



ЛЕФЛУНОМИД КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ВТОРОГО РЯДА В ЛЕЧЕНИИ САРКОИДОЗА

А. А. ВИЗЕЛЬ¹, И. Ю. ВИЗЕЛЬ^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань, РФ

²ФБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, РФ

Саркоидоз – системный гранулематоз неизвестной природы, течение которого варьируется от спонтанной ремиссии до прогрессирования с развитием недостаточности органов и систем. Представлен обзор по современным подходам к терапии саркоидоза с акцентом на применении противоревматического препарата лефлуномида (ЛЕФ). ЛЕФ является пролекарством, производным изоксазола, которое быстро конвертируется печенью и стенкой кишечника в активный метаболит – А77-1726, ингибирующий биосинтез пиримидиновых нуклеотидов. ЛЕФ замедляет клеточный цикл, подавляет активность митохондриального фермента дигидрооротатдегидрогеназы, ключевого фермента пути первичного (*de novo*) синтеза пиримидинов, используемых лимфоцитами для клональной экспансии. В англоязычной литературе доступны 2 ретроспективных исследования ЛЕФ при рефрактерном к традиционной терапии саркоидозе и ряд описаний клинических случаев, которые дали обнадеживающие результаты. ЛЕФ оказался более безопасным в сравнении с метотрексатом при сопоставимой эффективности как при ревматоидном артрите, так и при саркоидозе. Данные литературы свидетельствуют о целесообразности изучения лефлуномида в клинике саркоидоза.

Ключевые слова: лефлуномид, саркоидоз, рефрактерность, лечение

Для цитирования: Визель А. А., Визель И. Ю. Лефлуномид как потенциальный препарат второго ряда в лечении саркоидоза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 52-58. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-52-58>

LEFLUNOMIDE AS A POTENTIAL SECOND-LINE DRUG IN THE TREATMENT OF SARCOIDOSIS

A. A. VIZEL¹, I. YU. VIZEL^{1,2}

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia

²Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Sarcoidosis is systemic granulomatosis of an unknown nature, the course of which varies from spontaneous remission to progression resulting in failure of organs and systems. The article presents a review of current approaches to treatment of sarcoidosis putting special emphasis on the use of the anti-rheumatic drug of leflunomide (LEF). LEF is a prodrug derived from isoxazole, which is rapidly converted by liver and intestinal wall into an active metabolite, A77-1726, which inhibits the biosynthesis of pyrimidine nucleotides. LEF slows down the cell cycle, inhibits the activity of the mitochondrial enzyme dihydroorotate dehydrogenase, a key enzyme in the primary (*de novo*) synthesis of pyrimidines used by lymphocytes for clonal expansion. There are English reports on 2 retrospective studies of LEF used to manage sarcoidosis refractory to traditional therapy and a number of descriptions of clinical cases that provided encouraging results. LEF was found to be safer than methotrexate with comparable efficacy in both rheumatoid arthritis and sarcoidosis. Literature data indicate the feasibility of studying leflunomide in clinical practice of sarcoidosis.

Key words: leflunomide, sarcoidosis, refractivity, treatment

For citations: Vizel A.A., Vizel I.Yu. Leflunomide as a potential second-line drug in the treatment of sarcoidosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 8, P. 52-58. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-52-58>

Саркоидоз – системное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся наличием эпителиально-клеточного гранулематозного воспаления в пораженных тканях. Этиотропной терапии саркоидоза не существует, и потому лечение этого заболевания направлено на сохранение качества жизни пациентов и предотвращение нарушений функции органов и систем [7]. Болезнь склонна к спонтанным ремиссиям, но примерно у трети больных саркоидозом развивается хроническое заболевание, требующее длительной терапии для сохранения качества жизни [7, 22]. Прогрессирующий, или рефрактерный, саркоидоз легких встречается, по данным специализированных центров, в 10% случаев. Не существует универсального определения рефрактерного саркоидоза. Рекомендуется относить случаи к рефрактерным, если происходит прогрессирование заболевания, несмотря на применение системных глюкокортикостероидов (сГКС)

в эквиваленте преднизолона в дозе 10 мг и более в течение не менее 3 мес., и при необходимости в дополнительном лечении саркоидоза вследствие отсутствия эффективности, токсичности препаратов или их непереносимости [23].

Препаратами первого ряда в лечении саркоидоза считаются сГКС, которые в большинстве случаев позволяют достичь улучшения, но развитие нежелательных явлений (НЯ), негативное влияние на прогноз заболевания, а в ряде случаев рефрактерность к стероидной терапии требуют применения препаратов второй и третьей линий [7, 10]. Вполне очевидно, что длительная терапия сГКС способна приводить к НЯ и снижению качества жизни, конкурирующего по последствиям с самой болезнью [12]. Препаратами выбора второй линии считаются метотрексат (МТТ), азатиоприн, лефлуномид (ЛЕФ), хлорохины, а третьей линии – ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) ин-

фликсимаб и адалимумаб, а также ритуксимаб (экспериментальная терапия). В отношении остальных иммуномодулирующих агентов доказательная база очень ограничена. Определенные надежды при развитии легочного фиброза при саркоидозе IV лучевой стадии связывают с такими антифибротическими средствами, как пирфенидон и нинтеданиб [23]. Важно понять преимущества и недостатки терапии второй и третьей линий, поскольку опыт их применения пока не велик. Необходима оценка длительного воздействия иммуносупрессивных агентов, оптимальных стартовых и поддерживающих доз, оптимальной длительности лечения и сроков его прекращения. Шагом персонализированной терапии является идентификация полиморфизма в ответ на лечение. Пока явно не хватает исследований, сфокусированных на фармакогенетических и фенотипических предикторах ответа на терапию и ее токсичности [33].

