



# Лефлуномид в современной патогенетической терапии псориатического артрита

В.В. Бадокин

Адрес для переписки: Владимир Васильевич Бадокин, vbadokin@yandex.ru

*В статье рассматриваются характерные клинические проявления и патогенетические факторы псориатического артрита. Обсуждаются критерии диагностики и стратегии лечения этого заболевания.*

*На примере иммунодепрессанта метаболического действия лефлуномида обсуждается место базисных противовоспалительных средств в терапии псориатического артрита. Представлены результаты клинических исследований, свидетельствующих о высокой эффективности и хорошей переносимости лефлуномида при псориатическом артрите.*

**Ключевые слова:** псориатический артрит, псориаз, препараты базисной терапии ревматических заболеваний, лефлуномид

Псориатический артрит – воспалительное, ассоциированное с кожным псориазом [1] заболевание суставов и позвоночника, которое приводит к функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата, множественным системным проявлениям, повышению смертности и существенно ухудшает качество жизни пациента [2]. Клиническая картина псориатического артрита чрезвычайно разнообразна. В соответствии с ней выделяют отдельные субтипы заболевания. Характерные проявления псориатического артрита включают артрит дистальных межфаланговых суставов,

моно/олигоартрит, полиартрит (ревматоидоподобный), изолированный сакроилеит и/или спондилит, периферические энтезиты, дактилиты и мутилирующий артрит. Среди атипичных симптомов псориатического артрита, которые обычно встречаются у лиц молодого и среднего (до 50 лет) возраста, можно выделить изолированный энтезит, синдром SAPHO (назван по первым буквам основных симптомов: synovitis – синовит, acne – акне, pustulosis – пустулез, hyperostosis – гиперостоз и osteitis – остейт), синдром передней грудной клетки, хронический мультифокальный рецидивирующий остеомиелит,

онихо-пахидермопериостит, спондилодисцит, изолированные артралгии [3].

По тяжести течения псориатический артрит в целом схож с ревматоидным артритом. Причем на качество жизни больных оказывает существенное влияние не только суставной, но и кожный синдром. Хотя в целом функция опорно-двигательного аппарата при псориатическом артрите страдает меньше, чем при ревматоидном артрите, нередко с самого начала заболевание протекает с выраженными экссудативными явлениями в пораженных суставах, максимальной активностью воспалительного процесса, быстрым прогрессированием и приводит к развитию стойкой функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата уже в течение первых двух лет болезни. У большинства больных наблюдается полиартикулярное поражение (артрит пяти и более суставов), которое, как правило, сопровождается деструкцией суставных поверхностей и требует активной противовоспалительной терапии.

Причины возникновения псориаза и псориатического артрита не ясны. В то же время известны основные факторы (генетические, внешнесредовые, сосудистые



и иммунологические), играющие роль в развитии этого заболевания. При этом ведущая роль принадлежит наследственным и иммунологическим факторам [4, 5]. Патогенетической основой развития псориатического артрита является активация клеточного иммунитета у лиц с врожденной предрасположенностью. Основное значение при псориазе имеет гиперпролиферация эпидермиса с нарушением дифференциации клеток, а также воспалительная инфильтрация эпидермиса и дермы. Эти процессы опосредуются активированными Т-клетками или антигенпрезентирующими клетками, основными из которых являются клетки Лангерганса. Иммуногистохимический анализ псориатических папул показал, что инфильтрация Т-клетками предшествует появлению манифестного псориаза. При псориатическом артрите в основе иммунологических нарушений также лежит активация клеточного иммунного ответа с ведущей ролью Т-лимфоцитов. При этом заболевании наблюдается дисбаланс в распределении субпопуляций Т-лимфоцитов в биологических средах организма и органах-мишенях с преобладанием активированных CD8+Т-лимфоцитов, продуцирующих цитокины Th<sub>1</sub>-типа [6]. Роль иммунных нарушений в реализации псориатического синовита обосновывается:

