

М.Н. Николаева, Е.С. Жолобова, И.Е. Шахбазян, В.Я. Ельяшевич

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Использование лефлуномида в комплексной терапии ювенильного ревматоидного артрита

В СТАТЬЕ ПРИВОДЯТСЯ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ, ВКЛЮЧАВШЕГО ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ (ЮРА), ТОРПИДНЫМ К СТАНДАРТНОЙ ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ, ПОЛУЧАВШИХ В КАЧЕСТВЕ БАЗИСНОГО ПРЕПАРАТА ЛЕФЛУНОМИД (АРАВА). ПОКАЗАНА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕФЛУНОМИДА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЮРА. У БОЛЬШИНСТВА ПАЦИЕНТОВ ЛЕЧЕНИЕ ЛЕФЛУНОМИДОМ ПОЗВОЛЯЕТ ДОБИТЬСЯ РЕМИССИИ И СНИЗИТЬ ДОЗУ ПЕРОРАЛЬНЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ЮВЕНИЛЬНЫЙ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ, ЛЕФЛУНОМИД.

Контактная информация:

Жолобова Елена Спартаковна,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры детских болезней
ММА им. И.М. Сеченова
Адрес: 119991, Москва,
ул. Б. Пироговская, д. 19,
тел. (499) 248-40-41
Статья поступила 12.09.2008 г.,
принята к печати 01.12.2008 г.

132

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — одно из наиболее частых и тяжелых ревматических форм патологии у детей. Заболеваемость ЮРА составляет 2–16 случаев на 100 тыс. детского населения в возрасте до 16 лет [1]. В течение первых 5 лет болезни 40% больных ревматоидным артритом становятся инвалидами. Смертность составляет 0,5–1%. Увеличение смертности во многом обусловлено нарастанием частоты сопутствующих заболеваний (инфекции, поражение сердечно-сосудистой системы, почек, остеопороз и др.), развитие которых патогенетически связано с плохо контролируемым ревматоидным воспалением и дефектами системы иммунитета [2]. В связи с этим высоко значимым является ранняя диагностика заболевания и своевременное назначение адекватного лечения.

В настоящее время в терапии ЮРА используется широкий спектр противоревматических препаратов. Традиционно лекарственную терапию ЮРА делят на два вида: симптоматическую и патогенетическую. Симптоматическая терапия включает в себя использование нестероидных (НПВП) и стероидных (ГКС) противовоспалительных препаратов. Патогенетическая (базисная, иммуносупрессивная) терапия влияет не только на активность заболевания, но и замедляет прогрессирование болезни. Она призвана приостанавливать деструктивные изменения в суставах, структурно-анатомические нарушения периартикулярных тканей, фиброзно-склеротические процессы во внутренних органах, уменьшая этим степень инвалидизации, повышая качество жизни пациента.

Из базисных препаратов в детской ревматологии в основном используют метотрексат, сульфасалазин, гидроксихлорохин, хлорохин, циклоспорин, как в виде монотерапии, так и в сочетании с ГКС и/или в комбинации друг с другом [1, 3]. Важно отметить, что раннее назначение базисного лечения повышает его эффективность и предупреждает развитие необратимых анатомических повреждений опорно-двигательного аппарата, сохраняет функциональную способность больного [2–4].

Наиболее часто назначается метотрексат, который обладает наиболее благоприятным соотношением эффективность/токсичность. На данный момент он

M.N. Nikolayeva, Ye.S. Zholobova, I.Ye. Shakhbazyan,
V.Ya. El'yashevich

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

**Leflunomide in complex
therapy of juvenile
rheumatoid arthritis**

THE RESULTS OF RETROSPECTIVE STUDY OF CHILDREN WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS (JRA), TORPID TO STANDARD ANTIRHEUMATIC THERAPY, TREATED WITH LEFLUNOMIDE (ARAVA) AS BASIS MEDICATION, ARE PRESENTED IN THIS ARTICLE. AN EFFECTIVENESS AND SAFETY OF LEFLUNOMIDE IN COMPLEX TREATMENT OF JRA WAS SHOWN. TREATMENT WITH LEFLUNOMIDE RESULTS IN REMISSION AND DECREASE OF DOSE OF PERORAL CORTICOSTEROIDS.