Среди инноваций, вошедших в практику лечения саркоидоза в XXI в., стало заимствование из ревматологической практики МТТ. МТТ рекомендован к применению при саркоидозе международным согласительным документом 2013 г., полностью совпадающим с тактикой лечения ревматоидного артрита (РА). Однако в том же документе отмечено, что применение МТТ не лишено НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени и легких [16].

В последние годы все чаще в качестве препаратов третьей линии применяются ингибиторы ФНО-альфа, прежде всего инфликсимаб и адалимумаб [9]. Однако ретроспективное мультицентровое исследование показало, что препараты этой группы привели к улучшению в 64% случаев, а НЯ отмечены у 52% больных и потребовали прекращения лечения в 23% случаев. У каждого 10-го больного в среднем спустя 14 мес. по окончании лечения возник рецидив [19]. Более того, сами ингибиторы ФНО-альфа способны вызывать саркоидоз или саркоидные реакции, а взаимодействия этих препаратов между собой при саркоидозе до конца не установлены [20].

В связи с этим постоянно идет поиск новых альтернативных методов лечения саркоидоза, заимствуя препараты из трансплантологии, как, например, микофенолат, или из ревматологии, как, например, ЛЕФ [18].

В данном обзоре проанализированы свойства ЛЕФ и опыт его применения при саркоидозе.

ЛЕФ был разработан специально для лечения РА и изучен при этом заболевании в середине 90-х годов XX в. Способность препарата длительно удерживаться в организме позволяет достигать необходимой концентрации за очень короткий срок при использовании высоких доз в начале лечения. В связи с этим при РА ранее применяли схему назначения ЛЕФ, согласно которой больные принимали препарат по 100 мг/сут в первые 3 дня, а затем постоянно по 20 мг/сут. Доза 10 мг/сут применяется при пло-

хой переносимости препарата, но ее эффект при РА также считается доказанным [5]. В настоящее время высокие начальные дозы не применяются. ЛЕФ рекомендован для лечения псориатического артрита, но также применяется «out of label» (по назначениям, не внесенным в инструкцию к препарату) при гранулематозе Вегенера, системной красной волчанке, саркоидозе и саркоидных реакциях. Недавно ЛЕФ начали использовать при некоторых кожных заболеваниях. Поиск в Medline/PubMed обнаружил 201 статью по его применению в дерматологии (в 21 – применяли инфузии). Текущий уровень доказательности и силы рекомендаций позволяет применять его при псориазе и псориатическом артрите, изучается применение ЛЕФ при тяжелом атопическом дерматите, системной красной волчанке, гранулематозе Вегенера, первичном синдроме Шегрена, буллезном пемфигоиде, дерматомиозите, саркоидозе и системном склерозе [28, 32].

Механизм действия ЛЕФ хорошо изучен при РА, при котором применяется с 1998 г., о чем свидетельствуют обзоры отечественных и зарубежных авторов. ЛЕФ в основном действует на Т-клетки, которые передают сигнал на макрофаги. Препарат нарушает взаимодействие между антигенпрезентирующими клетками и Т-лимфоцитами, тормозит пролиферацию Т-лимфоцитов. Препарат снижает уровень металлопротеаз 3 и 9, простагландина E2, молекул адгезии, повышает уровень ингибитора рецептора ИЛ-1 и тканевого ингибитора металлопротеаз. ЛЕФ является пролекарством, производным изоксазола, которое быстро конвертируется печенью и стенкой кишечника в активный метаболит – A77-1726, ингибирующий биосинтез пиримидиновых нуклеотидов. ЛЕФ замедляет клеточный цикл, подавляет активность митохондриального фермента дигидрооротатдегидрогеназы, ключевого фермента пути первичного (*de novo*) синтеза пиримидинов, используемых лимфоцитами для клональной экспансии. Недостаток пиримидиновых нуклеотидов 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 [6, 8, 28]. ЛЕФ подавляет лимфоцитарный ответ только в отношении активно стимулированных клонов.

Понимание лечения саркоидоза требует углубления в механизмы иммунного ответа. Выделяют два полярных фенотипа активированных макрофагов, обозначаемых как фенотипы M1 и M2. Макрофаги фенотипа M1 характеризуются активной выработкой провоспалительных цитокинов и цитотоксических молекул и участвуют в реализации Т-хелперных иммунных реакций 1-го типа. Для макрофагов фенотипа M2 характерна высокая фагоцитарная активность, они участвуют в Т-хелперных иммунных реакциях 2-го типа, а также стимулируют процессы

пролиферации и ангиогенеза. Вместе в тем, возможно, фенотипы M1 и M2 представляют собой лишь крайние состояния поляризации макрофагального фенотипа, между которыми существует ряд промежуточных состояний. Фенотип активированного макрофага может зависеть от конкретного стимула и условий окружающей среды [2]. Современные терапевтические средства при саркоидозе нацелены на M1 или провоспалительные пути. Агенты, предупреждающие M2-поляризацию, регуляторный фенотип, способствующий фиброзу, являются заманчивой альтернативой в лечении, которое может предупреждать фиброз и связанные с ним угрожающие жизни осложнения. Эффективное лечение саркоидоза потенциально требует одновременную модуляцию обеих M1/M2-поляризаций вместо односторонней, подавляя один путь и восстанавливая иммунокомпетентные и неактивные (M0) макрофаги. В этом плане применение ЛЕФ – обнадеживающий вариант лечения саркоидоза, предупреждающий STAT-6 поляризацию (STAT – сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции). ЛЕФ также регулирует воспаление, угнетая Th17-клетки (Th17 – третий тип Т-хелперов, связанный с продукцией ИЛ-17) и активируя функцию регуляторных Т-клеток (Tregs) [25]. Важным моментом в выборе терапии саркоидоза является влияние лечения на минеральную плотность костей, которая снижается как с возрастом, так и при применении сГКС. При сравнении ЛЕФ с другими синтетическими модифицирующими болезнь противоревматическими препаратами у больных РА с остеопорозом показано, что ЛЕФ является самым безопасным в отношении остеопороза средством [24].