- ✓ гиперпродукцией циркулирующих иммунных комплексов;
- ✓ депозитами иммуноглобулинов в синовии и пораженной коже;
- ✓ поликлональной гаммапатией;
- ✓ выраженной инфильтрацией

синовии, кожи и энтезов CD4+ и CD8+Т-лимфоцитами, макрофагами и плазматическими клетками;

- ✓ идентичностью Т-клеточного рецептора CD8+Т-лимфоцитов кожи и синовии;
- ✓ высоким уровнем провоспалительных цитокинов в синовиальной жидкости, синовиальной оболочке, сыворотке крови, воспаленных энтезах, очагах поражения крови;
- ✓ стимуляцией пролиферации кератиноцитов Т-лимфоцитами, выделенными из синовиальной оболочки;
- ✓ эффективностью селективных иммуносупрессантов;
- ✓ эффективностью моноклональных антител к цитокинам и их рецепторам.

Имеет значение также гиперпродукция циркулирующих иммунных комплексов, содержащих преимущественно IgA, поликлональная гаммапатия, стимуляция пролиферации кератиноцитов Т-лимфоцитами, выделенными из пораженной синовиальной оболочки больных псориатическим артритом, а также идентичность Т-клеточного рецептора CD8+Т-лимфоцитов при синовите и псориазе, что определяет взаимосвязь и взаимообусловленность основных синдромов псориатического артрита.

В патогенезе псориаза и псориатического артрита особое место занимает дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов с преобладанием последних в тканях и биологических жидкостях. В каскаде провоспалительных цитокинов ключевую роль играет фактор некроза опухоли (ФНО)

альфа, обладающий воспалительными и иммунорегуляторными свойствами [7]. Он активирует лимфоциты и пролиферацию фибробластов, стимулирует синтез простагландинов, лейкотриенов, оксида азота и матриксных металлопротеиназ, способствует хрящевой и костной деструкции, обуславливает повышение содержания С-реактивного белка и других острофазовых белков, индуцирует синтез свободных кислородных радикалов и тормозит апоптоз воспалительных клеток. ФНО-альфа запускает синтез многих провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины (ИЛ) 6 и 8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерферон-гамма. Содержание провоспалительных цитокинов в синовиальной оболочке, в частности ФНО-альфа, ИЛ-2, интерферона-гамма и особенно ИЛ-10 при псориатическом артрите, выше, чем при ревматоидном [8]. Этот многофункциональный цитокин принимает активное участие в костном ремоделировании посредством остеокластогенеза зависящего от лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand – RANKL) и, по-видимому, ответствен за развитие внутрисуставного остеолита у больных псориатическим артритом.

Проведение рациональной терапии того или иного заболевания затруднительно без общепринятой классификации и диагностических критериев. Несмотря на существование большого количества диагностических критериев псориатического артрита, долгое время все они не были валидированы и не получили всеобщего признания. Лишь относительно недавно международная группа по исследованию и диагностике псориаза и псориатического артрита GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) предложила диагностические критерии, которые отвечают практическим за-

Лефлуномид является одним из ведущих базисных противовоспалительных препаратов в терапии не только ревматоидного, но и псориатического артрита. Препарат обладает уникальным механизмом действия, включающим иммуномодулирующий, противовоспалительный, противовирусный и противоопухолевый эффекты



просам и в настоящее время приняты сообществом ревматологов [9]. Критерии были составлены после изучения состояния 588 больных с псориатическим артритом и 536 с синдромосходными заболеваниями, среди которых 383 больных страдали ревматоидным артритом, 72 – анкилозирующим спондилитом, 38 – недифференцированным артритом, 14 – системными заболеваниями соединительной ткани и 28 – другими заболеваниями. Чувствительность и специфичность критериев составляет 91,4 и 98,7% соответственно. Введение этих критериев в клиническую практику имеет значение для разработки доказательной базы адекватной терапии псориатического артрита и получения сравнимых результатов исследования. Многообразие клинических симптомов псориатического арт-