KEY WORDS: CHILDREN, JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS, LEFLUNOMIDE.

считается препаратом выбора, «золотым стандартом» в лечении ревматоидного артрита. Метотрексат — цитостатик группы антиметаболитов, который ингибирует дигидрофолат редуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую. Тормозит репарацию ДНК и клеточный митоз. Данный механизм лежит в основе антипролиферативного действия метотрексата и наблюдается при назначении высоких доз онкологическим больным. В низких дозах метотрексат оказывает противовоспалительное действие и мягкий иммуносупрессивный эффект. Развитие этих эффектов связано с производными метотрексата. По некоторым данным, метотрексат в низких дозах в большей степени эффективен у больных с олигоарткулярным суставным синдромом [5, 6]. При лечении системных форм ЮРА применяют высокие дозы препарата, что повышает риск развития побочных эффектов. В целом прекращение лечения метотрексатом чаще связано с развитием побочных эффектов, чем с неэффективностью лечения [3, 7, 8].

Нередко в терапии ЮРА используется селективный иммунодепрессант — циклоспорин. Механизм действия его основан на блоке синтеза интерлейкина (ИЛ) 2 — цитокина, стимулирующего пролиферацию Т лимфоцитов, а также интерферона γ . Это тормозит развитие реакций клеточного иммунитета. Он также ингибирует синтез ИЛ 3, 4 и 6 [9]. Циклоспорин замедляет прогрессирование деструкции суставов, стимулирует репарацию хряща. Есть данные об эффективности его в отношении увеита. Однако применение указанного препарата ограничивается развитием у некоторых пациентов выраженного нефротоксического эффекта и артериальной гипертензии. Также неоднозначно его влияние на лабораторную и клиническую активность при системных формах ЮРА [3].

Ограничение использования базисных препаратов в педиатрической практике в значительной степени обусловлено высокой токсичностью иммунодепрессантов. Достаточно большому числу детей приходится отменять назначенную терапию в связи с отсутствием эффекта и развитием побочных реакций в виде инфекционных и гематологических осложнений [10]. Далеко не во всех случаях при использовании базисной терапии удается контролировать активность процесса, замедлить прогрессирование поражений в суставах. Поэтому разработка новых методов эффективной и максимально безопасной терапии является весьма актуальной.

Успехи в изучении новых звеньев патогенеза ревматоидного артрита и понимание роли пролиферации активированных Т лимфоцитов (синтез фактора некроза опухоли — ФНО α , ИЛ 1, ИЛ 12), выделяющих медиаторы, регулирующие функции В клеток, макрофагов, фибробластов (синтез провоспалительных медиаторов), позволили определить ключевую роль этих клеток в развитии и прогрессировании ревматоидного синовита. Это позволило создать ряд новых эффективных базисных препаратов для лечения ревматоидного артрита: моноклональные антитела к ФНО α — инфликсимаб и антиметаболит — лефлуномид.

Препарат лефлуномид за рубежом известен с 1990-х годов, а в России появился сравнительно недавно. Новый цитостатический препарат, созданный специально для лечения ревматоидного артрита, лефлуномид является низкомолекулярным производным изоксазола. По механизму действия препарат близок к другим цитостатикам группы антиметаболитов, влияет в основном на обмен пиримидинов, а именно на синтез уридин монофосфата, ингибируя дегидрооротат дегидрогеназу. Он опосредованно действует на Т лимфоциты, ФНО α , ядерный фактор кВ [11]. При этом лефлуномид подавляет клональную экспансию только активированных клеток, поэтому он в большей степени оказывает иммуномодулирующее, чем иммуносупрессивное

действие. Таким образом, лефлуномид действует как иммуномодулятор с противовоспалительной и иммуносупрессивной активностью. В рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях у взрослых показано, что лефлуномид улучшает симптоматику, снижает прогрессирование болезни (по данным рентгеновского исследования), улучшает функциональные возможности больных и качество их жизни, сопоставим по эффективности с сульфасалазином и метотрексатом, а в некоторых случаях имеет перед ними преимущество. В исследованиях отмечено развитие наиболее раннего ответа на лечение лефлуномидом, достоверное замедление деструкции суставов (по данным рентгенологического исследования), меньшую частоту отмены препарата из-за развития побочных эффектов [12].