Опыт применения лефлуномида при саркоидозе. Рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований ЛЕФ при саркоидозе не проводилось. Опубликованы результаты двух ретроспективных исследований.

В одном из ведущих центров по саркоидозу проведен анализ медицинских карт больных и отобраена информация о пациентах, получавших ЛЕФ или МТТ; 32 пациента получали ЛЕФ, 15 из них – вместе с МТТ. Наиболее частым показанием к лечению служило поражение глаз или легких. Полный или частичный ответ на ЛЕФ отмечен у 12 из 17 больных при монотерапии ЛЕФ и у 13 из 15 – при сочетании с МТТ. Не было достоверного различия в эффективности при поражении глаз [23/28 (82%)] или легких [12/16 (75%)]. Получали монотерапию ЛЕФ ввиду токсичности МТТ 17 пациентов (у 12 тошнота и легочные симптомы у 5). Только 2 пациента не переносили ЛЕФ. У 3 больных развилась тошнота, приведшая к прекращению лечения, но других серьезных реакций на ЛЕФ не было. Сделан вывод о том, что ЛЕФ хорошо переносится больными с хроническим саркоидозом. Он был столь же эффективен, как МТТ, но менее токсичен. Авторы рекомендовали его в качестве альтернативы

при непереносимости МТТ больными хроническим саркоидозом [13].

Второе ретроспективное исследование включало 76 пациентов. Наиболее частой причиной назначения ЛЕФ было прогрессирование болезни или недостаточность другой иммуномодулирующей терапии. Целью лечения служили процессы в легких у 33 (44%) больных и у 45 (59%) – внелегочные поражения. Не были отменены сГКС. Первые 3 дня больные получали по 100 мг ЛЕФ, а затем у большинства переходили на поддерживающую дозу в 20 мг/сут (1 получал 30 мг и 3-10 мг/сут). Средняя продолжительность лечения составляла 16 ± 13 мес.; 54 больных из 76 получали ЛЕФ не менее 6 мес.; 41 из них до начала применения ЛЕФ получал ГКС. К 6-му мес. у 13 больных ГКС были отменены. В целом по группе в начале лечения доза преднизона была 5-20 мг/сут, а через 6 мес. – 0-10 мг. До назначения ЛЕФ динамика ФЖЕЛ составляла $-0,1 \pm 0,3$ л, а через 6 мес. – $+0,09 \pm 0,3$ л ($p = 0,01$). Диффузионная способность легких до применения ЛЕФ снижалась, а спустя 6 мес. имела тенденцию к улучшению. В отношении внелегочных поражений в 51% случаев ответ был расценен как хороший, в 32% – как частичный. При внелегочном саркоидозе имела тенденция к лучшему ответу на комбинацию ЛЕФ/МТТ. Побочные эффекты, относящиеся к ЛЕФ, отмечены у 34% пациентов, а у 17% – потребовали отмены препарата. Авторы сделали вывод о том, что ЛЕФ является реальной альтернативой в лечении легочного и внелегочного саркоидоза. ЛЕФ позволяет снизить дозу или отменить ГКС и может рассматриваться в качестве монотерапии и дополнительной терапии в случае прогрессирования болезни [30].

Последующие обсуждения в литературе и рекомендации по применению ЛЕФ основаны на результатах этих двух исследований. Акцент сделан на эффективности ЛЕФ при разных формах саркоидоза, включая поражения глаз, его стероидзамещающем эффекте, относительной безопасности в сравнении с МТТ и азатиоприном, даже при применении в течение 16 мес. [15, 18].

Клинические случаи. Кроме опубликованных результатов двух исследований, в литературе имеются описания отдельных случаев применения ЛЕФ при саркоидозе.

Описан случай саркоидоза у 50-летнего мужчины, у которого наблюдались прогрессирующая одышка, кашель, боль в груди, снижение массы тела. На работе он подвергался воздействию асбеста и древесной пыли. Наряду со 2-й лучевой стадией внутригрудного саркоидоза, у него выявлен левосторонний плевральный выпот. Диагноз подтвержден двумя биоптатами, полученными при трансбронхиальной биопсии паренхимы легких и биопсии плевры при видеоторакоскопии. Результаты кожного туберкулинового теста (РРД) и серологии на вирус иммунодефицита были отрицательными. Посев жидкости

бронхоальвеолярного лаважа, материала биопсии легких и игольной аспирации лимфатических узлов средостения был отрицательным в отношении микобактериальной, грибковой и бактериальной флоры. Тест пролиферации лимфоцитов с бериллием был нормальным. Результаты исследования сыворотки крови на *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Coccidioides* и *Histoplasma* были отрицательными. Тест на антиген в моче *Histoplasma* был также отрицательным. Применение преднизона в дозе 20 мг/сут не привело к контролю над плевральным выпотом. У пациента сохранялись одышка и левосторонний плевральный выпот. Доза ГКС была снижена и назначен ЛЕФ. Уже спустя 1 мес. лечения было достигнуто улучшение, а через 3 мес. плевральный выпот полностью исчез [27].