рита определяет характер и объем дифференцированной терапии. Кроме того, тактика лечения псориатического артрита определяется и вторым после суставного основным синдромом этого заболевания – кожным, поскольку течение этих двух синдромов находится в тесной взаимосвязи и взаимообусловленности. Так, при относительно благоприятном олигоартритическом варианте редко назначается базисная противовоспалительная терапия, а положительного результата удается добиться назначением нестероидных противовоспалительных препаратов и особенно внутрисуставным введением топических кристаллических глюкокортикостероидов. Дистальный и особенно полиартритический (ревматоидоподобный) вариант требует неопределенно длительной базисной противовоспали-

тельной терапии. При спондилоартритическом варианте, когда наблюдается преимущественное поражение позвоночника с его функциональной недостаточностью, или остеолитическом типе с картиной мутилирующего (обезображивающего) артрита базисная противовоспалительная терапия неэффективна, а при остеолитическом варианте неэффективна и генно-инженерная биологическая терапия.

Таким образом, терапия псориатического артрита должна быть индивидуальной и дифференцированной. В каждом конкретном случае следует учитывать течение заболевания, его активность, распространенность, наличие и выраженность системных проявлений, функциональное состояние опорно-двигательного аппарата.

Современная терапия псориатического артрита носит патогенетический (иммунотропный) характер и обусловлена значением Т-лимфоцитов и цитокинов в инициации и прогрессировании основных ведущих синдромов заболевания. К основным иммуноактивным (базисным) противовоспалительным препаратам, применяющимся в терапии псориатического артрита, относятся иммунодепрессанты цитотоксического действия (метотрексат, циклоспорин А), другие иммуносупрессанты (азатиоприн, хлорамбуцил, микофеноловая кислота), лефлуномид, сульфасалазин, ароматические ретиноиды (изотретиноин), моноклональные антитела к конкретным клеткам, цитокинам и их рецепторам, а также устекинумаб и некоторые другие генно-инженерные биологические агенты. Кроме того, применяется комбинированная терапия: циклоспорин + метотрексат, метотрексат + сульфасалазин, метотрексат + лефлуномид, ингибиторы ФНО-альфа + метотрексат или лефлуномид.

Лефлуномид (Арава) является одним из ведущих базисных противовоспалительных препаратов в терапии не только ревматоидного [10, 11], но и псориа-

## NB

### Биологические эффекты лефлуномида при псориатическом артритe

- ✓ Ингибирует пролиферацию активированных Т-лимфоцитов в синовии, воспаленных энтезах 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 бета
- ✓ Угнетает синтез циклооксигеназы 2 и снижает выработку провоспалительных простагландинов
- ✓ Блокирует экспрессию молекул клеточной адгезии
- ✓ Тормозит хемотаксис нейтрофилов
- ✓ Супрессирует синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами
- ✓ Ингибирует активацию NF-κB – потенциального ингибитора провоспалительных генов
- ✓ Снижает синтез матриксных металлопротеиназ
- ✓ Снижает экспрессию кислородных радикалов
- ✓ Тормозит синтез p53 – регулятора негативного клеточного цикла
- ✓ Снижает плазменные уровни ИЛ-6, ИЛ-1-бета, иммуноглобулинов, С-реактивного белка
- ✓ Обладает иммуномодулирующим, но не цитотоксическим действием