Данных об использовании лефлуномида у детей при ЮРА весьма мало, поскольку он только начал внедряться в практику детских ревматологов. Лефлуномид не рекомендуется к использованию у пациентов моложе 18 лет, так как данные об эффективности и безопасности в этой группе больных отсутствуют. Назначается детям при неэффективности предшествующей противоревматической терапии строго по жизненным показаниям после проведения специального консилиума специалистов и с разрешения этического комитета лечебного учреждения [13, 14]. Предстоит изучение его эффективности при различных вариантах ЮРА. Однако аналогичные работы по использованию лефлуномида у взрослых пациентов с ревматоидным артритом позволяют надеяться на получение хорошего эффекта при применении его в детской практике, что, возможно, позволит улучшить прогноз, уменьшить степень инвалидизации и повысить качество жизни пациентов.

В связи с этим необходимо сформулировать четкие показания к назначению лефлуномида при различных вариантах ЮРА, разработать оптимальные дозы и длительность их применения, возможно, создать стандартизованную схему применения лефлуномида в виде монотерапии или в сочетании с другими цитостатическими препаратами.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и безопасности лефлуномида в комплексной терапии ЮРА.

В исследовании проанализировано 40 историй болезни детей (мальчиков 11, девочек 29), страдающих ЮРА и получавших в качестве базисной терапии лефлуномид (Арава, Санофи Авентис, Франция) в течение 6–24 мес. Критериями включения пациентов в настоящее исследование явились:

- прогрессирование основного заболевания; нарастание иммунологической, местной активности процесса; отрицательная динамика рентгенологической картины;
- неэффективность ранее проводимой противоревматической терапии;
- побочные эффекты ранее проводимой противоревматической терапии.

Системная форма ЮРА была диагностирована у 25 (62,5%) детей, суставная — в 15 (37,5%) случаях. Средний возраст больных составил $12,1 \pm 3,3$ года (диапазон от 8 до 17 лет). Средняя длительность заболевания к началу лечения лефлуномидом составила $6,2 \pm 3,2$ года (табл. 1). Диагноз ЮРА устанавливался в соответствии с МКБ-Х.

У больных преобладал полиартикулярный тип суставного синдрома, лишь у 2 детей поражения суставов носили характер олигоартрита. Среднее количество активных суставов составило $4,7 \pm 2,3$; суставов с нарушением функции — $20,4 \pm 6,0$. Степень нарушения функции в группе исследуемых больных распределилась следующим образом: у 9 (22,5%) детей — 3 ст., у 15 (37,5%) — 2Б ст., у 16 (40%) — 2А ст. Практически у всех детей отмечалась утренняя скованность. Рентгенологические изменения по Штейнброкеру

Таблица 1. Общая характеристика больных, включенных в исследование

Форма заболевания	Количество больных, абс. (%)	Пол больных (мальчики/девочки), абс.	Возраст, годы	Длительность заболевания, годы
ЮРА системный	25 (62,5%)	4:21	11,4 ± 3,8	6,0 ± 3,5
ЮРА суставной	15 (37,5%)	7:8	13,3 ± 2,4	6,5 ± 2,5

соответствовали III стадии у 10 (25%), II стадии у 19 (47,5%), I стадии у 11 (27,5%) пациентов. Степень активности I отмечена у 7 (17,5%) детей, II — у 8 (20%), III — 25 (62,5%) детей. С учетом длительности заболевания и активной предшествующей противоревматической терапии у пациентов к началу лечения лефлуномидом выраженных системных проявлений не отмечалось. Однако у большинства детей имелись такие экстраартикулярные проявления заболевания, как лихорадка — у 10 (25%), сыпь — у 5 (12,5%), лимфаденопатия — у 34 (85%), гепатомегалия — у 12 (30%), гепатоспленомегалия — у 6 (15%), серозит — у 5 (12,5%). У 33 (82,5%) больных, включенных в исследование, наблюдалась высокая степень активности заболевания, соответствующая II–III степени.