В следующем наблюдении у 30-летнего афроамериканца выявлены внутригрудная лимфаденопатия и гранулематозное воспаление слизистой оболочки придаточных пазух носа. Биопсия показала неказеифицирующиеся гранулемы. Симптомы и признаки сохранялись несмотря на начальное лечение преднизолом 20 мг в день и МТТ 15 мг в неделю. В течение этого периода развилась сыпь на лице, соответствующая саркоидозу кожи. Прием МТТ был прекращен из-за гастроинтестинальных побочных эффектов и головной боли. Последующая терапия азатиоприном остановлена из-за НЯ со стороны ЖКТ и слабого клинического ответа. Гидроксихлорохин 400 мг в день также не дал желаемого клинического ответа. Пациент отказался от дальнейшей терапии преднизолом. Было начато лечение ЛЕФ 20 мг в день, и в течение нескольких месяцев достигнута выраженный клинический ответ, полное разрешение синусовых симптомов и кашля, а также существенное улучшение картины кожных высыпаний. Пациент не имел никаких неблагоприятных клинических или биохимических нежелательных эффектов при терапии ЛЕФ [26].

Не менее показательным является применение ЛЕФ после лечения ингибитором ФНО-альфа.

У афроамериканской женщины (возраст 41 год) с легочным саркоидозом в анамнезе возникли множественные подкожные узлы на конечностях после начала лечения адалимумабом. Заболевание выявлено 17 лет тому назад, когда у нее были кашель, одышка, снижение массы тела и при трансбронхиальной биопсии обнаружены некротизирующиеся гранулемы без признаков инфекционной причины. Изначально ее лечили сГКС с постепенным снижением по мере улучшения состояния. В течение 11 лет у нее не было симптомов, но через 6 лет возникла сильная боль в груди. Она была тщательно обследована и у нее выявлен костохондрит, обусловленный саркоидозом. Получена хорошая динамика при применении сГКС, но ввиду развития множественных НЯ для снижения дозы ГКС назначен МТТ. МТТ дал неполный клинический ответ, назначен адалимумаб 1 раз в неделю подкожно в дозе 40 мг.

Боль в груди разрешилась полностью через 2 мес. лечения, в течение 6 мес. дозу преднизона и МТТ снижали. На 8-м мес. применения адалимумаба у нее появились множественные подкожные узлы на конечностях. Они были плотными, подвижными и безболезненными, без изменений эпидермиса, размером 1-5 см. Такой узел был иссечен на ее левом предплечье и в биоптате выявлены неказеифицирующиеся гранулемы. Диагностирован подкожный узловой саркоидоз как следствие применения адалимумаба. Ингибитор ФНО-альфа был отменен. В течение нескольких дней после этого подкожные узлы исчезли, но уже через 1 мес. возобновилась боль в груди, введение адалимумаба возобновили совместно с 10 мг преднизона. Боль в груди прошла, но вновь появились подкожные узлы. К лечению добавлен ЛЕФ 20 мг в день, и подкожные узлы стали уменьшаться. Спустя 3 мес. применения ЛЕФ у больной не было боли в груди и подкожных узлов. Авторы отметили, что это было первое описание развития подкожного узлового саркоидоза, вызванного применением адалимумаба, как парадоксальная индукция развития гранулематоза. Механизм этого феномена остается неясным, по предполагается, что он связан с нарушением тонкого баланса основных цитокинов, участвующих в образовании гранул, включая ФНО-α, интерферон-γ и ИЛ-2. Присоединение к лечению ЛЕФ, который подавляет пролиферацию активированных и аутоиммунных лимфоцитов, вызывал регрессию вызванных адалимумабом подкожных саркоидных образований, что указывает на возможный путь подавления ятрогенной аутоиммунной индукции гранулематозной реакции [11].

В следующей работе представлено два случая применения ЛЕФ у пациентов с саркоидозом, рефрактерном к обычной терапии. У первой пациентки (46 лет) имелись увеличение внутригрудных лимфатических узлов, поражение кожи и назальных синусов в течение 16 лет. У нее были гипертензия и индуцированная талидомидом нейропатия нижних конечностей. Поражения кожи были резистентны к топическим стероидам, такролимусу, гидроксихлорохину; от орального преднизона пациентка отказалась. ЛЕФ в дозе 20 мг/сут назначен в виде монотерапии в связи с прогрессирующим синоназальным поражением и кожными проявлениями на конечностях и ягодицах, большим пятном на правой щеке. Уровень АПФ был повышен до 84 МЕ/мл. К 6-му мес. лечения ЛЕФ отмечены драматически быстрое улучшение кожных изменений до полной ремиссии, значительное улучшение синоназальной картины, нормализация уровня АПФ и кожных изменений на левой руке. Поскольку сохранялись суставные проявления, продолжено лечение ЛЕФ в дозе 10 мг/сут в течение 34 мес. без признаков обострения.

Вторая пациентка (51 год) с диабетом 1-го типа и гипертонией имела 1-ю стадию саркоидоза легких,

саркоидоз назальных синусов и тяжелые поражения лица *lupus pernio*. Полиорганный саркоидоз продолжался 9 лет и был резистентен к топическим и системным стероидам, талодомиду, инфликсимабу, этанерцепту, эфализумабу, монотерапии МТТ и МТТ с гидроксихлорохином, а также к введению ГКС в области поражения. К стабильной дозе МТТ (20 мг в неделю) был добавлен ЛЕФ (20 мг/сут). Выраженная регрессия изменений кожи и синопозальных симптомов произошла через 4 мес. после назначения ЛЕФ. Отмена МТТ и монотерапия ЛЕФ привели к частичному обострению кожных и синопозальных симптомов. Возобновление МТТ (15 мг/нед.) восстановило частичную ремиссию. НЯ не отмечены. Авторы заключили, что длительное применение ЛЕФ эффективно при саркоидозе кожи, рефрактерном к другим методам лечения [14].