тического артрита. Применение лефлуномида обусловлено широким спектром общих признаков псориатического с ревматоидным артритом – основным заболеванием, при котором этот препарат используется. Однако эти заболевания имеют также существенные отличия. Например, в дебюте и развернутой стадии псориатического артрита нередко отмечаются моно- и олигоартрит, асимметричное поражение суставов. Кроме того, закономерно вовлекаются в патологический процесс дистальные межфаланговые суставы кистей и/или стоп, крестцово-подвздошные суставы и позвоночник, выявляются дактилиты и энтезиты на периферии и в осевом скелете. Для ревматоидного артрита характерно отсутствие псориатических эффузесценций и поражения ногтей пластинок – псориатической онихопатии, играющей не менее важную роль, чем суставной синдром в клинической картине осложненного псориаза. Имеются существенные особенности и в результатах иммунологических тестов. Так, ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному белку выявляются при псориатическом артрите не чаще чем в 10% случаев и, как правило, в низком титре. Лефлуномид (препарат Арава) обладает уникальным механизмом действия, включающим иммуномодулирующий, противовоспалительный, противовирусный и противоопухолевый эффекты [7, 10–12]. Механизмы терапевтической активности препарата достаточно хорошо изучены. Лефлуномид проявляет активность на клеточном и тканевом уровнях. Основное действие препарата связано с его активным метаболитом А77 1726. Этот метаболит ингибирует митохондриальный фермент дегидрооратдегидрогеназу, занимающий ключевое положение в биосинтезе пиримидина *de novo*, а последний необходим для синтеза РНК и ДНК. Главными мишенями А77 1726 являются активированные

Т-лимфоциты. Можно предположить, что при псориатическом артрите препарат ингибирует пролиферацию Т-лимфоцитов в органах-мишенях, то есть в синовиальной оболочке, воспаленных энтезах и коже. Лефлуномид блокирует стимулирующее действие провоспалительных цитокинов на пролиферацию клонированных Т-лимфоцитов в завершающей фазе клеточного цикла. С этих позиций его можно рассматривать в качестве иммуномодулирующего агента.

Среди других биологических эффектов лефлуномида заслуживает внимания блокада экспрессии молекул клеточной адгезии и замедление хемотаксиса нейтрофилов, принимающих активное участие в воспалении. Он воздействует и на В-лимфоциты, хотя существенно в меньшей степени, чем на Т-лимфоциты, что приводит к супрессии синтеза иммуноглобулинов. Лефлуномид подавляет экспрессию матричных металлопротеиназ, тем самым уменьшая деградацию хряща и кости, что позволяет ожидать снижения прогрессирования различных типов костной деструкции, столь характерной для псориатического артрита. Активный метаболит лефлуномида А77 1726 ингибирует экспрессию ядерного фактора каппа-В (nuclear factor kappa B, NF-kB), который необходим для функционирования клеток иммунной системы, участвующих в воспалительном процессе. Он увеличивает продукцию иммуносупрессорного трансформирующего фактора роста бета-1 и ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов ФНО-альфа и ИЛ-1-бета. Кроме того, он ингибирует циклооксигеназу 2 в местах воспаления и синтез оксида азота. Особенностью лефлуномида является угнетение пролиферации эпидермальных клеток благодаря торможению синтеза p53 – регулятора негативного клеточного цикла, что имеет большое значение для псориаза, при котором закономерно наблюдается гиперпролиферация эпидермиса.

В одном из первых исследований лефлуномида изучалась его эффективность у пациентов с рефрактерным псориазом и псориатическим артритом, не ответивших хотя бы на один базисный противовоспалительный препарат [13]. Терапевтическая активность лефлуномида проявлялась в подавлении кожных симптомов псориаза и воспалительного процесса в суставах. Препарат назначался по 10–30 мг/сут в течение 8–31 месяца. Положительный эффект был достигнут у 66,6% больных. К концу наблюдения среднее количество болезненных суставов уменьшилось с 10 до 2,67, а воспаленных – с 4,67 до 2,0. Достоверной динамике подверглись выраженность утренней скованности и ее интенсивность, а также показатели воспалительной активности, причем положительная динамика у преобладающего большинства больных сохранялась в течение двух лет наблюдения. Дальнейшие рандомизированные клинические исследования показали, что лефлуномид в большинстве случаев способствует обратному развитию дерматоза. Он оказался эффективным как у больных, рефрактерных к активной мазевой терапии, так и у больных с наиболее тяжелым атипичным псориазом, например пустулезным.

В открытом рандомизированном исследовании с участием 32 больных активным псориатическим артритом с болезненными (три и более) и припухшими (три и более) суставами, длительностью псориаза 7,5 года и длительностью артрита 3,2 года шестимесячная терапия лефлуномидом привела к достоверному уменьшению числа болезненных и воспаленных суставов, сокращению длительности утренней скованности, изменению оценки активности заболевания, по мнению пациента и врача, замедлению скорости оседания эритроцитов, а также снижению индекса распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index – PASI), что свидетельствовало о разрешении кожных проявлений псориаза [14].



Как показали результаты ряда рандомизированных клинических исследований, лефлуноמיד в большинстве случаев способствует обратному развитию дерматоза. Препарат эффективен как у больных, рефрактерных к активной мазевой терапии, так и у пациентов с наиболее тяжелым атипичным псориазом, например пустулезным

В многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании по изучению эффективности и переносимости лефлуномида участвовало 190 больных с активным псориатическим артритом и прогрессирующей стадией распространенного (не менее 3% поражения поверхности тела) псориаза (Treatment of Psoriatic Arthritis Study – TOPAS) [15]. Длительность терапии составила 24 недели. К концу шестого месяца терапии число больных, соответствовавших критериям ответа на терапию при псориатическом артрите (Psoriatic Arthritis Response Criteria – PsARC), было почти в три раза выше на фоне приема лефлуномида, чем в контрольной группе (95 и 29,7% соответственно). Отмечена достоверная положительная динамика таких показателей, как ACR20, качество жизни (Health Assessment Questionnaire – HAQ) и качество жизни дерматологических больных (Dermatology Life Quality Index – DLQI). Положительная динамика наблюдалась и при псориазе. Так, если при лечении лефлуноמידом индекс PASI достоверно уменьшился у каждого второго больного, то в группе плацебо такая динамика не была выявлена ни в одном случае. В этом исследовании из нежелательных явлений наиболее часто наблюдалась диарея (24%), гриппоподобный синдром (12,5%), повышение активности аланинаминотрансфе-

разы (12,5%), кожная сыпь (11,5%) и реже обострение псориатического артрита, боль в животе, повышенная утомляемость.

А.О. Пчелинцева и соавт. изучали эффективность и переносимость лефлуномида у 63 больных с активным псориатическим артритом. Длительность приема препарата составила шесть месяцев [8]. К концу первого месяца лечения статистически достоверно уменьшилось число припухших и болезненных суставов. Эта тенденция наблюдалась на протяжении всего лечения, и к концу шестого месяца число припухших и болезненных суставов уменьшились в два раза. Оценка интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале и оценка активности болезни по пятибалльной шкале Likert также характеризовались высоко достоверными позитивными изменениями. Ответ на терапию по показателю PsARC достиг 62%. Индекс PASI, по которому оценивают динамику кожного синдрома, не продемонстрировал существенной динамики, но все же уменьшилось число больных с площадью поражения кожи менее 3%. Переносимость препарата оказалась удовлетворительной и сходной с таковой при лечении ревматоидного артрита.

Особый интерес вызывает масштабное европейское открытое наблюдательное исследование OSPAL (Observational Study of Psoriatic Arthritis Treated with Leflunomide) по оценке эффективности и переносимости лефлуномида у больных активным псориатическим артритом в реальной клинической практике, которое проводилось в 161 центре Германии, Словении и Чехии [16]. В нем приняли участие 440 больных активным псориатическим артритом, 89,2% участников исследования находилось в возрасте от 18 до 65 лет. Ранее пациенты принимали различные базисные противовоспалительные препараты (83,5%), чаще всего метотрексат (75,9%) и сульфасалазин (40,3%). Длительность тера-

пии составила 24 недели, причем в первые три дня лефлуноמיד назначался по 100 мг/сут, а затем по 10–20 мг/сут. Первичной конечной точкой являлся ответ на лечение через 24 недели, определенный с помощью критериев PsARC. Такой ответ был достигнут у 380 (86,4%) больных. По оценке пациентов, через 24 недели терапии наблюдалось достоверное снижение интенсивности боли в суставах (в 82,8% случаев) и утомляемости (в 66,8% случаев). Существенную динамику претерпел дактилит: к концу исследования он полностью разрешился у 66,8% больных, а у 27,2% стал менее выраженным. У 64,6% пациентов с кожным псориазом также наблюдалась положительная динамика. Эффективность терапии не коррелировала с полом, возрастом, воспалительным процессом в позвоночнике или предварительной терапией базисными противовоспалительными препаратами.

В этом исследовании было зарегистрировано 107 нежелательных явлений у 65 (12,5%) больных, из них 98 у 62 (12,1%) пациентов, связанных с приемом препарата. Побочные эффекты чаще проявлялись у женщин, чем у мужчин (13,5 и 10,7% соответственно), пациентов в возрасте от 18 до 65 лет (12,4% по сравнению с 9,1% среди пациентов старше 65 лет), а также у больных, которые ранее не принимали базисных противовоспалительных препаратов (15,3 и 11,4%). Чаще всего отмечались диарея (12,6%), алопеция (9,2%), кожный зуд (5,1%). В трех случаях наблюдались такие серьезные нежелательные явления, как гиперферментемия, гипертонический криз. Очень редко встречались астения, желудочная диспепсия, головная боль, головокружение, гипергидроз, тремор, апатия, аритмия. Большинство нежелательных явлений (60 из 98, 61,2%) полностью разрешились к концу лечения без каких-либо дополнительных мер. Добавление лефлуномида к уже проводимой терапии базисным противовоспа-



лительным препаратом не приводило к нарастанию частоты нежелательных явлений.

А.Н. Сеферова провела сравнительную оценку эффективности лефлуномида (20 мг/сут), сульфасалазина (3 г/сут), метотрексата (30 мг/нед.) и хлорамбуцила (6 мг/сут) у больных псориатическим артритом при шестимесячной терапии [17]. По сравнению с другими базисными противовоспалительными препаратами метотрексат обеспечивал более быструю положительную динамику суставного и кожного синдромов на начальных этапах лечения. Однако к концу шестого месяца эффективность лефлуномида по основным параметрам суставного синдрома оказалась такой же, как и у метотрексата, включая показатель PsARC (рис. 1 и 2). В то же время лефлуномид превосходил метотрексат по улучшению качества жизни. Следует отметить, что метотрексат оказывал более выраженное действие на кожные проявления псориаза. И лефлуномид, и метотрексат оказались эффективнее сульфасалазина и еще в большей степени хлорамбуцила. За шесть месяцев терапии лефлуномидом число воспаленных суставов уменьшилось с 25 до 7, индекс активности заболевания (Disease Activity Score – DAS) > 3,7 – с 75 до 15%, а индекс PASI – с 12,7 до 5,5 балла.

Приведенные данные свидетельствуют об отчетливом симптом-модифицирующем действии лефлуномида в отношении основных проявлений ассоциированного с псориазом артрита. Тормозит ли этот препарат развитие деструктивных изменений в пораженных суставах при псориатическом артрите? Если при ревматоидном артрите это положение является неоспоримым, что и предусмотрено современной тактикой лечения этого заболевания (лечение до достижения цели – treat to target) [18], то для доказательства модифицирующего болезнь действия лефлуномида при псориатическом артрите требуются длительные проспективные наблюдения.

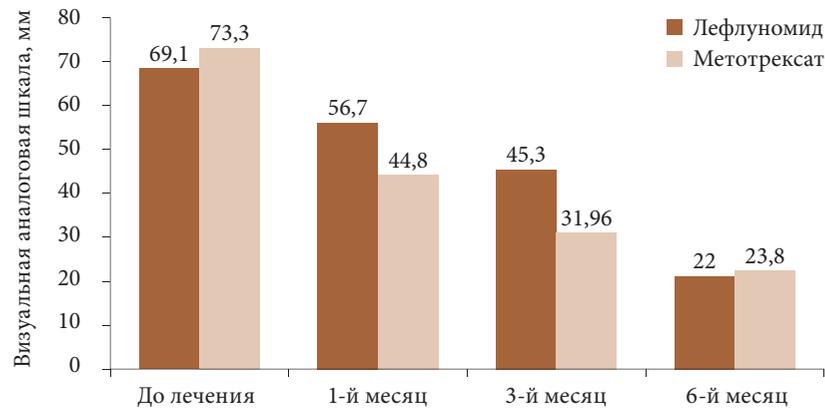


Рис. 1. Интенсивность боли в суставах по визуальной аналоговой шкале до лечения и в процессе терапии лефлуномидом (20 мг/сут) и метотрексатом (30 мг/нед) [17]

Имеются лишь единичные исследования по оценке его влияния на развитие деструктивного процесса в суставах. М. Cuchacovich и L. Sato [19] при лечении больных псориатическим артритом лефлуномидом наблюдали обратное развитие кистовидных просветлений костной ткани и деструкции суставных поверхностей, а также нарастание ширины суставной щели, что позволяет предполагать наличие у него влияния на темпы прогрессирования заболевания и его исходы.

Все приведенные выше клинические исследования были проведены на оригинальном препарате Арава. Таким образом, все преимущества лефлуномида со 100%-ной уверенностью можно отнести только к препарату Арава.

В 2012 г. группой авторов под эгидой Европейской лиги по борьбе с ревматическими заболеваниями (European League Against Rheumatism – EULAR) были опубликованы современные рекомендации по лечению псориатического артрита, основанные на имеющейся доказательной базе данных [20, 21]. Согласно этим рекомендациям применение лефлуномида наряду с метотрексатом и сульфасалазином может быть рассмотрено уже на ранней стадии псориатического артрита. Препараты показаны (уровень доказательности 1b) больным с умеренной и высокой воспалительной активностью, большим числом воспаленных суставов, структурными изменениями по типу эрозивного полиартрита,

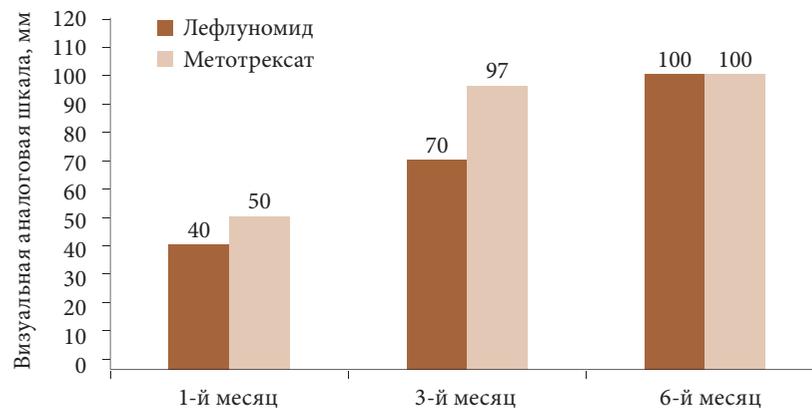


Рис. 2. Динамика критерия ответа на терапию при псориатическом артрите (PsARC) на фоне приема лефлуномида (20 мг/сут) и метотрексата (30 мг/нед) [17]



клинически значимыми экстраартикулярными проявлениями, высокими уровнями острофазовых показателей (скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка). В этих рекомендациях отмечается также эффективность базисных противовоспалительных препаратов в отношении обратного разрешения псориатических высыпаний, что относится в первую очередь к метотрексату, но наблюдается и на фоне лечения лефлуномидом, циклоспорином А и реже сульфасалазином. ☉

## Литература

1. Gladman D.D. Psoriatic arthritis // Kelley's textbook of rheumatology / ed. by E.D. Harris, R.C. Budd, M.C. Genovese et al. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2005. P. 1155–1164.
2. Gladman D.D., Brookbank J. Psoriatic arthritis // Expert Opin. Investig. Drugs. 2000. Vol. 9. № 7. P. 1511–1522.
3. McGonagle D., Conaghan P.G., Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on // Arthritis Rheum. 1999. Vol. 42. № 6. P. 1080–1086.
4. Veale D.J., Ritchlin C., FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis // Ann. Rheum. Dis. 2005. Vol. 64. Suppl. 2. P. 26–29.
5. FitzGerald O., Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy // Arthritis Res. Ther. 2009. Vol. 11. № 1. P. 214.
6. Ritchlin C.T., FitzGerald O. Psoriatic and reactive arthritis. Philadelphia: Mosby, 2007.
7. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
8. Пчелинцева А.О., Коротаева Т.В., Годзенко А.А. и др. Результаты применения лефлуномида при псориатическом артрите // Терапевтический архив. 2007. № 8. С. 22–28.
9. Taylor W., Gladman D., Helliwell P. et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study // Arthritis Rheum. 2006. Vol. 54. № 8. P. 2665–2673.
10. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Чижова К.А. Перспективы применения лефлуномида в ревматологии // Русский медицинский журнал. 2004. № 20. С. 1147–1151.
11. Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. Лефлуномид в лечении ревматических заболеваний. М.: МегаПро, 2010.
12. Братцева Е.В., Сергеев Ю.В. Лефлуномид: перспективы применения // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2005. № 4. С. 6–18.
13. Liang G.C., Barr W.G. Open trial of leflunomide for refractory psoriasis and psoriatic arthritis // J. Clin. Rheumatol. 2001. Vol. 7. № 6. P. 366–370.
14. Asaduzzaman A.T., Sikder A, Mahmud M. et al. Efficacy and safety of leflunomide in psoriatic arthritis // J. Pakistan Ass. Dermatol. 2014. Vol. 24. № 1. P. 51–56.
15. Kaltwasser J.P., 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. Vol. 50. № 6. P. 1939–1950.
16. Behrens F., Finkenwirth F., Pavelka K. et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study // Arthritis Care Res. 2013. Vol. 65. № 3. P. 464–470.
17. Сеферова А.Н. Сравнительная оценка эффективности и переносимости болезнь-модифицирующих препаратов у больных псориатическим артритом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
18. Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M. et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 2008. Vol. 59. № 6. P. 762–784.
19. Cuchacovich M., Sato L. Leflunomide decreases joint erosion and induce reparative changes in patients with psoriatic arthritis // Ann. Rheum. Dis. 2002. Vol. 61. № 10. P. 942–943.
20. Gossec L., Smolen J.S., Gaujoux-Viala C. et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies // Ann. Rheum. Dis. 2012. Vol. 71. № 1. P. 4–12.
21. Ash Z., Gaujoux-Viala C., Gossec L. et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis // Ann. Rheum. Dis. 2012. Vol. 71. № 3. P. 319–326.

## Leflunomide for Up-to-Date Pathogenetic Therapy of Psoriatic Arthritis

V.V. Badokin

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Vladimir Vasilyevich Badokin, vbadokin@yandex.ru

The article discusses typical clinical features and pathogenesis of psoriatic arthritis along with diagnosis criteria and treatment strategies. Using the example of metabolic immunosuppressor leflunomide the author analyses the role of basic anti-rheumatic drugs in the treatment of psoriatic arthritis. The results of clinical studies are presented demonstrating high efficacy and good tolerability of leflunomide in patients with psoriatic arthritis.

**Key words:** psoriatic arthritis, psoriasis, basic anti-rheumatic drugs, leflunomide