Все пациенты до начала лечения лефлуномидом получали НПВП (100%), 17 человек (42,5%) — перорально преднизолон (средняя доза составляла 7 мг/сут). Всем пациентам были назначены различные виды иммуносупрессивной терапии. Большинство детей в качестве патогенетической терапии получали метотрексат как в виде монотерапии — в 35 (87,5%) случаях, так и в комбинации с другими базисными препаратами — в 18 (45%) случаях (табл. 2). Всем детям до начала терапии лефлуномидом неоднократно проводились внутрисуставные пункции с введением ГКС. У всех детей проводимая ранее терапия была неэффективна, и/или отмечались побочные эффекты на стандартную противоревматическую терапию.

До начала исследования и во время его проведения всем детям проводилось клиничко-лабораторное обследование, стандартное для ревматологического отделения и включающее клинический, биохимический, иммунологический анализы крови, общий анализ мочи, УЗИ органов брюшной полости, эхокардиографическое исследование, рентгенологическое исследование суставов.

В зависимости от массы тела больные получали следующие дозы лефлуномида: с весом свыше 40 кг в течение первых 3-х дней получали 100 мг, в последующие дни — по 20 мг/сут. Больные с весом менее 40 кг в течение первых 3-х дней получали по 20 мг лефлуномида, в последующие дни — по 10 мг/сут.

Для контроля безопасности препарата обязательным было проведение клинического и биохимического анализов крови 1 раз в 14 дней, иммунологический анализ крови 1 раз в месяц, общий анализ мочи 1 раз в месяц, УЗИ внутренних органов 1 раз в 3 месяца. Длительность наблюдения за пациентами с ЮРА, получавшими лефлуномид, составила 6 мес у 40 детей, 1 год — у 28 детей, 1,5 года — у 20 и 2 года — у 13 детей.

Критериями эффективности явились: купирование активности суставного синдрома (уменьшение или отсутствие болезненности, экссудативных изменений, скованности суставов), улучшение общего самочувствия пациентов, купирование или уменьшение экстраартикулярных проявлений, снижение или купирование лабораторной активности.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью статистических программ, интегрированных в Microsoft Excel 2003. Качественные переменные представлены в виде частоты события, выраженной в процентах к об-

щему числу наблюдений. Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение. Их изменение оценивалось с помощью *t*-критерия Стьюдента для зависимых групп. Статистически значимыми признавались различия при $p < 0,05$.

В результате терапии лефлуномидом к 6 мес лечения отмечено статистически значимое снижение активности суставного синдрома ($p < 0,005$), с дальнейшим — в течение 2 лет, положительным изменением этого показателя (рис. 1). Среднее число активных суставов к 6 мес лечения достоверно сократилось почти вдвое и составило $2,8 \pm 1,8$ (по сравнению с $4,7 \pm 2,3$ до начала лечения). К концу 1 года среднее число активных суставов составило $2,3 \pm 1,0$; к концу 2 года снизилось до $1,7 \pm 0,9$, т.е. почти втрое от первоначального значения ($p < 0,005$). Значительно более медленной была динамика уменьшения числа суставов с ограничением функции — наметилась лишь тенденция к снижению показателей. Если до начала терапии лефлуномидом среднее число суставов с ограничением функции составляло $20,4 \pm 6,5$, то через 1,5 года этот показатель был равен $18,6 \pm 6,5$. Также изменилось распределение степени выраженности функциональных нарушений (рис. 2). Как уже было показано ранее, до начала исследования среди детей преобладали пациенты со III и IIБ степенью функциональных нарушений (всего 60%), к 6 мес терапии доля больных с III степенью снизилась до 13%. Отчетливое улучшение заметно после 1,5 лет приема лефлуномида: в группе стали преобладать больные с 0 и I степенью функциональных нарушений. 3-я степень функциональных нарушений регистрировалась у 15% больных, число больных со II Б степенью функциональных нарушений уменьшилась более чем в два раза ($p < 0,005$). К концу 2-го года терапии у 61,5% больных регистрировалась 0–I степень функциональных нарушений, у 30% пациентов сохранялось достаточно выраженное ограничение функциональных способностей. Это были дети с длительным тяжелым и торпидным к стандартной терапии течением заболевания. В целом на фоне терапии лефлуномидом отмечена достаточно выраженная положительная динамика суставного синдрома, уже к концу первого месяца

Таблица 2. Характеристика противоревматической терапии до назначения лефлуномида

Препараты	Пациенты, абс.
Метотрексат	35
Сульфасалазин	14
Циклоспорин	3
Гидроксихлорохин	10
Метотрексат + гидроксихлорохин	4
Метотрексат + сульфасалазин	5
Метотрексат + инфликсимаб	2
Метотрексат + циклоспорин	7
Циклоспорин + сульфасалазин	1

Рис. 1. Динамика показателей активности суставного синдрома на фоне лечения лефлуномидом в течение 2 лет

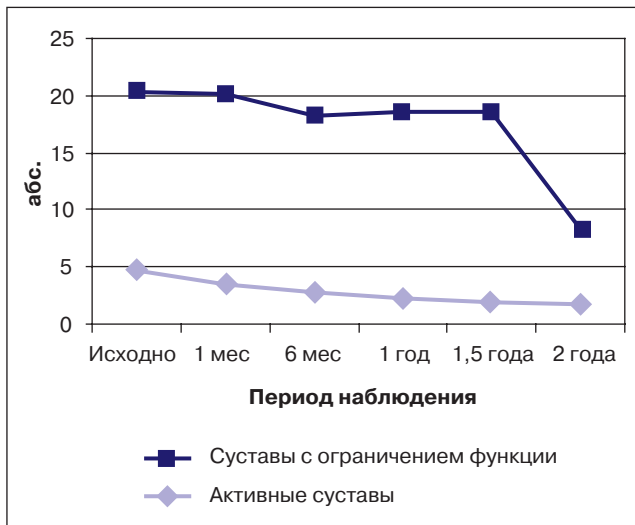
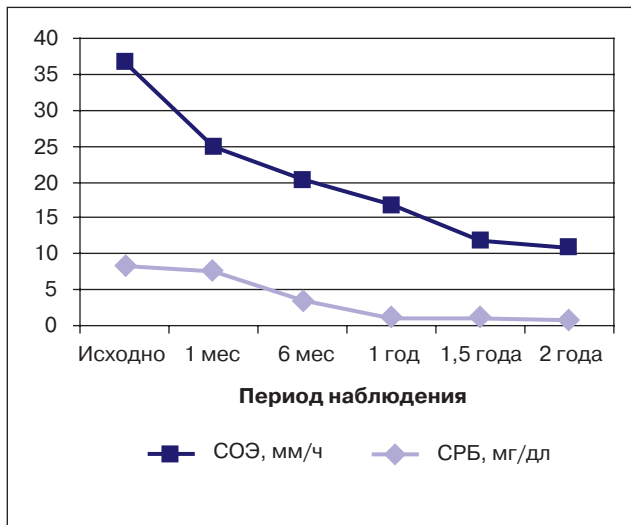


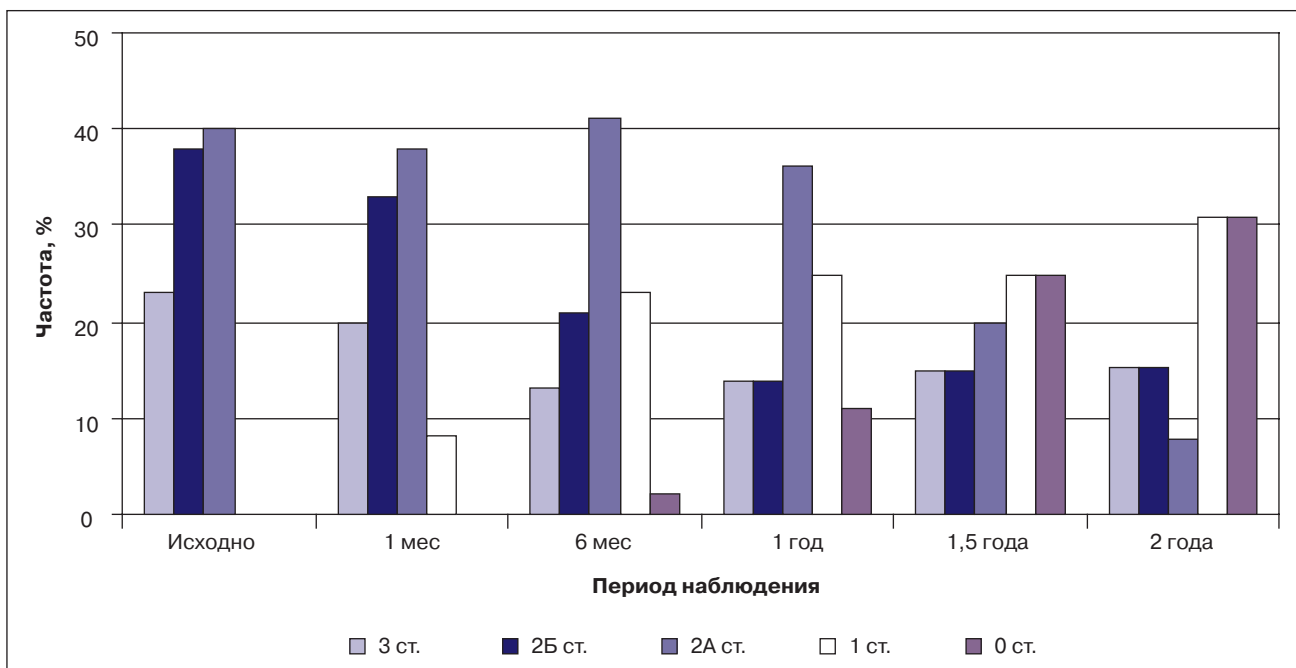
Рис. 3. Динамика СОЭ и концентрации СРБ у обследованных пациентов



лечения большинство больных отметило уменьшение длительности утренней скованности, улучшение общего самочувствия, уменьшение экссудативных изменений в суставах, а в течение последующих 6 мес расширение функциональных возможностей. У 6 пациентов влияния препарата на активность основного заболевания не выявлено. У 3 детей отмечался кратковременный эффект: после первоначального улучшения на 4-й неделе лечения лефлуномидом вновь развился рецидив суставного синдрома, торпидный к терапии в течение последующих 5 мес. Всем этим детям препарат был отменен после 6 мес лечения. У 2 детей к 6 мес терапии развилась ремиссия суставного синдрома. По результатам наблюдения отмечено выраженное влияние препарата на лабораторные показатели активности (рис. 3). Среднее значение СОЭ до лечения составляло $36,7 \pm 10,4$ мм/ч, к 6 мес терапии — $20,3 \pm 11,5$ мм/ч, к концу 2-го года лечения — $11,0 \pm 5,4$ мм/ч, что было бо-

лее чем в 3 раза ниже исходного показателя ($p < 0,005$). Также было отмечено снижение уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови: на 6 мес лечения он был равен $3,6 \pm 0,9$ мг/дл, а к 2 годам — $0,8 \pm 0,7$ мг/дл. По выраженности суставного синдрома, лабораторным показателям, экстраартикулярным проявлениям оценивалась динамика общей активности заболевания на фоне лечения лефлуномидом. Как показано на рисунке 4, к 6 мес исследования уже 35% пациентов имели 1-ю степень активности заболевания, в то время как в начале лечения у большинства больных (62,5%) преобладала 3-я степень активности. Шесть детей не ответили на лечение лефлуномидом и к 6 месяцу. У них сохранялась 3-я степень активности заболевания, выраженный суставной синдром, экстраартикулярные проявления ЮРА. У 2 детей к 6 мес исследования отмечена полная клинико-лабораторная ремиссия заболевания. К концу 1 года терапии преоблада-

Рис. 2. Динамика функциональных нарушений на фоне терапии лефлуномидом



ние 2-й степени активности заболевания сохранилось в 43% случаях. У 3-х пациентов регистрировалась неполная клинико-лабораторная ремиссия, снизилась доля больных с 3 стадией активности заболевания. К 2 годам лечения примерно одинаковый процент составили дети с 1-й и 2-й степенью активности заболевания, 3-я степень не отмечалась ни у одного пациента. Пять детей (38,5%) находились в клинико-лабораторной ремиссии.

Комплексная терапия с использованием лефлуномида позволила снизить дозу перорального преднизолона 12 пациентам (средняя доза преднизолона уменьшилась с 7 до 2,8 мг/сут), а у 3 детей он был отменен. У большинства детей удалось уменьшить частоту внутрисуставного введения ГКС. В целом хороший эффект терапии лефлуномидом наблюдался у 19 детей (47,5%). У 15 (37,5%) эффект терапии был удовлетворительным. Шесть пациентов (15%) не ответили на терапию лефлуномидом. Необходимо отметить, что все пациенты, получавшие лефлунамид, были торпидны к ранее проводимой стандартной противоревматической терапии (метотрексатом, циклоспорином и др.).

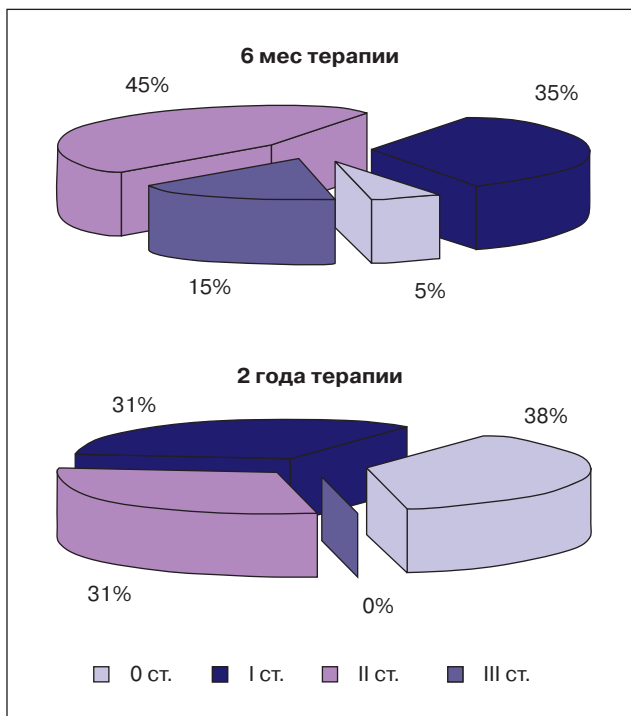
Лефлуномид (по результатам проведенного ретроспективного исследования) характеризовался достаточно хорошей переносимостью. Мы наблюдали следующие побочные эффекты:

- аллергические реакции — у 1 ребенка;
- повышенное выпадение волос — в 3 случаях;
- снижение аппетита, похудание — у 6 детей;
- лейкопения — у 3 детей;
- повышение уровня трансаминаз (не превышающее 3-х норм) — в 10 случаях;
- развитие вторичной инфекции было отмечено только в 1 случае.

Из-за развития побочных эффектов препарат был отменен только у трех детей (7,5%): одному ребенку в связи с развитием упорной вторичной инфекции и двум детям — с развитием выраженных диспепсических явлений.

Таким образом, проведенное исследование показало, что терапия лефлуномидом (Арава) эффективна у больных ЮРА, торпидных к проводимой ранее стандартной противоревматической терапии с использованием других болезнью-модифицирующих препаратов. Лечение лефлу-

Рис. 4. Динамика активности заболевания в результате лечения



номидом достоверно снижает активность суставного синдрома, способствует уменьшению степени функциональных нарушений. Препарат положительно влияет на лабораторные показатели активности заболевания, обладает достаточной безопасностью и хорошей переносимостью. Выраженность побочных эффектов лефлуномида колеблется между средней и легкой степенью. Наиболее частыми явились гастроэнтеростинальные нарушения. И наконец, использование лефлуномида позволяет избежать перорального назначения преднизолона у отдельных больных, снизить дозу ранее назначенных ГКС или уменьшить частоту их внутрисуставного введения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Алексеева Е.И. Методические рекомендации. Педиатрия. Ювенильный ревматоидный артрит. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — С. 3–4.
2. Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? // Русский медицинский журнал. — 2002. — Т. 10, № 22. — С. 1009–1012.
3. Алексеева Е.И., Шахбазян И.Е. Принципы патогенетической терапии тяжелых системных вариантов ювенильного ревматоидного артрита. Серия «Аутоиммунные болезни». — М., 2002. — С. 26–120.
4. Petty R.E., Southwood T.R., Baum J. et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis // J. Rheumatol. — 1998. — V. 25, № 10. — P. 1991–1994.
5. Ravelli A. The extended oligoarticular subtype in the best predictor of methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis. XIV EULAR Congr. Rheumatol. — 1999. — P. 340.
6. Марканова А.М., Шахбазян И.Е., Алексеева Е.И. Эффективность сульфасалазина и низких доз метотрексата у детей страдающих олигоарткулярным вариантом ЮРА // Российский педиатрический журнал. — 2001. — № 4. — С. 34–37.
7. Migliavacca D.C. Efficacy of folic acid in reducing methotrexate toxicity in 1999; juvenile idiopathic arthritis. XIV EULAR Congr. Rheumatol. — 1999. — P. 339.
8. Kristensen K., Nielsen S. Can the concentration of methotrexate in erythrocytes be used for therapeutic drug monitoring in children with JCA. XIV EULAR Congr. Rheumatol. — 1999. — P. 339.
9. Borel J.F., Di Padova F., Mason J. et al. Pharmacology of cyclosporine (sandimmune). I. Introduction // Pharmacol. Rev. — 1990. — V. 41, № 3. — P. 239–242.
10. Кузьмина Н.Н., Брюэр Э., Шайков А.В., Шахбазян И.Е. Оценка терапевтической эффективности и переносимости различных доз метотрексата при ювенильном ревматоидном артрите (результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования) // Клин. ревматология. — 1994. — № 1. — С. 3–7.
11. Cao W.W., Kao P.N., Chao A.C. et al. Mechanism of the antiproliferative action of leflunomide. A77 1726, the active metabolite of leflunomide, does not block T-cell receptor-mediated signal transduction but its antiproliferative effects are antagonized by pyrimidine nucleosides // J. Heart Lung Transplant. — 1995. — V. 14, № 6. — P. 1016–1030.
12. 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, randomized, multicenter trial // Lancet. — 1999. — V. 353, № 9149. — P. 259–266.
13. Silverman E., Spiegel L., Hawkins D. et al. Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of leflunomide in patients with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 2005. — V. 52, № 2. — P. 554–562.
14. Валиева С.Э., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Алексеева А.М. Эффективность комбинированной терапии лефлуномидом и метотрексатом у больных ювенильным ревматоидным артритом // Вопросы современной педиатрии. — 2005. — Т. 5, № 2. — С. 28–32.