Следует отметить, что все авторы этих публикаций считают необходимым проведение больших проспективных исследований ЛЕФ при саркоидозе для окончательной оценки его места в лечении этого гранулематозного заболевания.

Безопасность лефлуномида. Определенный оптимизм двух ретроспективных исследований и клинических наблюдений дает надежду на включение ЛЕФ в схемы лечения саркоидоза, как это произошло 6 лет тому назад с МТТ [17]. Однако одной из ключевых позиций применения нового препарата является его безопасность, изученная прежде всего в клинике РА. Необходимо помнить, что период полувыведения ЛЕФ составляет более 30 дней, что обязывает учитывать даже редкие НЯ. При приеме ЛЕФ при РА отмечены гепатотоксичность, иммуносупрессия, кожные реакции, периферическая нейропатия, анемия, изменения со стороны ЖКТ и диарея, интерстициальные изменения легких и изменения слизистой полости рта [1, 34]. При применении ЛЕФ у собак с болезнями, связанными с патологией иммунной системы, диарея возникла у 3,3%, необъяснимые кровотечения – у 3,3%, тромбоцитопения – у 6,5% и повышение активности печеночных ферментов – у 6,3%. Положительный эффект был достигнут в 70,5% случаев [31]. В двух ретроспективных исследованиях больных РА НЯ возникали у одной трети больных, а частота отмен была не выше 15%. ЛЕФ обладает тератогенностью и противопоказан при беременности [15, 18].

Токсическое влияние на легкие. Систематический анализ литературы по данным PubMed на март 2013 г. относительно легочной токсичности ЛЕФ выявил 41 публикацию, детализирующую 4 популяционных исследования и отдельные случаи у 42 пациентов. В большинстве наблюдений изменения в легких возникали в течение первых 3 мес. применения препарата. Двусторонние затемнения

по типу матового стекла, диффузное повреждение альвеол были наиболее частыми рентгенологическими находками. Особенно высок риск для больных, у которых интерстициальные изменения уже имелись до начала лечения РА [29]. Последующее обобщение данных литературы показало, что ЛЕФ вызывал интерстициальные изменения легких реже чем в 1% случаев [18]. В большом анализе публикаций, включавших данные 4 579 больных РА, прием ЛЕФ не ассоциировался ни с повышенным риском общих неблагоприятных респираторных явлений, ни инфекционных заболеваний дыхательных путей. Кроме того, препарат снижал риск неинфекционных респираторных неблагоприятных событий [21].

Токсическое влияние на печень. В обзоре работ по лечению РА частота повышения активности печеночных ферментов не превышала 15% случаев, при этом их уровни могли нормализоваться без прекращения лечения. Тяжелые повреждения печени встречались крайне редко. Тем не менее контроль активности печеночных ферментов рекомендовано оценивать каждые 2 мес. [4]. Одни авторы отмечали, что гепатотоксичность ЛЕФ сопоставима с МТТ [33], другие сделали заключение о том, что гепатотоксичность ЛЕФ при монотерапии встречается редко, но чаще при сочетании ЛЕФ с МТТ [1]. Повышение риска безмолвного фиброза печени отмечено только у больных саркоидозом, получающих совместно ЛЕФ и МТТ [15].

При ретроспективном анализе данных о больных РА, которые были внесены врачами НИИР им. В. А. Насоновой с 01.01 2016 г. по 01.11 2017 г. в общероссийский регистр больных РА, и анализе НЯ у больных РА, госпитализированных в течение 2011-2016 гг. в НИИР им. В. А. Насоновой для получения высокотехнологичной медицинской помощи, частота случаев отмены ЛЕФ вследствие неэффективности составляла 37%, в связи с развитием НЯ – 3%. При увеличении сроков наблюдения среди госпитализированных больных РА доля больных с неэффективностью возрастала до 57%, а с НЯ – до 26% [3].

При развитии НЯ рекомендовано назначение активированного угля и холестирамина, которые достоверно снижают период полужизни препарата, поскольку его энтерогепатическая циркуляция учитывается в случаях острой токсичности [29].

Заключение

Анализ литературы показал, что ЛЕФ по уровню эффективности и безопасности может стать одним из препаратов второй линии в лечении саркоидоза. Опубликованные к настоящему времени данные свидетельствуют о перспективности его дальнейшего изучения при этом гранулематозе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каратеев Д. Е., Орлова Е. В. Лефлуноמיד в лечении ревматоидного артрита: что нового? // Трудный пациент. - 2016. - Vol. 14, № 10-11. - С. 30-39.
2. Монастырская Е. А., Лямина С. В., Малышев И. Ю. M1 и M2 фенотипы активированных макрофагов и их роль в иммунном ответе и патологии // Патогенез. - 2008. - Т. 6, № 4. - С. 31-39.
3. Муравьев Ю. В., Гриднева Г. И., Муравьева Л. А., Алексеева А. В., Нурбаева К. С., Михайлов К. М., Розов А. В. Основания для отмены базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов и тофацитиниба при ревматоидном артрите // Совр. ревматология. - 2018. - Т. 11, № 4. - С. 101-105.
4. Новиков П. И., Бурневич Э. З., Тихонова Н. Ю., Моисеев С. В. Гепатотоксичность противоревматических препаратов // Клиническая фармакология и терапия. - 2013. - Т. 22, № 5. - С. 56-60.
5. Олюнин Ю. А. Лефлуноמיד в клинической практике // Совр. ревматология. - 2014. - Т. 8, № 1. - С. 59-63.
6. Орлова Е. В. Место лефлуномида в современной стратегии лечения ревматоидного артрита // Трудный пациент. - 2015. - Т. 13, № 30. - С. 20-27.
7. Саркоидоз: Монография / под ред. Визеля А. А. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А. Г.). - М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010. - 416 с.
8. Сологова С. С., Чубарев В. Н., Максимов М. Л., Григоревских Е. М., Лапкина Н. А. Базисные противоревматические препараты: взгляд клинического фармаколога // Рус. мед. журнал. - 2017. - Т. 25, № 14. - С. 1033-1038.
9. Adler B.L., Wang C. J., Bui T.L., Schilperoort H.M., Armstrong A. W. Anti-tumor necrosis factor agents in sarcoidosis: A systematic review of efficacy and safety // *Semin. Arthritis Rheum.* - 2018. - Oct 16. pii: S0049-0172(18)30381-0. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.005. [Epub ahead of print].
10. ATS/ERS/WASOG Statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders // *Eur. Respir. J.* - 1999. - Vol. 14, № 4. - P. 735-737.
11. Au S., Mirsaedi M., Aronson I.K., Sweiss N.J. Adalimumab induced subcutaneous nodular sarcoidosis; a rare side effect of tumor necrosis factor- α inhibitor // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* - 2014. - Vol. 31, № 3. - P. 249-251.
12. Baughman R. P., Barriuso R., Beyer K., Boyd J., Hochreiter J., Knoet C., Martone F., Quadder B., Richardson J., Spitzer G., Valeyre D., Ziosi G. Sarcoidosis: patient treatment priorities // *ERJ Open Res.* 2018. - Vol. 4, № 4. pii: 00141-2018. doi: 10.1183/23120541.00141-2018. eCollection 2018 Oct.
13. Baughman R.P., Lower E. E. Leflunomide for chronic sarcoidosis // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* - 2004. - Vol. 21, № 1. - P. 43-48.
14. Bohelay G., Bouaziz J. D., Nunes H., Rybojad M., Bagot M., Petit A., Laroche L. Striking leflunomide efficacy against refractory cutaneous sarcoidosis // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 2014. - Vol. 70, № 5. - P. e111-e113. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.048.
15. Brito-Zerón P., Pérez-Alvarez R., Pallarés L., Retamozo S., Baughman R. P., Ramos-Casals M.; SarcoGEAS-SEMI Study Group. Sarcoidosis: an update on current pharmacotherapy options and future directions // *Expert. Opin. Pharmacother.* - 2016. - Vol. 17, № 18. - P. 2431-2448.
16. Cremers J.P., Drent M., Bast A., Shigemitsu H., Baughman R. P., Valeyre D., Sweiss N. J., Jansen T. L. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide // *Curr. Opin. Pulm. Med.* - 2013. - Vol. 19, № 5. - P. 545-561.
17. Cremers J.P., Drent M., Bast A., Shigemitsu H., Baughman R. P., Valeyre D., Sweiss N. J., Jansen T. L. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide // *Curr. Opin. Pulm. Med.* - 2013. - Vol. 19, № 5. - P. 545-561.
18. James W. E., Baughman R. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* - 2018. - Vol. 11, № 7. - P. 677-687. doi: 10.1080/17512433.2018.1486706. Epub 2018 Jun 18.
19. Jamilloux Y., Cohen-Aubart F., Chapelon-Abrie C., Maucourt-Boulch D., Marquet A., Pérard L., Bouillet L., Deroux A., Abad S., Bielefeld P., Bouvry D., André M., Noel N., Bienvenu B., Proux A., Vukusic S., Bodaghi B., Sarrot-Reynauld F., Iwaz J., Amoura Z., Broussolle C., Cacoub P., Saadoun D., Valeyre D., Sève P. Groupe Sarcoidose Francophone. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in refractory sarcoidosis: A multicenter study

REFERENCES

1. Karateev D.E., Orlova E.V. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis: what is new? *Trudny Patsient*, 2016, vol. 14, no. 10-11, pp. 30-39. (In Russ.)
2. Monastyrskaya E.A., Lyamina S.V., Malyshev I.Yu. M1 and M2 phenotypes of activated macrophages and their role in the immune response and pathology. *Patogenez*, 2008, vol. 6, no. 4, pp. 31-39. (In Russ.)
3. Muraviev Yu.V., Gridneva G.I., Muravieva L.A., Alekseeva A.V., Nurbaeva K.S., Mikhaylov K.M., Rozov A.V. Grounds to cancel basic anti-inflammatory drugs, genetically engineered biologic drugs and tofacitinib in case of rheumatoid arthritis. *Sovr. Revmatologiya*, 2018, vol. 11, no. 4, pp. 101-105. (In Russ.)
4. Novikov P.I., Burnevich E.Z., Tikhonova N.Yu., Moiseev S.V. Hepatotoxicity of anti-rheumatoid drugs. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*, 2013, vol. 22, no. 5, pp. 56-60. (In Russ.)
5. Olyunin Yu.A. Leflunomide in the clinical practice. *Sovr. Revmatologiya*, 2014, vol. 8, no. 1, pp. 59-63. (In Russ.)
6. Orlova E.V. Place of leflunomide in the contemporary treatment strategy of rheumatoid arthritis. *Trudny Patsient*, 2015, vol. 13, no. 30, pp. 20-27. (In Russ.)
7. *Sarkoidoz*. [Sarcoidosis]. Vigel A.A. eds., Chuchalin A.G., eds., Moscow, Izdatelsky Kholding Atmosfera Publ., 2010, 416 p.
8. Sologova S.S., Chubarev V.N., Maksimov M.L., Grigorevskikh E.M., Lapkina N.A. Basic anti-rheumatoid drugs: a view of the clinical pharmacologist. *Russ. Med. Journal*, 2017, vol. 25, no. 14, pp. 1033-1038. (In Russ.)
9. Adler B.L., Wang C.J., Bui T.L., Schilperoort H.M., Armstrong A.W. Anti-tumor necrosis factor agents in sarcoidosis: A systematic review of efficacy and safety. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2018, Oct 16. pii: S0049-0172(18)30381-0. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.10.005. [Epub ahead of print].
10. ATS/ERS/WASOG Statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Eur. Respir. J.*, 1999, vol. 14, no. 4, pp. 735-737.
11. Au S., Mirsaedi M., Aronson I.K., Sweiss N.J. Adalimumab induced subcutaneous nodular sarcoidosis; a rare side effect of tumor necrosis factor- α inhibitor. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 2014, vol. 31, no. 3, pp. 249-251.
12. Baughman R.P., Barriuso R., Beyer K., Boyd J., Hochreiter J., Knoet C., Martone F., Quadder B., Richardson J., Spitzer G., Valeyre D., Ziosi G. Sarcoidosis: patient treatment priorities. *ERJ Open Res.*, 2018, vol. 4, no. 4. pii: 00141-2018. doi: 10.1183/23120541.00141-2018. eCollection 2018 Oct.
13. Baughman R.P., Lower E.E. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 2004, vol. 21, no. 1, pp. 43-48.
14. Bohelay G., Bouaziz J.D., Nunes H., Rybojad M., Bagot M., Petit A., Laroche L. Striking leflunomide efficacy against refractory cutaneous sarcoidosis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2014, vol. 70, no. 5, pp. e111-e113. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.048.
15. Brito-Zerón P., Pérez-Alvarez R., Pallarés L., Retamozo S., Baughman R.P., Ramos-Casals M. SarcoGEAS-SEMI Study Group. Sarcoidosis: an update on current pharmacotherapy options and future directions. *Expert. Opin. Pharmacother.*, 2016, vol. 17, no. 18, pp. 2431-2448.
16. Cremers J.P., Drent M., Bast A., Shigemitsu H., Baughman R.P., Valeyre D., Sweiss N.J., Jansen T.L. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2013, vol. 19, no. 5, pp. 545-561.
17. Cremers J.P., Drent M., Bast A., Shigemitsu H., Baughman R.P., Valeyre D., Sweiss N.J., Jansen T.L. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2013, vol. 19, no. 5, pp. 545-561.
18. James W.E., Baughman R. Treatment of sarcoidosis: grading the evidence. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, 2018, vol. 11, no. 7, pp. 677-687. doi: 10.1080/17512433.2018.1486706. Epub 2018 Jun 18.
19. Jamilloux Y., Cohen-Aubart F., Chapelon-Abrie C., Maucourt-Boulch D., Marquet A., Pérard L., Bouillet L., Deroux A., Abad S., Bielefeld P., Bouvry D., André M., Noel N., Bienvenu B., Proux A., Vukusic S., Bodaghi B., Sarrot-Reynauld F., Iwaz J., Amoura Z., Broussolle C., Cacoub P., Saadoun D., Valeyre D., Sève P.; Groupe Sarcoidose Francophone. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in refractory sarcoidosis: A multicenter study

- of 132 patients // *Semin. Arthritis Rheum.* 2017. - Vol. 47, № 2. - P. 288-294. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.005.
20. Jung J. H., Kim J. H., Song G. G. Adalimumab-induced pulmonary sarcoidosis not progressing upon treatment with etanercept // *Z. Rheumatol.* 2017. - Vol. 76, № 4. - P. 372-374. doi: 10.1007/s00393-016-0262-4.
21. Keen H. I., Conaghan P. G., Tett S. E. Safety evaluation of leflunomide in rheumatoid arthritis // *Expert. Opin. Drug Saf.* - 2013. - Vol. 12, № 4. - P. 581-588.
22. Kolek V., Žurková M., Lošťáková V. Sarcoidosis - enigmatic disease still unresolved // *Vnitr. Lek. Winter.* - 2018. - Vol. 63, № 11. - P. 807-814.
23. Korsten P., Strohmayer K., Baughman R. P., Sweiss N. J. Refractory pulmonary sarcoidosis - proposal of a definition and recommendations for the diagnostic and therapeutic approach // *Clin. Pulm. Med.* - 2016. - Vol. 23, № 2. - P. 67-75.
24. Kwon O. C., Oh J. S., Hong S., Lee C. K., Yoo B., Kim Y. G. Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs and bone mineral density in rheumatoid arthritis patients with osteoporosis: possible beneficial effect of leflunomide // *Clin. Exp. Rheumatol.* - 2019. - Feb 11. [Epub ahead of print].
25. Le V., Crouser E. D. Potential immunotherapies for sarcoidosis // *Expert. Opin. Biol. Ther.* - 2018. - Vol. 18, № 4. - P. 399-407. doi: 10.1080/14712598.2018.1427727.
26. Majithia V., Sanders S., Harisdangkul V., Wilson J. G. Successful treatment of sarcoidosis with leflunomide // *Rheumatology (Oxford)*. - 2003. - Vol. 42, № 5. - P. 700-702.
27. Modrykamien A., Arrossi A., Reddy A. A 50-year-old man with stage 2 sarcoidosis with pleural involvement // *J. Hosp. Med.* - 2009. - Vol. 4, № 4. - P. E1-E3. doi: 10.1002/jhm.466.
28. Pinto P., Dougados M. Leflunomide in clinical practice // *Acta Reumatol. Port.* - 2006. - Vol. 31, № 3. - P. 215-224.
29. Raj R., Nugent K. Leflunomide-induced interstitial lung disease (a systematic review) // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* - 2013. - Vol. 30, № 3. - P. 167-176.
30. Sahoo D. H., Bandyopadhyay D., Xu M., Pearson K., Parambil J. G., Lazar C. A., Chapman J. T., Culver D. A. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis // *Eur. Respir. J.* - 2011. - Vol. 38, № 5. - P. 1145-1150. doi: 10.1183/09031936.00195010.
31. Sato M., Veir J. K., Legare M., Lappin M. R. A retrospective study on the safety and efficacy of leflunomide in dogs // *J. Vet. Intern. Med.* - 2017. - Vol. 31, № 5. - P. 1502-1507. doi: 10.1111/jvim.14810. Epub 2017 Aug 21.
32. Sehgal V. N., Verma P. Leflunomide: dermatologic perspective // *J. Dermatolog. Treat.* - 2013. - Vol. 24, № 2. - P. 89-95. doi: 3109/09546634.2011.595383. Epub 2011 Jul 31.
33. Vorselaars A. D., Cremers J. P., Grutters J. C., Drent M. Cytotoxic agents in sarcoidosis: which one should we choose? // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014. - Vol. 20, № 5. - P. 479-487. doi: 10.1097/MCP.0000000000000078.
34. Yavuz F., Guzelkucuk U. An unusual case report of gingival overgrowth associated with the use of leflunomide // *Acta Reumatol. Port.* - 2016. - Vol. 41, № 2. - P. 171-172.
- of 132 patients. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2017, vol. 47, no. 2, pp. 288-294. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.005.
20. Jung J.H., Kim J.H., Song G.G. Adalimumab-induced pulmonary sarcoidosis not progressing upon treatment with etanercept. *Z. Rheumatol.*, 2017, vol. 76, no. 4, pp. 372-374. doi: 10.1007/s00393-016-0262-4.
21. Keen H.I., Conaghan P.G., Tett S.E. Safety evaluation of leflunomide in rheumatoid arthritis. *Expert. Opin. Drug Saf.*, 2013, vol. 12, no. 4, pp. 581-588.
22. Kolek V., Žurková M., Lošťáková V. Sarcoidosis - enigmatic disease still unresolved. *Vnitr. Lek. Winter*, 2018, vol. 63, no. 11, pp. 807-814.
23. Korsten P., Strohmayer K., Baughman R.P., Sweiss N.J. Refractory pulmonary sarcoidosis - proposal of a definition and recommendations for the diagnostic and therapeutic approach. *Clin. Pulm. Med.*, 2016, vol. 23, no. 2, pp. 67-75.
24. Kwon O.C., Oh J.S., Hong S., Lee C.K., Yoo B., Kim Y.G. Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs and bone mineral density in rheumatoid arthritis patients with osteoporosis: possible beneficial effect of leflunomide. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2019, Feb 11. [Epub ahead of print].
25. Le V., Crouser E.D. Potential immunotherapies for sarcoidosis. *Expert. Opin. Biol. Ther.*, 2018, vol. 18, no. 4, pp. 399-407. doi: 10.1080/14712598.2018.1427727.
26. Majithia V., Sanders S., Harisdangkul V., Wilson J.G. Successful treatment of sarcoidosis with leflunomide. *Rheumatology (Oxford)*, 2003, vol. 42, no. 5, pp. 700-702.
27. Modrykamien A., Arrossi A., Reddy A. A 50-year-old man with stage 2 sarcoidosis with pleural involvement. *J. Hosp. Med.*, 2009, vol. 4, no. 4, pp. E1-E3. doi: 10.1002/jhm.466.
28. Pinto P., Dougados M. Leflunomide in clinical practice. *Acta Reumatol. Port.*, 2006, vol. 31, no. 3, pp. 215-224.
29. Raj R., Nugent K. Leflunomide-induced interstitial lung disease (a systematic review). *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 2013, vol. 30, no. 3, pp. 167-176.
30. Sahoo D.H., Bandyopadhyay D., Xu M., Pearson K., Parambil J.G., Lazar C.A., Chapman J.T., Culver D.A. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. J.*, 2011, vol. 38, no. 5, pp. 1145-1150. doi: 10.1183/09031936.00195010.
31. Sato M., Veir J.K., Legare M., Lappin M.R. A retrospective study on the safety and efficacy of leflunomide in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, 2017, vol. 31, no. 5, pp. 1502-1507. doi: 10.1111/jvim.14810. Epub 2017 Aug 21.
32. Sehgal V.N., Verma P. Leflunomide: dermatologic perspective. *J. Dermatolog. Treat.*, 2013, vol. 24, no. 2, pp. 89-95. doi: 3109/09546634.2011.595383. Epub 2011 Jul 31.
33. Vorselaars A.D., Cremers J.P., Grutters J.C., Drent M. Cytotoxic agents in sarcoidosis: which one should we choose? *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2014, vol. 20, no. 5, pp. 479-487. doi: 10.1097/MCP.0000000000000078.
34. Yavuz F., Guzelkucuk U. An unusual case report of gingival overgrowth associated with the use of leflunomide. *Acta Reumatol. Port.*, 2016, vol. 41, no. 2, pp. 171-172.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

Визель Александр Андреевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой.
E-mail: lordara@inbox.ru

Визель Ирина Юрьевна

доктор медицинских наук,
доцент кафедры фтизиопульмонологии.
E-mail: tatpulmo@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

Kazan State Medical University,
49, Butlerova St.,
Kazan, 420012

Aleksandr A. Vizel

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department.
Email: lordara@inbox.ru

Irina Yu. Vizel

Doctor of Medical Sciences,
Associate Professor of Phthisiopulmonology Department.
Email: tatpulmo@mail.ru