–4.
92. Pinho de Oliveira Ribeiro N., Rafael de Mello Schier A., Ornelas A.C. et al. Anxiety, depression and suicidal ideation in patients with rheumatoid arthritis in use of methotrexate, hydroxychloroquine, leflunomide and biological drugs. *Compr Psychiatry*. 2013; 54 (8): 1185–9.
93. Conway R., Low C., Coughlan R.J. et al. Leflunomide Use and Risk of Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *J Rheumatol*. 2016; 43 (5): 855–60.
94. Keen H.I., Conaghan P.G., Tett S.E. Safety evaluation of leflunomide in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2013; 12 (4): 581–8.
95. Rodriguez-Rodriguez L., Jover-Jover J.A., Fontsero O. et al. Leflunomide discontinuation in rheumatoid arthritis and influence of associated disease-modifying anti-rheumatic drugs: a survival analysis. *Scand J Rheumatol*. 2013; 42 (6): 433–6.
96. Bird P., Griffiths H., Tymms K. et al. The SMILE study – safety of methotrexate in combination with leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013; 40 (3): 228–35.

Сведения об авторах:

Каратеев Дмитрий Евгеньевич – д.м.н., Врио директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», зав. отделом ранних артритов, Москва

Орлова Евгения Владиславовна – д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинических исследований и международных связей Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва