

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ



2015 (53), приложение 1

ПРОЕКТ РЕКОМЕНДАЦИЙ
ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА
ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
«АССОЦИАЦИЯ РЕВМАТОЛОГОВ РОССИИ» –
2014 (часть 1)

РЕКОМЕНДАЦИИ EULAR ПО ЛЕЧЕНИЮ
РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА – 2013:
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ДИСКУССИОННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ
РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (EULAR, 2013): МЕСТО МЕТОТРЕКСАТА

НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ
РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА
(EULAR, 2013): МЕСТО ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

МЕТОТРЕКСАТ
ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ – 2015:
НОВЫЕ ФАКТЫ И ИДЕИ

Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1)

Насонов Е.Л.^{1,4}, Мазуров В.И.², Каратеев Д.Е.¹, Лукина Г.В.^{1,3},
Жилиев Е.В.³, Амирджанова В.Н.¹, Муравьев Ю.В.¹, Чичасова Н.В.⁴

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;
²ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия;
³Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;
⁴Кафедра ревматологии ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
¹11522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ³117049, Москва, Ленинский проспект, 8; ⁴119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia;
³N.I. Pirogov Municipal Clinical Hospital No1, Moscow, Russia;
⁴Rheumatology Department I.M. Sechenov First Moscow Medical University, Moscow, Russia
³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015;
³8, Leninsky prospekt, Moscow, 117049; ⁸, build. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов; sokrat@iramn.ru

Contact: Eugeny Nasonov; sokrat@iramn.ru

Поступила 25.08.14

Представлены новые рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (ARR) по лечению ревматоидного артрита (РА), адаптирующие современную концепцию фармакотерапии этого заболевания – «Лечение до достижения цели». Согласно рекомендациям основная цель фармакотерапии РА – достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания. Для реализации этой цели терапия базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) должна назначаться всем пациентам с РА как можно раньше, а эффективность терапии – тщательно контролироваться и модифицироваться в зависимости от активности заболевания. Акцентируется внимание на применении метотрексата (МТ) в качестве «золотого стандарта» фармакотерапии РА и ключевого компонента стратегии «Лечение до достижения цели». Раннее назначение МТ (в том числе в форме для подкожного введения) должно стать обязательным компонентом лечения РА на всех стадиях болезни. При недостаточной эффективности или плохой переносимости МТ (включая подкожную форму препарата) или комбинированной терапии МТ и стандартными БПВП следует назначить генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), включающие ингибиторы фактора некроза опухоли α , ингибиторы рецепторов интерлейкина 6 (тоцилизумаб), анти-В-клеточные препараты (ритуксимаб) и блокаторы активации Т-лимфоцитов (абатацепт). Терапия тофацитинибом (ингибитор JAK) оправдана у пациентов, резистентных к стандартным БПВП и ГИБП. Все ГИБП и тофацитиниб предпочтительнее применять в комбинации с МТ (или другими БПВП).

Ключевые слова: ревматоидный артрит; стратегия «Лечение до достижения цели»; базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты; метотрексат.

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477–494.

PROJECT: RECOMMENDATIONS ON TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS DEVELOPED BY ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION «ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGISTS OF RUSSIA» – 2014 (PART 1) Nasonov E.L.^{1,4}, Mazurov V.I.², Karateev D.E.¹, Lukina G.V.^{1,3}, Zhilyaev E.V.³, Amirdzhanova V.N.¹, Muraviyov Yu.V.¹, Tchichasova N.V.⁴

Authors report new recommendations of All-Russian Public Organization «Association of Rheumatologists of Russia» (ARR) on treatment of rheumatoid arthritis (RA), which adapts contemporary concept accepted in the respective field of pharmacotherapy known as «Treat to Target». According to it, the main objective of RA pharmacotherapy is a remission (or low disease activity). To achieve it, disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) should be administered to all RA patients as early as possible, with efficacy monitoring and therapy correction according to the disease activity. Special attention has been paid to the use of methotrexate (MTX) as «the gold standard» of RA pharmacotherapy and the key component of «Treat to Target» strategy. Early MTX administration (including subcutaneous injections) should become an obligatory component of RA treatment at all stages of the disease. If MTX is not efficient or not well tolerated (including subcutaneous form of the drug) as monotherapy or combined with conventional DMARD, biological agents should be used. Those include TNF α inhibitors, antagonist of interleukin-6 receptor (Tocilizumab), anti-B-cell drugs (Rituximab) and agents blocking T-cell activation (Abatacept). Tofacitinib therapy (JAK inhibitor) is indicated in patients who are resistant to conventional DMARDs and biologics. All biologics and Tofacitinib are more effective in combination with MTX (or other DMARD).

Key words: rheumatoid arthritis; «Treat to Target»; disease modifying anti-rheumatic drugs; biologics; methotrexate.

Reference: Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (part 1). Rheumatology Science and Practice. 2014;52(5):477–494.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-477-494>

Ревматоидный артрит (РА) – иммуно-воспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным

артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [1, 2]. В последние годы для лечения РА разработан широкий спектр инновационных генно-инженерных

биологических препаратов (ГИБП) — моноклональных антител и рекомбинантных белков, блокирующих активность «провоспалительных» цитокинов и/или патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, участвующих в развитии иммуновоспалительного процесса при этом заболевании [3–5]. К ГИБП, официально зарегистрированным для лечения РА, относят класс препаратов, получивших название ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α): этанерцепт (ЭТЦ), инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ) и цертолизумаба пэгол (ЦЗП); ингибитор рецепторов интерлейкина 6 (ИЛ6) тоцилизумаб (ТЦЗ); анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ); блокатор активации Т-лимфоцитов абатацепт (АБЦ). Недавно разработан первый «таргетный» (ингибитор Янус-киназы – JAK) синтетический базисный противовоспалительный препарат (БПВП) для перорального приема – тофацитиниб (ТОФА), блокирующий синтез некоторых важных медиаторов ревматоидного воспаления и в этом отношении напоминающий ГИБП.

Применение ГИБП в комбинации со стандартными БПВП позволило существенно повысить эффективность терапии РА, по крайней мере в отношении ближайших исходов. Однако кардинальное улучшение прогноза связано не только с внедрением инновационных лекарственных средств, но и с совершенствованием стратегии фармакотерапии РА [6]. Основой современной стратегии лечения РА, которая формулируется как «Лечение до достижения цели» (Treat to Target – T2T), является максимально быстрое достижение ремиссии заболевания [7, 8]. Эта стратегия базируется на ранней диагностике РА, определяющей возможность инициации активной тщательно контролируемой (tight control) противовоспалительной терапии в дебюте болезни («окно возможности»). Материалы недавних клинических исследований, основанных на принципах стратегии «Лечение до достижения цели», ключевым препаратом при проведении которых был метотрексат (МТ), а также открытых наблюдательных исследований и Национальных регистров дополняют результаты, полученные в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Они послужили основанием для разработки новых рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению РА [9, 10]. Предпосылками для реализации этой стратегии и новых рекомендаций стало создание новых классификационных критериев РА, акцентированных на ранней диагностике заболевания [11], критериев ремиссии [12], совершенствование классификации противовоспалительных препаратов, использующихся для лечения РА [13]. Общие принципы стратегии «Лечение до достижения цели» при РА включают следующие основные положения [7]: лечение следует проводить на основании совместного решения пациента и врача-ревматолога; основная цель лечения направлена на улучшение качества жизни; это достигается путем контроля симптомов заболевания, предотвращения деструкции и нарушения функции суставов, сохранения социальных возможностей пациента; важнейший путь для достижения этой цели – подавление воспаления; оценка эффективности лечения с помощью стандартизованных индексов активности заболевания и соответствующего подбора терапии способствует повышению эффективности терапии РА. В настоящее время стратегия «Лечение до достижения цели» инкорпорируется в национальные рекомендации по лечению РА, разработанные во многих странах мира [17–35].

Все это вместе взятое послужило основанием для разработки проекта российских рекомендаций по лечению РА (часть 1), подготовленных группой экспертов Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (АРР) [14]. Проект рекомендаций был обсужден на совещаниях профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «ревматология» 28.09.2012 г. (протокол №7), 16.03.2013 г. (протокол №9), 05.10.2013 г. (протокол №10) и пленуме правления АРР (2013 г., Москва).

Цель рекомендаций – оптимизация лечения РА с использованием стандартных БПВП и инновационных ГИБП на основе современных достижений в области диагностики и фармакотерапии этого заболевания.

При подготовке проекта рекомендаций эксперты АРР основывались на следующих источниках информации:

1) материалы предыдущих версий российских рекомендаций по лечению РА [15, 16];

2) публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE: основные РКИ, систематические обзоры и метаанализы, оценивающие эффективность лекарственных препаратов, применяющихся для лечения РА (частично представлены в монографии [5]);

3) рекомендации международных (EULAR) [8, 9], NICE (National Institute of Clinical Excellence) [23] и ведущих национальных ассоциаций ревматологов – США (Американская коллегия ревматологов – ACR) [20, 21], Канады [22], Великобритании [18, 19], Шотландии [26], Франции [33], Испании [27], Швеции [25], Германии [35] и других стран по лечению пациентов с РА.

Для оценки качества и силы доказательств использована общепринятая рейтинговая система.

Уровень доказательности	Характеристика
A	Высококачественный метаанализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию
B	Высококачественный обзор или систематический обзор когортных исследований либо исследований случай–контроль, или высококачественное когортное исследование либо исследование случай–контроль с очень низким уровнем систематической ошибки, или РКИ с невысоким риском систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию
C	Когортное исследование, либо исследование случай–контроль, либо контролируемое исследование без рандомизации с невысоким уровнем систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки, результаты которого не могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию
D	Описание серии случаев, или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов

Рекомендации

Рекомендация 1. Основная цель фармакотерапии РА — достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания (*уровень доказательности А*), снижение риска коморбидных заболеваний, ухудшающих качество жизни пациентов и прогноз заболевания (*уровень доказательности С*).

Комментарий. У пациентов, находящихся в состоянии ремиссии (или низкой активности), функциональный статус, трудоспособность и прогноз заболевания (снижение риска кардиоваскулярной патологии и летальности) лучше, чем у пациентов, у которых сохраняется умеренная или высокая активность заболевания [36–45].

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9], национальных ассоциаций ревматологов [20, 22–35] и APP [14].

Рекомендация 2. Лечение пациентов должно проводиться врачами-ревматологами (в виде исключения — врачами общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога) с привлечением специалистов других медицинских специальностей (ортопеды, физиотерапевты, кардиологи, невропатологи, психологи и др.) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента (*уровень доказательности С*).

Комментарий. Функциональное состояние пациентов, находящихся под наблюдением ревматологов, лучше, чем у наблюдаемых врачами общей практики [46–51]; мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с РА позволяет снизить негативное влияние коморбидной патологии на течение и прогноз заболевания.

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9], национальных ассоциаций ревматологов [19, 24, 25, 28, 33] и APP [14, 15].

Рекомендация 3. Следует рекомендовать пациентам избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс и др.), регулярные физические упражнения, отказ от курения, поддержание нормальной массы тела, соблюдение гигиены полости рта (*уровень доказательности С*).

Комментарий. Курение, ожирение и пародонтит — факторы риска развития и прогрессирования РА, снижения эффективности лечения БПВП и ингибиторами ФНО α , увеличения летальности, в том числе кардиоваскулярной [52–55]; регулярная физическая активность улучшает функциональный статус и способствует сохранению трудоспособности пациентов [56].

Поддержано рекомендациями APP [14, 15].

Рекомендация 4. Лечение РА основано на рациональном применении медикаментозной терапии, включающей нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), БПВП и ГИБП (*уровень доказательности А*).

Комментарий. При РА доказана эффективность симптоматической терапии НПВП [57–59] и «патогенетической» терапии ГК [60–62], БПВП [63–65] и ГИБП [66–68]; немедикаментозные методы способствуют повышению эффективности лекарственной терапии, коррекции деформаций суставов, но их влияние на прогноз заболевания не доказано [69, 70].

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9], национальных ассоциаций ревматологов [16–34] и APP [14, 15].

Рекомендация 5. Для уменьшения болей в суставах применяют НПВП, которые оказывают удовлетворительный симптоматический (анальгетический) эффект (*уровень доказательности А*).

Комментарий. НПВП не влияют на прогрессирование деструкции суставов, прогноз заболевания, могут вызывать тяжелые нежелательные реакции (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и др., поэтому их применение должно быть ограничено [57–59].

Поддержано рекомендациями EULAR [57, 59], национальных ассоциаций ревматологов [17, 19, 28, 34] и APP [14, 15, 58].

Рекомендация 6. Терапия БПВП должна проводиться всем пациентам с РА (включая пациентов с высокой вероятностью РА) и назначаться как можно раньше, не позднее чем через 3–6 мес от момента появления симптомов поражения суставов (*уровень доказательности В*).

Комментарий. Раннее назначение БПВП способствует более быстрому достижению ремиссии, ассоциируется с улучшением исходов РА [71–73]; эффект терапии на ранней стадии заболевания позволяет прогнозировать эффективность последующей терапии [74]; для ранней диагностики РА следует использовать критерии ACR/EULAR (2010) [11, 75, 76].

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9], национальных ассоциаций ревматологов [17–35] и APP [14, 15].

Рекомендация 7. В процессе лечения следует тщательно контролировать эффективность терапии (каждые 1–3 мес), модифицировать план лечения в зависимости от активности заболевания (*уровень доказательности А*); оценка эффективности терапии должна основываться на стандартизованных индексах, включающих клинико-лабораторные признаки воспаления суставов, функциональное состояние и трудоспособность пациентов; прогрессирование деструкции следует оценивать каждые 6–12 мес при раннем РА и каждые 12 мес при развернутом РА и принимать во внимание при выборе терапии, независимо от ее клинической эффективности (*уровень доказательности В/С*).

Комментарий. Доказана более высокая эффективность тщательно контролируемой терапии БПВП и ГИБП по сравнению с рутинной клинической практикой [77, 78].

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9], национальных ассоциаций ревматологов [20–35] и APP [14].

Рекомендация 8. МТ — препарат «первой линии», должен назначаться всем пациентам с диагнозом РА (*уровень доказательности А*) и недифференцированным артритом (НДА) при высокой вероятности развития РА (*уровень доказательности С*).

Комментарий. МТ позволяет эффективно контролировать симптомы и прогрессирование деструкции суставов, обладает удовлетворительным профилем безопасности при длительном приеме у пациентов как с ранним, так и с развернутым РА [79–83]; лечение МТ замедляет прогрессирование НДА в РА [84–87]; у пациентов с РА соотношение эффективность/безопасность/стоимость — в пользу монотерапии МТ (в сочетании с ГК или без них) по сравнению с комбинированной терапией МТ и други-

ми стандартными БПВП и ГИБП или монотерапией ГИБП [88–126].

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9, 130], национальных ассоциаций ревматологов [17–35, 127–129] и APP [14, 15, 130].

Рекомендация 9. Перед назначением МТ следует оценить факторы риска НР (прием алкоголя, ожирение, нарушение функции почек), исследовать лабораторные параметры (аспартатаминотрансфераза – АСТ, аланинаминотрансфераза – АЛТ, альбумин, общий анализ крови, креатинин, глюкоза, липиды, тест на беременность), маркеры вирусных инфекций (вирус иммунодефицита человека – ВИЧ, гепатит В/С), провести рентгенографическое исследование грудной клетки (*уровень доказательности С*); следует информировать пациентов о достоинствах терапии и возможных НР (*уровень доказательности В*).

Поддержано рекомендациями EULAR [82], национальных ассоциаций ревматологов [127–129] и APP [14, 15, 130].

Рекомендация 10. Назначение МТ должно быть индивидуализированным. При отсутствии риска НР (пожилой возраст, нарушение функции почек, печени, гематологические нарушения и др.) лечение МТ следует начинать с дозы 10–15 мг/нед с быстрым увеличением дозы (по 2,5–5 мг каждые 2–4 нед) до 25–30 мг/нед в зависимости от эффективности и переносимости (*уровень доказательности В*).

Комментарий. Доказаны зависимость эффективности терапии от дозы МТ и целесообразность быстрой эскалации дозы для достижения оптимального терапевтического эффекта [131, 132].

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9, 130], национальных ассоциаций ревматологов [127–129] и APP [130].

Рекомендация 11. На фоне лечения МТ обязателен прием не менее 5–10 мг фолиевой кислоты в неделю не ранее чем через 24 ч после приема МТ (*уровень доказательности А*).

Комментарий. Прием фолиевой кислоты позволяет снизить риск НР [133].

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9, 82] и APP [14, 15, 130].

Рекомендация 12. В начале лечения или при увеличении дозы МТ определение АЛТ/АСТ, креатинина, общий анализ крови необходимо проводить каждые 1–1,5 мес до достижения стабильной дозы МТ, затем – каждые 3 мес; клиническую оценку НР следует проводить во время каждого визита пациентов (*уровень доказательности С*). Лечение МТ следует прервать при превышении концентрацией АЛТ/АСТ верхней границы нормы (ВГН) более чем в 3 раза; возобновить лечение в более низкой дозе после нормализации лабораторных показателей. При стойком увеличении уровня АСТ/АЛТ >3 ВГН следует скорректировать дозу МТ; при сохранении увеличения уровня АСТ/АЛТ >3 ВГН после отмены МТ следует провести соответствующие диагностические процедуры.

Поддержано рекомендациями национальных ассоциаций ревматологов [19–21, 23, 34, 127–129] и APP [14, 15, 130].

Рекомендация 13. При недостаточной эффективности (или плохой переносимости) таблетированной формы МТ до смены терапии БПВП и назначения ГИБП следует перевести пациентов на парентеральную (подкожную) форму препарата (*уровень доказательности В*); у пациентов с РА с высокой активностью, которым показано назначение высокой дозы МТ (≥ 15 мг), рекомендуется начинать лечение с подкожной формы препарата (*уровень доказательности С*).

Комментарий. Доказаны более высокие эффективность, переносимость [135–148] и биодоступность [149] подкожной лекарственной формы МТ по сравнению с таблетированной формой препарата; у пациентов с недостаточной эффективностью или плохой переносимостью таблетированного МТ применение его подкожной формы позволяет снизить потребность в назначении ГИБП [150].

Поддержано рекомендациями EULAR [9] и национальных ассоциаций ревматологов [22, 27, 129].

Рекомендация 14. При наличии противопоказаний для назначения МТ или плохой переносимости препарата следует назначить лефлуномид (ЛЕФ) или сульфасалазин (СУЛЬФ) (*уровень доказательности В*); применение гидроксихлорохина (ГХ) рекомендуется только в качестве компонента комбинированной терапии с МТ (*уровень доказательности В*).

Комментарий. По данным рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ), ЛЕФ и СУЛЬФ не отличаются от МТ по эффективности и переносимости [151–155], однако опыт их применения при РА в реальной клинической практике меньше, чем МТ; ГХ уступает по эффективности другим БПВП и не тормозит прогрессирование деструкции суставов [151]. Терапию СУЛЬФ и ГХ следует рекомендовать при наличии инфицирования вирусом гепатитов В, С и ВИЧ и в период беременности.

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9], национальных ассоциаций ревматологов [17–31, 33–35] и APP [14, 15].

Рекомендация 15. Назначение ГК при РА должно осуществляться ревматологами. Лечение ГК (низкие/средние дозы) рекомендуется в комбинации с МТ и другими БПВП в течение времени, необходимого для развития эффекта БПВП (bridge-терапия), при обострении заболевания или, как исключение, в виде монотерапии при невозможности назначения БПВП и ГИБП. Прием ГК сопровождается развитием НР, требующих тщательного мониторинга (*уровень доказательности А*); ГК следует отменить как можно быстрее (желательно не позже чем через 6 мес от начала терапии).

Комментарий. Имеются данные о более высокой эффективности комбинированной терапии БПВП и ГК по сравнению с монотерапией БПВП [65, 94, 95, 112, 113]; длительный прием ГК (высокая кумулятивная доза) приводит к развитию НР и может увеличивать риск кардиоваскулярных осложнений и ухудшать жизненный прогноз у пациентов с РА [156–159].

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9], национальных ассоциаций ревматологов [19, 22, 25, 28, 158], NICE [23] и APP [14, 15].

Рекомендация 16. У пациентов с ранним активным РА, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза

и резистентность к монотерапии МТ, целесообразно назначение комбинированной терапии МТ и другими стандартными БПВП в сочетании с ГК или без ГК (*уровень доказательности А*).

Комментарий. Имеются данные о более высокой эффективности комбинированной терапии МТ и БПВП (СУЛЬФ и ГХ) по сравнению с монотерапией МТ [88, 112, 122–124]; комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ и ГХ (в сочетании с ГК) не уступает по эффективности комбинированной терапии МТ и ГИБП [112–116, 122–124, 159, 161].

Поддержано рекомендациями EULAR [9], национальных ассоциаций ревматологов [21], NICE [23] и APP [14, 15].

Рекомендация 17. При недостаточной эффективности или плохой переносимости МТ (включая подкожную форму препарата) либо комбинированной терапии МТ и стандартными БПВП следует назначить ГИБП (*уровень доказательности А*); до назначения ГИБП стандартные БПВП (включая подкожную форму МТ) должны применяться в адекватных дозах в течение ≥ 3 мес; лечение ГИБП целесообразно начинать с ингибиторов ФНО α , при отсутствии особых показаний для назначения ГИБП с другим механизмом действия (*уровень доказательности D*).

Комментарий. У пациентов, резистентных к МТ (и/или другим стандартным БПВП), все ГИБП обладают сходной эффективностью [161–182] и токсичностью [183–186], однако опыт применения ингибиторов ФНО α [187–190] в реальной клинической практике больше, чем препаратов с другими механизмами действия [191–194]; пошаговая интенсификация лечения (step-up) с использованием ГИБП при недостаточной эффективности монотерапии МТ не уступает по эффективности комбинированной терапии МТ и ГИБП, начиная с дебюта болезни [36, 102, 103, 120, 121].

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9], национальных ассоциаций ревматологов [32–35], NICE [23], Международного консенсуса по применению ГИБП при ревматических заболеваниях [4] и APP [14].

Рекомендация 18. Для увеличения эффективности терапии лечение ГИБП целесообразно проводить в комбинации с МТ (*уровень доказательности А*).

Комментарий. Доказана более высокая эффективность ГИБП в комбинации с МТ, чем монотерапии ГИБП [97, 102, 103, 195–210]

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9].

Рекомендация 19. При плохой переносимости стандартных БПВП (включая МТ в подкожной форме) возможно проведение монотерапии ГИБП или комбинированной терапии ГИБП и другими стандартными БПВП (*уровень доказательности В*); препаратом выбора при проведении монотерапии ГИБП является ТЦЗ (*уровень доказательности В*).

Комментарий. Монотерапия ТЦЗ более эффективна, чем монотерапия МТ [211] и АДА [212]; после отмены МТ монотерапия ТЦЗ не уступает по эффективности комбинированной терапии ТЦЗ и МТ [213, 214]; преимущества монотерапии ТЦЗ по сравнению с монотерапией другими ГИБП подтверждены материалами метаанализов [215, 216].

Поддержано рекомендациями EULAR [9].

Рекомендация 20. При недостаточной эффективности первого ингибитора ФНО α следует назначить ГИБП с другими механизмами действия (АБЦ, РТМ, ТЦЗ) (*уровень доказательности А*), или другого ингибитора ФНО α (*уровень доказательности В*), или ТОФА (*уровень доказательности В*); у пациентов, не получавших МТ, следует назначить оптимальную дозу этого препарата (*уровень доказательности С*).

Комментарий. По данным РПКИ, РТМ, АБЦ, ТЦЗ и ГЛМ [217–221] эффективны у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО α ; материалы открытых исследований, национальных регистров и систематических обзоров свидетельствуют об эффективности замены одного ингибитора ФНО α на другой у пациентов, резистентных к первому ингибитору ФНО α , особенно при развитии вторичной неэффективности первого препарата [222–235]; у пациентов, серопозитивных по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическим цитруллинированным белкам (АЦБ), лечение РТМ более эффективно, чем замена одного ингибитора ФНО α на другой [236–241]; эффективность ТОФА у пациентов, резистентных к БПВП [240–245] и ингибиторам ФНО α [246], подтверждена материалами метаанализов [247–249].

Поддержано рекомендациями EULAR [9], Международного консенсуса по применению ГИБП при ревматических заболеваниях [4] и национальных ассоциаций ревматологов [33]; применение ТОФА впервые включено в рекомендации EULAR [9].

Рекомендация 21. РТМ целесообразно назначать в качестве «первого» ГИБП пациентам с РА, серопозитивным по РФ и/или АЦБ, имеющим другие клинические (ревматоидный васкулит, синдром Шегрена и др.) и/или лабораторные (антинуклеарный фактор) проявления аутоиммунной патологии или противопоказания для назначения ингибиторов ФНО α (злокачественные новообразования, риск реактивации латентной туберкулезной инфекции, демиелинизирующие заболевания ЦНС и др.), для поддержания эффекта необходимо проведение повторных курсов РТМ (возможно, в низких дозах) не ранее чем через 6 мес после предыдущего курса (*уровень доказательности В*).

Комментарий. Доказана эффективность РТМ при раннем и развернутом РА, более высокая у пациентов, серопозитивных по РФ и/или АЦБ [241]; по данным метаанализа, при проведении повторных курсов низкие дозы РТМ (1000 мг на курс) не уступают по эффективности высоким дозам препарата (2000 мг на курс) [250].

Поддержано рекомендациями EULAR [9, 193], национальных ассоциаций ревматологов [194] и APP [14].

Рекомендация 22. В случае достижения стойкой ремиссии возможно постепенное тщательно контролируемое снижение дозы или отмена ГИБП (*уровень доказательности В/С*).

Комментарий. У пациентов, достигших стойкой ремиссии (не менее 6–12 мес) на фоне комбинированной терапии МТ и ГИБП, возможно снижение дозы или отмена ингибиторов ФНО α [251–262], ТЦЗ [263–265], АБЦ [266] и РТМ [267]; при обострении возобновление терапии ГИБП в большинстве случаев позволяет достигнуть ремиссии без развития резистентности к лечению.

Поддержано рекомендациями EULAR [9] и национальных ассоциаций ревматологов [25, 29, 33], Международного консенсуса по применению ГИБП при ревматических заболеваниях [4].

Рекомендация 23. При достижении длительной стойкой ремиссии (не менее 12 мес) после прекращения лечения ГК и ГИБП целесообразно обсудить возможность снижения дозы или отмены стандартных БПВП (*уровень доказательности D*).

Комментарий. У пациентов с развернутым РА отмена стандартных БПВП может приводить к обострению заболевания [251, 268–271]; стойкая ремиссия без поддерживающей терапии БПВП сохраняется очень редко [114].

Поддержано рекомендациями EULAR [9] и национальных ассоциаций ревматологов [29, 33].

Рекомендация 24. При выборе терапии необходимо учитывать характер сопутствующих (коморбидных) заболеваний и безопасность терапии.

Комментарий. Высокая активность болезни ассоциируется с увеличением риска коморбидных заболеваний [272, 273], а эффективная терапия, в первую очередь МТ и ингибиторами ФНО α , снижает риск коморбидной патологии [274–277]; длительный прием ГК (высокая кумулятивная доза) ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности [158, 278].

Поддержано рекомендациями EULAR [9, 280] и национальных ассоциаций ревматологов [19, 30, 33, 279].

Обсуждение

Проблема фармакотерапии РА приобретает общемедицинское значение, поскольку создает предпосылки для совершенствования лечения других хронических заболеваний человека, таких как атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, остеопороз, развитие которых также связано с хроническим воспалением. Применение ГИБП позволило существенно улучшить результаты лечения пациентов с РА и расширить представления о патогенетических механизмах, лежащих в основе прогрессирования заболевания. Однако улучшение прогноза при РА зависит не только от применения инновационных лекарственных средств, но и от совершенствования стратегии лечения, направленной на максимально быстрое достижение ремиссии – стратегия «Лечение до достижения цели» [7].

Новые рекомендации ACR укрепили позиции МТ в качестве «золотого стандарта» фармакотерапии РА в целом [281, 282] и ключевого компонента стратегии «Лечение до достижения цели». Важными достоинствами МТ являются снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и общей летальности [274, 275], низкая частота инфекционных осложнений [283]. Установлено отсутствие (или низкая частота) нежелательных лекарственных взаимодействий МТ и других препаратов, применяемых для лечения РА [284]. Более того, МТ потенцирует эффективность ГИБП (моноклональные антитела) за счет различных механизмов, в том числе снижая их иммуногенность [197, 285]. Современная тактика применения МТ (быстрая эскалация дозы, прием фолевой кислоты), и особенно применение подкожной формы МТ, позволяет повысить эффективность терапии на всех стадиях болезни. Создается впечатление, что «ответ» на ле-

чение МТ может быть своеобразным «биомаркером», позволяющим оценить характер течения, а возможно, и отдаленный исход РА, а также необходимость в назначении ГИБП [286]. Согласно новым рекомендациям ACR лечение МТ следует проводить всем пациентам с ранним РА и, вероятно, пациентам с НДА при высоком риске трансформации болезни в РА; монотерапия МТ – перспективный подход в отношении поддержания ремиссии, индуцированной комбинированной терапией МТ и ингибиторами ФНО α и, возможно, другими ГИБП; раннее назначение подкожной формы МТ должно стать обязательным компонентом «интенсивной» стратегии лечения РА независимо от применения ГК, других стандартных БПВП и ГИБП; у пациентов с активным РА, которым потенциально показаны назначение высокой дозы МТ или различные схемы комбинированной терапии, целесообразно начинать лечение не с таблетированной, а с подкожной формы МТ. Эти рекомендации находятся в русле современных тенденций в лечении РА. Так, по данным J.R. Curtis и соавт. [287], в США только около половины больных, которым инициировалось лечение ГИБП, принимали МТ в адекватных дозах (>15 мг/нед) и менее 5% – подкожную форму МТ. Полагают, что именно оптимизация лечения МТ, в первую очередь более широкое применение подкожной формы МТ, позволит существенно улучшить результаты лечения РА [287, 288] и снизить стоимость терапии за счет уменьшения потребности в назначении дорогостоящих ГИБП [150]. Это особенно важно в свете данных американского регистра CORRONA (COnsortium of Rheumatology Researchers Of North America), материалы которого продемонстрировали высокую частоту прерывания лечения ГИБП (ингибиторы ФНО α и препараты с другим механизмом действия) при РА из-за снижения эффективности терапии [289], что в определенной степени может быть связано с применением неадекватных доз МТ.

Лечение ГИБП (как классом препаратов) следует инициировать в случае невозможности достигнуть ремиссии (через 6 мес) либо при отсутствии эффекта (через 3 мес) на фоне лечения МТ или другими стандартными БПВП. Отсутствие ограничений для применения всех ГИБП, зарегистрированных для лечения РА, мотивируется данными о сходной эффективности и безопасности РТМ, ТЦЗ и АБЦ и ингибиторов ФНО α . Все ГИБП более эффективны в комбинации с МТ (или другими БПВП), чем в виде монотерапии. Совсем недавно были получены данные о том, что именно комбинированная терапия МТ и ГИБП (ЭТЦ) позволяет снизить потребность в протезировании крупных суставов по сравнению с монотерапией этими препаратами [290].

В новых рекомендациях РТМ рассматривается как ГИБП «первой линии», хотя официально этот препарат зарегистрирован только для лечения пациентов, резистентных к терапии ингибиторами ФНО α . В то же время имеются многочисленные данные (в том числе полученные в России), свидетельствующие о сходной эффективности РТМ и других ГИБП у пациентов с ранним и развернутым РА. Применение РТМ может быть особенно оправданно у пациентов, имеющих ограничения для назначения ингибиторов ФНО α , – с лимфомами (и другими злокачественными новообразованиями) и демиелинизирующими заболеваниями ЦНС в анамнезе, риском реактивации латентной туберкулезной инфекции. Кроме того, РТМ самый не-

дорогой из применяемых в ревматологии ГИБП, особенно при использовании низкой дозы препарата, которая не уступает по эффективности стандартной дозе [250].

Комбинированная терапия МТ и ГИБП эффективнее монотерапии МТ, однако более чем у 1/3 пациентов на фоне монотерапии МТ наблюдается стойкое выраженное улучшение клинических проявлений РА и они не нуждаются в интенсификации терапии [123, 291]. При этом эффективность монотерапии МТ можно существенно повысить путем проведения короткого курса ГК в низких дозах, со крайней мере при раннем РА [292, 293]. Очевидно, что слишком раннее назначение ГИБП (и, вероятно, комбинированной терапии стандартными БПВП) не оправданно, поскольку может привести к «перелечиванию» многих пациентов, тем самым способствуя увеличению риска НР и стоимости лечения. При этом пошаговая интенсификация терапии (step-up) МТ и стандартными БПВП или ГИБП при недостаточной эффективности монотерапии МТ столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ и ГИБП начиная с дебюта болезни [281]. Данные, касающиеся улучшения отдаленного прогноза и возможности поддержания ремиссии без применения ГИБП при раннем назначении комбинированной терапии МТ и ГИБП (так называемая индукционная терапия), противоречивы [100, 117, 256, 260–262].

Согласно рекомендациям АРР при неэффективности БПВП и ГИБП следует рассмотреть возможность назначения ТОФА (ингибитор JAK) – первого «таргетного» синтетического препарата для перорального приема, специально разработанного для лечения РА [294]. В настоящее время ТОФА зарегистрирован в США, Японии, Швейцарии и России, но пока не получил одобрения Европейского медицинского агентства [295–297]. Основными проблемами являются безопасность, стоимость препарата и небольшой опыт его длительного применения в реальной клинической практике. Хотя по данным метаанализа РПКИ частота НР на фоне лечения ТОФА такая же, как и при лечении ГИБП [298], обращает на себя внимание увеличение риска тяжелых инфекций (включая туберкулез и оппортунистические инфекции), а герпетическая инфекция встречается чаще, чем при применении ингибиторов ФНО α [299]. Учитывая доступность широкого спектра ГИБП с доказанной эффективностью и безопасностью, а также высокую стоимость терапии, в настоящее время мы рекомендуем применять ТОФА как препарат «третьей» линии – при недостаточной эффективности стандартных БПВП и ГИБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-media; 2008. P. 290–331.]
2. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*. 2012;365:2205–19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1004965>.
3. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2007;370:1861–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201036>.
4. Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease, 2011. *Ann Rheum Dis*. 2012;71 (Suppl II):i2–i45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201036>.
5. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013.]
6. Sokka T, Pincus T. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent. *Lancet*. 2009;374:430–2. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61432-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61432-X).
7. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126532>.

К основным нерешенным проблемам фармакотерапии РА, которые должны привлечь внимание ревматологического сообщества, относятся следующие [9, 10]:

- Роль ГК (с учетом механизмов действия, длительности терапии, циркадных ритмов и др.) в комплексном лечении РА.
- Перспективы «индукционной» терапии с использованием не только ингибиторов ФНО α , но и других ГИБП (АБЦ, ТЦЗ и РТМ).
- Место ТОФА в комплексном лечении РА в рамках стратегии «Лечение до достижения цели», эффективность ГИБП при резистентности к ТОФА и эффективность ТОФА при резистентности к АБЦ, РТМ и ТЦЗ.
- Тактика снижения дозы ГИБП и предикторы стойкой ремиссии после отмены ГИБП и стандартных БПВП.
- Значение лабораторных биомаркеров и инструментальных методов исследования (УЗИ, МРТ) в прогнозировании эффективности терапии БПВП (в первую очередь МТ) и ГИБП.
- Роль иммуногенности ГИБП и значение фармакокинетических и фармакодинамических исследований ГИБП с целью повышения эффективности и безопасности терапии.

Мы надеемся, что новые рекомендации помогут врачам-ревматологам адаптировать новейшие достижения фармакотерапии РА, полученные на основании принципов «медицины, основанной на доказательствах», в реальную клиническую практику. Современные подходы к обеспечению безопасности лечения РА будут представлены в части 2 рекомендаций.

Прозрачность исследования

Проект российских рекомендаций по лечению РА был обсужден на совещаниях профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «ревматология» 28.09.2012 г. (протокол №7), 16.03.2013 г. (протокол №9), 05.10.2013 г. (протокол №10), пленуме правления АРР (июнь 2013 г.) и размещен на сайте АРР: www.rheumatolog.ru

Финансовые и другие взаимоотношения

Все авторы принимали участие в разработке рекомендаций и подготовке рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы не получали гонорар за исследование.

8. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:964–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573>.
9. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with systemic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2013. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492–509. DOI: [10.1136/annrheumdis-2013-204573](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573).
10. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609–22. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(6):609–22. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>.
11. Aletaha D, Neogri T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27584>.
12. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2011;63:573–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204317>.
13. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:3–5. DOI: [10.1136/annrheumdis-2013-204317](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204317).
14. Национальные рекомендации по лечению ревматоидного артрита, 2013 (проект). Доступ по ссылке: <http://www.rheumatolog.ru/experts/national-guidelines> [Natsional'nye rekomendatsii po lecheniyu revmatoidnogo artrita, 2013 (proekt)] [National recommendations about treatment of rheumatoid arthritis, 2013 (project)]. Available from: <http://www.rheumatolog.ru/experts/national-guidelines>
15. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical recommendations.]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]
16. Насонов ЕЛ, редактор. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. Москва: Алмаз; 2006. 118 с. [Nasonov EL, editor. *Lechenie revmatoidnogo artrita. Klinicheskie rekomendatsii* [Treatment of rheumatoid arthritis. Clinical recommendations.]. Moscow: Almaz; 2006. 118 p.]
17. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2007;66:34–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.044354>.
18. Luqmani R, Hennel S, Estrach C, et al.; British Society for Rheumatology, British Health Professionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. British Society for Rheumatology and british health professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (the first two years). *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1167–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kel215a>.
19. Luqmani R, Hennel S, Estrach C, et al.; British Society for Rheumatology (Oxford), British Health Professionals in Rheumatology (Oxford) Standards, Guidelines and Audit Working Group. British Society for Rheumatology (Oxford) and British Health Professionals in Rheumatology (Oxford) Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis (after the first two years). *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:436–9. DOI: [10.1093/rheumatology \(Oxford\)/key450a](http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ky450a).
20. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying ant rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:762–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23721>.
21. Singh JA, Furst D, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64:625–39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21641>.
22. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, et al. Canadian Rheumatology (Oxford) Association Recommendations for Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs. *J Rheumatol.* 2012;39:1559–82. DOI: [10.3899/jrheum.110207](http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.110207).
23. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Rheumatoid arthritis: The management of rheumatoid arthritis in adults. NICE guidelines [CG79]. 2009. [Internet. Accessed July 14, 2011.] Available from: <http://www.nice.org.uk/nice-media/pdf/CG79NICEGuideline.pdf>
24. The Royal Australian College of General Practitioners. Clinical guidelines for diagnosis and management of early rheumatoid arthritis; 2008. [Internet. Accessed July 14, 2011.] Available from: www.healthnetworks.health.wa.gov.au/docs/Clinical_guidelines_Rheumatoid_Arthritis.pdf; <http://www.racgp.org.au/guidelines/musculoskeletaldiseases>
25. Baecklund E, Forsblad d'Elia H, Turesson K. Guidelines for the pharmaceutical management of rheumatoid arthritis Swedish Society of Rheumatology. 2011. April 14. Available from: <http://www.svenskreumatologi.se/index2.htm>
26. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of early rheumatoid arthritis: SIGN Publication No. 48 2000; [Internet. Accessed July 14, 2011.] Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/48/index.html>
27. GUIPCAR group. Update of clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid (Spain): Spanish Society of Rheumatology; 2011. 367 p.
28. Da Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52:135–74.
29. Ataman S, Borman P, Evcik D, et al. Management of rheumatoid arthritis: consensus recommendations from the Turkish League Against Rheumatism. *Turk J Rheumatol.* 2011;26:273–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.5606/tjr.2011.046>.
30. Mok CC, Tam LS, Chan TH, et al. Management of rheumatoid arthritis: consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology. *Clin Rheumatol.* 2011;30:303–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-010-1596-y>.
31. El Zorkany B, Alwahshi HA, Hammoudeh M, et al. Suboptimal management of rheumatoid arthritis in the Middle East and Africa: could the EULAR recommendations be the start of a solution? *Clin Rheumatol.* 2013;32:151–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-012-2153-7>.
32. Fonseca JE, Bernardes M, Canhao H, et al. Portuguese guidelines for the use of biological agents in rheumatoid arthritis – October 2011 update. *Acta Reumatol Port.* 2011;36:385–8.
33. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2014;81(4):287–97. DOI: [10.1016/j.jbspin.2014.05.002](http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.05.002).
34. Cardiel MH, Diaz-Borjon A, Vazquez del Mercado Espinosa M, et al. Update of the Mexican College of Rheumatology (Oxford) Guidelines for the Pharmacologic Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Reumatologia Clinica.* 2014;19:227–40.
35. Wollenhaupt J, Albrecht K, Kruger K, Muller-Ladner U. The new 2012 German recommendations for treating rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol.* 2013;72:6–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00393-012-1093-6>.
36. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid

- arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:64–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201247>.
37. Mierau M, Schoels M, Gonda G, et al. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:975–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem007>.
 38. Smolen JS, Han C, van der Heijde D, et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and TNF-blockade. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:823–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.090019>.
 39. Koevoets R, van der Heijde D. Being in remission or in low disease activity in rheumatoid arthritis: different meaning with the use of different composite scores. *Arthritis Rheum.* 2009;60(Suppl):957.
 40. Aletaha D, Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3702–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.30634>.
 41. Sakellariou G, Scire CA, Verstappen SM, et al. In patients with early rheumatoid arthritis, the new ACR/EULAR definition of remission identifies patients with persistent absence of functional disability and suppression of ultrasonographic synovitis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:245–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201817>.
 42. Gartner M, Mandl P, Radner H, et al. Sonographic joint assessment in rheumatoid arthritis: Associations with clinical joint assessment in remission. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2005–14. DOI: 10.1002/art38016.
 43. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1360–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.091454>.
 44. Klarenbeek NB, Koevoets R, van der Heijde DM, et al. Association with joint damage and physical functioning of nine composite indices and the 2011 ACR/EULAR remission criteria in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1815–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.149260>.
 45. Scire CA, Lunt M, Marshall T, et al. Early remission is associated with improved survival in patients with inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1677–82. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203339.
 46. Criswell LA, Such CL, Yelin EH. Differences in the use of second-line agents and prednisone for treatment of rheumatoid arthritis by rheumatologists and non-rheumatologists. *J Rheumatol.* 1997;24:2290.
 47. Yelin EH, Such CL, Criswell LA, Epstein WV. Outcomes for persons with rheumatoid arthritis with a rheumatologist versus a non-rheumatologist as the main physician for this condition. *Med Care.* 1998;36:513–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005650-199804000-00007>.
 48. Ward MM, Leigh JP, Fries JF. Progression of functional disability in patients with rheumatoid arthritis. Associations with Rheumatology subspecialty care. *Arch Intern Med.* 1993;153:2229–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1993.00410190069009>.
 49. Solomon DH, Bates DW, Panush RS, Katz JN. Costs, outcomes, and patient satisfaction by provider type for patients with rheumatic and musculoskeletal conditions: a critical review of the literature and proposed methodological standards. *Ann Intern Med.* 1997;127:52–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-127-1-199707010-00009>.
 50. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, et al. Quality care in seniors with new-onset rheumatoid arthritis: a Canadian perspective. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:53–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20304>.
 51. Bonafede MM, Fox KM, Johnson BH, et al. Factors associated with the initiation of disease-modifying antirheumatic drugs in newly diagnosed rheumatoid arthritis: a retrospective claims database study. *Clin Ther.* 2012;34:457–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.12.016>.
 52. Lahiri M, Morgan C, Symmons DPM, Bruce IN. Modifiable risk factors for RA: prevention, better than cure. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:499–512. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker299>.
 53. Sanberg ME, Bengtsson C, Kallberg H, et al. Overweight decreases the chance of achieving good response and low disease activity in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205094.
 54. Ellerby N, Mathey D, Packham J, et al. Obesity and comorbidity are independently associated with failure to achieve remission in patients with established rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206254.
 55. De Pablo P, Chapple ILC, Buckley CD, Dietrich T. Periodontitis in systemic rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;68(5):218–24. DOI: 10.1038/nrrheum.2009.28.
 56. Iversen MD, Brawerman M, Iversen CN. Recommendations and the state of the evidence for physical activity interventions for adults with rheumatoid arthritis: 2007 to present. *Int J Clin Rheumatol.* 2012;7(5):489–503. DOI: 10.2217/ijr.12.53.
 57. Whittle S, Colebatch A, Buchbinder R, et al. Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1416–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes032>.
 58. Каратеев АЕ, Яхно НН, Лазебник ЛБ и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2009. 167 с. [Karateev AE, Yakhno NN, Lazebnik LB, et al. *Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Klinicheskie rekomendatsii* [Application of nonsteroid anti-inflammatory preparations. Clinical recommendations]. Moscow: IMA-PRESS; 2009. 167 p.]
 59. Burmester G, Lanan A, Biasucci L, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinion of multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis.* 2010;70(5):818–22. DOI: 10.1136/ard.2010.128660.
 60. Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, et al. Current evidence for management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: systemic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1010–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.127332>.
 61. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1560–7. DOI: 10.1136/ard.2007072157.
 62. Da Silva JAP, Jacobs JW, Kirwan JR, et al. Low-dose glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis. A review on safety: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:285–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.038638>.
 63. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, et al. Systemic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2008;148:124–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-148-2-200801150-00192>.
 64. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewe R, et al. Current evidence for management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systemic literature review informing EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1004–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.127225>.
 65. Gaujoux-Viala C, Nam JL, Ramiro S, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib – a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:510–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204588.
 66. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with bio-

- logical disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:976–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126573>.
67. Nam JL, Ramiros S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:516–28. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204577.
 68. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs – a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:529–35. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204575.
 69. Vliet Vliet TPM. Non-drug care for RA – is the era of evidence-based practice approaching? *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1397–1404. DOI: 10.1093/Rheumatology/key149.
 70. Oldfield V, Felson DT. Exercise therapy and orthotic devices in rheumatoid arthritis: evidence-based review. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20:353–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e3282fd17df>.
 71. Finckh A, Liang MH, Mugica C, et al. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Care Res.* 2006;15:864–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22353>.
 72. Nies JAB, Krabben A, Schoones JW, et al. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:861–70. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203130.
 73. Van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum.* 2019;62:3537–46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27692>.
 74. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, et al. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3226–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22943>.
 75. Radner H, Neogi T, Smolen J, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classifications criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:114–23. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-20328.
 76. Sakellariou G, Scire CA, Zambon A, Caporali R. Performance of the 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *PLOS ONE.* 2013;8:e56528.
 77. Knevel R, Schoels M, Huizinga TWJ, et al. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:987–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126748>.
 78. Schipper LG, van Hulst LTC, Grol R, et al. Meta-analysis of tight control strategies in rheumatoid arthritis: protocolized treatment has additional value with respect to the clinical outcome. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:2154–64. DOI: 10.1093/Rheumatology/keq195.
 79. Kuriya B, Arkema EV, Bykerk VP, Keystone EC. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1298–304. DOI: 10.1136/ard.2009.118307.
 80. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, et al. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1105–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.099861>.
 81. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systemic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1100–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.093690>.
 82. Visser K, Katchamart W, Losa E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systemic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1086–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.094474>.
 83. Todoerti M, Maglione W, Bernero E, et al. Systemic review of 2008–2012 literature and update of recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disease, with focus one rheumatoid arthritis. *Rheumatismo.* 2013;65:207–18.
 84. Van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1424–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22525>.
 85. Kudo-Tanaka E, Matsushita M, Tsuji S, et al. Prevention of development of rheumatoid arthritis (RA) in patients with undifferentiated arthritis (UA) by very early therapeutic intervention of methotrexate (MTX). *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl 3):244. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.763>.
 86. Heimans L, Wevers-de Boer K, Visser K, et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed achieving remission: the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis.* 2013;73(7):1356–61. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203243.
 87. Emery P, Durez P, Dougados M, et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis.* 2010;69:510–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.119016>.
 88. De Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):72–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201162.
 89. De Jong PHPD, Hazes JM, Luime JJ, et al. Randomized comparison of triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl 3):113. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.382>.
 90. Villeneuve E, Nam JL, Hensor E, et al. Preliminary results of a multicenter randomized controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in patients with newly diagnosed inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63 (Suppl 10):2465.
 91. Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, et al. Implementation of a Threat-to-Target Strategy in very early rheumatoid arthritis. Results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Remission Induction Cohort Study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2865–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.30494>.
 92. Vermeer M, Kuper HH, Bernelot Moens HJ, et al. Sustained beneficial effects of a protocolized Treat-to-Target strategy in very early rheumatoid arthritis: three-year results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Remission Induction Cohort. *Arthritis Care Res.* 2013;65:1219–26. DOI: 10.1992/acr.21984.
 93. Bosello S, Fedele AL, Peluso G, et al. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcome: clinical ACR remission and radiographic non-progression. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1292–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.142729>.
 94. Baker M, Jacobs JWG, Welsing PMJ, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2012;156:329–39. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00004>.
 95. Montecucco C, Todoerti M, Sakellariou G, et al. Low-dose oral prednisolone improves clinical and ultrasonography remission rates in early rheumatoid arthritis: results of a 12-month open-label randomized study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R112. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3838>.
 96. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis*

- Rheum.* 2004;50:3432–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20568>.
97. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study – a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54:26–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21519>.
 98. Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, et al. Adalimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis; the HOPEFUL 1 study. *Ann Rheum Dis.* 2013;73(3):536–43. DOI: [10.1136/annrheumdis-2012-202433](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202433).
 99. Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, et al. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in the patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1467–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24106>.
 100. Detert J, Bastian H, Listing J, et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT-HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:844–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201612>.
 101. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2272–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24638>.
 102. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008;372:375–82. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61000-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61000-4).
 103. Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis. A two-year, double-blind, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:674–82. DOI: [10.1002/art.272668](https://doi.org/10.1002/art.272668).
 104. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1870–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.101121>.
 105. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:39–46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.137703>.
 106. Burmester GR, Rigby W, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab (TCZ) in combination and monotherapy versus methotrexate (MTX) in MTX-naïve patients (pts) with early rheumatoid arthritis (RA): clinical and radiographic outcomes from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl):OP041. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.246>.
 107. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early arthritis: a randomized trial. *Lancet.* 1999;353:1568–73. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)08513-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)08513-4).
 108. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, et al. Retardation of joint damage by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2072–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20351>.
 109. Rantalaiho V, Korpela M, Hannonen P, et al. The good initial response to therapy with a combination of traditional disease-modifying antirheumatic drugs is sustained over time. The eleven-year results of the Finnish rheumatoid arthritis combination therapy trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1222–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24447>.
 110. Rantalaiho V, Korpela M, Laasonen L, et al. Early combination disease-modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: the 11-year results of the Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R122. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3060>.
 111. Hertland ML, Stengaard-Petersen K, Junker P, et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethason in early active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1401–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21796>.
 112. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study). *Arthritis Rheum.* 2005;52:3381–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21405>.
 113. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007;146:406–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00005>.
 114. Markusse IM, Akdemir G, van den Broek M, et al. 10 year of treat-to-target therapy in rheumatoid arthritis patients (the BeST study): clinical and radiological outcome. *Arthritis Rheum.* 2013;65 (Suppl):S62.
 115. Leirisalo-Repo M, Kautinen H, Laasonen L, et al. Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2 year results from an investigator-initiated, randomized, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:851–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201365>.
 116. Rantalaiho V, Kautianen H, Korpela M, et al. Targeted treatment with a combination of traditional DMARDs produces excellent clinical and radiographic long-term outcomes in early rheumatoid arthritis regardless of initial infliximab. The 5-year follow-up results of a randomized clinical trial, the NEO-RACo trial. *Ann Rheum Dis.* 2013. DOI: [10.1136/annrheumdis-2013-203497](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203497).
 117. Horslev-Petersen K, Hertland ML, Junker P, et al. Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA study; an investigator-initiated, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:654–61. DOI: [10.1136/annrheumdis-2012-202735](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202735).
 118. Nam JR, Villeneuve E, Hensor EME, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroids, followed by treat-to target: a double-blind, randomized, controlled trial in new-onset, treatment-naïve, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:75–85. DOI: [10.1136/annrheumdis-2013-2034440](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-2034440).
 119. Den Uyl D, ter Wee M, Boers M, et al. A non-inferiority trial of an attenuated combination strategy («COBRA-light») compared to the original COBRA strategy: clinical results after 26 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1071–8. DOI: [10.1136/annrheumdis-2012-202818](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202818).
 120. Soubrier M, Puechal X, Sibilia J, et al. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:1429–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep261>.
 121. Yamanaka H, Ishiguro N, Takeuchi T, et al. Recovery of clinical but not radiographic outcome by the delayed addition of adalimumab to methotrexate-treated Japanese patients with early rheumatoid arthritis: 52-week results of the HOPEFUL-1 trial. *Rheumatology (Oxford).* 2014. DOI:

- 101093/Rheumatology (Oxford)/key465.
122. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus H, et al. TEAR: treatment of early aggressive RA; A randomized, double-blind, 2-year trial comparing immediate triple DMARD versus MTX plus etanercept to step-up from initial MTX monotherapy. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2824–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.34498>.
 123. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, et al.; TEAR trial investigators. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis. Results from a two-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1985–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.38012>.
 124. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al.; CSP 551 RACAT investigators. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med*. 2013;369:307–18. DOI: [10.1056/NEJMoa1303006](http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1303006).
 125. Van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslund K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomized, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*. 2012;379:1712–20. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60027-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60027-0).
 126. De Cock D, Meyfroidt S, Joly J, et al. For remission induction with glucocorticoid bridging, methotrexate monotherapy is as effective as combination with other DMARDs, with fewer reported side effects: 4-month primary outcome of CareRa, a randomized induction strategy and treated-to-target trial in early RA. *Arthritis Rheum*. 2013;14 (abstract 14).
 127. Pavy S, Constantin A, Pham T, et al. Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2006;73:388–95.
 128. Katchamart W, Bourre-Tessier J, Donka T, et al. Canadian recommendation for use methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37:1422–30. DOI: [10.3894/jrheum/090978](http://dx.doi.org/10.3894/jrheum/090978).
 129. Tornero Molina J, Garcia FJB, Alen JC, et al. Recommendations for the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: up and down scaling of the dose and administration route. *Reumatologia Clinica*. 2014;pii:S1699–258X(14)00059–X. DOI: [10.1016/j.reuma.2014.02.012](http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.02.012).
 130. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2012;51(приложение 3):1–24. [Nasonov EL. Treatment of rheumatoid arthritis 2012: methotrexate place. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;51(Suppl 3):1–24. (In Russ.)]
 131. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1094–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.092668>.
 132. Mouterde G, Baillet A, Gaujoux-Viala C, et al. Optimizing methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Joint Bone Spine*. 2011;78:587–92. DOI: [10.1016/j.jbspin.2011.01.010](http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.01.010).
 133. Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomi E, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;5:CD000951. DOI: [10.1002/14651858.CD000951.pub2](http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000951.pub2).
 134. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58:73–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23144>.
 135. Hamilton RA, Kremer JM. Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Brit J Rheumatol*. 1997;36:86–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/36.1.86>.
 136. Rozin A, Scharpira D, Balbir-Gurman A, et al. Relapse of rheumatoid arthritis after substitution of oral for parental administration of methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:756–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.8.756>.
 137. Bingman SJ, Buch MH, Lindsay S, et al. Parental methotrexate should be given before biological therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:1009–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh246>.
 138. Wegrzyn J, Adeleine P, Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1232–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.011593>.
 139. Moitra RK, Ledingham JM, Hull RG, et al. Caveats to the use of parental methotrexate in the treatment of rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:256–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh471>.
 140. Osman A, Mulherin D. Is parental methotrexate worth trying. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:432. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.4.432>.
 141. Burbage G, Gupta R, Lim K. Intramuscular methotrexate in inflammatory rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:1156. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.12.1156>.
 142. Linde L, Hetland ML, Ostergaard M. Drug survival and reasons for discontinuation of intramuscular methotrexate: a study of 212 consecutive patients switching from oral methotrexate. *Scand J Rheumatol*. 2006;35:102–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740500343294>.
 143. Bakker MF, Jacobs JWG, Welsing PMJ, et al. Are switching from oral to subcutaneous methotrexate or additional of cyclosporine to methotrexate useful steps in tight control treatment strategy for rheumatoid arthritis? A post hoc analysis of the CAMERA study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1849–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.124065>.
 144. Mainman H, McClaren E, Heycock C, et al. When should we use parental methotrexate? *Clin Rheumatol*. 2010;29:1093–8. DOI: [10.1007/s10067-010-1500-9](http://dx.doi.org/10.1007/s10067-010-1500-9).
 145. Scott D, Claydon P, Ellis C, Buchan S. A retrospective study of the effect of switching from oral to subcutaneous (SC) methotrexate (MTX): the Methotrexate Evaluation of Norwich Treatment Outcomes in RA (MENTOR) study. Glasgow, UK: British Soc Rheumatology (Oxford); 2012. P. 221.
 146. Hazlewood G. Subcutaneous delivery of methotrexate is associated with improved treatment survival compared to oral administration of the initial treatment of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(Suppl 10):627.
 147. Liakos A, Batley M, Hammond T, et al. Subcutaneous methotrexate is more efficacious and better tolerated than oral methotrexate: the experience of a large group of patients in the Rheumatology department of a district general hospital. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(Suppl 3):672. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-eular.593>.
 148. Mueller R, Schiff MH, Haile SR, von Kempis J. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: clinical data from Dt. Gallen cohort. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2). DOI: [10.1136/annrheumdis-2014-eular.2031](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-eular.2031).
 149. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomized, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at dose ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1549–51. DOI: [10.1136/annrheumdis-2014-205228](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205228).
 150. Fitzpatrick R, Scott DG, Keary I. Cost-minimization analysis of subcutaneous methotrexate versus biologic therapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis who had have an insufficient response or intolerance to oral methotrexate. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1605–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-013-2318-z>.
 151. Van der Heijde DM, van Riel PL, Gribnau FW, et al. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1989;333:1036–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)92442-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(89)92442-2).
 152. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicenter trial. *Lancet*. 1999;353:259–66. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)09403-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)09403-3).

153. Sharp JT, Strand V, Leung H, et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis. Results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:495–505. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200003\)43:3%3C495::AID-ANR4%3E3.0.CO;2-U](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200003)43:3%3C495::AID-ANR4%3E3.0.CO;2-U).
154. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Int Med.* 1999;159:2542–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.159.21.2542>.
155. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:220–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.58.4.220>.
156. Kavanaugh A, Wells AF. Benefits and risk of low-dose glucocorticoid treatment in the patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014. DOI: 10.1093/Rheumatology/keu135.
157. Caporali R, Scire CA, Todoerti M, Montecucco C. The role of low-dose glucocorticoids for rheumatoid arthritis in the biologic era. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(Suppl 78):S9–13.
158. Roubille C, Richer V, Starnino T. The effects of the TNF inhibitors, methotrexate, NSAIDs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73 (Suppl 2) [P0169].
159. Dernis E, Ruyssen-Wtrand A, Mouterde C, et al. Use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis – practical modalities based on data from literature and expert opinion. *Join Bone Spain.* 2010;77:451–7. DOI: 10.1016/j.jbspin.2009.12.010.
160. Ma MHY, Kingsley GH, Scott DL. A systemic comparison of combination DMARD therapy and tumor necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:91–8. DOI: 10.1093/Rheumatology (Oxford)/kep331.
161. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, et al. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskeletal Dis.* 2008;9:52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-9-52>.
162. Aaltonen KJ, Vikki LM, Malmiaara A, et al. Systemic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS ONE.* 2012;7:e30275. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0030275>.
163. Nixon RM, Bansback N, Brennan A. Using mixed treatment comparison and meta-regression to perform indirect comparisons to estimate efficacy of biologic treatment in rheumatoid arthritis. *Stat Med.* 2007;26:1237–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/sim.2624>.
164. Schmitz S, Adams R, Walsh CD, et al. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrated differences between treatments: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:225–30. DOI: 10.1136/ard.2011.200228.
165. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, et al. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *J Rheumatol.* 2006;33(12):2398–407.
166. Kristensen LE, Christensen R, Biddal H, et al. The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomized controlled trials on established rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Scand J Rheumatol.* 2007;36:411–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740701607067>.
167. Wiens A, Venson R, Pharm D, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy.* 2010;30:339–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1592/phco.30.4.339>.
168. Schmitz S, Adams R, Walsh C, et al. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatments: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:225–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrhumdis.2011.200228>.
169. Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD007848. DOI: 10.1002/14651858.CD007848.pub2
170. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological anti-rheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumor necrosis factor agents: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:266–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.132134>.
171. Bergman GJ, Hochberg MC, Boers M, et al. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39:425–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2009.12.002>.
172. Kristensen LE, Jakobsen AK, Bartels EM, et al. The number needed to treat for second-generation biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systemic quantitative review of randomized controlled trials. *Scand J Rheumatol.* 2011;40:1–7. DOI: 10.3109/03009742.2010.491834.
173. Devine EB, Alfonso-Cristanchp R, Sullivan SD. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparison approach. *Pharmacotherapy.* 2011;31:39–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1592/phco.31.1.39>.
174. Roy S, Cifaldi MA. Number needed to treat for biologic therapies in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(Suppl 3):432.
175. Gallego-Galisteo M, Villa-Rubio A, Alergre-del Rau E, et al. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37:301–7. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2011.01292.x.
176. Guyot P, Taylor P, Christensen R, et al. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R204. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3537>.
177. Turksta E, Ng S-K, Scuffham PA. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:1885–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2011.608655>.
178. Mandema JW, Salinger DH, Baumgartner SW, Gibbs MA. A dose-response meta-analysis for quantifying relative efficacy of biologics in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90:828–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2011.256>.
179. Favalli EG, Pregnotato F, Biggoggero M, Meroni PL. The role of biologic agents in damage progression in rheumatoid arthritis: indirect comparison of data coming from randomized clinical trials. *Ther Adv Musculoskeletal Dis.* 2012;4:213–23. DOI: 10.1177/1759720X12449082.
180. Pierreisnard A, Issa N, Barnetche T, et al. Meta-analysis of clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naive or inadequately responsive to methotrexate. *Join Bone Spain.* 2013;80:386–93. DOI: 10.1016/j.jbspin.2012.09.03.
181. Jones G, Darian-Smith E, Kwok M, Winzenberg T. Effect of biologic therapy on radiologic progression in rheumatoid arthritis: what does it add to methotrexate? *Biologics.* 2012;6:155–61.
182. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2013;65:28–38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.37711>.
183. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: a systemic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006;17:2275–85. DOI:

- <http://dx.doi.org/10.1001/jama.295.19.2275>.
184. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumor necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure adjusted pooled analysis of serious adverse events. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1136–45. DOI: 10.1136/ard.2008.091025.
 185. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16;(2):CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.
 186. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3.
 187. Fautrel B, Pham T, Mouterde G, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (Oxford) regarding TNF alpha antagonist therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2007;74:627–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.10.001>.
 188. Caporali R, Conti F, Aliverini S, et al. Recommendations for the use of biologic therapy in rheumatoid arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology (Oxford). I Efficacy. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(Suppl 66):S7–14.
 189. Deighton C, Hyrich K, Ding T, et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1197–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq006a>.
 190. Goeb V, Ardizzone M, Arnaud L, et al.; Club Rhumatismes at Inflammations (CRI). Recommendations for using TNF α antagonists and French clinical practice guidelines endorsed by French National Authority for health. *Joint Bone Spain*. 2013;80:574–81. DOI: 10.1016/j.jbspin.2013.09.001.
 191. Smolen JS, Schoels MM, Nishimoto N, et al. Consensus state on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:482–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202469>.
 192. Malavia AP, Ledingham J, Bloxham J, et al.; BSR Clinical Affairs Committee and Standards, audit and Guidelines Working Group, the BHPR. The 2013 BSR and BHPR guideline for the use of intravenous tocilizumab in the treatment of adult patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014. DOI: 10.1093/Rheumatology/ker168.
 193. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of Rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:909–20. DOI: 10.1136/annrheumdis.-2010-144998.
 194. Bukhari M, Abernethy R, Deighton C, et al. BSR and BHPR guidelines on the use of Rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:2311–3. DOI: 10.1093/Rheumatology/ker106a.
 195. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. Comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343:1586–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200011303432201>.
 196. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two year radiographic and clinical outcome. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1443–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10308>.
 197. Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomized CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis*. 2014. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204769.
 198. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1914–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201544>.
 199. Pope JE, Haraoui B, Thorne JT, et al. The Canadian Methotrexate and Etanercept Outcome Study: a randomized trial of discontinuation methotrexate after 6 months or etanercept and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203684.
 200. Kameda H, Kanbe K, Sato E, et al. Continuation of methotrexate resulted in better clinical and radiographic outcomes than discontinuation upon starting etanercept in patients with rheumatoid arthritis: 52-week results from JESMR study. *J Rheumatol*. 2011;38:1585–92. DOI: 10.3899/jrheum.110014.
 201. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, et al. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1786–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21830>.
 202. Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gulfe A, et al. Predictors of response to anti-TNF therapy according to AR and EULAR criteria in patients with established RA: results from South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:495–99. DOI: 10.1093/Rheumatology(Oxford)/ken002.
 203. Kristensen LE, Saxne T, Nilsson JA, Geborec P. Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from six-year observational study in South Sweden. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(6):R174
 204. Hertland ML, Christensen IJ, Tarp U, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2010;62:22–32. DOI: 10.1002/art.27227.
 205. Iannone F, Gremese E, Atzeni F, et al. Long-term retention of tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy in large Italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from GISEA registry: an appraisal of predictors. *J Rheumatol*. 2012;39:1179–84. DOI: 10.3899/jrheum.111125.
 206. Aga A-B, Lie E, Uhling T, et al. Time trends in disease activity, response and remission rates in rheumatoid arthritis during the past decade: results from the NOR-DMARD study 2000–2010. *Ann Rheum Dis*. 2013. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204020.
 207. Soliman MM, Ashcroft DM, Watson KD, et al. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology (Oxford) Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:583–9. DOI: 10.1136/ard.2010.139774.
 208. Blum MA, Koo D, Doshi JA. Measurement and rates of persistence with adherence to biologics for rheumatoid arthritis: a systemic review. *Clin Ther*. 2011;33:901–3. DOI:10/1016/j.clinthera.2011.06.001.
 209. Takeuchi T, Kaneko Y, Atsumi T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in RA patients with inadequate response to methotrexate: 24-week results from a randomized controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):62.
 210. Kojima T, Yabe Y, Kaneko A, et al. Importance of methotrexate therapy concomitant with tocilizumab treatment in achieving better clinical outcomes for rheumatoid arthritis patients with high disease activity: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014. DOI: 10.1093/Rheumatology(Oxford)/key/302.
 211. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:88–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.105197>.
 212. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013;381:1541–50. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60250-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60250-0).
 213. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in

- rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis*. 2013;72:43–50. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201282.
214. Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, et al. Clinical, radiographic and immunogenetic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:803–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204761.
 215. Schoels MM, van der Heijde D, Breedveld FC, et al. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systemic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:583–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202470.
 216. Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F, Ogale S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patients reported outcome (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate to conventional DMARDs – a systemic review and network meta-analysis. *Health Quality Life Outcome*. 2014;12:102. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-12-102>.
 217. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2793–806. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22025>.
 218. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med*. 2005;353:1114–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.074773>.
 219. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:547–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.074773>.
 220. Emery P, Keystone E, Tony H-P, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: results from a 24-week multicenter randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1516–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.092932>.
 221. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*. 2009;374:210–21. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60506-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60506-7).
 222. Buch MH, Bingham SJ, Bejarano V, et al. Therapy of patients with rheumatoid arthritis: outcome of infliximab failures switched to etanercept. *Arthritis Rheum*. 2007;57:448–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22617>.
 223. Gomez-Reino JJ, Carmona L. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1881>.
 224. Wick MC, Ernestam S, Lindblad S, et al. Adalimumab (Humira®) restores clinical response in patients with secondary loss of efficacy from infliximab (Remicade®) or etanercept (Enbrel®): results from the STURE registry at Karolinska University Hospital. *Scand J Rheumatol*. 2005;34:353–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740510026887>.
 225. Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J, et al. Comparative effectiveness of switching to alternative tumor necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1861–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201324>.
 226. Burmester GR, Kary S, Unnebrink K, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with adalimumab is effective for patients with and without history of other anti-TNF therapies. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(Suppl 1):i89–111.
 227. Virkki LM, Valleala H, Takakubo Y, et al. Outcomes of switching anti-TNF drugs in rheumatoid arthritis – a study based on observational data from the Finnish Register of Biological Treatment (ROB-FIN). *Clin Rheumatol*. 2011;30:1447–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-011-1779-1>.
 228. Chatzidionysiou K, Askling J, Eriksson J, et al.; ARTIS group. Effectiveness of TNF inhibitor switch in RA: results from the national Swedish register. *Ann Rheum Dis*. 2014. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204714.
 229. Lloyd S, Bujkiewicz S, Wailoo AJ, et al. The effectiveness of anti-TNF- α therapies when used sequential in rheumatoid arthritis patients: a systemic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:2313–21. DOI: 10.1093/Rheumatology (Oxford) keq169.
 230. Rendas-Baum R, Wallenstein GV, Konec T, et al. Evaluating the efficacy of sequential biologic therapies for rheumatoid arthritis with inadequate response to tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3249>.
 231. Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, Wong JB. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumor necrosis factor inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systemic review and indirect pair wise meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1303–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200490.
 232. Remy A, Avouac J, Gossec L, et al. Clinical relevance of switching to a second tumour necrosis factor-alpha inhibitor after discontinuation of a first tumour necrosis factor-alpha inhibitor in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:96–103.
 233. NICE. Rheumatoid arthritis – drugs for treatment after failure of a TNF inhibitor: final appraisal determination. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/TA/WaveR/61/FAD/FinalAppraisalDetermination/pdf/>
 234. Malottki K, Barton P, Tsourapas A, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after failure of a tumor necrosis factor inhibitor: a systemic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011;15(4):1–278.
 235. Moots RJ, Naisbett-Groet B. The efficacy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a systemic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:2252–61. DOI: 10.1093/Rheumatology (Oxford)/kes217.
 236. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al.; Physicians of the Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatoid Arthritis. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1417–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22520>.
 237. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumor necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis*. 2010;69:387–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.105064>.
 238. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, et al. Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology (Oxford) Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1108–15.
 239. Solau-Gervais E, Prudhomme C, Philippe P, et al. Efficacy of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis. Influence of serologic status, coprescription of methotrexate and prior TNF-alpha inhibitors exposure. *Joint Bone Spine*. 2012;79:281–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.05.002>.
 240. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis*. 2014. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203993.
 241. Насонов ЕЛ. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите. В кн: Анти-В-клеточная терапия

- в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Под ред. Е.Л. Насонова. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2011. С. 55–93. [Nasonov EL. Application rituximab at rheumatoid arthritis. In: *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cellular therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Nasonov EL, editor. Moscow: IMA-PRESS; 2011. P. 55–93.]
242. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:508–19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1112072>.
 243. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:495–507. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1109071>.
 244. Van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate: 12-month data from a 24-month phase 3 randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013;65:559–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.37816>.
 245. Lee EB, Fleischmann RM, Hall S, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*. 2014;370:2377–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1310476>.
 246. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a randomized phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:451–60. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)61424-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61424-X).
 247. Kawalec P, Mikrut A, Wisniewska N, Pilc A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor. In the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1414–24. DOI: [10.1007/s10067-013-2329-9](https://doi.org/10.1007/s10067-013-2329-9).
 248. Berhan A. Efficacy, safety and tolerability of tofacitinib in patients with an inadequate response to disease modifying anti-rheumatic drugs: a meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2103;14:332. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-14-332>.
 249. Vieira MC, Wallenstein G, Bradley J, et al. Tofacitinib versus biologic treatments in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors – a network meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2014;72(Suppl 3):619. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.1841>.
 250. Bredemeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low-versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2014;66:228–35. DOI: [10.1002/acr.22116](https://doi.org/10.1002/acr.22116).
 251. Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Guler-Yuksel M, et al. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: expletory analysis from the BeST study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:315–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.136556>.
 252. Van der Maas A, Kievit W, van der Bemt B, et al. Down-titration and discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity and stable treatment: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1849–54. DOI: [10.1136/annrheumdis-2011-200945](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200945).
 253. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis*. 2013. DOI: [10.1136/annrheumdis-2013-204016](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204016).
 254. Chatzidionysiou K, Turesson C, Telesman A, et al. A multicenter, randomized, controlled, open-label pilot study of the feasibility of discontinuation of adalimumab in rheumatoid arthritis patients in stable clinical remission. *Arthritis Rheum*. 2012;64(Suppl):S336.
 255. Hariga M, Takeuchi T, Tanaka Y, et al. Discontinuation of adalimumab treatment in rheumatoid arthritis patients after achieving low disease activity. *Mod Rheumatol*. 2012;22(6):814–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/s10165-011-0586-5>.
 256. Kavanaugh A, Emery P, Felischmann RM, et al. Withdrawal of adalimumab in early rheumatoid arthritis patients who attained stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate: results of a phase 4, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(Suppl 3):iii27.
 257. Fautrel B, Gandjbakhch F, Foltz V, et al. Targeting the lowest efficacious dose for rheumatoid arthritis patients in remission: clinical and structural impact of a step-down strategy trial based on progressive spacing of TNF-blocker injections (STRASS trial). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.271>.
 258. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2013;381:918–29. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)61811-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61811-X).
 259. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomized controlled OPTIMA trial. *Lancet*. 2014;383:321–32. DOI: [10.1016/S0106-6736\(13\)61751-1](https://doi.org/10.1016/S0106-6736(13)61751-1).
 260. Horslev-Petersen K, Hertland ML, Junker P, et al. Very high rates are achieved by methotrexate and intraarticular glucocorticoids independent of induction therapy with adalimumab; year 2 clinical results of an investigator-initiated randomized, controlled clinical trial of early, rheumatoid arthritis (OPERA). *Arthritis Rheum*. 2013;65 (Suppl):S1148.
 261. Emery P, Hamouden M, FitzGerald M, et al. Induction of remission in patients with up to 12 months of moderate-to-severe rheumatoid arthritis symptoms treated with etanercept plus methotrexate over 52 weeks. *Arthritis Rheum*. 2012;64 (Suppl):S1077.
 262. Emery P, Hammoudeh M, Fitzgerald O, et al. Assessing maintenance of remission with reduced dose etanercept plus methotrexate, methotrexate alone, or placebo in patients with early rheumatoid arthritis who achieved remission with etanercept and methotrexate: the PRIZE study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):399.
 263. Nampei A, Nagayama Y. Discontinuation of tocilizumab after attaining remission in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):877. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.2618>.
 264. Aguilar-Lozano L, Castillo-Ortiz JD, Vargas-Serafin C, et al. Sustained clinical remission and rate of relapse after tocilizumab withdrawal in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40:1069–73. DOI: [10.3899/jrheum.121427](https://doi.org/10.3899/jrheum.121427).
 265. Durez P, Depresseux G, Nzeusseu Toukar A, et al. Rate or remission by tocilizumab or methotrexate induction therapy in early active rheumatoid arthritis: results of the TOMERS trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):623. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.1852>.
 266. Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S, et al. Abatacept biologic-free remission study in established rheumatoid arthritis – ORION study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):613. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.1826>.
 267. Batticciotto A, Varisco V, Antivalle M, et al. Dose reduction in patients with rheumatoid arthritis responding to the standard rituximab regimen. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 1):877. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.2619>.
 268. O’Mahony R, Richards A, Deighton C, Scott D. Withdrawal of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1823–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.105577>.
 269. Ten Wolde S, Breedveld FC, Hermans J, et al. Randomized placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1996;347:347–52. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)90535-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)90535-8).
 270. Ten Wolde S, Hermans J, Breedveld FC, Dijkman BA. Effect of resumption of second line drugs in patients with rheumatoid arthritis that flared up after treatment discontinuation. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:235–9. DOI: [10.1136/ard.56.2.235](https://doi.org/10.1136/ard.56.2.235).

- http://dx.doi.org/10.1136/ard.56.4.235.
271. Van der Woude D, Visser K, Klarenbeek NB, et al. Sustained drug-free remission in rheumatoid arthritis after DAS-driven or non-DAS-driven therapy: a comparison of two cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1120–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker516>.
 272. Gonzalez A, Maradit KH, Crowson CS, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis*. 2008;67:64–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.059980>.
 273. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:692–701. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21675>.
 274. Попкова ТВ, Герасимова ЕВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):70–9. [Popkova TV, Gerasimova EV, Novikova DS, Nasonov EL. Methotrexate and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):70–9. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1297>.
 275. Wasco MCM, Dasgupta A, Hubert H, et al. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65:334–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.37723>.
 276. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL; British Society for Rheumatology register. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from British Society for Rheumatology (Oxford) Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2905–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22809>.
 277. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. Tumor necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:518–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq316>.
 278. Del Rincon I, Battafarano DF, Restrepo JF, et al. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013. DOI 10.1002/art.38210.
 279. Pereira IA, da Mota LMH, Cruz BA, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology (Oxford) Consensus on the management of comorbidities in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52:474–95.
 280. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:325–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.113696>.
 281. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8–26. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):8–26. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-8-26>.
 282. Pincus T, Kathryn A, Gibson MD, Castrejon I. Update on methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Joint Dis*. 2013;71 (Suppl 1):S9–19.
 283. McLean-Tooke A, Aldridge C, Waugh A, et al. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk – what is the evidence? *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:867–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep101>.
 284. Bourre-Tessier J, Haraou B. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review. *J Rheumatology (Oxford)*. 2010;37:1416–21. DOI: 10.3899/jrheum.090153.
 285. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1914–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201544>.
 286. Dougados MR, van der Heijde DM, Brault Y, et al. When to adjust therapy in patients with rheumatoid arthritis after initiation of etanercept plus methotrexate or methotrexate alone: finding from a randomized study (COMET). *J Rheumatol*. 2014. DOI: 10.3899/jrheum.131238.
 287. Curtis JR, Zhang J, Xie F, et al. Use of oral and subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients in the United States. *Arthritis Care Res*. 2014. DOI: 10.1002/acr.22383.
 288. Alsaeedi S, Keystone EC. Oral or subcutaneous methotrexate for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014. DOI: 10.1038/nrreum.2014.129.
 289. Strand V, Williams S, Miller PSJ, et al. Discontinuation of biologic therapy in rheumatoid arthritis (RA): analysis from the Consortium of Rheumatology (Oxford) Researchers of North America (CORRONA) database. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):71.
 290. Asai S, Kojima T, Oguchi T, et al. OP0069 Concomitant methotrexate affect the incidence of large joint replacement surgery in the rheumatoid arthritis patients treated with etanercept. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:86–87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1502.
 291. Rezaei H, Saevarsdottir S, Forslind K, et al. The early rheumatoid arthritis patients with a good initial response to methotrexate have excellent 2-year clinical outcomes, but radiological progression is not fully prevented: data from the methotrexate responder’s population in the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:186–91. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200038.
 292. Gaujoux-Viala C, Mitrovic S, Barnetche T, et al. THU0116 Efficacy of glucocorticoids for early rheumatoid arthritis (RA): a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:218. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5840.
 293. Verschuere P, de Cock D, Corluy L, et al. THU0137 Associated with a glucocorticoid bridging scheme, methotrexate is as effective alone as in combination with other DMARDs for early rheumatoid arthritis, with fewer reported side effects: 16 weeks remission induction data from the CARERA trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:226. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2137.
 294. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209–21. [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):209–21. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-209-221>.
 295. European Medical Agency. Xeljanz. 2013; accessed 25 May, 2014) Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002542/smops/Negative/human_smo_p_000501.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
 296. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 22–25 July 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001851.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
 297. Pfizer. Pfizer Receives CHMP Negative Opinion Regarding Marketing Authorization In Europe For Rheumatoid Arthritis Treatment XELJANZ (tofacitinib citrate). 2013; accessed 25 May 2013. Available from: <http://press.pfizer.com/press-release/pfizer-receives-chmp-negative-opinion-regarding-marketing-authorization-europe-rheumat>
 298. Salgado E, Maneiro JR, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Safety profile of protein kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013, April 18. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-203116.
 299. Winthrop KL, Baddley JW, Chen L, et al. Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. *JAMA*. 2013;309:887–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.1099>.

Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы

Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, Н.В. Чичасова

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Контакты: Евгений Львович Насонов
nasonov@iramn.ru

Contacts: Evgenii Nasonov
nasonov@iramn.ru

Поступила 11.12.13

Последнее десятилетие ознаменовалось существенным прогрессом в изучении ревматоидного артрита (РА), для лечения которого в настоящее время разработано 9 инновационных генно-инженерных биологических препаратов (моноклональные антитела и рекомбинантные белки), ингибирующих активность важнейших провоспалительных цитокинов и патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, участвующих в развитии иммуновоспалительного процесса. Однако кардинальное улучшение прогноза при РА зависит не только от внедрения инновационных лекарственных средств, но и от совершенствования стратегии лечения. Эта стратегия базируется на ранней диагностике, которая определяет возможность инициации очень ранней («окно возможности») активной тщательно контролируемой (tight control) противовоспалительной терапии, цель которой – максимально быстрое достижение ремиссии (концепция «Лечение до достижения цели» – Treat to Target). Концепция «Лечение до достижения цели», сформулированная EULAR в 2010 г., широко инкорпорирована в национальные рекомендации по лечению РА, разработанные во многих странах мира, в том числе в России. В 2013 г. была подготовлена новая версия рекомендаций EULAR, которая аккумулировала научные достижения и клинический опыт, накопленный за последние 3 года. Целями публикации являются общая характеристика основных положений новых рекомендаций и обсуждение некоторых нерешенных и дискуссионных проблем, требующих дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; лечение; рекомендации EULAR.

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609–22.

EULAR RECOMMENDATIONS FOR THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS – 2013: GENERAL CHARACTERISTICS AND DISPUTABLE PROBLEMS E.L. Nasonov, D.E. Karateev, N.V. Chichasova

There has been significant progress in research focused on rheumatoid arthritis (RA) over the past decade. Nine innovative biologics agents – monoclonal antibodies and recombinant proteins inhibiting activity of the key proinflammatory cytokines and pathological activation of T and B cells involved in the development of the immune-inflammatory process – have been designed to treat RA. However, the radical improvement of prognosis in RA patients depends both on launching innovative drugs and refining the treatment strategy. This strategy is based on early diagnosis, which makes it possible to initiate the very early («window of opportunity drug») active and tightly controlled anti-inflammatory therapy aimed at achieving remission as soon as possible (the «Treat to Target» conception). The «Treat to Target» conception formulated by EULAR in 2010 has been widely incorporated in national guidelines on management of RA elaborated in many countries, including Russia. A new edition of EULAR recommendations was prepared in 2013; it has accumulated the scientific progress and clinical experience over the past three years. The publication is aimed at providing the general characteristics of the key provisions in the new recommendations and discussing some disputable problems that have not been solved yet and require further research.

Keywords: rheumatoid arthritis; treatment; EULAR recommendations.

For references: Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: general characteristics and disputable problems. Rheumatology Science and Practice. 2013;51(6):609–22.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>

Последнее десятилетие ознаменовалось существенным прогрессом в изучении ревматоидного артрита (РА) [1, 2], для лечения которого в настоящее время специально разработано 9 инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – моноклональных антител и рекомбинантных белков, ингибирующих активность важнейших «провоспалительных» цитокинов и патологическую активацию Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, участвующих в развитии иммуновоспалительного процесса [3–5]. В настоящее время к ГИБП относят класс препаратов, получивших название ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α): этанерцепт (ЭТЦ), инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ) и цертолизумаба пэгол (ЦЗП); ингибитор рецепторов ин-

терлейкина 6 (ИЛ6) тоцилизумаб (ТЦЗ); анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ); блокатор активации Т-лимфоцитов абатацепт (АБЦ), а также первый «таргетный» (ингибитор JAK-киназы) синтетический базисный противовоспалительный препарат (БПВП) тофаситиниб (ТОФА). Применение ГИБП позволило не только существенно улучшить результаты лечения, но и расширить представления о патогенетических механизмах, лежащих в основе прогрессирования РА. Однако кардинальное улучшение прогноза при РА зависит не только от внедрения инновационных лекарственных средств, но и от совершенствования стратегии лечения [6]. Эта стратегия базируется на ранней диагностике, которая определяет возможность инициации очень ранней («окно возможно-

сти») активной тщательно контролируемой (tight control) противовоспалительной терапии, цель которой – максимально быстрое достижение ремиссии (концепция «Лечение до достижения цели» – Treat to Target) [7, 8]. Основой для реализации этой концепции стало создание новых классификационных критериев РА, направленных на раннюю диагностику заболевания [9], критериев ремиссии [10], совершенствование классификации противовоспалительных препаратов, использующихся для лечения РА [11]. Концепция «Лечение до достижения цели», сформулированная Европейской антиревматической лигой (EULAR) в 2010 г. [8], широко инкорпорирована в национальные рекомендации по лечению РА, разработанные во многих странах мира [12–15], в том числе в России [5, 16].

В 2013 г. была подготовлена новая версия рекомендаций EULAR [17], которая аккумулировала научные достижения и клинический опыт, накопленный за последние 3 года. Они включают три общих принципа и 14 конкретных рекомендаций. Целями публикации являются общая характеристика основных положений новых рекомендаций (рис. 1–3) и обсуждение некоторых нерешенных и дискуссионных проблем, требующих дальнейшего изучения. При наименовании групп лекарственных препаратов будем использовать дефиниции, принятые в российской ревматологии.

Основные принципы ведения пациентов с РА остались без существенных изменений, за исключением последовательности задач и некоторых формулировок, не меня-

ющих их сути: лучшая клиническая практика, основанная на тесном взаимодействии врача и пациента; ведущая роль врача-ревматолога, необходимость при принятии решений учитывать высокую стоимость болезни. При этом *в качестве ключевого принципа рассматривается взаимодействие врача и пациента.*

Рекомендация 1. «После постановки диагноза РА лечение заболевания с использованием БПВП должно начинаться как можно раньше».

Для этого рекомендуется использовать новые классификационные критерии РА Американской коллегии ревматологов (ACR)/EULAR (2010) [18] и незамедлительно начинать терапию при наличии клинически очевидного синовита по крайней мере одного сустава.

Рекомендация 2. «Во всех случаях лечение должно быть направлено на достижение ремиссии или низкой активности».

Эта рекомендация подкреплена новыми, более строгими, критериями ремиссии ACR/EULAR (2011) [10]. Использование в качестве критерия ремиссии значения индекса DAS28 <2,6 не рекомендуется. В серии рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) и открытых клинических исследований было показано, что достижение ремиссии (согласно новым критериям) более тесно коррелирует с улучшением функционального статуса и подавлением структурных повреждений в суставах [19–28]. У некоторых пациентов, особенно с развернутым РА, достаточным является достижение низкой активности воспалительного процесса [29], поскольку в реаль-

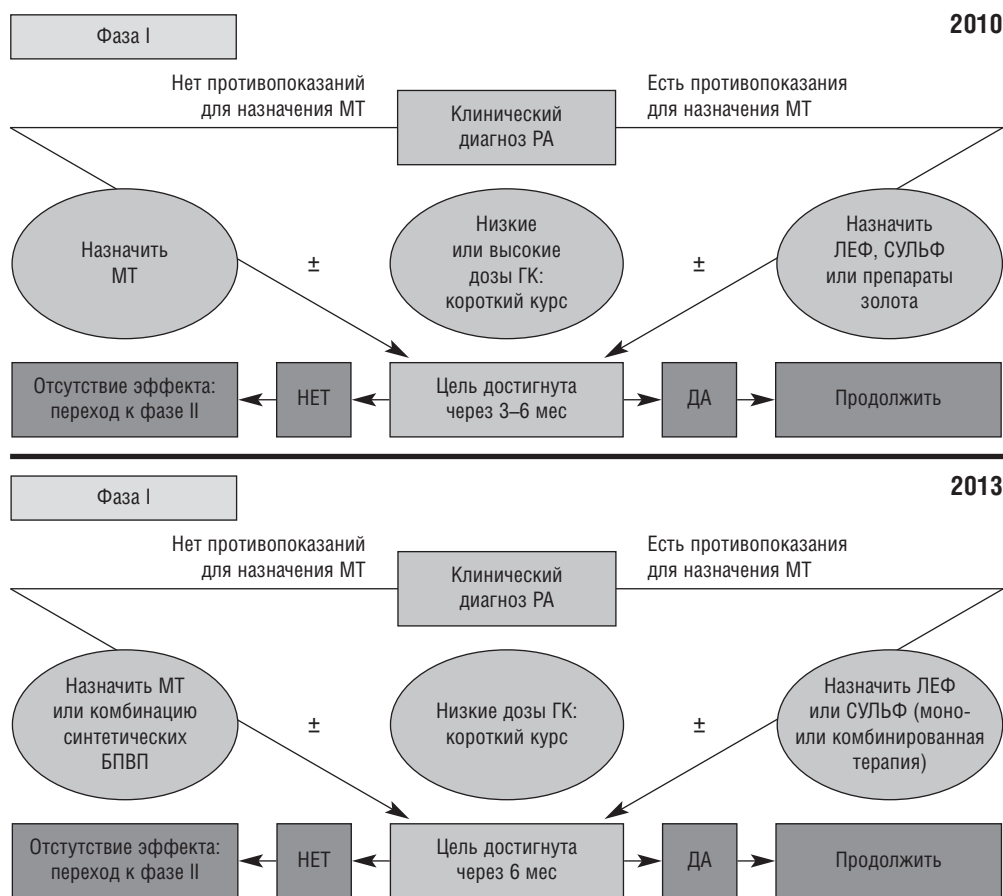


Рис. 1. Рекомендации EULAR по лечению РА 2010 и 2013 гг.: фаза I. МТ – метотрексат, ГК – глюкокортикоиды, ЛЕФ – лефлуномид, СУЛЬФ – сульфасалазин

ной клинической практике у многих пациентов очень трудно индуцировать развитие ремиссии [31, 32], а состояние «низкой активности» ассоциируется с менее тяжелыми функциональными и структурными исходами заболевания, чем при умеренной/высокой активности [22, 24, 30].

Рекомендация 3. «У пациентов с активным РА мониторинг эффективности терапии следует проводить часто (каждые 1–3 мес), и, если через 3 мес не наблюдается улучшения или цель лечения (ремиссия/низкая активность) через 6 мес не достигнута, терапию следует модифицировать». При достижении цели терапии мониторинг можно проводить реже (каждые 6–12 мес).

Основное отличие от предыдущих рекомендаций – увеличение сроков терапии (6 мес, а не 3 мес) для достижения ремиссии или низкой активности. Однако в течение первых 3 мес должен наблюдаться хотя бы умеренный эффект терапии, поскольку «ранний» ответ позволяет прогнозировать эффективность терапии в будущем [33]. Обращается особое внимание на необходимость добиться эффекта лечения как можно быстрее. Для этого используют подход, связанный с быстрой (в течение нескольких недель) эскалацией дозы МТ (до 25–30 мг/нед), который следует применять не менее 8 нед [34]. При этом максимальный эффект терапии МТ может развиваться через 4–6 мес.

Рекомендация 4. Положение о том, что «МТ следует рассматривать как основной компонент стратегии “первой

линии” лечения активного РА», осталось без изменений. Это соответствует рекомендациям Ассоциации ревматологов России (АРР) 2010 и 2013 гг. [16, 35].

МТ – эффективный («якорный») препарат для лечения РА, который применяется как в виде монотерапии, так в комбинации с ГК, стандартными БПВП и ГИБП [36, 37]. Монотерапия МТ (в сочетании с ГК или без них) эффективна у 30–60% пациентов [38–56]. Определение «компонент стратегии первой линии» подчеркивает, что, хотя МТ эффективен в виде монотерапии, при необходимости его следует комбинировать со стандартными БПВП. Обращается внимание на то, что до решения вопроса о целесообразности интенсификации терапии МТ следует применять в оптимальной дозе (25–30 мг/нед) и в течение достаточного времени, поскольку оптимальный эффект иногда реализуется через 4–6 мес [34, 35]. Очевидно, что для реализации этой стратегии предпочтительнее использовать инъекционную форму МТ, которая обладает лучшим профилем эффективности и безопасности, чем таблетированная форма препарата. Более подробно это вопрос будет рассмотрен при обсуждении рекомендации 8.

Рекомендация 5. «При наличии противопоказаний для применения МТ (или ранней непереносимости) в качестве компонента стратегии “первой линии” следует рассматривать ЛЕФ или СУЛЬФ».

Термин «ранняя непереносимость» МТ (в течение первых 6 нед) не рассматривается как противопоказание

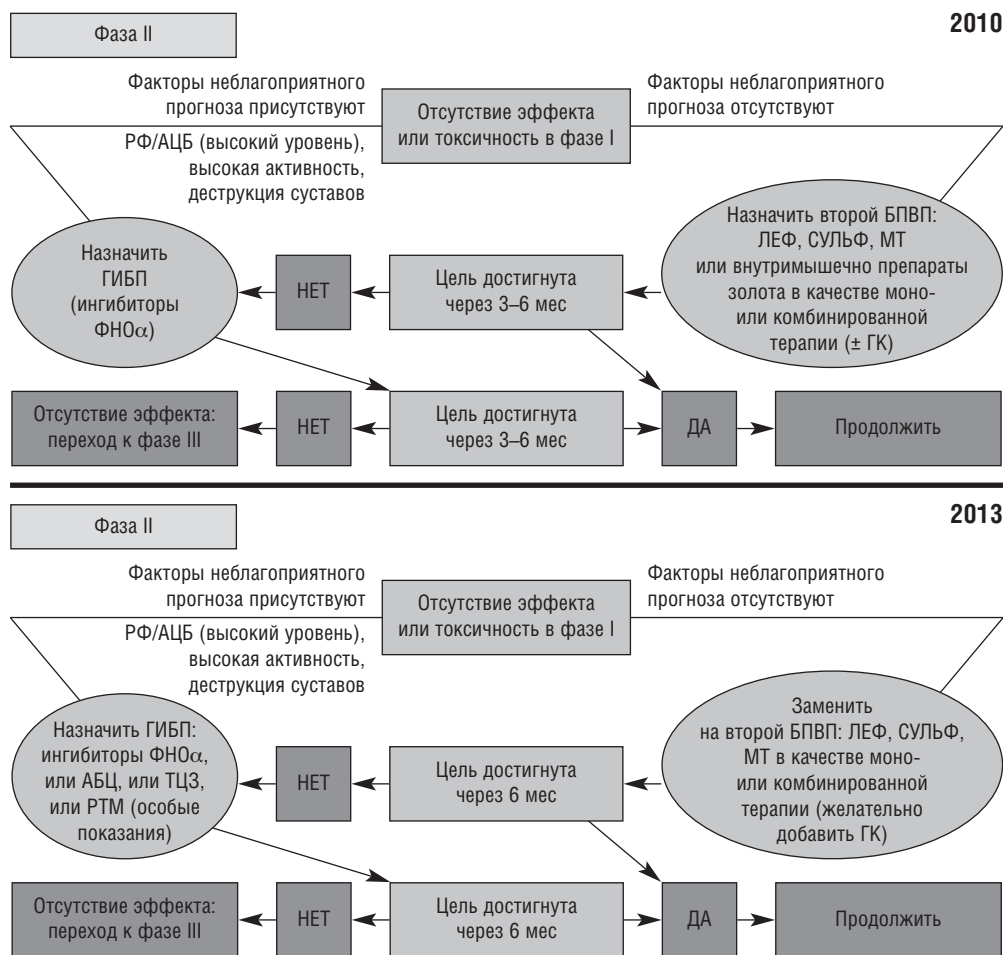


Рис. 2. Рекомендации EULAR по лечению РА 2010 и 2013 гг.: фаза II. РФ – ревматоидный фактор, АЦБ – антитела к цитруллинированным белкам

для лечения МТ, а показывает недостаточную эффективность стратегии «первой линии». Эта рекомендация заслуживает более подробного обсуждения. МТ, как правило, хорошо переносится, особенно при назначении фолиевой кислоты [56–58]. По данным обзора Cochrane, прием фолиевой кислоты существенно уменьшает частоту гастроэнтерологических нежелательных реакций (НР), таких как тошнота, рвота, боли в животе (на 26%; $p=0,008$), увеличения концентрации печеночных ферментов (на 76,9%; $p<0,00001$), прерывания лечения по любым причинам (на 60,8%; $p<0,00001$), стоматита (приближается к статистической достоверности) [57]. Тем не менее на фоне лечения МТ могут развиваться НР или имеются противопоказания для его применения [56, 59]. В этом случае целесообразно назначение ЛЕФ или СУЛЬФ, симптоматический и структурный эффект которых сходен с таковым МТ [60–65]. Следует, однако, подчеркнуть, что в сравнительных РПКИ МТ и ЛЕФ (в основном регистрационных) не использовалась современная тактика применения МТ (быстрая эскалация, высокая доза – 25–30 мг/нед). Поэтому истинная эффективность ЛЕФ и СУЛЬФ по сравнению с МТ в качестве компонента стратегии «первой линии» не ясна. Таким образом, ЛЕФ и СУЛЬФ следует применять только при наличии серьезных оснований, лимитирующих назначение МТ. Необходимо принимать во внимание, что лечение МТ (в отличие от ЛЕФ и СУЛЬФ) приводит к снижению кардиоваскулярной летальности [66–69], что имеет важное значение в отношении отдаленного прогноза у пациентов с РА (рекомендация 14). Напомним, что к противопоказа-

ниям для назначения МТ относятся: тяжелое поражение печени, почек и легких, беременность, кормление грудью, алкоголизм, цитопения. Однако большинство из них являются противопоказаниями и для назначения ЛЕФ. С другой стороны, имеются данные об относительной безопасности СУЛЬФ во время беременности [70] и отсутствии строгих ограничений в отношении приема алкоголя на фоне лечения этим препаратом.

В новых рекомендациях не рассматриваются парентеральные препараты золота из-за очень низкой частоты их применения в реальной клинической практике, хотя их эффективность не вызывает сомнения. Исключение гидроксихлорохина (ГХ) объясняется тем, что этот препарат не тормозит прогрессирование деструкции суставов и используется, как правило, только в качестве компонента комбинированной терапии с МТ. При этом подчеркиваются его благоприятные плеiotропные (метаболические) эффекты и безопасность во время беременности.

Следует обратить внимание на то, что в новых рекомендациях отсутствуют сведения о применении азатиоприна, циклоспорина А и циклофосамида, которые в предыдущих рекомендациях упоминались в аспекте «терапии отчаяния» при резистентности или противопоказаниях для назначения перечисленных выше синтетических БПВП и ГИБП. Эта рекомендация признана неактуальной из-за расширения спектра эффективных лекарственных препаратов, широко применяемых для лечения РА.

Рекомендация 6 (соответствует рекомендации 5 в предыдущей версии). «У пациентов, не получавших БПВП

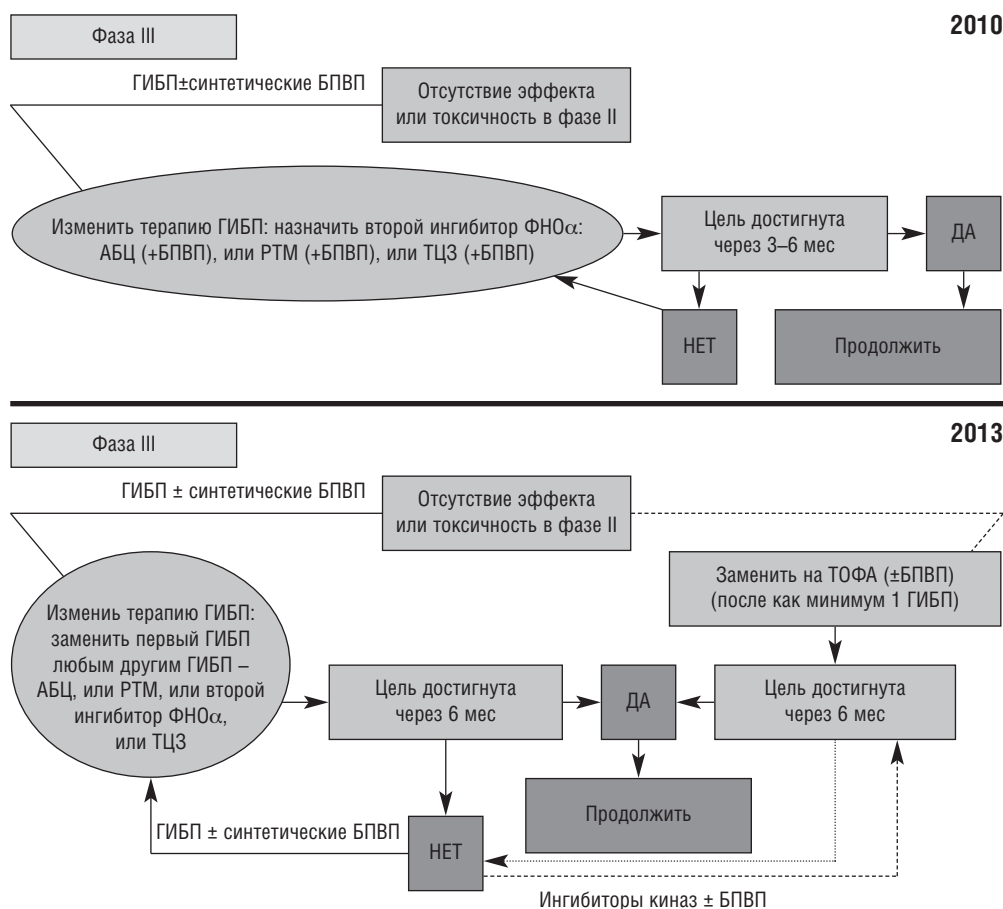


Рис. 3. Рекомендации EULAR по лечению РА 2010 и 2013 гг.: фаза III

(DMARD-naïve), независимо от назначения ГК, следует применять монотерапию или комбинированную терапию стандартными БПВП».

Вновь констатировано, что во всех современных схемах комбинированной терапии, независимо от применения ГИБП и ГК, ключевым компонентом является МТ, поскольку другие варианты этой терапии практически не исследовались. Эта рекомендация подкреплена данными метаанализов, которые не выявили преимуществ комбинированной терапии стандартными БПВП по сравнению с монотерапией МТ [59, 71]. Однако это не исключает более широкого применения комбинированной терапии МТ и другими синтетическими БПВП (речь в первую очередь идет о СУЛЬФ и ГХ) в дебюте болезни. Действительно, по данным недавно завершенных РПКИ, комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ и ГХ эффективнее монотерапии МТ и не уступает комбинированной терапии МТ и ГИБП [49, 50, 52, 55, 72]. Последовательная терапия стандартными БПВП столь же эффективна, как и комбинированная терапия этими препаратами [72, 73]. Таким образом, в зависимости от выбора врача лечение РА можно начинать как с монотерапии МТ с последующим переходом при недостаточном эффекте на комбинированную терапию МТ, СУЛЬФ и ГХ, так и сразу с «тройной» терапии этими стандартными БПВП.

Рекомендация 7. *«В качестве компонента стратегии лечения в течение первых 6 мес болезни следует рассматривать применение низких доз ГК (в комбинации с одним или несколькими БПВП)». Особо подчеркивается, что ГК следует отменить как можно быстрее, насколько это возможно с клинической точки зрения. Термин «низкая доза ГК» подразумевает назначение преднизолона в дозе $\leq 7,5$ мг/сут.*

Эту рекомендацию поддержали только 70% членом комитета, а ее редакция была изменена по сравнению с предыдущей версией (пункт б). В ней констатировалось, что «добавление ГК в низких или умеренно высоких дозах может быть полезным в комбинации с синтетическими БПВП, применяемыми в виде моно- или комбинированной терапии...». Изменение этой формулировки основывается на материалах метаанализа [36], в который было включено два недавно проведенных РПКИ [44, 55]. По данным других исследований, комбинированная терапия МТ и ГК может не уступать по эффективности комбинированной терапии МТ и ГИБП (ингибиторы ФНО α) [43, 54, 73, 74]. Особо подчеркивается, что речь идет об очень коротком курсе ГК (в течение ≤ 6 мес), как компонента bridge-терапии. Применение ГК в развернутой стадии РА и их внутрисуставное введение специально не обсуждаются, хотя эффективность внутрисуставных инъекций ГК не вызывает сомнений [48, 75, 76]. Монотерапия ГК не рекомендуется и может назначаться *только в виде исключения*, когда применение всех других БПВП и ГИБП противопоказано.

Профиль безопасности короткого курса ГК рассматривается как приемлемый [36, 77–80], хотя это положение вызвало серьезные дебаты. По нашему мнению, при назначении ГК могут возникать трудно прогнозируемые проблемы (например, ГК-зависимость) [81]; необходима активная профилактика глюкокортикоидного остеопороза, что удорожает лечение пациентов [78]. Мы также полагаем, что более высокая эффективность комбинированной терапии ГК и МТ в дебюте РА строго не доказана, поскольку в длительные проспективные исследования было включено

но недостаточное число пациентов, а продолжительность других была очень короткой. Отсутствуют научно обоснованные данные, касающиеся тактики снижения дозы и отмены ГК [82]. Кроме того, многие пациенты настроены против назначения ГК [83], что может затруднить реализацию основополагающего положения рекомендаций (пункт А), касающегося взаимодействия врача и пациента.

Рекомендация 8. *«Если при применении стратегии «первой линии» цель лечения не достигнута, при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза следует использовать другую стратегию лечения стандартными БПВП, а при наличии факторов неблагоприятного прогноза следует рассмотреть возможность назначения ГИБП».*

К факторам риска неблагоприятного прогноза относят высокую активность заболевания, выявление аутоантител (РФ и АЦБ) и раннее развитие эрозий в суставах [84, 85]. Суть «другой стратегии лечения стандартными БПВП» зависит от «начальной стратегии». Если в качестве первого стандартного БПВП применяли МТ, возможен переход на комбинированную терапию МТ, СУЛЬФ и ГХ, а при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза — на монотерапию ЛЕФ или СУЛЬФ. Подчеркивается, что решение о сроках назначения ГИБП (в рамках стратегической цели лечения — ремиссии/низкой активности через 6 мес) остается за врачом.

Действительно, имеются данные, что «step-up» комбинированная терапия стандартными БПВП (обязательный компонент МТ) столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ и ГИБП, начиная с дебюта болезни [50, 51, 54].

С нашей точки зрения, в рекомендации 8 отсутствует важный раздел, касающийся оптимизации терапии МТ с использованием подкожной формы препарата. Доказано, что биодоступность инъекционно вводимого МТ выше, чем перорального МТ, особенно при назначении рекомендуемых высоких доз МТ и их быстрой эскалации [86–89]. Данные клинических исследований свидетельствуют о более высокой эффективности и меньшей токсичности инъекционной формы МТ по сравнению с пероральной [90–104]. Почти у 2/3 пациентов с активным РА, имеющих показания для назначения ингибиторов ФНО α , замена таблетированной формы МТ на подкожную приводит к снижению активности заболевания, а следовательно, и потребности в назначении ГИБП [102], что подтверждает фармакоэкономические преимущества этой стратегии [105–109]. Положение о целесообразности назначения подкожной формы МТ перед решением вопроса о необходимости назначения ГИБП включено в рекомендации АРР [5], Канадской [15] и других национальных ассоциаций ревматологов [108].

Рекомендация 9. *«У пациентов с недостаточным эффектом стратегии, основанной на применении МТ и/или других БПВП (с ГК или без них), следует рассмотреть назначение ГИБП (ингибиторы ФНО α , АБЦ, ТЦЗ и, при особых показаниях, РТМ)».*

По сравнению с предыдущими рекомендациями указано, что лечение ГИБП (как классом препаратов) следует инициировать в случае невозможности достигнуть ремиссии (через 6 мес) или отсутствия эффекта (через 3 мес) на фоне лечения стандартными БПВП. Согласно предыдущим рекомендациям «современная практика предполагает начинать лечение с ингибиторов ФНО α ». Отсутствие ограничений для применения всех ГИБП, зарегистриро-

ванных для лечения РА, мотивируется данными открытых исследований о сходном профиле безопасности этих препаратов по сравнению с ингибиторами ФНО α [110–114]. Материалы метаанализов РПКИ также свидетельствуют об отсутствии различий в эффективности ингибиторов ФНО α и ГИБП с другим механизмом действия [5]. В единственном РПКИ (исследование AMPLE) было показано, что у пациентов с развернутым РА, резистентным к МТ, АБЦ (подкожная форма) и АДА обладают одинаковой эффективностью [115]. Нам представляется важным, что РТМ также рассматривается «при определенных условиях» как ГИБП «первой линии», хотя официально этот препарат зарегистрирован только при неэффективности ингибиторов ФНО α . В то же время имеются многочисленные данные (в том числе полученные в России), свидетельствующие о том, что РТМ не уступает по эффективности другим ГИБП, как у пациентов с ранним РА (не получавших МТ), так и у пациентов с развернутым РА, резистентных к МТ и другим БПВП [5, 41, 116, 117]. Полагают, что применение РТМ может быть особенно оправданно у пациентов, имеющих ограничения для назначения ингибиторов ФНО α : с лимфомами (а также другими злокачественными новообразованиями) и демиелинизирующими заболеваниями в анамнезе, риском реактивации латентной туберкулезной инфекции [118, 119]. Кроме того, РТМ – самый недорогой из применяемых в ревматологии ГИБП, особенно при использовании низкой дозы препарата (дважды по 500 мг) [117], которая согласно данным метаанализа не уступает по эффективности стандартной дозе [120].

Впервые указывается на возможность применения биоэквивалентных ГИБП (biosimilars), один из которых (СТ-Р13) имеет сходный с ИНФ профиль эффективности и безопасности [121, 122].

Ни для одного ГИБП (за исключением ТЦЗ) не была продемонстрирована более высокая эффективность монотерапии по сравнению с монотерапией МТ [123]. МТ повышает эффективность ингибиторов ФНО α (ИНФ и АДА) за счет разных механизмов, в том числе в связи с подавлением иммуногенности этих моноклональных антител [58, 124]. Имеется только два исследования, в которых установлено, что монотерапия ТЦЗ более эффективна, чем монотерапия МТ [125, 126], но исследование японских авторов было открытым и МТ использовался в низкой дозе [126]. У пациентов, резистентных к МТ, монотерапия ТЦЗ более эффективна, чем монотерапия АДА (исследование ADACTA), по крайней мере в отношении отдельных клинических параметров активности РА [20]. Однако недавно было показано, что **только комбинированная терапия МТ и ТЦЗ (8 мг/кг) более эффективна**, чем монотерапия МТ, в отношении всего спектра клинических, структурных и функциональных нарушений [127]. Монотерапия ТЦЗ (8 мг/кг) и комбинированная терапия ТЦЗ (4 мг/кг) и МТ оказалось эффективнее монотерапии МТ только в отношении частоты ремиссии по DAS28-СОЭ (<2,6). При этом, поскольку различия в динамике клинических параметров РА активности РА были статистически не достоверны, это, как полагают, в основном связано с выраженным подавлением ТЦЗ острофазовых лабораторных маркеров воспаления [128]. Сходные данные о более высокой эффективности комбинированной терапии ТЦЗ и МТ по сравнению с монотерапией ТЦЗ получены в исследовании SURPRISE [129]. Имеются предварительные данные о том, у пациен-

тов, получавших комбинированную терапию ГИБП и МТ, достигнутый эффект может сохраняться после отмены МТ [130–133]. Однако и в этом случае эффективность комбинированной терапии МТ и ГИБП (включая МТ и ТЦЗ) по некоторым важным параметрам была выше, чем монотерапии ТЦЗ [133].

Поэтому Комитет рекомендует использовать все ГИБП (включая ТЦЗ) в комбинации с МТ, если нет серьезных оснований для отмены МТ. При этом показания к монотерапии ГИБП, включая ТЦЗ, в рекомендациях специально не рассматриваются.

Из новых рекомендаций исключен пункт 14, который гласил, что «у пациентов, не получавших БПВП, имеющих факторы неблагоприятного прогноза, следует рассмотреть возможность комбинированной терапии МТ и ГИБП». По мнению членов комитета, реализация стратегии «Лечение до достижения цели» в первую очередь должна быть реализована с использованием МТ (пункт 4), других стандартных БПВП (пункт 5) и ГК (пункт 7) по крайней мере в течение первых 6 мес от начала болезни. Эта точка зрения подтверждена в серии недавно завершенных РПКИ [49–55, 134–136]. Хотя ГИБП в большей степени, чем стандартные БПВП, тормозят прогрессирование структурных нарушений в суставах, клиническое и прогностическое значение этого эффекта не ясно и не является основанием для того, чтобы менять концепцию стратегии «Лечение до достижения цели», основанную в первую очередь на оценке клинических проявлений активности заболевания. Комбинированная терапия МТ и ГИБП эффективнее монотерапии МТ, но как минимум у 1/3 пациентов, получающих монотерапию МТ, наблюдается стойкий адекватный эффект и они не нуждаются в интенсификации терапии [72, 137]. Очевидно, что слишком раннее назначение ГИБП (и, вероятно, комбинированной терапии стандартными БПВП) неоправданно, поскольку может привести к «перелечиванию» очень многих пациентов, что нежелательно из-за увеличения риска НР и стоимости лечения. По нашим предварительным данным, около половины пациентов, получающих монотерапию подкожно вводимым МТ (Методжект), не нуждаются в назначении ГИБП через 3 и 6 мес терапии [104]. Сходные данные приводят многие другие исследователи [43–46, 50, 137]. По данным исследования VeST, комбинированная терапия МТ и стандартными БПВП в сочетании с ГК столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ и ИНФ [73, 138]. Тем не менее, по мнению членов комитета, существует категория пациентов, которым показано раннее назначение ГИБП. В первую очередь речь идет о пациентах, которые в силу своих профессиональных обязанностей нуждаются в быстром восстановлении функции суставов, но имеют серьезные противопоказания для назначения ГК.

Согласно предварительным результатам «индукционная» комбинированная терапия МТ и ингибиторами ФНО α (АДА) создает предпосылки для улучшения отдаленного прогноза в отношении развития ремиссии, поддерживаемой без применения ГИБП [48, 139]. Однако эти данные пока не подтверждаются исследованиями других авторов [140, 141]. Таким образом, эффективность «индукционной» комбинированной терапии МТ и ГИБП при раннем РА в отношении достижения ремиссии (рекомендация 12) в настоящее время не доказана.

Рекомендация 10. «При недостаточной эффективности первого ГИБП следует назначить другой ГИБП; в случае

неэффективности первого ингибитора ФНО α можно назначить другой ингибитор ФНО α или ГИБП с другим механизмом действия».

Суть этой рекомендации заключается в том, что, по мнению экспертов, в настоящее время отсутствуют доказательства более высокой эффективности какой-либо определенной стратегии преодоления резистентности к «первому» ГИБП. Действительно, по данным метаанализов РПКИ, назначение ГИБП с альтернативным механизмом действия у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО α , не превосходит по эффективности лечение другим ингибитором ФНО α [5]. Однако данные открытых исследований свидетельствуют о том, что назначение РТМ более эффективно, чем замена одного ингибитора ФНО α на другой [5]. Таким образом, проблема выбора тактики лечения, направленной на преодоление резистентности к ингибиторам ФНО α , остается открытой. Более того, по данным недавнего РПКИ, «тройная» терапия МТ, СУЛЬФ и ГХ весьма эффективна у пациентов с недостаточным эффектом комбинированной терапии МТ и ЭТЦ [50].

РПКИ, касающиеся «переключения» на другой ГИБП при «первичной» неэффективности АБЦ, ТЦЗ и РТМ, отсутствуют. Учитывая рекомендацию 9 о возможности назначения любого ГИБП при недостаточной эффективности стандартных БПВП, можно прогнозировать возникновение клинических проблем при выборе тактики ведения пациентов с резистентностью к вышеперечисленным препаратам. Особенно сложным выбор будет для пациентов, которым в качестве «первого» ГИБП инициирована терапия ТЦЗ. Это связано с регистрацией в недалеком будущем класса ингибиторов ИЛ6/ИЛ6Р [142]. Однако, в отличие от ингибиторов ФНО α , не ясно, позволит ли замена ТЦЗ на другой ингибитор ИЛ6/ИЛ6Р преодолеть резистентность к ТЦЗ, или потребует назначения ГИБП с другим механизмом действия.

Следует обратить внимание, что *биоэквивалентные ингибиторы ФНО α нельзя рассматривать как «другие ингибиторы ФНО α »* и их место в лечении РА в рекомендациях не обсуждается.

Рекомендация 11. *«При неэффективности ГИБП следует рассмотреть возможность назначения ТОФА».*

Эта рекомендация явилась предметом серьезных дискуссий и была принята с самым низким числом голосов (7,6 по 10-балльной шкале). Это связано с несколькими обстоятельствами. Напомним, что ТОФА – ингибитор JAK-киназы, первый «таргетный» синтетический препарат для перорального приема, разработанный для лечения РА [143, 144], в настоящее время зарегистрирован в США, Японии и России, но не получил одобрения Европейского медицинского агентства [145–147]. Эффективность и безопасность ТОФА доказаны в серии РПКИ [148–152] и их метаанализе [36, 153]. Хотя имеются данные об отсутствии существенного влияния ТОФА на прогрессирование деструкции суставов по сравнению с плацебо ($p=0,06$) [151], в других исследованиях его структурно-модифицирующий эффект получил более веские доказательства [152]. Основной проблемой остается безопасность препарата, поскольку имеется лишь небольшой опыт его длительного применения в клинической практике, хотя по данным метаанализа РПКИ частота НР на фоне лечения ТОФА такая же, как и при лечении ГИБП [154]. Тем не менее материалы РПКИ свидетельствуют о возможности увеличения частоты тяжелых инфекций (включая туберкулез и оппортунистические инфекции),

а герпетическая инфекция развивается чаще [145], чем на фоне приема ингибиторов ФНО α [155]. Учитывая существование широкого спектра ГИБП с доказанными эффективностью и безопасностью, а также прогнозируемую высокую стоимость терапии ТОФА (более высокую, чем у биоэквивалентных ГИБП), рекомендуется применять ТОФА как препарат «третьей линии», при недостаточной эффективности ГИБП. С нашей точки зрения, перспективны применения ТОФА при РА (если следовать рекомендациям EULAR) в ближайшие годы не ясны. Если возможность преодоления резистентности к ингибиторам ФНО α при назначении ТОФА доказана в РПКИ [149], то данные, касающиеся его эффективности у пациентов с недостаточным эффектом других ГИБП (АБЦ, РТМ и ТЦЗ), отсутствуют. Это, впрочем, касается и ГИБП (рекомендация 9), но можно надеяться, что данные, касающиеся замены одного ГИБП на другой (switch), будут быстро накапливаться в процессе анализа материалов национальных регистров или специальных исследований, направленных на идентификацию биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффективность того или иного ГИБП [156].

Рекомендация 12. *«У пациентов, находящихся в ремиссии после отмены ГК, следует рассмотреть возможность прекращения лечения ГИБП, особенно если они применялись в комбинации с БПВП».*

Аналогичная рекомендация присутствует в предыдущей версии, но за прошедшие годы получены новые данные, подтверждающие принципиальную возможность поддержания ремиссии без применения ГИБП. У пациентов с развернутым РА в стадии ремиссии, получавших ингибиторы ФНО α , отмена этих препаратов нередко ассоциируется с обострением заболевания [157–159], в среднем через 4 мес после отмены ГИБП [160]. Установлено также, что вероятность сохранения ремиссии после отмены ингибиторов ФНО α (на фоне лечения стандартными БПВП) зависит от стойкости и выраженности эффекта комбинированной терапии МТ и ГИБП [161–163]. В то же время при раннем РА у пациентов, достигших ремиссии на фоне комбинированной терапии ингибиторами ФНО α и МТ, ремиссия может сохраняться на фоне монотерапии только МТ без ГИБП или после уменьшения их дозы [48, 139, 140, 164]. Сходные данные о возможности поддержания ремиссии при использовании низкой дозы ГИБП получены при развернутом РА [160, 165, 166]. Предварительные данные свидетельствуют о возможности отмены или уменьшения дозы других ГИБП, включая ТЦЗ [167, 168], АБЦ [169] и РТМ [170]. Важно, что при обострении РА повторное назначение ГИБП ассоциируется с быстрым снижением активности заболевания до исходного уровня у большинства пациентов [162, 171].

Рекомендация 13. *«В случае достижения длительной стойкой ремиссии целесообразно снижение дозы стандартных БПВП на основе согласованного решения пациента и врача».*

Эта рекомендация полностью совпадает с формулировкой в предыдущей версии, за исключением минимальных терминологических отличий, а именно – «снижение», а не «титрование» дозы стандартных БПВП. Эта рекомендация касается пациентов, полностью отменивших ГК и ГИБП, у которых достигнута стойкая ремиссия на фоне терапии стандартными БПВП. Однако, поскольку у пациентов с развернутым РА отмена стандартных БПВП в 70% случаев приводит к обострению заболевания [172, 173], речь идет не о полной отмене, а о снижении дозы стандартных БПВП. В то же время, по данным исследования BeST,

при начале активной контролируемой терапии очень раннего РА возможно достижение полной ремиссии «без лекарств», но только у небольшого процента пациентов [174]. Подчеркивается, что специальных контролируемых исследований, посвященных отмене терапии стандартными БПВП, до сих пор не проводилось.

Рекомендация 14. «При подборе терапии необходимо учитывать не только активность заболевания, но и прогрессирование деструкции суставов, наличие коморбидных заболеваний и безопасность терапии».

Эта рекомендация соответствует положению, сформулированному в рекомендациях 2010 г. Хотя высокая активность болезни ассоциируется с увеличением риска коморбидных заболеваний [175, 176], а эффективная терапия снижает риск коморбидности [177–179], у многих пациентов слишком интенсивная терапия не всегда оправдана и может привести к тяжелым осложнениям, негативно влияющим на продолжительность жизни пациентов [180]. С другой стороны, у некоторых пациентов с низкой активностью может наблюдаться быстрое прогрессирование деструкции суставов [181]. Однако конкретные рекомендации, касающиеся ведения пациентов с коморбидными заболеваниями в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» [182], отсутствуют, и следует ли (и каким образом) интенсифицировать терапию у пациентов с прогрессированием деструкции суставов, несмотря на хороший клинический эффект, — не ясно.

Таким образом, новые рекомендации EULAR (2013) — важный этап в развитии учения о РА; их внедрение

в клиническую практику должно позволить улучшить результаты терапии этого заболевания и в целом прогноз болезни. Эксперты сформулировали основные задачи, которые предстоит решить в процессе дальнейших исследований и которые во многом совпадают с проблемами, затронутыми нами в процессе их обсуждения. К основным нерешенным проблемам относятся следующие: уточнение места ГК (с учетом механизмов действия, длительности терапии, «циркадных» ритмов и др.) в комплексном лечении РА; перспективы «индукционной» терапии с использованием не только ингибиторов ФНО α , но и других ГИБП (АБЦ, ТЦЗ и РТМ); уточнение места ТОФА, в частности возможность применения ГИБП при недостаточной его эффективности, а также применение этого препарата для преодоления резистентности к АБЦ, РТМ и ТЦЗ; тактика снижения дозы ГИБП и предикторы стойкой ремиссии после отмены ГИБП и стандартных БПВП; сравнительная эффективность комбинированной терапии МТ и стандартными БПВП по сравнению с терапией МТ и ГИБП; поиск прогностических биомаркеров эффективности и безопасности БПВП и ГИБП; роль иммуногенности ГИБП, перспективы фармакокинетических и фармакодинамических исследований ГИБП с точки зрения повышения эффективности и безопасности терапии; повышение эффективности и снижение риска НР на фоне лечения МТ; реальная эффективность монотерапии ТЦЗ. Очевидно, что для решения этих и многих других проблем необходимо объединение усилий всего ревматологического сообщества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн. Ревматология. Национальное руководство. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. с. 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Revmatoidnyi artrit. V kn. Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. p. 290–331.]
2. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2011;365(23):2205–19. DOI: 10.1056/NEJMra1004965.
3. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet. 2007;370(9602):1861–71. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60784-3.
4. Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease, 2011. Ann Rheum Dis. 2012;71 Suppl 2:i2–45. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201036.
5. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. [Nasonov EL, editor. Genno-inzhenernye biologicheskie biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita. Moscow: IMA-PRESS; 2013.]
6. Sokka T, Pincus T. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent. Lancet. 2009;374(9688):430–2. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61432-X.
7. Smolen JS, Aletaha D, Bijlma JW, et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2010;69(4):631–7. DOI: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
8. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2010;69(6):964–75. DOI: 10.1136/ard.2009.126532. Epub 2010 May 5.
9. Aletaha D, Neogri T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010;62(9):2569–81. DOI: 10.1002/art.27584.
10. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Arthritis Rheum. 2011;63(3):573–86. DOI: 10.1002/art.30129.
11. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2014;73(1):3–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204317. Epub 2013 Sep 26.
12. Mok CC, Tam LS, Chan TH, et al. Management of rheumatoid arthritis: consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology. Clin Rheumatol. 2011;30(3):303–12. DOI: 10.1007/s10067-010-1596-y. Epub 2010 Nov 3.
13. El Zorkany B, Alwahshi HA, Hammoudeh M, et al. Suboptimal management of rheumatoid arthritis in the Middle East and Africa: could the EULAR recommendations be the start of a solution? Clin Rheumatol. 2013;32(2):151–9. DOI: 10.1007/s10067-012-2153-7. Epub 2012 Dec 30.
14. Wollenhaupt J, Albrecht K, Kruger K, et al. The new 2012 German recommendations for treating rheumatoid arthritis: differences compared to the European standpoint. Z Rheumatol. 2013;72(1):6–9. DOI: 10.1007/s00393-012-1093-6.
15. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biological disease-modifying antirheumatic drugs. J Rheumatol. 2012;39(8):1559–82. DOI: 10.3899/jrheum.110207. Epub 2011 Sep 15.
16. Национальные рекомендации по лечению ревматоидного

- артрита, 2013 (проект). Доступ по ссылке: www.rheumatolog.ru [Natsional'nye rekomendatsii po lecheniyu revmatoidnogo artrita, 2013 (proekt). Available from: www.rheumatolog.ru]
17. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2013 Oct 25. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
 18. Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):114–23. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203284. Epub 2013 Apr 16.
 19. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):64–71. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201247. Epub 2012 May 5.
 20. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013;381(9877):1541–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60250-0. Epub 2013 Mar 18.
 21. Mierau M, Schoels M, Gonda G, et al. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology.* 2007;46(6):975–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem007>. Epub 2007 Mar 6.
 22. Klarenbeek NB, Koevoets R, van der Heijde DM, et al. Association with joint damage and physical functioning of nine composite indices and the 2011 ACR/EULAR remission criteria in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(10):1815–21. DOI: 10.1136/ard.2010.149260. Epub 2011 Aug 3.
 23. Koevoets R, van der Heijde D. Being in remission or in low disease activity in rheumatoid arthritis: different meaning with the use of different composite scores. *Arthritis Rheum.* 2009;60(Suppl):957.
 24. Smolen JS, Han C, van der Heijde DM, et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and TNF-blockade. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):823–7. DOI: 10.1136/ard.2008.090019. Epub 2008 Jul 1.
 25. Aletaha D, Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3702–11. DOI: 10.1002/art.30634.
 26. Balsa A, de Miguel E, Castillo C, et al. Superiority of SDAI over DAS-28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power Doppler ultrasonography as a gold standard. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(4):683–90. DOI: 10.1093/rheumatology/kep442. Epub 2010 Jan 4.
 27. Sakellariou G, Scire CA, Verstappen SM, et al. In patients with early rheumatoid arthritis, the new ACR/EULAR definition of remission identifies patients with persistent absence of functional disability and suppression of ultrasonographic synovitis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):245–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201817. Epub 2012 Oct 11.
 28. Gartner M, Mandl P, Radner H, et al. Sonographic joint assessment in rheumatoid arthritis: Associations with clinical joint assessment in remission. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):2005–14. DOI: 10.1002/art.38016.
 29. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(10):1360–4. DOI: 10.1136/ard.2008.091454.
 30. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Comorbidity affects all domains of physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(2):381–8. DOI: 10.1093/rheumatology/keq334. Epub 2010 Oct 29.
 31. Kiely P, Walsh D, Williams R, et al. Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity – the early RA network (ERAN). *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(5):926–31. DOI: 10.1093/rheumatology/keq406. Epub 2010 Dec 17.
 32. Montag K, Gingold M, Boers A, et al. Disease-modifying anti-rheumatic drug usage, prescribing patterns and disease activity in rheumatoid arthritis patients in community-based practice. *Intern Med J.* 2011;41(6):450–5. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2010.02240.x. Epub 2010 Apr 12.
 33. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, et al. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56(10):3226–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22943>.
 34. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1094–9. DOI: 10.1136/ard.2008.092668. Epub 2008 Nov 25.
 35. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2012;51 (приложение):1–24. [Nasonov EL. Lechenie revmatoidnogo artrita 2012: mesto metotreksata. *Rheumatology Science and Practice.* 2012;51 (prilozhenie):1–24].
 36. Gaujoux-Viala C, Nam JL, Ramiro S, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib – a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013.
 37. Pincus T, Yazici Y, Sokka T, et al. Methotrexate as the «anchor drug» for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(5 Suppl 31):S179–85.
 38. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):26–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21519>.
 39. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3432–43.
 40. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363(9410):675–81. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15640-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15640-7).
 41. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):39–46. DOI: 10.1136/ard.2010.137703. Epub 2010 Oct 11.
 42. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1870–7. DOI: 10.1136/ard.2008.101121. Epub 2009 Jan 5.
 43. Heimans L, Wevers-de Boer KV, Visser K, et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis.* 2013. Published Online First: 28 May 2013. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-203243.
 44. Baker M, Jacobs JWG, Welsing PMJ, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2012;156(5):329–39. DOI: 10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00004.
 45. Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, et al. Implementation of a

- Threat-to-Target Strategy in very Early Rheumatoid Arthritis. Results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Remission Induction Cohort Study. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):2865–72. DOI: 10.1002/art.30494.
46. Vermeer M, Kuper H.H., Bernelot Moens H.J., et al. Sustained beneficial effects of a protocolized treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: three year results of the DREAM remission induction cohort. *Arthritis Care Res.* 2013;65(8):1219–26. DOI: 10.1002/acr.21984.
 47. Horslev-Petersen K, Hertland ML, Junker P, et al. Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA study; an investigator-initiated, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2013 Mar 7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202735.
 48. Detert J, Bastian H, Listing J, et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT-HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):844–50. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201612. Epub 2012 Jun 27.
 49. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus H, et al. TEAR: treatment of early aggressive RA; A randomized, double-blind, 2-year trial comparing immediate triple DMARD versus MTX plus etanercept to step-up from initial MTX monotherapy. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):2824–35. DOI: 10.1002/art.34498.
 50. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med.* 2013;369(4):307–18. DOI: 10.1056/NEJMoal303006. Epub 2013 Jun 11.
 51. Wevers-de Boer K, Visser K, Heimans L, et al. Remission induction therapy with methotrexate and prednisolon in patients with early rheumatoid and indifferiated arthritis (the IMPROVED study). *Ann Rheum Dis.* 2012;71(9):1472–7. DOI:10.1136/annrheumdis-2011-200736.
 52. Leirisalo-Repo M, Kautinen H, Laasonen L, et al. Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2 year results from an investigator-initiated, randomized, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study). *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):851–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201365. Epub 2012 Jun 30.
 53. Rantalaiho V, Kautianen H, Korpela M, et al. Targeted treatment with a combination of traditional DMARDs produces excellent clinical and radiographic long-term outcomes in early rheumatoid arthritis regardless of initial infliximab. The 5-year follow-up results of a randomized clinical trial, the NEO-RACo trial. *Ann Rheum Dis.* 2013 Oct 28. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203497.
 54. Nam JR, Villeneuve E, Hensor EME, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroids, followed by treat-to target: a double-blind, randomized, controlled trial in new-onset, treatment-naïve, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan 1;73(1):75–85. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203440. Epub 2013 Aug 2.
 55. De Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):72–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201162. Epub 2012 Jun 7.
 56. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1100–4. DOI: 10.1136/ard.2008.093690. Epub 2008 Dec 5.
 57. Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomi E, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31; 5:CD000951. doi: 1002/14651858.CD000951.pub2.
 58. Burmester G, Kivitz A, Kupper H, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of different doses of methotrexate in combination with adalimumab: results from the CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:72.
 59. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1105–12. DOI: 10.1136/ard.2008.099861. Epub 2008 Dec 3.
 60. Насонов ЕЛ, Амирджанова ВН, Беневоленская ЛИ и др. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. Москва: Алмаз; 2006. 118 с. [Nasonov EL, Amirdzhanova VN, Benevolenskaya LI i dr. Lechenie revmatoidnogo artrita. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Almaz; 2006. 118 p.]
 61. Van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, et al. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1989;1(8646):1036–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)92442-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(89)92442-2).
 62. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet.* 1999;353(9149):259–66. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)09403-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)09403-3).
 63. Sharp JT, Strand V, Leung H, et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis. Results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(3):495–505. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200003\)43:3%3C495:AID-ANR4%3E3.0.CO;2-U](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200003)43:3%3C495:AID-ANR4%3E3.0.CO;2-U).
 64. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Int Med.* 1999;159(21):2542–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.159.21.2542>.
 65. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis.* 1999;58(4):220–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.58.4.220>.
 66. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, et al. Systemic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2011 Nov 1;108(9):1362–70. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.06.054. Epub 2011 Aug 17.
 67. Weslake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(2):295–307. DOI: 10.1093/rheumatology/kep366. Epub 2009 Nov 27.
 68. Попкова ТВ, Герасимова ЕВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):70–9. [Popkova TV, Gerasimova EV, Novikova DS, Nasonov EL. Methotrexate and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(6):70–9.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1297>.
 69. Wasko MC, Dasgupta A, Hubert H, et al. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(2):334–42. DOI: 10.1002/art.37723.
 70. Ostensen M, Forger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5(7):382–90. DOI: 10.1038/nrrheum.2009.103. Epub 2009 Jun 9.
 71. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewe R, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease modifying antirheumatic drugs: A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1004–9. DOI:

- 10.1136/ard.2009.127225. Epub 2010 May 6.
72. Van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*. 2012;379(9827):1712–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60027-0. Epub 2012 Mar 29.
 73. Klarenbeek NB, Guler-Yuksel M, van der Kooij SM, et al. The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):1039–46. DOI: 10.1136/ard.2010.141234. Epub 2011 Mar 17.
 74. De Jong PHPD, Hazes JM, Luime JJ, et al. Randomized comparison of triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72 Suppl 3:113.
 75. Roux CH, Breuil V, Valerio L, et al. Etanercept compared to intraarticular corticosteroid injection in rheumatoid arthritis: double-blind, randomized pilot study. *J Rheumatol*. 2011;38(6):1009–11. DOI: 10.3899/jrheum.100828. Epub 2011 Mar 16.
 76. Dernis E, Ruysen-Witrand A, Mouterde G, et al. Use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis – practical modalities of glucocorticoid therapy: recommendations for clinical practice based on data from the literature and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2010;77(5):451–7. DOI: 10.1016/j.jbspin.2009.12.010. Epub 2010 May 14.
 77. Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(3):285–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.038638>. Epub 2005 Aug 17.
 78. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(12):1560–7. Epub 2007 Jul 27.
 79. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs – a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013; submitted.
 80. Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1010–4. DOI: 10.1136/ard.2009.127332.
 81. Dixon WG, Bansback N. Understanding the side effects of glucocorticoid therapy: shining a light on a drug everyone thinks they know. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1761–4. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-202021
 82. Volkman ER, Rezaei S, Tarp S, et al. We still don't know how to taper glucocorticoids in rheumatoid arthritis, and we can do better. *J Rheumatol*. 2013;40(10):1646–9. DOI: 10.3899/jrheum.130019.
 83. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allart CF, et al. Patients preferences for treatment: report from a randomized comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis (BeST trial). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1227–32. DOI: 10.1136/ard.2006.068296.
 84. Västesaeger N, Xu S, Aletaha D, et al. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(9):1114–21. DOI: 10.1093/rheumatology/kep155. Epub 2009 Jul 9.
 85. Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1333–7. DOI: 10.1136/ard.2009.121160. Epub 2010 May 24.
 86. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, et al. Bioavailability of high dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(4):645–8.
 87. Dalrymple JM, Stamp LK, O'Donnell JL, et al. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(11):3299–308. DOI: 10.1002/art.24034.
 88. Dervieux T, Zablocki R, Kremer J. Red blood cell methotrexate polyglutamates emerge as a function on dosage intensity and route of administration during pulse methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(12):2337–45. DOI: 10.1093/rheumatology/keq216. Epub 2010 Aug 16.
 89. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL, et al. Effects of changing from oral to subcutaneous methotrexate on red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(12):2540–7. DOI: 10.3899/jrheum.110481. Epub 2011 Oct 1.
 90. Hamilton RA, Kremer JM. Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Brit J Rheumatol*. 1997;36(1):86–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/36.1.86>.
 91. Rozin A, Scharpira D, Balbir-Gurman A, et al. Relapse of rheumatoid arthritis after substitution of oral for parental administration of methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(8):756–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.8.756>.
 92. Bingman SJ, Buch MH, Lindsay S, et al. Parenteral methotrexate should be given before biological therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(8):1009–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keg246>.
 93. Węgrzyn J, Adeleine P, Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(10):1232–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.011593>.
 94. Moitra RK, Ledingham JM, Hull RG, et al. Caveats to the use of parental methotrexate in the treatment of rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(2):256–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh471>. Epub 2005 Jan 5.
 95. Osman A, Mulherin D. Is parental methotrexate worth trying. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(4):432. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.4.432>.
 96. Burbage G, Gupta R, Lim K. Intramuscular methotrexate in inflammatory rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(12):1156. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.12.1156>.
 97. Rutkowska-Sak L, Rell-Bakalarska M, Lisowska B. Oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate treatment in reducing gastrointestinal side effects. *Rheumatologia*. 2009;47:207–11.
 98. Linde L, Hetland ML, Ostergaard M. Drug survival and reasons for discontinuation of intramuscular methotrexate: a study of 212 consecutive patients switching from oral methotrexate. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(2):102–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740500343294>.
 99. Муравьев ЮВ, Денисов ЛН, Алексеева АВ и др. Открытое контролируемое рандомизированное 24-недельное сравнительное исследование инъекционной и таблетированной лекарственных форм метотрексата при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2011;(5):58–61. [Muravyev YV, Denisov LN, Alekseyeva AV, et al. 24-week open-label controlled randomized comparative study of the injectable and tableted formulations of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2011;(5):58–61.]
 100. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):73–81.

- DOI: 10.1002/art.23144.
101. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al. Are switching from oral to subcutaneous methotrexate or additional of cyclosporine to methotrexate useful steps in tight control treatment strategy for rheumatoid arthritis? A post hoc analysis of the CAMERA study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1849–52. DOI: 10.1136/ard.2009.124065. Epub 2010 May 28.
 102. Mainman H, McClaren E, Heycock C, et al. When should we use parental methotrexate? *Clin Rheumatol.* 2010;29(10):1093–8. DOI: 10.1007/s10067-010-1500-09.
 103. Scott D, Claydon P, Ellis C, Buchan S. A retrospective study of the effect of switching from oral to subcutaneous (SC) methotrexate (MTX): the Methotrexate Evaluation of Norwich Treatment Outcomes in RA (MENTOR) study. Glasgow, UK: British Soc Rheumatology; 2012. P. 221.
 104. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(2):117–25. [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):117–25.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-637>.
 105. Crespo C, Brosa M, Galvan J, et al. Pharmacoeconomic analysis of Metoject in the treatment of rheumatoid arthritis in Spain. *Reumatol Clin.* 2010;6(4):203–11. DOI: 10.1016/j.reuma.2009.11.001. Epub 2010 Apr 24.
 106. Schipper LG, Kievit W, den Broeder A, et al. Treatment strategy aiming at remission in early rheumatoid arthritis patients: starting with methotrexate monotherapy is cost-effective. *Rheumatology.* 2011;50:1329–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker084>.
 107. Fitzpatrick R, Scott DG, Keary I. Cost-minimization analysis of subcutaneous methotrexate versus biologic therapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have had an insufficient response or intolerance to oral methotrexate. *Clin Rheumatol.* 2013;32(11):1605–12. DOI: 10.1007/s10067-013-2318-z. Epub 2013 Jul 9.
 108. GUIPCAR Group. Update of the clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid (Spain): Spanish Society of Rheumatology; 2011 Dec. 367 p.
 109. Hassanzaden R, Nangan C, France J, et al. Subcutaneous methotrexate to cut costs. *J Rheumatology.* 2012;39:1764–5. DOI: 10.3899/jrheum.120091.
 110. Morel J, Duzanski MO, Cantagrel A, et al. Prospective follow-up of tocilizumab treatment in 1100 patients with refractory rheumatoid arthritis: tolerance data from the french registry regate (registry-roactemra). *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:456.
 111. Hishitani Y, Ogata A, Shima Y, et al. Retention of tocilizumab and anti-tumour necrosis factor drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2013;42(4):253–9. DOI: 10.3109/03009742.2012.762037. Epub 2013 Mar 7.
 112. Horak P, Skacelova M, Hejduk K, et al. Abatacept and its use in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) in the Czech Republic – data from the ATTRA registry. *Clin Rheumatol.* 2013;32(10):1451–8. DOI: 10.1007/s10067-013-2303-6. Epub 2013 Jun 2.
 113. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2625–32. DOI: 10.1002/art.27555.
 114. Godot S, Gottenberg JE, Paternotte S, et al. Safety of surgery after rituximab therapy in 133 patients with rheumatoid arthritis: Data from the AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013. DOI: 10.1002/acr.22056. [Epub ahead of print 10 Jun 2013].
 115. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):28–38. DOI: 10.1002/art.37711.
 116. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(5):1390–400. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21778>.
 117. Насонов ЕЛ. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите. В кн.: Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Насонов ЕЛ, редактор. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2011. С. 55–93. [Nasonov EL. Primenenie rituksimaba pri revmatoidnom artrite. V kn.: Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab. Nasonov EL, editor. Moscow: IMA-PRESS; 2011. P. 55–93.]
 118. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):909–20. DOI: 10.1136/ard.2010.144998. Epub 2011 Mar 6.
 119. Strangfeld A, Pattloch D, Herzer P, et al. Risk of cancer recurrence or new tumors in RA patients with prior malignancies treated with various biologic agents. *Arthritis Rheum.* 2013; (ACR 2013 Abstract online: <https://www2.rheumatology.org/apps/MyAnnualMeeting/Abstract/36584>).
 120. Bredermeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low- versus high-doses rituximab for rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Aug 07. DOI: 10.1002/ard.22116.
 121. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(10):1613–20. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203090. Epub 2013 May 16.
 122. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(10):1605–12. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203091. Epub 2013 May 16.
 123. Emery P, Sebba A, Huizinga TWJ. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(12):1897–904. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203485.
 124. Kriekcaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1914–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201544. Epub 2012 May 14.
 125. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):88–96. DOI: 10.1136/ard.2008.105197.
 126. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(9):1162–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.068064>.
 127. Burmester GR, Rigby W, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab (TCZ) in combination and monotherapy versus methotrexate (MTX) in MTX-naive patients (pts) with early rheumatoid arthritis (RA): clinical and radiographic outcomes from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl):OP041.
 128. Smolen JS, Alethaha D. Interleukin-6 receptor inhibitor with tocilizumab and attainment remission: the role of acute phase

- reactant. *Arthritis Rheum.* 2011;63(1):43–52. DOI: 10.1002/art.27740.
129. Takeuchi T, Kaneko Y, Atsumi T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in RA patients with inadequate response to methotrexate: 24-week results from a randomized controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:62.
 130. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):43–50. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201282. Epub 2012 May 5.
 131. Emery P, Kvien TK, Combe B, et al. Combination etanercept and methotrexate provides better disease control in very early (≤ 4 months) versus early rheumatoid arthritis (> 4 months and < 2 years): post hoc analyses from the COMET study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):989–92. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201066. Epub 2012 Mar 8.
 132. Van Riel PL, Taggart AJ, Sany J, et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(11):1478–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.043299>. Epub 2006 Feb 7.
 133. Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, et al. Clinical, radiographic, and immunogenetic effects after 1 year of tocilizumab (TCZ)-based treatment strategy with and without methotrexate (MTX) in RA: the ACT-RAY study. *EULAR Congress THU0093*. Berlin; 2012.
 134. Soubrier M, Puechal X, Sibilia J, et al. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(11):1429–34. DOI: 10.1093/rheumatology/kep261. Epub 2009 Sep 9.
 135. Fleischmann R, van Vollenhoven RF, Smolen JS, et al. Long-term outcomes of early rheumatoid arthritis patients initiated with adalimumab plus methotrexate compared with methotrexate alone following a targeted treatment approach. *Arthritis Rheum.* 2012;64(Suppl):S335–6.
 136. Smolen JS, Fleischmann RM, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: outcomes and predictors in early rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab plus methotrexate, methotrexate alone, or methotrexate plus subsequent adalimumab. *Arthritis Rheum.* 2011;63(Suppl):S665.
 137. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls T, et al. Validation of methotrexate-first strategy in early poor prognosis rheumatoid arthritis. Results from a randomized, double-blind, 2-year trial. *Arthritis Rheum.* 2013, May 06. DOI 10.1002/art.38012.
 138. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3381–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21405>.
 139. Kavanaugh A, Emery P, Fleischmann RM, et al. Withdrawal of adalimumab in early rheumatoid arthritis patients who attained stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate: results of a phase 4, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51 Suppl 3:iii27.
 140. Emery P, Hammoudeh M, Fitzgerald O, et al. Assessing maintenance of remission with reduced dose etanercept plus methotrexate, methotrexate alone, or placebo in patients with early rheumatoid arthritis who achieved remission with etanercept and methotrexate: the PRIZE study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:399.
 141. Van Vollenhoven RF, Franck-Larsson K, Leirisalo-Repo M, et al. In rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity on methotrexate plus etanercept, continuation of etanercept at 50 mg or 25 mg weekly are both clinically superior to discontinuation: results from a randomized, 3-arm, double-blind study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:434.
 142. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Панасюк ЕЮ. Ингибция интерлейкина 6 — новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(4):416–27. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Panasyuk EY. Interleukin 6 inhibition: new possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(4):416–27.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1254>.
 143. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: ингибиторы малых молекул. *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(2):66–75. [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav MI. New aspects of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: small molecule inhibitors. *Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(2):66–75.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1276>.
 144. Scott LJ. Tofacitinib: a review of its use in adult patients with rheumatoid arthritis. *Drugs.* 2013;73(8):857–74. DOI: 10.1007/s40265-013-0065-8.
 145. European Medical Agency. Xeljanz. 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002542/smops/Negative/human_smpo_000501.jsp&mid=WC0b01ac058001d127 (accessed 25 May, 2014).
 146. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). [Updated 2013 July 22–25]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001851.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
 147. Pfizer. Pfizer Receives CHMP Negative Opinion Regarding Marketing Authorization In Europe For Rheumatoid Arthritis Treatment XELJANZ (tofacitinib citrate). 2013. Available from: <http://press.pfizer.com/press-release/pfizer-receives-chmp-negative-opinion-regarding-marketing-authorization-europe-rheumat> (accessed 25 May 2013).
 148. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):508–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1112072.
 149. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690, 550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9865):451–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X. Epub 2013 Jan 5.
 150. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012;367(6):495–507. DOI: 10.1056/NEJMoa1109071.
 151. Van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690, 550) in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate: 12-month data from a 24-month Phase 3 randomized radiographic study. *Arthritis Rheum.* 2013;65(3):559–70. DOI: 10.1002/art.37816.
 152. Lee EB, Fleischmann RM, Hall S, et al. Radiographic, clinical and functional comparison of tofacitinib monotherapy versus methotrexate in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(Suppl):S1049.
 153. Kawalec P, Mikrut A, Wisniewska N, Pilc A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor. In the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2013;32(10):1414–24. DOI: 10.1007/s10067-013-2329-9.
 154. Salgado E, Maneiro JR, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Safety profile of protein kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013, Apr 18.

- DOI:10.1136/annrheumdis-2012-203116.
155. Winthrop KL, Baddley JW, Chen L, et al. Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. *JAMA*. 2013;309(9):887–95. DOI: 10.1001/jama.2013.1099.
 156. Buch MH, Pavitt S, Parmar M, Emery P. Creative trial design in RA: optimizing patient outcomes. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(3):183–94. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.5. Epub 2013 Feb 5.
 157. Yoshida K, Yoon-Kyoung Sung, Kavanaugh A, et al. Biologic discontinuation studies: a systematic review of methods. *Ann Rheum Dis*. 2013, May 30. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203302.
 158. Tanaka Y, Hirata S, Saleem B, Emery P. Discontinuation of biologics in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(4 Suppl 78):S22–7. Epub 2013 Oct 3.
 159. Kavanaugh A, Smolen JS. The when and how of biologics withdrawal in rheumatoid arthritis: learning from large randomized controlled trials. *Clin Exp Rheumatol*. 2013; 31(4 Suppl 78):S19–21. Epub 2013 Oct 3.
 160. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, et al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1286–91. DOI: 10.1136/ard.2009.121491. Epub 2010 Apr 1.
 161. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis*. 2013, 25 May. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204016.
 162. Chatzidionysiou K, Turesson C, Telesman A, et al. A multicenter, randomized, controlled, open-label pilot study of the feasibility of discontinuation of adalimumab in rheumatoid arthritis patients in stable clinical remission. *Arthritis Rheum*. 2012;64(Suppl):S336.
 163. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9870):918–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61811-X. Epub 2013 Jan 17.
 164. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet*. 2013 Oct 25. pii: S0140-6736(13)61751-1. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61751-1.
 165. Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Guler-Yuksel M, et al. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(2):315–9. DOI: 10.1136/ard.2010.136556. Epub 2010 Nov 10.
 166. Fautrel B, Gandjbakhch F, Foltz V, et al. Targeting the lowest efficacious dose for rheumatoid arthritis patients in remission: clinical and structural impact of a stepdown strategy trial based on progressive spacing of TNF-blocker injections (STRASS trial). *Ann Rheum Dis*. 2013;2 Suppl 3:72.
 167. Nampei A, Nagayama Y. Discontinuation of tocilizumab after attaining remission in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:877.
 168. Aguilar-Lozano L, Castillo-Ortiz JD, Vargas-Serafin C, et al. Sustained clinical remission and rate of relapse after tocilizumab withdrawal in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(7):1069–73. DOI: 10.3899/jrheum.121427.
 169. Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S, et al. Abatacept biologic-free remission study in established rheumatoid arthritis — ORION study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:613.
 170. Batticciotto A, Varisco V, Antivalle M, et al. Dose reduction in patients with rheumatoid arthritis responding to the standard rituximab regimen. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl):877.
 171. Brocq O, Millasseau E, Albert C, et al. Effect of discontinuing TNFalpha antagonist therapy in patients with remission of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2009;76(4):350–5. DOI: 10.1016/j.jbspin.2008.11.009. Epub 2009 Apr 11.
 172. Ten Wolde S, Breedveld FC, Hermans J, et al. Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1996;347(8998):347–52. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)90535-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)90535-8).
 173. O'Mahony R, Richards A, Deighton C, et al. Withdrawal of DMARDs in patients with Rheumatoid Arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1823–6. DOI: 10.1136/ard.2008.105577. Epub 2009 Feb 17.
 174. Van der Woude D, Visser K, Klarenbeek NB, et al. Sustained drug-free remission in rheumatoid arthritis after DAS-driven or non-DAS-driven therapy: a comparison of two cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(6):1120–8. DOI: 10.1093/rheumatology/ker516. Epub 2012 Feb 15.
 175. Gonzalez A, Maradit KH, Crowson CS, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis*. 2008;67(1):64–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.059980>. Epub 2007 May 21.
 176. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):692–701. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21675>.
 177. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*. 2002;359(9313):1173–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08213-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08213-2).
 178. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(2):295–307. DOI: 10.1093/rheumatology/kep366. Epub 2009 Nov 27.
 179. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):518–31. DOI: 10.1093/rheumatology/keq316. Epub 2010 Nov 11.
 180. Kavanaugh A. Guidelines for RA therapy-avoiding hamartia. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(9):505–6. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.138.
 181. Aletaha D, Funovits J, Breedveld FC, et al. Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment. *Arthritis Rheum*. 2009;60(5):1242–9. DOI: 10.1002/art.24433.
 182. Kelly C, Malik S, Gerting H, Hamilton J. Identification and treatment of comorbidity in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumatol*. 2012;8:557–68. DOI: <http://dx.doi.org/10.2217/ijr.13.49>

Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата

Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, Н.В. Чичасова

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия

Контакты: Евгений Львович Насонов
nasonov@iramn.ru

Поступила 27.01.14

В последнее десятилетие произошел прорыв в лечении ревматоидного артрита (РА), во многом связанный с разработкой нового класса лекарственных средств — так называемых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), специфически воздействующих на важнейшие звенья иммунопатогенеза этого заболевания [1–4]. К ним относятся ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α): этанерцепт (ЭЦ), инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ) и цертолизумаб пэгол (ЦЗП); ингибитор рецепторов интерлейкина 6 (ИЛ6) тоцилизумаб (ТЦЗ); анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ); блокатор активации Т-лимфоцитов абатацепт (АБЦ) [4, 5]. Однако совершенствование стратегии лечения РА с использованием не только ГИБП, но и стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в первую очередь метотрексата (МТ) [6, 7], остается в центре внимания современной ревматологии [8–10].

В обобщенном виде современная стратегия ведения пациентов с РА сформулирована в рамках концепции «Лечение до достижения цели» [11] и конкретизирована в первой (2010) и второй (2013) версиях рекомендаций по лечению РА, подготовленных группой экспертов Европейской антиревматической лиги (EULAR) [12, 13]. Эти подходы и система доказательств уже легли в основу рекомендаций многих национальных ревматологических ассоциаций, в том числе США [14], Канады [15] и России [16]. В нашей предыдущей публикации представлена общая характеристика основных положений новых рекомендаций EULAR (2013) и обсуждены некоторые нерешенные и дискуссионные проблемы фармакотерапии РА, требующие дальнейших исследований [17]. Целью данной публикации является обзор современных данных, касающихся применения МТ, поскольку согласно рекомендациям EULAR именно «МТ следует рассматривать как основной компонент стратегии “первой линии” лечения активного РА» (пункт 4).

Следует особо подчеркнуть, что не только разработка новых противоревматических препаратов, но и изменившаяся в целом парадигма лечения РА привели к существенному изменению требований к планированию протоколов клинических исследований [18, 19]. «Стратегические» исследования с «адаптив-

ным дизайном», основанные на принципах «Лечение до достижения цели», ключевым компонентом которых является применение именно МТ (монотерапия или комбинированная терапия с другими БПВП и ГИБП), дополняют результаты, полученные в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ) фазы III, и послужили основанием для дальнейшего совершенствования рекомендаций по лечению РА.

В контексте рекомендаций EULAR 2013 г. особое внимание будет уделено обсуждению следующих аспектов применения МТ на ранней стадии заболевания:

- МТ при раннем воспалительном (недифференцированном) артрите (НДА) и раннем РА;
- эффективность монотерапии МТ и комбинированной терапии, включающей, наряду с МТ, стандартные БПВП и ГИБП;
- роль МТ в индукции и поддержании ремиссии, в том числе ремиссии без терапии ГИБП.

Базовые характеристики пациентов, включенных в соответствующие исследования, суммированы в табл. 1.

В рекомендациях отмечается, что «*после постановки диагноза РА лечение заболевания с использованием БПВП должно начинаться как можно раньше*», при «*наличии клинически очевидного синовита по крайней мере одного сустава*» (пункт 1). При этом «*лечение должно быть направлено на достижение ремиссии или низкой активности*» (пункт 2). В связи с этим особый интерес представляют данные исследований, в которых изучалась эффективность МТ при НДА [20–23], в аспекте как замедления прогрессирования НДА в РА (фактически речь идет о профилактике развития РА), так и возможности индуцировать ремиссию на самой ранней стадии воспалительного артрита (табл. 2).

Данные исследования PROMPT (PRObable rheumatoid arthritis: Methotrexate versus Placebo Treatment) свидетельствуют о том, что лечение МТ снижает риск прогрессирования «вероятного» РА в «достоверный» РА [20]. В исследование было включено 110 пациентов с НДА, которые соответствовали диагнозу «вероятного» РА по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1958 г. Часть пациентов получали МТ (стартовая

Таблица 1 Общая характеристика исследований, включавших применение МТ при раннем РА

Источник (исследование)	Характеристика	Длительность заболевания, годы	DAS28	HAQ
Van Dongen H. et al. [20] (PROMT)	РПКИ (1 год)			
	МТ (n=55)	0,9	3,0**	0,75
	ПЛ (n=55)	0,8	2,0**	0,75
Heimans L. et al. [22] (IMPROVED)	РПКИ (12 мес)			
	МТ+ПРЕД (n=387)	0,3	3,0	
	А: МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД (n=83)	0,4	3,6	
	Б: МТ+АДА (n=78)	0,4	3,6	
Villeneuve E. et al. [25] (EMPIRE)	РКИ (52 нед)	0,7	4,22	Н. д.
	ПЛ+МТ (n=55)			
	МТ+ЭТЦ (n=55)			
De Jong P.H. et al. [23, 24] (tREACH)	РКИ (3 мес)			
	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ГК в/м (n=91)	0,5	4,81	0,98
	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ГК п/о (n=93)	0,5	4,83	0,96
	МТ+ГК п/о (n=97)	0,5	4,78	1,06
Vermeer M. et al. [35, 36] (DREAM)	Открытое (Т2Т, 48 мес)			
	МТ (n=534)	0,4	5,0	0,9
	<i>при DAS28 ≥2,6: МТ+СУЛЬФ</i> <i>при DAS28 ≥2,6: МТ+ингибиторы ФНОα</i>			
Bosello S. et al. [37]	Открытое (Т2Т, 24 мес)			
	МТ (n=121)	0,6	3,0**	
	<i>при DAS44 >2,4: МТ+ингибиторы ФНОα</i>			
Montecucco C. et al. [39]	Открытое рандомизированное (12 мес)			
	МТ (n=110)	0,4	5,2	1,0
	МТ+ПРЕД (n=110)	0,4	5,0	1,1
Goekoop-Ruiterman Y.P.M. et al. [62] (BeSt)	Открытое (Т2Т, 10 лет)			
	МТ→СУЛЬФ→ЛЕФ→МТ+ИНФ (n=126)	0,6	4,5**	1,4
	МТ→МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД→МТ+ИНФ (n=121)	0,6	4,5**	1,4
	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД→МТ+ИНФ (n=121)	0,6	4,4**	1,4
	МТ+ИНФ (n=128)	0,6	4,3**	1,3
Bakker M. et al. [38] (CAMERA-II)	РПКИ (48 мес)			
	ПЛ+МТ (n=119)	< 1	5,5	
	ПРЕД+МТ (n=117)	< 1	5,8	
Hertland M.L. et al. [59] (CIMESTRA)	РПКИ (2 года)			
	ПЛ+МТ (n=80)	0,3	5,5	0,9
	МТ+ЦсА (n=80)	0,4	5,3	1,0
Van Eijk I.C. et al. [26] (STREAM)	РКИ (24 мес)			
	МТ, или СУЛЬФ, или ГХ (n=40; общая практика)	0,5	2,2**	0,7
	МТ+АДА (n=42; строгий контроль)	0,5	2,2**	0,5
St. Clair E.W. et al. [40] (ASPIRE)	РПКИ (2 года)			
	ПЛ+МТ (n=282)	0,9	6,7	1,5
	МТ+ИНФ 3 мг/кг (n=359)	0,8	6,6	1,5
	МТ+ИНФ 6 мг/кг (n=363)	0,9	6,7	1,5
Breedveld F.C. et al. [41] (PREMIER)	РПКИ (2 года)			
	ПЛ+МТ (n=257)	0,8	6,3	1,5
	ПЛ+АДА (n=274)	0,7	6,4	1,6
	МТ+АДА (n=268)	0,7	6,3	1,5
Detert J. et al. [45] (HIT-HARD)	РПКИ (12 мес)			
	ПЛ+МТ (n=85)	0,13	6,3	1,3
	АДА+МТ (n=87), затем монотерапия МТ	0,15	6,2	1,4
Westhovens R. et al. [51] (AGREE)	РПКИ (24 мес)			
	ПЛ+МТ (n=253)	0,56	6,2*	1,7
	АБЦ +МТ (n=256)	0,52	6,3*	1,7
Emery P. et al. [47] (COMET)	РПКИ (24 мес)			
	МТ/МТ (n=99/94)	0,7	3,4	0,8
	МТ/ЭТЦ-МТ (n=90/88)	0,8	3,3	0,7
	ЭТЦ-МТ/МТ (n=111/108)	0,8	2,6	0,6
	ЭТЦ-МТ/ЭТЦ-МТ (n=111/108)	0,7	2,7	0,6
Kavanaugh A. et al. [44] (OPTIMA)	РПКИ (6 мес)			
	ПЛ+МТ (n=517)	0,38	6,0*	1,6
	АДА+МТ (n=515)	0,33	6,0*	1,6
Yamanaka H. et al. [71] (HOPEFUL-1)	РПКИ (26 мес)			
	ПЛ+МТ (n=163)	0,3	6,6	1,1
	АДА+МТ (n=170)	0,3	6,6	1,3

Источник (исследование)	Характеристика	Длительность заболевания, годы	DAS28	HAQ
Soubrier M. et al. [70] (GUEPARD)	Открытое (T2T; 24 мес)			
	МТ (n=32)	4,4	6,1	1,4
	МТ+АДА (n=33), затем монотерапия МТ (12–52 нед; n=57)	4,4	6,3	1,69
Emery P. et al. [47] (GO-BEFORE)	РПКИ (6 мес)			
	ПЛ+МТ (n=160)	2,9	6,2	1,5
	ГЛМ100+ПЛ (n=159)	4,1	6,3	1,6
	ГЛМ50+МТ (n=159)	3,5	6,3	1,5
	ГЛМ100+ПЛ (n=159)	3,6	6,3	1,5
Tak P.P. et al. [52] (IMAGE)	РПКИ (12 мес)			
	ПЛ+МТ (n=252)	0,91	7,1	1,8
	РТМ500+МТ (n=252)	0,99	7,1	1,8
	РТМ1000+МТ (n=251)	0,92	7,0	1,7
Van Vollenhoven R.F. et al. [73] (SWEFOT)	РПКИ (12 мес)			
	МТ+СУЛЬФ+ГХ (n=130)	0,5	4,8	1,3
	МТ+ИНФ (n=128)	0,5	4,9	1,3
Moreland L.W. et al. [50] (TEAR)	РПКИ (12 мес)			
	ЭТЦ+МТ (n=244/159)	3,5	5,8/5,9	1,1/1,1
	МТ+СУЛЬФ+ГХ (n=132/76)	4,1	5,8/5,8	1,0/1,0
	МТ/МТ+ЭТЦ (n=255/166)	2,9	5,8/5,8	1,0/1,0
	МТ/МТ+СУЛЬФ+ГХ (n=124/75)	4,5	5,8/5,8	1,0/1,0
Horslev-Petersen K. et al. [67] (OPERA)	РПКИ (12 мес)			
	ПЛ+МТ (n=91)	0,2	5,6	Н. д.
	АДА+МТ (n=89)	0,2	5,5	Н. д.
Leirisalo-Repo M. et al. [65] (NEO-RACo)	РПКИ (24 мес)			
	ПЛ+МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД (n=49)	0,3	5,6	0,9
	ИНФ+МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД (n=50)	0,3	5,6	1,1
Nam J.R. et al. [68] (IDEA)	РПКИ (18 мес)			
	МП в/в+МТ (n=57)	0,1	3,6	
	ИНФ+МТ (n=55)	0,1	4,1	
Den Uyl D. et al. [69] (COBRA-light)	Открытое, рандомизированное (6 мес)			
	МТ+СУЛЬФ+ПРЕД 60 мг (n=81)	0,5	5,6	1,36
	МТ+ПРЕД 30 мг (n=81)	0,5	5,4	1,37
Braun J. et al. [86]	РКИ (6 мес)			
	МТ п/о (n=187)	0,4	6,3	1,38
	МТ п/к (n=188)	0,4	6,1	1,25

Примечание. T2T – Treat-to-Target (модификация терапии согласно стратегии «Лечение до достижения цели»), РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, ПЛ – плацебо, ПРЕД – преднизолон, СУЛЬФ – сульфасалазин, ГХ – гидроксихлорохин, Н. д. – нет данных, ГК – глюкокортикоиды, в/м – внутримышечно, п/о – перорально, в/в – внутривенно, п/к – подкожно, ЛЕФ – лефлуномид. **PROMPT** – Probable rheumatoid arthritis: Methotrexate versus Placebo Treatment; **IMPROVED** – Induction therapy with Methotrexate and Prednisolon in Rheumatoid Or Very Early arthritic Disease; **IREACH** – Treatment in the Rotterdam Early Arthritis Cohort; **DREAM** – Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring; **CAMERA-II** – Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis; **ASPIRE** – Active Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset; **HOPEFUL-1** – Adalimumab, a Human anti-TNF monoclonal antibody, Outcome study for the Persistent Efficacy Under a Location to treatment strategies in early RA; **IMAGE** – International study in Methotrexate naive subjects investigating Rituximab Efficacy; **BeSt** (BeSt – голландский акроним для Behandel-Strategieën или «стратегии лечения»); **OPERA** – Optimised treatment algorithm in Early Rheumatoid Arthritis; **CIMESTRA** – Closporine, Methotrexate and intraarticular Steroid in early Rheumatoid Arthritis; **IDEA** – The Infliximab as Induction Therapy in Early Rheumatoid Arthritis; **COMET** – Combination of Methotrexate and ETanercept; **GUEPARD** (французский акроним GUErre la PolyArthrite Rhumatoïde Debutante – Cure early RA); **TEAR** – Treatment of Early Aggressive RA; Swefot – Swedish Pharmacotherapy. * – DAS28-CPB, ** – DAS44.

доза 15 мг/нед) с последующим увеличением дозы (максимальная доза 30 мг/нед) при сохранении активности заболевания (значение индекса DAS >2,4), другие получали ПЛ. Через 12 мес лечение было отменено, продолжительность наблюдения за пациентами составила 30 мес. Через 30 мес РА развился у 30% пациентов в группе МТ и у 53% пациентов в группе ПЛ. Однако в группе ПЛ у всех пациентов развитие РА имело место в течение первого года наблюдения, а в группе МТ – только у половины пациентов (p=0,04), у остальных же – после прекращения приема препарата. При этом значимое прогрессирование деструкции суставов чаще наблюдалось в группе ПЛ, чем МТ (p=0,046). Среди пациентов, у которых выявлялись АЦЦП, достоверный РА развился у 93% пациентов, а в группе МТ – только у 67% пациентов (p<0,001). Таким образом, впервые установлено, что раннее назначение МТ

позволяет снизить воспалительную активность, замедлить прогрессирование деструкции суставов и предотвратить развитие РА у пациентов с НДА при прогностически неблагоприятном АЦЦП-позитивном субтипе заболевания.

Сходные данные получены Е. Kudo-Tanaka и соавт. [21]. Среди 30 пациентов с НДА, которым был назначен МТ (в сочетании с ГК <10 мг/сут), через 400 дней РА развился у 16,7% пациентов, а на фоне ПЛ – у 77,8% пациентов (p<0,0001).

Материалы исследования **IMPROVED** (Induction therapy with Methotrexate and Prednisolon in Rheumatoid Or Very Early arthritic Disease) [22] свидетельствуют о высокой эффективности МТ при НДА и раннем РА. В исследовании вошли пациенты с ранним РА (<2 лет; критерии ACR 1987 г.) и пациенты с НДА (часть из них соответствовали критериям ACR 2010 г.). Все пациенты получали МТ

Таблица 2 Эффективность МТ при раннем воспалительном (недифференцированном) артрите

Источник (исследование)	Группы пациентов	Результаты
Van Dongen H. et al. [20] (PROMPT)	МТ (n=45) ПЛ (n=38)	Ремиссия (DAS44 <1,6; 12 мес) • 27% vs 24% (p>0,05) АЦЦП-субтип • 97% vs 63 % (p<0,001)
Kudo-Tanaka E. et al. [21]	МТ (n=15) ПЛ (n=15)	Развитие РА • 16,7% vs 77,8% (p<0,001)
Heimans L. et al. [22] (IMPROVED)	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД (n=83) МТ+ АДА (n=78)	Ремиссия (DAS <1,6; 12 мес) • 25% vs 41% (p<0,01)
Van Eijk I.C. et al. [26] (STREAM)	МТ, или СУЛЬФ, или ГХ (n=40) (общая практика) МТ+АДА (n=42) (строгий контроль)	Ремиссия (DAS44 <1,6; 24 мес) 12 мес • 54% vs 65% 24 мес • 66% vs 49% (p>0,05)
Villeneuve E. et al. [25] (EMPIRE)	МТ+ЭТЦ (n=55) МТ+ПЛ (n=55)	Ремиссия (52 нед) 31% vs 29% (p=0,835)
De Jong P.H. et al. [23] (tREACH)	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ГК в/м (n=91) МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД п/о (n=93) МТ+ПРЕД п/о (n=97)	Ремиссия (DAS <1,6; 3 мес) 44% vs 43% vs 31% (нд)

Примечание. АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

(25 мг/нед) в сочетании с ГК (стартовая доза 60 мг/сут с быстрой отменой по 7,5 мг/нед в течение 7 нед, а затем по 7,5 мг/нед – 4 мес). Через 4 мес клиническая ремиссия была достигнута у 61% пациентов с РА (критерии ACR/EULAR 2010 г.), у 58% с РА (критерии ACR 1987 г.) и 65% пациентов с НДА. Примечательно, что частота ремиссии была выше у АЦЦП-позитивных (66%), чем у АЦЦП-негативных (51%) пациентов (p<0,001). Однако исходное значение индекса DAS28 было ниже у первых, чем у вторых (3,2 против 3,6; p<0,001). Частота развития ремиссии (критерии ACR/EULAR 2011 г.) была одинаковой как при РА (26%), так и при НДА (24%; p=0,45). У 90% пациентов отсутствовали признаки деструкции суставов. Независимыми предикторами ремиссии были мужской пол, низкий суставной счет, значение индексов DAS28 и HAQ, низкий индекс массы тела и выявление АЦЦП. Эти данные в определенной степени совпадают с материалами исследования PROMPT, в котором отмечена более низкая эффективность монотерапии МТ при АЦЦП-негативном субтипе РА. Однако обращает на себя внимание высокая частота развития нежелательных реакций (НР) – 56%, причем тяжелые НР – у 3% пациентов, что, вероятнее всего, связано с приемом высоких доз ГК.

В исследовании tREACH (Treatment in the Rotterdam Early Arthritis Cohort) сравнивали три схемы лечения пациентов с ранним воспалительным артритом: комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ и ГХ в сочетании с внутримышечным введением ГК, комбинированной терапии этими препаратами и перорально принимаемыми ГК и монотерапии МТ с пероральным приемом ГК [23, 24]. Через 3 мес отмечена тенденция (статистически не достоверная) к более высокой эффективности комбинированной терапии, по сравнению с монотерапией МТ. Частота ремиссии (DAS <1,6) составила в сравниваемых группах 44; 41 и 34% (p>0,05). Кроме того, в группах, получавших комбинированную терапию, среднее значение DAS через 3 мес было ниже (1,86 и 1,82), чем в группе монотерапии МТ (p=0,021 и p=0,007 соответственно). Однако через 12 мес достовер-

ных различий по динамике индекса DAS, HAQ и частоте ремиссии в сравниваемых группах отмечено не было (p>0,05) [24].

В исследовании EMPIRE [25] сравнивалась эффективность комбинированной терапии МТ и ЭТЦ и монотерапии МТ у пациентов с ранним воспалительным артритом, имеющим маркеры неблагоприятного прогноза (РФ, антитела к цитруллинированным белкам – АЦБ – или общий эпитоп). Через 52 нед развитие ремиссии (отсутствие болезненных и припухших суставов) отмечено у 32,5% пациентов, леченных ЭТЦ и МТ, и у 28,1% пациентов, получавших монотерапию МТ (p=0,522).

Однако в исследовании STREAM [26] не обнаружено достоверных различий в эффективности терапии у пациентов, получающих стандартные БПВП в рамках рутинной клинической практики, и пациентов, получавших контролируемую монотерапию МТ или комбинированную терапию МТ и АДА.

Примечательно, что раннее назначение других противовоспалительных препаратов (короткий курс в виде монотерапии), таких как ГК [27–29] и ИНФ [30], не предотвращало прогрессирование НДА в РА, а эффект АБЦ [31] сходен с таковым у МТ (исследование ADJUST).

Несмотря на противоречивость результатов, в настоящее время МТ является единственным препаратом, на фоне лечения которым отмечено снижение риска развития и прогрессирования РА на самых ранних стадиях заболевания.

В соответствии с рекомендациями «у пациентов, не получавших БПВП (DMARD-naïve), независимо от назначения ГК, следует применять монотерапию или комбинированную терапию стандартными БПВП» (пункт 6). Следует еще раз подчеркнуть, что во всех исследованиях, посвященных оценке эффективности фармакотерапии РА, единственным стандартным БПВП, с монотерапией которым сравнивалась эффективность других методов лечения раннего РА, являлся именно МТ. Другие стандартные БПВП – ЛЕФ и СУЛЬФ – рассматривается в качестве альтернативы МТ только у пациентов, имеющих противопоказания к на-

значению МТ (пункт 5). Однако контролируемые исследования, касающиеся эффективности моно- или комбинированной терапии ЛЕФ и СУЛЬФ при раннем РА в рамках стратегии «Лечение до достижения цели», отсутствуют. В то же время данные метаанализов подтвердили эффективность монотерапии МТ при раннем РА и не выявили преимуществ комбинированной терапии МТ и другими стандартными БПВП по сравнению с монотерапией МТ [32–34]. Рассмотрим основные исследования, касающиеся доказательной базы этой рекомендации (табл. 3).

В открытом «стратегическое» исследование **DREAM** (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring) [35, 36] вошли 534 пациента с очень ранним (в среднем 14 нед) активным (индекс DAS28 в среднем 5,0) РА. Лечение начиналось с назначения МТ (15 мг/нед) с быстрой эскалацией дозы до 25 мг/нед. При недостаточной эффективности монотерапии МТ (DAS28 >2,6) в схему лечения последовательно включали СУЛЬФ (3000 мг/сут), АДА и ИНФ на фоне продолжающейся терапии МТ. Через 6 мес у 47% пациентов достигнута ремиссия (DAS28 <2,6), низкая или умеренная активность имела место у 19,4 и 29,1% пациентов, а через 12 мес — у 51; 14,7 и 24,9% соответственно. Через 6 мес хороший эффект по критериям EULAR отмечен у 57,6% пациентов, умеренный — у 28,3% пациентов, через 12 мес — у 67,9 и 23,9% пациентов соответственно. Высокая активность через 6 мес сохранялась только у 4,2% пациентов, а через 12 мес — у 2,3%. Отсутствие эффекта в эти сроки отмечено у 14,1 и 8,2% больных соответственно. Ремиссия по критериям ACR/EULAR (2010) развилась у 32,0% пациентов через 6 мес и у 46,4% через 12 мес. Среднее время до достижения ремиссии на фоне лечения было 25,3 нед. Клинически значимое прогрессирование деструкции суставов (модифицированный метод Шарпа/ван дер Хейде) выявлено только у 26% пациентов. В целом развитие ремиссии имело место у 59,3% больных на фоне монотерапии МТ, у 22,6% получающих комбинированную терапию МТ и СУЛЬФ и 5,7% — МТ и ГИБП (5,3% — АДА, 0,4% — ИНФ). Через 3 года ремиссия (DAS28 <2,6) имела место у 61,7% пациентов, по критериям ACR/EULAR — у 25,3% пациентов. Примечательно, что у 70,5% пациентов ремиссия имела место на фоне терапии МТ и СУЛЬФ, в том числе монотерапии МТ (43,1%), и только у 16,6% больных, получающих МТ + ингибиторы ФНО α . Низкие дозы ГК (<10 мг/сут) получали менее 6% пациентов.

В исследовании S. Bosello и соавт. [37], в которое были включены пациенты с ранним РА, проводилось лечение МТ (максимальная доза 20 мг/нед) и, при необходимости (DAS44 >2,4), комбинированная терапия МТ и ингибиторами ФНО α . Через 12 мес ремиссии или низкой активности достигли 60,3% больных на монотерапии МТ (24,8% по критериям ACR/EULAR) и 39,7% на комбинированной терапии МТ и ингибиторами ФНО α . Единственным предиктором ремиссии явилось раннее начало терапии (<3 мес от начала болезни).

В РПКИ **CAMERA-II** (Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis) изучали «вклад» низких доз ГК (10 мг ПРЕД) в эффективность «интенсивной» стратегии терапии МТ при раннем РА [38]. В исследование были включены пациенты с активным РА, которые были разделены на две группы: МТ + ПРЕД и МТ + ПЛ. Длительность исследования составила 2 года. Через год эффект (ACR20/50/70) имел место у 70/56/27% пациентов первой группы и у 66/43/26% пациентов второй группы ($p > 0,05$).

Через 2 года различия в эффективности (ACR20/50) в сравниваемых группах отсутствовали, но эффект по ACR70 был выше в группе комбинированной терапии МТ + ГК (38%), чем МТ + ПЛ (19%; $p = 0,002$). Частота ремиссии составила 72 и 61% ($p > 0,05$), но на фоне МТ и ГК она развивалась быстрее (через 5 мес), чем на фоне монотерапии МТ (через 11 мес; $p < 0,001$). Комбинированная терапия МТ + ГК в большей степени снижала скорость прогрессирования деструкции суставов, чем монотерапия МТ. Потребность в назначении ЦСА и ингибиторов ФНО α (16% против 42%; $p < 0,001$), а также необходимость в переключении с перорального приема МТ на подкожное его введение (22% против 50%; $p < 0,001$) была ниже у пациентов, получающих МТ и ГК, чем монотерапию МТ.

В исследовании С. Montecusso и соавт. [39] вошло 220 пациентов с ранним РА (длительность <1 года), которые были разделены на две группы: 110 пациентов получали монотерапию МТ, еще 110 пациентов — МТ (максимально 25 мг/нед) в сочетании с низкими дозами ПРЕД (12,5 мг/сут в течение 2 нед, а затем 6 мг/сут). Через 12 мес низкая активность заболевания в целом по группе имела место у 77,9% пациентов независимо от применения ПРЕД: у 75,5% на монотерапии МТ и у 80,2% на фоне комбинированной терапии МТ и ПРЕД ($p = 0,44$). Однако частота ремиссии (DAS28 <2,6) была выше в группе пациентов, получавших МТ и ПРЕД (44,8%), по сравнению с монотерапией МТ (27,8%; $p = 0,02$). Ремиссия по SDAI имела место в сравниваемых группах у 30,8 и 16% пациентов соответственно ($p = 0,01$).

В рекомендациях констатируется, что «если при применении стратегии “первой линии” цель лечения не достигнута, при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза следует использовать другую стратегию лечения стандартными БПВП, а при наличии факторов неблагоприятного прогноза следует рассмотреть возможность назначения ГИБП» (пункт 8).

Изучению сравнительной эффективности монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ и ГИБП при раннем РА посвящено несколько широкомасштабных РПКИ фазы III (табл. 4). Критериями включения пациентов были длительность РА <2 лет, DAS28 >3,2, увеличение СОЭ и/или уровня С-реактивного белка (СРБ), обнаружение ревматоидного фактора (РФ) и/или АЦЦП или эрозий при рентгенологическом исследовании суставов, отсутствие приема МТ и других стандартных БПВП. Во всех протоколах лечение МТ начинали с дозы 7,5 мг/нед с быстрой (в течение 8 нед) эскалацией дозы до 20 мг/нед.

В многоцентровом международном РПКИ **ASPIRE** (Active Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset) [40] пациенты с ранним РА были рандомизированы в одну из трех групп: ИНФ 3 мг/кг в сочетании с МТ, ИНФ 6 мг/кг + МТ и ПЛ + МТ. У пациентов, получавших ИНФ в дозе 6 мг/кг, отмечалась более высокая частота ремиссий ($p < 0,001$), в то время как при применении ИНФ в дозе в дозе 3 мг/кг различия с монотерапией МТ были статистически не достоверны ($p = 0,065$).

В РПКИ **PREMIER** [41] у пациентов с ранним РА сравнивалась эффективность монотерапии АДА (40 мг 1 раз в 2 нед), монотерапии МТ (7,5–20 мг в неделю) и комбинированной терапии АДА и МТ. Ремиссия через 1 год отмечена у 43% пациентов, получавших комбинированную терапию АДА + МТ, у 23% на монотерапии АДА и у 21% на мо-

Таблица 3 Эффективность монотерапии и комбинированной терапии МТ по данным стратегических исследований при раннем РА

Источник (исследование)	Протокол (число больных)	Результаты	
		эффективность, %	динамика активности
Vermeer M. et al. [35] (DREAM)	(n=534) Монотерапия МТ при DAS28 ≥2,6: МТ+СУЛЬФ при DAS28 ≥2,6 МТ+ингибиторы ФНОα	Ремиссия (DAS28 <2,6; 12 мес) 59,3 – монотерапия МТ 22,6 – МТ+СУЛЬФ 5,7 – МТ+ингибиторы ФНОα	
Bosello S. et al. [37]	(n=121) Монотерапия МТ при DAS >2,4 МТ + ингибиторы ФНОα	Ремиссия (DAS28 <2,6; 12 мес) Ремиссия – 46,3 • Монотерапия МТ – 60,3 • МТ+ингибиторы ФНОα – 39,7	
Montecucco C. et al. [39]	МТ (n=110) МТ+ПРЕД (n=110)	Ремиссия (12 мес) DAS28 <2,6 27,8 vs 44,8 (p=0,02) SDAI 16 vs 30,8 (p=0,01)	
Bakker M. et al. [38] (CAMERA-II)	ПЛ+МТ (n=119) ПРЕД+МТ (n=117)	Ремиссия (48 мес) DAS28 <2,6 61 vs 72 (p=0,089) ACR20: 66 vs 70 (p=0,45) ACR50: 43 vs 56 (p=0,037) ACR70: 26 vs 27 (p=0,82)	
Mottonen T. et al., Rantalaiho V. et al. [55–58] (FIN-RACo)	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ГК СУЛЬФ±ГХ 2 года (n=195) 5 лет (n=160) 11 лет (n=138)	ACR: 37 vs 18 (p=0,003) DAS28: 68 vs 41 (p<0,001) ACR: 28 vs 22 (нд) ACR: 27 vs 19 (p=0,017)	DAS28: 2 vs 3,13 (p=0,005) DAS28: 2,28 vs 2,8 (p=0,048) DAS28: 2,5 vs 2,8 (нд)
Hertland M.L. et al. [59–61] (CIMESTRA)	МТ+ЦсА+в/с ГК (n=80) МТ + в/с ГК (n=80) 1 год 2 года 5 лет	ACR: 35 vs 28 (нд) ACR: 41 vs 35 (нд) ACR: 60 vs 52 (нд) DAS28: 80 vs 76 (нд)	DAS28: 2,1 vs 2,4 (нс) DAS28: 2,0 vs 2,2 DAS28: 1,84 vs 1,95
Goekoop-Ruiterman Y.P.M. et al.; Markusse I.M. et al. [62–64] (BeST)	МТ (последовательная) (n=126) МТ (step-up) (n=121) протокол COBRA (n=121) МТ+ИНФ (n=121) 1 год 10 лет	DAS44: 50 vs 46 vs 57 vs 56 (нд) Безлекарственная ремиссия: 14 vs 15 vs 15 vs 14 (нд)	
Leirisalo-Repo M. et al. [65]; Rantalaiho V. et al. [66] (NEO-RACo)	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД + в/с ГК (n=49) МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД + в/с ГК+ИНФ (n=50) 2 года 5 лет	ACR: 66 vs 53 (нд) DAS28: 82 vs 83 (нд) ACR: 60 vs 61 (нд) DAS28: 84 vs 89 (нс)	
Horslev-Petersen K. et al. [67] (OPERA)	МТ+АДА+ в/с ГК (n=91) МТ+в/с ГК+ПЛ (n=89)	Через 1 год ACR/EULAR (Boolean): 48 vs 30 (p=0,014) DAS28 <3,2: 74 vs 49 (p=0,0008) DAS28 <2,6: 74 vs 49 (p=0,001) SDAI <3,3: 57 vs 36 (p=0,007)	DAS28-CPB: 2,0 vs 2,6 (p=0,009)
Nan J.R. et al. [68] (IDEA)	МТ+ИНФ (n=55) МТ+в/в МП (n=57)	Через 78 нед DAS44: 47,7 vs 50 (нд) DAS28: 54,3 vs 65,3 (нд) ACR/EULAR: 15,7 vs 15,9 (нд) SDAI: 37,6 vs 49,4 (нд)	
Den Uyl D. et al. [69] (COBRA-LIGHT)	МТ+ПРЕД 60 мг+СУЛЬФ (n=81) МТ+ПРЕД 30 мг (n=81)	Через 26 нед DAS44: 49 vs 41 (нд) Ремиссия ACR/EULAR (Boolean): 16 vs 20% (нд)	DAS28: 1,62 vs 1,78 (нд)
Moreland L.W. et al. [50] (TEAR)	МТ+ЭТЦ (сразу) (n=244) МТ+СУЛЬФ+ГХ (сразу) (n=132) МТ→ЭТЦ (step-up) (n=255) МТ→СУЛЬФ+ГХ (step-up) (n=124)	56,5 59,1 52,9 56,5 (p>0,05 во всех случаях)	

Примечание. ЦсА – циклоспорин А, в/с – внутрисуставной, нд – различия недостоверны.

Таблица 4 Эффективность комбинированной терапии ГИБП и МТ по сравнению с монотерапией МТ при раннем РА по данным РПКИ фазы III–IV

Источник (исследование)	Группы	Эффективность по DAS28, %		Эффект по ACR20/50/70, %	Ремиссия по критериям ACR/EULAR	
		<2,6 (ремиссия)	<3,2 (низкая активность)		Boolean	SDAI
ИНФ						
St. Clair E.W. et al. [40] (ASPIRE)	ПЛ + МТ (n=240)	12 мес				
	ИНФ 3 мг + МТ (n=302)	15,0		53,5/32,1/21,2		
	ИНФ 6 мг + МТ (n=300)	21,2 (p=0,065)		62,4/45,6/32,5		
АДА						
Breedveld F.C. et al. [41] (PREMIER)	ПЛ + МТ (n=257)	12 мес				
	АДА 40 мг (n=268)	21		63/46/28		
	АДА 40 мг + МТ (n=268)	23		54/41/26		
Bejarano V. et al. [43] (PROWD)	ПЛ + МТ (n=73)	43 (p<0,001)		73/62/46		
	АДА 40 мг + МТ (n=75)	36,1				
Kavanaugh A. et al. [44] (OPTIMA)	ПЛ + МТ (n=517)	17	26	57/34/17		30
	АДА 40 мг + МТ (n=515)	34 (p<0,001)	47 (p<0,001)	70/62/35		48
Detert J. et al. [45] (HIT-HARD)	ПЛ + МТ (n=85)	29,5		67,6/47,7/26,8		
	АДА 40 мг + МТ (n=87)	47,9 (p=0,021)		79,0/63,8/48,0		
Takeuchi T. et al. [42] (HOPEFUL-1)	ПЛ+МТ (n=163)	14,4	31,3	54,6/38,7/22,7		
	АДА 40 мг + МТ (n=163)	31,0	13,5	75,4/64,3/47,4		
Burmester G. et al. [46] (CONCERTO)	МТ 2,5 мг + АДА	28	43			11
	МТ 5 мг + АДА	32	44			22
	МТ 10 мг + АДА	37	57			28
	МТ 20 мг + АДА	45	69			30
ГЛМ						
Emery P. et al. [47] (GO-BEFORE)	ПЛ + МТ (n=160)	28,1		49,4/29,4/15,6		
	ГЛМ 50 мг + МТ (n=159)	38,4		61,6/40,3/23,9		
	ГЛМ 100 мг + МТ (n=159)	37,7		61,6/36,5/29		
	ГЛМ 100 мг + ПЛ (n=159)	25,2		82/37,2/13,8		
(p>0,05)						
ЭТЦ						
Emery P. et al. [48, 49] (COMET)	ПЛ + МТ (n=263)	28	41			
	ЭТЦ 50 мг + МТ (n=256)	50	64			
(p<0,001) (p<0,0001)						
АБЦ						
Westhovens R. et al. [51] (AGREE)	ПЛ + МТ (n=253)	23,3		Н.д./42,3/27,2		
	АБЦ + МТ (n=256)	41,4 (p<0,001)		Н.д./57,4/42,6		
РТМ						
Tak P.P. et al. [52] (IMAGE)	ПЛ + МТ (n=232)	13	20	64/42/25		
	РТМ 500 мг + МТ (n=239)	25 (p<0,001)	40	77/59/42		
	РТМ 1000 мг + МТ (n=244)	31 (p<0,001)	43	80/65/47		
ТЦЗ						
Burmester G.R. et al. [53] (FUNCTION)	ПЛ + МТ (n=287)	15,0		65,2/43,2/25,4	10	16,4
	ТЦЗ 4 мг + МТ (n=288)	31,9		73,6/47,9/34,7	16,7	22,6
	ТЦЗ 8 мг (n=292)	38,7		70,2/47,6/30,1	14,2	22,6
	ТЦЗ 8 мг + МТ (n=290)	44,8		74,5/56,9/38,6	18,4	28,5
(p<0,0001 по сравнению с монотерапией МТ во всех случаях)						

нотерапии МТ, а через 2 года – у 49, 25 и 25% пациентов соответственно. Комбинированная терапия АДА и МТ была эффективнее монотерапии АДА и монотерапии МТ (p<0,001), в то время как эффективность монотерапии АДА и монотерапии МТ не различались (p>0,05).

В исследовании **HOPEFUL-1** (Adalimumab, a Human anti-TNF monoclonal antibody, Outcome study for the Persistent Efficacy Under a Location to treatment strategies in early RA) пациенты получали комбинированную терапию АДА и МТ или монотерапию МТ [42]. Особенностью про-

токола являлось применение очень низкой дозы МТ (6–8 мг/нед). Эффективность комбинированной терапии АДА и МТ была достоверно выше, чем монотерапии МТ, по всем параметрам эффективности терапии, включая частоту ремиссии по DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, SDAI и CDAI.

Исследование **GO-BEFORE** – многоцентровое РПКИ, в котором изучалась эффективность комбинированной терапии ГЛМ и МТ у пациентов с ранним РА, не получавших ранее МТ [47]. Пациенты были рандомизиро-

ваны на 4 группы: МТ + ПЛ (группа 1), ГЛМ 100 мг + ПЛ (группа 2), ГЛМ 50 мг + МТ (группа 3) и ГЛМ 100 мг + МТ (группа 4). ГЛМ назначали 1 раз в 4 нед, подкожно, средняя доза МТ составила 20 мг. Через 24 нед эффективность терапии (ACR50) в группе 1 (29,4%) не отличалась от групп 3 и 4 (38,4%; $p=0,053$). Различий в эффективности между монотерапией МТ и ГЛМ не выявлено: эффект по ACR50 имел место у 29,4 и 33,1% пациентов соответственно ($p>0,05$). Отмечена тенденция к более высокой эффективности комбинированной терапии ГЛМ 50 мг (61,6%) и ГЛМ 100 мг (61,6%) в комбинации с МТ по сравнению с монотерапией МТ (49,4%; $p=0,028$).

В исследовании **AGREE** [49] установлено, что комбинированная терапия АБЦ + МТ превосходит по эффективности монотерапию МТ, в том числе по частоте развития ремиссии по критериям EULAR, эффекту по критериям ACR и значимому улучшению индекса HAQ. Через 2 года число пациентов, достигших ремиссии ($DAS28 < 2,6$), увеличилось по сравнению с первым годом с 26,9 до 44,5%, с низкой активностью ($DAS28 < 3,2$) – с 43,2 до 60,4%, а с эффектом по ACR70 – с 31,7 до 49,8%.

Изучению эффективности РТМ при раннем РА посвящено РПКИ **IMAGE** (International study in Methotrexate nAive subjects investiGating Rituximab Efficacy) [52]. Пациенты были рандомизированы на три группы: МТ + ПЛ, РТМ500 + МТ и РТМ1000 + МТ. Через 52 нед эффективность терапии в группах пациентов, получавших РТМ, была достоверно выше, чем в группе монотерапии МТ, по всем основным клиническим параметрам. Анализ результатов двухлетнего наблюдения свидетельствует о длительном сохранении и нарастании эффективности комбинированной терапии РТМ и МТ по сравнению с монотерапией МТ.

В РПКИ **FUNCTION** включено 1157 пациентов с ранним РА, которые были рандомизированы на 4 группы: комбинированная терапия ТЦЗ 8 мг/кг + МТ, монотерапия ТЦЗ 8 мг/кг, комбинированная терапия ТЦЗ 4 мг/кг + МТ и монотерапия МТ [53]. Установлено, что комбинированная терапия ТЦЗ в дозах 8 и 4 мг/кг с МТ эффективнее монотерапии МТ по всем анализируемым параметрам эффективности.

Таким образом, более высокая эффективность комбинированной терапии МТ и ГИБП по сравнению с монотерапией МТ не вызывает сомнения. В то же время, по данным метаанализа [54] 15 РПКИ, включавших 4200 пациентов, посвященного сравнению эффективности комбинированной терапии МТ и стандартными БПВП и МТ и ГИБП (ИНФ, АДА, ЭТЦ) при раннем РА (длительность < 3 лет), оказалось, что по ACR20/50/70 эти варианты лечения в одинаковой степени превосходят по эффективности монотерапию МТ: отношение шансов (ОШ) 3,08 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,91–10,43] – при использовании комбинации МТ и БПВП и ОШ 8,61 (95% ДИ 3,55–20,86) – при лечении ингибитором ФНО α в сочетании с МТ. Отмечено замедление рентгенологического прогрессирования деструкции суставов через год у больных РА как при сочетанном применении МТ и стандартных БПВП, так и при лечении ингибиторами ФНО α в комбинации с МТ по сравнению с монотерапией МТ: -1,2% (95% ДИ от -1,36 до -1,01%) и -0,84% (95% ДИ от -1,23 до -0,45%) соответственно. Данные о сходной эффективности комбинированной терапии МТ и стандартными БПВП и МТ + ГИБП или монотерапии МТ в комбинации с ГК при очень

раннем РА подтверждены в серии недавних исследований (см. табл. 3).

В «стратегическое» исследование **BeSt** (BeSt – голландский акроним для Behandel-Strategieën, или «стратегии лечения») было включено 508 пациентов с ранним (медиана времени от установления диагноза до включения в исследование составляла 2 нед) активным РА [62]. Больные были разделены на 4 группы: 1-я – последовательная монотерапия МТ, затем СУЛЬФ, затем ЛЕФ и ИНФ в комбинации с МТ; 2-я – «step-up» комбинированная терапия МТ, затем СУЛЬФ, ГХ, ПРЕД и ИНФ и МТ; 3-я – комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ, ГХ и ПРЕД (протокол СОБРА); 4-я – индукционная терапия МТ и ИНФ. Через 1 год число пациентов, у которых достигался адекватный клинический эффект (счет $DAS44 \leq 2,4$), было больше в 3-й (71%) и 4-й (74%) группах по сравнению с 1-й (53%) и 2-й (64%) группами (1-я группа по сравнению с 3-й – $p=0,004$; 1-я по сравнению с 4-й – $p=0,001$). Однако уже через 2 года лечения низкая активность ($DAS44 < 2,4$) была достигнута в группах 1–4 с одинаковой частотой: соответственно у 75; 81; 78 и 82% пациентов ($p>0,05$) [63]. Через 10 лет наблюдения у 53% пациентов имела место ремиссия, а у 15% – безлекарственная ремиссия. При этом достоверных различий в отношении клинической эффективности лечения в зависимости от первоначальной стратегии фармакотерапии не отмечено [64].

В многоцентровом РПКИ **NEO-RACo** [65, 66] сравнивалась эффективность «тройной» терапии МТ (25 мг/нед), СУЛЬФ (2 г/сут), ГХ (35 мг/кг/сут) и ИНФ (3 мг/кг) с комбинированной терапией МТ, СУЛЬФ, ГХ и ПЛ. Через 24 мес частота ремиссии составила в 1-й группе 70%, а во 2-й группе – 54% ($p=0,08$), а длительная ремиссия имела место у 31 и 40% пациентов соответственно ($p=0,4$). Прогрессирование деструкции суставов (счет Шарпа) было немного ниже в 1-й группе (-0,2), чем во 2-й (+1,4; $p=0,05$).

Исследование **OPERA** (OPTimised treatment algorithm in Early Rheumatoid Arthritis) [67] было посвящено изучению эффективности комбинированной терапии АДА + МТ по сравнению с монотерапией МТ у пациентов с ранним РА, не получавших БПВП. В исследование были включены пациенты с очень ранним (< 6 мес) РА, которые были рандомизированы на две группы: МТ + ПЛ и МТ + АДА. У пациентов, получавших монотерапию МТ, допускалось добавление СУЛЬФ и ГХ в стандартных дозах при $DAS28 > 3,2$ через 3 мес. Особенностью протокола была возможность проведения внутрисуставных инъекций триамцинолона в припухшие суставы (максимально 4 сустава и не более 4 мл за визит). Ранее, по данным той же группы авторов (исследование **CIMESTRA** – Ciclesporine, MEthotrexate and intraarticular STerroid in early Rheumatoid Arthritis), у пациентов с ранним РА агрессивная монотерапия МТ в комбинации с внутрисуставным введением триамцинолона позволяет эффективно контролировать активность заболевания и тормозит прогрессирование деструкции суставов в течение 5 лет наблюдения [59–61] (см. табл. 3). Через 12 мес частота развития низкой активности ($DAS < 3,2$) в сравниваемых группах достоверно не различалась и составила соответственно 81 и 84% ($p>0,05$). Однако частота ремиссии ($DAS28 < 2,6$, SDAI < 3,3 и по критериям ACR/EULAR) была достоверно выше в группе комбинированной терапии АДА + МТ, чем монотерапии МТ, и составила 49% против 74% ($p<0,0011$), 40% против 63% ($p=0,0028$) и 31% против 48% ($p=0,02$).

В 78-недельном многоцентровом РПКИ IDEA (The Infliximab as InDuction Therapy in Early Rheumatoid Arthritis) [68] пациенты были рандомизированы на две группы: 57 получали МТ + ИНФ (3 мг/кг по стандартной схеме) и 55 пациентов – МТ и одну внутривенную инфузию 250 мг метилпреднизолона (МП). Если через 6 нед эффективность комбинированной терапии МТ + ИНФ была выше, чем МТ + МП (DAS44 ремиссия 18,3% против 7,1%; $p=0,09$), то уже через 14 нед (31% против 34,8% соответственно; $p=0,161$) и в конце исследования, через 78 нед (50% против 47,7% соответственно; $p=0,7$), эти различия отсутствовали. Сходные данные при использовании для оценки эффективности терапии других критериев ремиссии (DAS28, SDAI, ACR/EULAR), а также индексы HAQ и RAQoL. Обращает на себя внимание тот факт, что в группе пациентов, получавших ИНФ, у 25% отмечена стойкая ремиссия, позволившая отменить этот ингибитор ФНО α .

Принципиальное значение имеют данные нескольких РКИ и «стратегических» исследований, свидетельствующих о том, что «step-up» терапия (пошаговая интенсификация лечения) МТ и стандартными БПВП или ГИБП при недостаточной эффективности монотерапии МТ столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ и ГИБП начиная с дебюта болезни (табл. 5, 6).

В многоцентровое международное РПКИ COMET (COmbination of METhotrexate and etanercept) [48, 49] включены пациенты с ранним активным (92% DAS28 >5,1) РА, не получавших МТ. Исследование состояло из двух

этапов. На первом этапе пациенты были рандомизированы на две группы. В первую вошли пациенты, получавшие ЭТЦ (50 мг/нед) и МТ (стартовая доза 7,5 мг/нед), а во вторую – только МТ. В зависимости от эффекта (число болезненных – ЧБС – и припухших – ЧПС – суставов) доза МТ в обеих группах увеличивалась до 20 мг/нед в течение 8 нед. Продолжительность этой фазы исследования составила 52 нед. К окончанию первой фазы исследования ремиссия имела место у 50% пациентов, получавших комбинированную терапию ЭТЦ + МТ, и у 28% пациентов, получавших монотерапию МТ ($p<0,0001$), а низкая активность – соответственно у 64 и 41% пациентов ($p<0,001$). Хороший/умеренный ответ по критериям EULAR имел место у 94% получавших комбинированную терапию и 80% пациентов, получавших монотерапию ($p<0,001$). Среди пациентов, получавших комбинированную терапию, у которых имел место хороший/умеренный ответ по критериям EULAR к 12-й неделе, у 94% эффект сохранялся и через 24 нед. При этом среди пациентов, не ответивших на комбинированную терапию через 12 нед, у 54% развился хороший/умеренный эффект по критериям EULAR через 24 нед, а у 27% – клиническая ремиссия. Среди пациентов с высокой активностью отсутствие рентгенологического прогрессирования имело место у 80% в группе комбинированной терапии и у 59% получавших монотерапию МТ ($p<0,0001$). На втором этапе исследования пациенты были разделены на 4 группы. Пациенты группы I продолжали получать комбинированную терапию ЭТЦ и МТ (ЭТЦ-

Таблица 5 Эффективность «раннего» и «отсроченного» назначения ГИБП и стандартных БПВП, у пациентов, получающих терапию МТ

Исследование (источник)	Группы	Ремиссия (DAS28 <2,6), %
Emery P. et al. [48, 49] (COMET)	<i>Первый этап:</i>	<i>1 год:</i>
	ЭТЦ+МТ (n=263)	50
	ПЛ+МТ (n=256)	28
	<i>Второй этап:</i>	<i>2 года:</i>
	ЭТЦ-МТ/ЭТЦ-МТ (n=108)	57
	ЭТЦ-МТ/ЭТЦ (n=108)	50
	МТ/ЭТЦ (n=88)	58
МТ/МТ (n=94)	35	
Soubrier M. et al. [70] (GUEPARD)	<i>Первый этап:</i>	<i>12 нед:</i>
	АДА + МТ	36,4
	ПЛ+МТ	12,5
	<i>Второй этап:</i>	<i>52 нед:</i>
	АДА-МТ/АДА-МТ	37,7
ПЛ-МТ/АДА-МТ	39,4	
Takeuchi T. et al. [42]; Yamanaka H. et al. [71] (НОPEFUL-1)	<i>Первый этап:</i>	<i>26 нед:</i>
	АДА+МТ (n=163)	31
	ПЛ+АДА (n=163)	14,4
	<i>Второй этап:</i>	<i>52 нед:</i>
	АДА-МТ/АДА-МТ	37,7
ПЛ+МТ/АДА+МТ	37,4	

Таблица 6 Сравнение эффективности комбинированной терапии БПВП и ГИБП у пациентов, получающих терапию МТ, в исследовании TEAR [50]

Группы	Значения DAS28		Ремиссия (DAS28 <2,6), %*
	исходно	102 нед*	
ЭТЦ+МТ (n=244)	5,8±1,1	3,0±1,4	56
МТ+СУЛЬФ+ГХ (n=132)	5,8±1,1	2,9±1,5	59
МТ/МТ+ЭТЦ (n=255)	5,8±1,1	3,0±1,4	52,9
МТ/МТ+СУЛЬФ+ГХ (n=124)	5,8±1,1	2,8±1,3	56,5

Примечание. * – $p>0,05$ во всех случаях.

МТ/ЭТЦ-МТ); пациенты группы II получали монотерапию ЭТЦ вместо комбинированной терапии ЭТЦ и МТ (ЭТЦ-МТ/ЭТЦ); пациенты группы III – комбинированную терапию ЭТЦ и МТ вместо монотерапии МТ (МТ/ЭТЦ-МТ); пациенты группы IV продолжали получать монотерапию МТ (МТ/МТ). Через 2 года частота ремиссии (DAS28 <2,6) была выше у пациентов групп I (ЭТЦ-МТ/ЭТЦ-МТ) и III (МТ/ЭТЦ-МТ), чем в группе IV (МТ/МТ); $p < 0,01$. Однако достоверных различий в отношении эффективности между пациентами с ранним (ЭТЦ-МТ/ЭТЦ-МТ) и отсроченным (МТ/ЭТЦ-МТ) назначением ЭТЦ не отмечено. Число пациентов, у которых имели место все три компонента ремиссии (DAS28 <2,6, отсутствие рентгенографического прогрессирования деструкции суставов и нормальные значения индекса HAQ), было сходным в первых трех группах (39; 32 и 36% соответственно) и выше, чем у пациентов, получавших монотерапию МТ (18%).

Сходные данные были получены в исследовании GUEPARD (французский акроним GUErigr la PolyArthrite Rhumatoide Debutante – Cure early RA) [70]. Пациенты с ранним активным РА (длительность заболевания ≤ 6 мес, DAS28 $\geq 5,1$) были рандомизированы на две группы: монотерапия МТ и комбинированная терапия МТ + АДА. При недостаточной эффективности монотерапии МТ (максимальная доза 20 мг/нед) пациентам назначали АДА. Через 12 нед эффективность терапии в группе пациентов, получавших комбинированную терапию АДА + МТ, была достоверно выше, чем у пациентов, получавших монотерапию МТ. Однако через 52 нед эти различия нивелировались. Не отмечено статистически значимых различий между группами и по динамике деструкции суставов.

В РПКИ **НОРЕFUL-1** после завершения первой фазы исследования [42] все пациенты продолжали получать комбинированную терапию МТ + АДА в течение последующих 26 нед [71]. Различий по эффективности между пациентами, получавшими «раннюю» и «отсроченную» терапию АДА на фоне МТ, не выявлено.

Особый интерес представляет РКИ **TEAR** (Treatment of Early Aggressive RA), целью которого было сравнение эффективности «тройной» терапии стандартными БПВП (МТ + СУЛЬФ + ГХ) и комбинированной терапии ЭТЦ + МТ у пациентов с ранним РА [50] (см. табл. 6). Пациенты с ранним (3,6 мес) активным РА были рандомизированы на 4 группы: МТ + ЭТЦ; тройная терапия БПВП; эскалационная терапия (МТ, затем ЭТЦ) и эскалационная терапия (МТ, затем тройная терапия стандартными БПВП). Интенсификация лечения проводилась в тех случаях, когда через 6 мес монотерапии МТ индекс DAS28 был $> 3,2$. Через 2 года статистически достоверных различий в отношении эффективности терапии в сравниваемых группах выявлено не было. Только скорость развития эффекта была выше у пациентов, получавших вначале МТ + ЭТЦ или МТ и тройную терапию БПВП ($p < 0,0001$ в обоих случаях). Раннее назначение комбинированной терапии ЭТЦ + МТ ассоциировалось с более выраженным подавлением прогрессирования деструкции суставов по сравнению с комбинированной терапией МТ и стандартными БПВП ($p = 0,018$), независимо от времени назначения (раннее или отсроченное) препаратов. При более детальном анализе полученных данных оказалось, что примерно 30% пациентов, включенных в исследование, хорошо отвечают на монотерапию МТ и не нуждаются в эскалации терапии.

Принципиальное значение имеет тот факт, что эффективность терапии через 104 нед у пациентов, ответивших на монотерапию МТ, была сходной с таковой у пациентов, получавших тройную терапию МТ + СУЛЬФ + ГХ или МТ + ЭТЦ [72].

Представляет интерес РКИ **Swefot** (Swedish Pharmacotherapy), целью которого было сравнить эффективность комбинированной терапии МТ + СУЛЬФ + ГХ и комбинированной терапии МТ + ИНФ у пациентов с ранним РА с недостаточным эффектом монотерапии МТ [73, 74]. В исследование вошли пациенты с ранним РА (длительность заболевания <1 года), которым был назначен МТ (доза до 20 мг/нед). Через 3–4 мес пациенты, достигшие низкой активности РА (DAS28 $> 3,2$), были рандомизированы на две группы: СУЛЬФ 2 г/сут и ГХ 400 мг/сут (группа А) и ИНФ 3 мг/кг (группа Б). Через 12 мес эффективность терапии в группе Б была достоверно выше, чем в группе А. Эффект по ACR20 имел место у 42 и 28% больных ($p = 0,02$), по ACR50 – у 48 и 34% ($p = 0,02$), по ACR70 – у 28 и 15% пациентов ($p = 0,01$) соответственно. При этом хороший эффект по критериям EULAR отмечен у 47% пациентов, получавших МТ + ИНФ, и только у 32% больных, леченных МТ и стандартными БПВП ($p = 0,01$), а хороший/умеренный эффект – у 71 и 51% пациентов соответственно ($p = 0,02$). Однако через 2 года наблюдения достоверных различий эффективности в сравниваемых группах отмечено не было. Число пациентов с хорошим эффектом терапии по критериям EULAR в группе А через 18 мес составило 29%, а через 24 мес – 31%, в группе В – 38 и 40% ($p > 0,05$). Несмотря на отсутствие достоверных клинических различий в эффективности, выраженность деструкции суставов была существенно ниже у пациентов, получавших ИНФ (4,0), чем БПВП (7,23; $p = 0,009$).

С нашей точки зрения, в рекомендации 8 отсутствует важный раздел, касающийся **оптимизации терапии МТ с использованием подкожной формы препарата** [6, 75]. Установлено, что биодоступность инъекционно вводимого МТ выше, чем таблетированного, особенно при назначении рекомендуемых высоких доз МТ и их быстрой эскалации [76–79]. Например, при использовании дозы МТ 25 мг/нед при приеме таблеток его биодоступность составляет 0,64 от таковой при парентеральном введении [75]. Данные клинических исследований свидетельствуют о более высокой эффективности и меньшей токсичности инъекционной формы МТ по сравнению с таблетированным МТ [80–92]. Рассмотрим материалы некоторых из них.

Р.К. Moitra и соавт. [80] проанализировали результаты парентерального применения МТ у 102 пациентов, которые ранее получали таблетированный МТ в течение 30,3 мес (от 3 до 135 мес). В группе пациентов (44%), у которых парентеральное назначение МТ было связано с недостаточной эффективностью его таблетированной формы, у 47,7% отмечено нарастание клинического эффекта и снижение СОЭ. У пациентов, которым МТ был назначен парентерально из-за плохой переносимости (28,7%), у 72,4% отмечено исчезновение НР.

Принципиальное значение имеют данные многоцентрового РПКИ, в которое было включено 384 пациента с активным (средний индекс DAS28 $> 6,0$) ранним (2,0–3,5 мес) РА, не получавших ранее МТ [86]. Больные были разделены на две группы. В первую группу вошли пациенты, которым был назначен перорально МТ (15 мг/нед), во вторую – подкожно МТ (15 мг/нед). Через 16 нед пациентам с неэф-

эффективностью таблетированного МТ (отсутствие эффекта по ACR20) назначали МТ подкожно в той же дозе (15 мг/нед), а пациентам, не ответившим на подкожное введение МТ, увеличивали дозу препарата до 20 мг/нед. Установлено, что вводимый подкожно МТ более эффективен, чем таблетированная форма препарата. Через 24 нед эффект по ACR20 отмечен у 78% пациентов, получавших МТ подкожно, и у 70% принимавших таблетированную форму ($p<0,05$), а по ACR70 – у 41 и 33% пациентов соответственно ($p<0,05$). Различия в эффективности подкожной и таблетированной форм МТ были достоверны уже через 16 нед (85% против 78%; $p<0,05$). Через 16 нед только 52 (14%) пациента были расценены как не ответившие на терапию подкожно вводимым МТ. Эффект по ACR20 отмечен у 30% пациентов, принимавших МТ перорально (15 мг/нед), после «переключения» на подкожное его введение (также 15 мг/нед). Увеличение дозы подкожно вводимого МТ с 15 до 20 мг/нед позволило добиться эффекта по ACR20 у 23% пациентов, у которых отсутствовал эффект при приеме таблетированного МТ.

Эффективность «переключения» с перорального приема на подкожное введение МТ подтверждена в исследовании CAMERA [87]. Напомним, что CAMERA представляет собой двухлетнее рандомизированное открытое проспективное исследование, план которого соответствовал стратегии «Лечение до достижения цели», а именно – назначение МТ перорально (7,5 мг/нед) с быстрой эскалацией дозы (по 5 мг/нед) до достижения клинической ремиссии или максимальной дозы (30 мг/нед). Ремиссия определялась при ЧПС=0, и наличии двух из следующих критериев: ЧБС<5, СОЭ<20 мм/ч, ВАШ<20 мм. Если на фоне приема максимально переносимой дозы перорального МТ не удавалось достигнуть ремиссии, пациентам назначался МТ подкожно в той же дозе. Среди 151 пациента, включенного в исследование, 57 нуждались в назначении подкожной формы МТ (в 21 случае в связи с НР, в 35 случаях – из-за недостаточной эффективности). До назначения подкожной формы МТ значение индекса DAS28 в целом по группе составило 3,9, ЧБС – 4, ЧПС – 4, средняя доза перорально принимаемого МТ – 28 мг/нед. Через 1 мес после «переключения» с таблетированной формы МТ на подкожную у пациентов отмечено снижение индекса DAS28 (в среднем на 0,3 единицы; $p<0,05$). Это не зависело от того, назначался ли МТ подкожно из-за НР или из-за недостаточной эффективности таблетированного МТ. Индекс DAS28 продолжал снижаться на 0,5 единицы в течение последующих 4 мес лечения ($p<0,01$). При этом у 63% пациентов этот эффект был более выражен, чем в предшествующий период на фоне приема таблетированного МТ. Примечательно, что при неэффективности подкожной формы МТ назначение ЦсА не приводило к достоверной положительной динамике активности заболевания.

В. Naredi и соавт. [85] наблюдали две группы пациентов с РА. В первую вошли 40 пациентов (32 – позитивные по РФ, у 15 из них выявлялись эрозии в суставах), у которых на фоне приема таблетированного МТ сохранялась активность РА. При назначении МТ подкожно в той же дозе у пациентов наблюдалось достоверное снижение активности РА ($p<0,006$). Во вторую группу вошли 68 пациентов (48 серопозитивных по РФ, 28 – с эрозиями в суставах), у которых на фоне приема таблетированного МТ развились гастроэнтерологические НР. При «переключении» на подкожное введение МТ отмечено выраженное снижение ин-

декса DAS28 (с 4,1 до 3,0; $p=0,0001$) при отсутствии гастроэнтерологических НР. Развитие ремиссии отмечено у 15 из 108 пациентов.

По данным исследования CATCH (Canadian Early Arthritis Cohort), назначение МТ подкожно при раннем РА в качестве первого БВП ассоциируется с более выраженным снижением индекса DAS28 в течение первого года лечения ($p<0,01$), чем прием таблетированного МТ [91].

Все эти данные свидетельствуют о хороших перспективах применения парентеральной (подкожной) формы МТ в отношении не только улучшения исходов РА [6, 16, 75, 93, 94], но и снижения стоимости фармакотерапии, в том числе за счет уменьшения потребности в назначении дорогостоящих ГИБП [95–98].

Ни для одного ГИБП (за исключением ТЗЦ) не была продемонстрирована более высокая эффективность монотерапии по сравнению с монотерапией МТ [99] (табл. 7). МТ повышает эффективность ингибиторов ФНО α (ИНФ и АДА) за счет разных механизмов, в том числе в связи с подавлением иммуногенности этих моноклональных антител [46, 102]. Наряду с материалами РПКИ, данные открытых наблюдательных исследований [103, 104] и национальных регистров [105–111], а также их метаанализ [112] свидетельствуют о более высокой эффективности комбинированной терапии МТ и ингибиторами ФНО α по сравнению с монотерапией этими препаратами.

Имеется только два исследования, в которых установлено, что монотерапия ТЦЗ более эффективна, чем монотерапия МТ [113, 114], но исследование японских авторов было открытым, а МТ использовался в низкой дозе [114]. У пациентов, резистентных к МТ, монотерапия ТЦЗ более эффективна, чем монотерапия АДА (исследование ADACTA), по крайней мере в отношении отдельных клинических параметров активности РА [115]. Однако недавно было показано, что при раннем РА **только комбинированная терапия МТ и ТЦЗ (8 мг/кг) более эффективна, чем монотерапия МТ**, в отношении всего спектра клинических, структурных и функциональных нарушений [53]. Монотерапия ТЦЗ (8 мг/кг) и комбинированная терапия ТЦЗ (4 мг/кг) и МТ оказалось эффективнее монотерапии МТ только в отношении частоты ремиссии (DAS28-СОЭ <2,6). При этом, как уже отмечалось, поскольку различия в динамике клинических параметров активности РА были статистически не достоверны, это, как полагают, в основном связано с выраженным подавлением ТЦЗ острофазовых лабораторных маркеров воспаления [116]. Сходные данные о более высокой эффективности комбинированной терапии ТЦЗ + МТ, по сравнению с монотерапией ТЗЦ, получены в исследовании SURPRISE [117]. Имеются предварительные данные о том, что у пациентов, получавших комбинированную терапию ТЦЗ и МТ, достигнутый эффект может сохраняться после отмены МТ [118]. Однако и в этом случае эффективность комбинированной терапии МТ и ТЦЗ по некоторым важным параметрам была выше, чем монотерапии ТЦЗ [119].

Все это вместе взятое послужило основанием рекомендовать использовать все ГИБП (включая ТЦЗ) не в виде монотерапии, а в комбинации с МТ, если нет серьезных оснований для отмены МТ.

Согласно пункту 12 рекомендаций «у пациентов, находящихся в состоянии ремиссии после отмены ГК, следует рассмотреть возможность прекращения лечения ГИБП, особенно если они применялись в комбинации с БВП».

Таблица 7 Сравнительная эффективность монотерапии МТ и ГИБП

Источник (исследование)	Протокол	Результаты
Bathon J.M. et al. [100]; Genovese M.C. et al. [101] (ERA)	ПЛ + ЭТЦ (25 мг 2 раза в неделю) ПЛ + МТ (средняя доза 19 мг/нед)	ACR20: 72% vs 59% ACR50: 49% vs 42% ACR70: 29% vs 24% ($p > 0,05$ во всех случаях)
Breedveld F.C. et al. [41] (PREMIER)	ПЛ + МТ ПЛ + АДА	DAS28 <2,6: 21% vs 23% ACR20: 63% vs 54% ACR50: 46% vs 41% ACR70: 28% vs 26% ($p > 0,05$ во всех случаях)
Emery P. et al. [47] (GO-BEFORE)	ПЛ + МТ ПЛ + ГЛМ	DAS28 <2,6: 28,1% vs 25,2% ACR20: 49% vs 82% ACR50: 29% vs 37,1% ACR70: 15,6% vs 13,8% ($p > 0,005$ во всех случаях)
Jones G. et al. [113] (AMBITION)	ПЛ + ТЦЗ 8 мг ПЛ + МТ	DAS28: 34% vs 12% ACR20: 70% vs 53% ACR50: 44% vs 34% ACR70: 28% vs 12%
Burmester G.R. et al. [53] (FUNCTION)	ПЛ + ТЦЗ 8 мг ПЛ + МТ	DAS28: 38,7% vs 15% ($p < 0,0001$) ACR20: 70,2% vs 65,2% ACR50: 47,6% vs 43,2% ACR79: 30,1% vs 25,4% ($p > 0,05$ во всех случаях) Ремиссия ACR/EULAR (Boolean): 14,2% vs 10% ($p > 0,05$) SDAI <3,3: 22,6% vs 16,4% ($p > 0,05$)

Согласно материалам недавно опубликованных обзоров и метаанализов открытых и контролируемых исследований (табл. 8), у пациентов, достигших ремиссии на фоне комбинированной терапии ингибиторами ФНО α и МТ, ремиссия может сохраняться на фоне монотерапии только МТ или при применении более низких доз ГИБП, особенно при раннем РА [120–122].

Особый интерес представляет анализ результатов второй фазы исследования **OPTIMA** (A Multicentre, Randomized, Double Period, Double-Blind Study to Determine the Optimal Protocol for Treatment Initiation With Methotrexate and Adalimumab Combination Therapy in Patients with Early Rheumatoid Arthritis) [44, 123, 124], касающейся возможности сохранения эффекта терапии после отмены АДА у пациентов, достигших ремиссии заболевания. Среди 466 пациентов, получавших комбинированную терапию АДА и МТ, 207 (44%) пациентов достигли низкой активности (DAS28 <3,2) заболевания. Эти больные были разделены на две группы: в группу 1 вошли пациенты, у которых АДА был отменен, и они продолжали получать монотерапию МТ, в то время как пациенты группы 2 продолжали получать комбинированную терапию АДА + МТ. По исходной характеристике (до включения в исследование) сравниваемые группы пациентов не различались. Исходы заболевания (через 78 нед) в сравниваемых группах пациентов существенно не различались, хотя у пациентов, продолжавших получать комбинированную терапию АДА + МТ, наблюдалась тенденция к менее выраженному прогрессированию деструкции суставов.

Целью исследования **HIT-HARD** была оценка эффективности индукционной терапии АДА в комбинации с МТ по сравнению с монотерапией МТ [45]. В исследовании были включены пациенты с ранним активным РА, которые не получали МТ. Общая длительность исследования составила 48 нед. Больные были рандомизированы на

две группы: группа 1 получала МТ (15 мг/нед подкожно) в комбинации с АДА, а группа 2 – монотерапию МТ (15 мг/нед подкожно). Через 24 нед пациенты обеих групп получали монотерапию МТ. Через 24 нед частота ремиссии (DAS28 <2,6), эффект по ACR50 и ACR70 были выше в группе пациентов, получавших комбинированную терапию АДА + МТ (47; 65,6 и 47,1% соответственно; $p = 0,03–0,007$). После переключения на монотерапию МТ соответствующие показатели составили в группе изначально комбинированной терапии 43,8; 54 и 41%, в группе монотерапии – 36,8; 48,2 и 35,3% ($p > 0,05$). Однако через 48 нед прогрессирование деструкции суставов (общий счет Шарпа) было меньше (6,3) в группе пациентов, вначале получавших комбинированную терапию АДА и МТ, чем у получавших монотерапию МТ в течение всего периода исследования ($p = 0,03$). Полученные данные не поддаются однозначной трактовке. С одной стороны, они могут свидетельствовать о недостаточной эффективности монотерапии МТ для поддержания ремиссии после завершения индукционной терапии АДА и МТ и, таким образом, несколько расходятся с данными, полученными в исследовании **OPTIMA**. С другой стороны, обращают на себя внимание недостатки этого исследования, а именно – небольшое число пациентов, возможно недостаточная доза МТ (15 мг/нед), жесткая рандомизация, не позволившая выделить группу пациентов, у которых монотерапия МТ может оказаться достаточной для поддержания ремиссии.

Важные результаты получены в ранее рассмотренном исследовании **OPERA** [67, 125], целью которого было оценить, влияет ли индукционная комбинированная терапия МТ + АДА (в течение первого года) на отдаленный исход у пациентов с РА (в течение следующего года) после отмены АДА. В течение этого периода все пациенты получали мо-

Таблица 8 Эффективность поддерживающей терапии МТ по сравнению с комбинированной терапией МТ + ГИБП у пациентов с ранним РА

Источник (исследование)	Протокол	Результаты		
Smolen J.S. et al. [123]; Kavanaugh A. et al. [124] (OPTIMA)	ПЛ + МТ АДА + МТ	DAS28-CPБ <3,2: 81% vs 91% (p=0,04) SDAI<11: 84% vs 92% (p=0,07) DAS28-CPБ <2,6: 66% vs 86% (p=0,001) SDAI<3,3: 51% vs 62% (p=0,1)		
Smolen J.S. et al. [128] (PRESERVE*)	ЭТЦ50 + МТ ЭТЦ25 + МТ ПЛ + МТ	DAS28 <3,2: 82,6% vs 79% vs 42,6% (p=0,001) DAS28 <2,6: 66,7% vs 57,2% vs 25,9% SDAI<11: 83,6% vs 82,0 vs 54,3% SDAI<3,3: 37,8 vs 31,3 vs 11,7 Эффект по критериям ACR: ACR20: 75,5% vs 74,6% vs 48,7% ACR50: 62,5% vs 57,2% vs 25,9% ACR70: 35,5% vs 31,3% vs 11,2% p<0,001 во всех случаях при сравнении ЭТЦ + МТ и ПЛ + МТ Эффект по критериям EULAR: Хороший: 77% vs 75,6% vs 39% Умеренный/хороший: 90,5% vs 88% vs 61,9% HAQ<0,5: 59,7% vs 53,2% vs 41,6%		
Detert J. et al. [45] (HIT-HARD)	АДА + МТ ПЛ + МТ Через 24 нед все пациенты получали монотерапию МТ в течение следующих 24 нед	24 нед	48 нед	
Emery P. et al. [126, 127] (PRIZE)	ЭТЦ25 + МТ ПЛ + МТ ПЛ	DAS28 <2,6: 47,9% vs 29,5% (p=0,021) ACR20: 79% vs 67,6% (p=0,01) ACR50: 63,8% vs 48,7% (p=0,049) ACR70: 48% vs 26,8% (p=0,006)	42,4% vs 36,8% (p=0,47) 66,0% vs 74,9% (p=0,21) 52,6% vs 51,4% (p=0,88) 40,5% vs 34,0% (p=0,40)	
		DAS28 <2,6: 63% vs 38,5% vs 23,1% (p ₁₋₂ =0,0001; p ₁₋₃ =0,001; p ₂₋₃ =0,05) DAS28 <3,2: 88,9% vs 69,2% vs 46,2% (p ₁₋₂ =0,0086, p ₁₋₃ =0,001, p ₂₋₃ =0,0084) Ремиссия ACR/EULAR (Boolean): 67,7% vs 46,0% vs 22,6% (p ₁₋₂ =0,0001; p ₁₋₃ =0,0001, p ₂₋₃ =0,0066) ACR50: 79,4% vs 74,5% vs 49,2% (p ₁₋₂ =0,5, p ₁₋₃ =0,0005, p ₂₋₃ =0,0036) ACR70: 73,0% vs 61,9% vs 40% (p ₁₋₂ =0,1, p ₁₋₃ =0,0002, p ₂₋₃ =0,01)		
Horslev-Petersen K. et al. [125] (OPERA)	МТ + ПЛ МТ + АДА Через год все пациенты получали монотерапию МТ в течение следующего года	Через 1 год		Через 2 года
Durez P. et al. [129] (TOMERA)	ТЦ3 8 мг/мес МТ 20 мг/нед Через 6 мес все пациенты получали монотерапию МТ	6 мес	12 мес	18 мес
		SDAI<3,3: 75% vs 16,7% (p=0,006) DAS28-CPБ <2,6: 76,5% vs 41,7% (p=0,1) Ремиссия ACR/EULAR (Boolean): 64,7% vs 15,4% (p=0,01) HAD<0,5: 82,4% vs 41,7% (p=0,046)	53,3% vs 36,4% (p=0,5) 87,5% vs 69,2% (p=0,4) 31,3% vs 16,7% (p=0,7) 78,6% vs 40% (p=0,1)	53,8% vs 40/0% (p=0,7) 84,6% vs 80% (p=1,0) 50% vs 20% (p=0,2) 50% vs 72,7% (p=0,4)

Примечание. * – PRESERVE – A Prospective, Randomized Etanercept Study to Evaluate Reduced dose Etanercept + MTX v full dose Etanercept + MTX v MTX alone for efficacy and radiographic endpoints in a moderate RA population); в исследовании PRESERVE вошли пациенты с развернутым РА.

нотерапию МТ, а возобновление лечения АДА имело место только у пациентов, у которых отмечалось обострение активности заболевания (DAS28 >3,2). Установлено, что, независимо от индукционной терапии АДА, у пациентов, получавших монотерапию МТ, сохраняется низкая активность заболевания.

Целью многоцентрового РКИ PRIZE [126, 127] была оценка возможности поддержания ремиссии (с использованием низких доз ЭТЦ или на фоне монотерапии МТ) и безлекарственной ремиссии у пациентов с ранним РА, достигнутой на фоне индукционной комбинированной терапии МТ + ЭТЦ. В исследование включено 306 пациентов с ранним РА (длительность заболевания 6,5 мес) с умеренной/высокой активностью заболевания (DAS28 >3,2), ко-

торые впервые начали получать комбинированную терапию МТ (до 25 мг/нед) и ЭТЦ (50 мг/нед). На втором этапе исследования пациенты, достигшие ремиссии (DAS28 <2,6), были рандомизированы на три группы (1:1:1): МТ в комбинации с низкой дозой ЭТЦ (МТ + ЭТЦ25), монотерапия МТ и ПЛ. Через 39 нед эффективность поддерживающей терапии МТ + ЭТЦ25 (критерии: DAS28 низкая активность, ACR ремиссия, DAS28 стойкая ремиссия) была выше, чем у пациентов, получавших монотерапию МТ. Однако по критерию ACR50/70 монотерапия МТ не уступала комбинированной терапии МТ + ЭТЦ25. При этом монотерапия МТ была эффективнее ПЛ по всем анализируемым критериям эффективности терапии РА. Примечательно, что во всех трех группах не отмечено прогрессиру-

вания деструкции суставов по данным рентгенологического исследования.

В РКИ **PRESERVE** (A Prospective, Randomized Etanercept Study to Evaluate Reduced dose Etanercept + MTX V full dose Etanercept + MTX v MTX alone for efficacy and radiographic endpoints in a moderate RA population) [128] оценивалась возможность поддержания ремиссии у пациентов с РА с использованием низких доз ЭТЦ в комбинации с МТ. В исследование вошли пациенты с умеренной активностью РА (DAS28 составлял 3,3–5,1), у которых на фоне комбинированной терапии ЭТЦ (50 мг/нед) и МТ через 36 нед была достигнута низкая активность (DAS28 <3,2) или ремиссия (DAS28 <2,6), заболевания. Пациенты были рандомизированы на три группы. В первую группу вошли пациенты, получавшие стандартную дозу ЭТЦ (50 мг/нед); во вторую группу – низкую дозу ЭТЦ (25 мг/нед) в комбинации со стабильной дозой МТ; в третью группу – монотерапию МТ и ПЛ. Через 52 нед низкая активность заболевания сохранялась у 82,6% пациентов, получавших стандартную дозу ЭТЦ, у 79,1% пациентов – низкую дозу ЭТЦ и у 42,6% – монотерапию МТ ($p < 0,0001$), а ремиссия – у 66,7; 60,2 и 29,4% пациентов соответственно ($p < 0,001$). Эти данные свидетельствуют о высокой эффективности монотерапии МТ или комбинированной терапии МТ + ЭТЦ, но в меньших дозах, в отношении поддержания ремиссии. Следует подчеркнуть, что, в отличие от предыдущих исследований, включавших пациентов с ранним РА, в исследование PRESERVE вошли пациенты с развернутой стадий РА, страдающие заболеванием около 8 лет.

Материалы исследования **TOMERA** [129] также свидетельствуют о нарастающей во времени эффективности монотерапии МТ в отношении поддержания ремиссии у пациентов, получивших индукционную монотерапию ТЦЗ.

В пункте 14 рекомендаций указывается, что «при подборе терапии необходимо учитывать не только активность заболевания, но и прогрессирование деструкции суставов, наличие коморбидных заболеваний и безопасность терапии». Следует отметить, что, хотя конкретные рекомендации,

касающиеся ведения пациентов с коморбидными заболеваниями в рамках стратегии «Лечение до достижения цели», не сформулированы, данные ряда исследований свидетельствуют о существенном снижении риска кардиоваскулярной патологии [130–132], общей летальности [133] и низкой частоте инфекционных осложнений [134] на фоне лечения МТ.

Таким образом, новые рекомендации **EULAR (2013)** укрепили позиции МТ в качестве «золотого стандарта» фармакотерапии РА и ключевого компонента стратегии «Лечение до достижения цели». Современная тактика применения МТ (быстрая эскалация дозы, прием фолиевой кислоты и особенно применение подкожной формы МТ) позволяет повысить эффективность терапии на всех стадиях болезни и снизить потребность в назначении ГИБП. Это особенно актуально, если иметь в виду отсутствие реальной доказательной базы, касающейся эффективности других стандартных БПВП (в том числе ЛЕФ) при раннем РА и комбинированной терапии этими препаратами в рамках стратегии «Лечение до достижения цели».

Выводы

1. Лечение МТ следует проводить всем пациентам с ранним РА и, вероятно, пациентам с НДА при высоком риске трансформации болезни в РА.

2. Монотерапия МТ – перспективный подход в отношении поддержания ремиссии, индуцированной комбинированной терапией МТ и ингибиторами ФНО α , а также, вероятно, другими ГИБП.

3. Раннее назначение подкожного введения МТ позволяет повысить эффективность терапии РА и должно стать обязательным компонентом «интенсивной» стратегии лечения РА, независимо от применения ГК, других стандартных БПВП и ГИБП.

4. У пациентов с высокой активностью болезни, которым показаны назначение высокой дозы МТ или различные схемы комбинированной терапии, целесообразно сразу начинать лечение не с таблетированной, а с инъекционной формы МТ.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн. Ревматология. Национальное руководство. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. с. 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Revmatoidniy artrit. V kn. Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. p. 290–331.]
- Сигидин ЯА, Лукина ГВ. Обобщенный анализ результатов генно-инженерной биологической терапии – поиски новых закономерностей. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):476–80. [Sigidin YA, Lukina GV. Generalized analysis of the results of genetically engineered biological therapy: searches for new patterns. Rheumatology Science and Practice. 2013;51(5):476–80.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/npr20135476-480>.
- Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet. 2007;370(9602):1861–71. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60784-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60784-3).
- Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease, 2011. Ann Rheum Dis. 2012;71 Suppl 12:i2–45. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201036.
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, editor. Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.]
- Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2012;51 (приложение):1–24. [Nasonov EL. Lechenie revmatoidnogo artrita 2012: mesto metotreksata. Rheumatology Science and Practice. 2012;51 (приложение):1–24.]
- Pincus T, Gibson KA, Castrejon I. Update on methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis. Bull Hosp Jt Dis. 2013;71 Suppl 1:S9–19.
- Sokka T, Pincus T. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent. Lancet. 2009;374(9688):430–2. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61432-X.
- Pincus T, Castrejon I. Evidence that the strategy is more important than the agent to treat rheumatoid arthritis. Data from clinical trials of combinations of non-biologic DMARDs, with protocol-driven intensification of therapy for tight control or treat-to-target. Bull Hosp Jt Dis. 2013;71 Suppl 1: S33–40.
- Lerisaló-Repo M. What is the best treatment strategy for early RA? Best Prac Res Clin Rheumatol. 2013;27(4):523–36. DOI: 10.1016/j.berh.2013.10.002. Epub 2013 Oct 7.
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlma JW, et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommen-

- dations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631–7. DOI: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
12. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):964–75. DOI: 10.1136/ard.2009.126532. Epub 2010 May 5.
 13. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct 25. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
 14. Singh JA, Furst D, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 May;64(5):625–39. DOI: 10.1002/acr.21641.
 15. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol*. 2012;39(8):1559–82. DOI: 10.3899/jrheum.110207. Epub 2011 Sep 15.
 16. Национальные рекомендации по лечению ревматоидного артрита, 2013 (проект). Доступ по ссылке: www.rheumatolog.ru [Natsional'nye rekomendatsii po lecheniyu revmatoidnogo artrita, 2013 (proekt)]. Available from: www.rheumatolog.ru
 17. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные вопросы. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(6):609–22. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: general characteristics and disputable problems. *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):609–22.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>.
 18. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Chronic Dis*. 1967;20(8):637–48. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681\(67\)90041-0](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681(67)90041-0).
 19. Buch MH, Pavitt S, Parmar M, Emery P. Creative trial design in RA: optimizing patient outcomes. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(3):183–94. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.5. Epub 2013 Feb 5.
 20. Van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2007;56(5):1424–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22525>.
 21. Kudo-Tanaka E, Matsushita M, Tsuji S, et al. Prevention of development of rheumatoid arthritis (RA) in patients with undifferentiated arthritis (UA) by very early therapeutic intervention of methotrexate (MTX). *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:244.
 22. Heimans L, Wevers-de Boer KV, Visser K, et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis*. 2013. Published Online First: 28 May 2013. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-203243.
 23. De Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):72–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201162. Epub 2012 Jun 7.
 24. De Jong PH, Hazes JM, Luime JJ, et al. Randomized comparison of triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(1):72–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201162. Epub 2012 Jun 7.
 25. Villeneuve E, Nam JL, Hensor E, et al. Preliminary results of a multicenter randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in patients with newly diagnosed inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63:S96–S961.
 26. Van Eijk IC, Nielen MM, van der Horst-Bruinsma I, et al. Aggressive therapy in patients with early arthritis results in similar outcome compared with conventional care: the STREAM randomized trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Apr;51(4):686–94. DOI: 10.1093/rheumatology/ker355. Epub 2011 Dec 13.
 27. Bos W, Dijkmans B, Boers M, et al. Effect of dexamethason on autoantibody levels and arthritis development in arthralgia patients: a randomized trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69(3):571–4. DOI: 10.1136/ard.2008.105767. Epub 2009 Apr 9.
 28. Verstappen S, McCoy MJ, Roberts C, et al. The beneficial effects of a 3-week course of intramuscular glucocorticoids in jectons in patients with very early inflammatory polyarthritis: results of the STIVEA trial. *Ann Rheum Dis* 2010;9(3):503–9. DOI: 10.1136/ard.2009.119149. Epub 2009 Oct 12.
 29. Machold KP, Landewe R, Smolen J, et al. The stop arthritis very early (SAVE) trial, an international multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):495–502. DOI: 10.1136/ard.2009.122473.
 30. Salem B, Mackie S, Quinn M, et al. Does the use of tumor necrosis factor antagonist therapy in poor prognosis, undifferentiated arthritis prevent progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(8):1178–80. DOI: 10.1136/ard.2007.084269. Epub 2008 Jan 30.
 31. Emery P, Durez P, Dougados M, et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis*. 2010;69(3):510–6. DOI: 10.1136/ard.2009.119016. Epub 2009 Nov 23.
 32. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1105–12. DOI: 10.1136/ard.2008.099861. Epub 2008 Dec 3.
 33. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewe R, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1004–9. DOI: 10.1136/ard.2009.127225. Epub 2010 May 6.
 34. Gaujoux-Viala C, Nam JL, Ramiro S, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan 7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204577.
 35. Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, et al. Implementation of a Threat-to-Target Strategy in very Early Rheumatoid Arthritis. Results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Remission Induction Cohort Study. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):2865–72. DOI: 10.1002/art.30494.
 36. Vermeer M, Kuper HH, Bernelot Moens HJ, et al. Sustained beneficial effects of a protocolized treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: three year results of the DREAM remission induction cohort. *Arthritis Care Res*. 2013;65(8):1219–26. DOI: 10.1002/acr.21984.
 37. Bosello S, Fedele AL, Peluso G, et al. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcome: clinical ACR remission and radiographic non-progression. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(7):1292–5. DOI: 10.1136/ard.2010.142729. Epub 2011 Apr 22.
 38. Baker M, Jacobs JW, Welsing PMJ, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early

- rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2012;156(5):329–39. DOI: 10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00004.
39. Montecucco C, Todoerti M, Sakellariou G, et al. Low-dose oral prednisolon improves clinical and ultrasonographic remission rates in early rheumatoid arthritis: results of a 12-month open-label randomized study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R112. DOI: 10.1186/ar3838.
 40. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3432–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20568>.
 41. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):26–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21519>.
 42. Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, et al. Adalimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis; the HOPEFUL 1 study. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jan 11. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202433.
 43. Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, et al. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in the patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(10):1467–74. DOI: 10.1002/art.24106.
 44. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):64–71. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201247. Epub 2012 May 5.
 45. Detert J, Bastian H, Listing J, et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT-HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):844–50. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201612. Epub 2012 Jun 27.
 46. Burmester G, Kivitz A, Kupper H, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of different doses of methotrexate in combination with adalimumab: results from the CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:72.
 47. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2272–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24638>.
 48. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008;372(9636):375–82. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61000-4. Epub 2008 Jul 16.
 49. Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(3):674–82. DOI 10.1002/art.272668.
 50. Moreland LW, O’Dell JR, Paulus H, et al. TEAR: treatment of early aggressive RA; A randomized, double-blind, 2-year trial comparing immediate triple DMARD versus MTX plus etanercept to step-up from initial MTX monotherapy. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):2824–35. DOI: 10.1002/art.34498.
 51. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1870–7. DOI: 10.1136/ard.2008.101121. Epub 2009 Jan 5.
 52. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):39–46. DOI: 10.1136/ard.2010.137703. Epub 2010 Oct 11.
 53. Burmester GR, Rigby W, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab (TCZ) in combination and monotherapy versus methotrexate (MTX) in MTX-naïve patients (pts) with early rheumatoid arthritis (RA): clinical and radiographic outcomes from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl):OP041.
 54. Ma MHY. A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumour necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2010;49(1):91–8. DOI: 10.1093/rheumatology/kep331.
 55. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early arthritis: a randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9164):1568–73. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)08513-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)08513-4).
 56. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, et al. Retardation of joint damage by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACO study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2072–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20351>.
 57. Rantalaiho V, Korpela M, Hannonen P, et al. The good initial response to therapy with a combination of traditional disease-modifying antirheumatic drugs is sustained over time. The eleven-year results of the Finish rheumatoid arthritis combination therapy trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60(5):1222–31. DOI: 10.1002/art.24447.
 58. Rantalaiho V, Korpela M, Laasonen L, et al. Early combination disease-modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: the 11-year results of the Finish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):R122. DOI: 10.1186/ar3060. Epub 2010 Jun 24.
 59. Hertland ML, Stengaard-Petersen K, Junker P, et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethason in early active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(5):1401–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21796>.
 60. Hertland ML, Stengaard-Petersen K, Junker P, et al. Radiographic progression and remission rates in early rheumatoid arthritis – MRI bone oedema and anti-CCP predict radiographic progression in the 5-year extension of the double-blind randomized CIMESTR trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1789–95. DOI: 10.1136/ard.2009.125534. Epub 2010 May 5.
 61. Hertland ML, Stengaard-Petersen K. The CIMESTR study: intra-articular glucocorticoids and systemic DMARDs in the treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(4 Suppl 73):S44–9. Epub 2012 Oct 16.
 62. Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3381–90.
 63. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007;146(6):406–415. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00005>.
 64. Markuse IM, Akdemir G, van den Broek M, et al. 10 year of treat-to-target therapy in rheumatoid arthritis patients (the BeST study): clinical and radiological outcome. *Arthritis Rheum.*

- 2013;65 (Suppl):S620.
65. Leirisalo-Repo M., Kautinen H, Laasonen L, et al. Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2 year results from an investigator-initiated, randomized, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study). *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):851–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201365. Epub 2012 Jun 30.
 66. Rantalaiho V, Kautianen H, Korpela M, et al. Targeted treatment with a combination of traditional DMARDs produces excellent clinical and radiographic long-term outcomes in early rheumatoid arthritis regardless of initial infliximab. The 5-year follow-up results of a randomized clinical trial, the NEO-RACo trial. *Ann Rheum Dis.* 2013 Oct 28. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203497.
 67. Horslev-Petersen K, Hertland ML, Junker P, et al. Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA study; an investigator-initiated, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2013 Mar 7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202735.
 68. Nam JR, Villeneuve E, Hensor EME, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroids, followed by treat-to target: a double-blind, randomized, controlled trial in new-onset, treatment-naïve, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan 1;73(1):75–85. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203440. Epub 2013 Aug 2.
 69. Den Uyl D, ter Wee M, Boers M, et al. A non-inferiority trial of an attenuated combination strategy («COBRA-light») compared to the original COBRA strategy: clinical results after 26 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2013 March 19. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202818.
 70. Soubrier M, Puechal X, Sibilia J, et al. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(11):1429–34. DOI: 10.1093/rheumatology/kep261. Epub 2009 Sep 9.
 71. Yamanaka H, Ishiguro N, Takeuchi T, et al. Recovery of clinical but not radiographic outcome by the delayed addition of adalimumab to methotrexate-treated Japanese patients with early rheumatoid arthritis: 52-week results of the HOPEFUL-1 trial. *Rheumatology.* 2014 Jan 17. DOI:10.1093/rheumatology/key465.
 72. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, et al.; TEAR trial investigators. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis. Results from a two-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):1985–94. DOI 10.1002/art.38012.
 73. Van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomized trial. *Lancet.* 2009;374(9688):459–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60944-2.
 74. Van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet.* 2012;379(9827):1712–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60027-0. Epub 2012 Mar 29.
 75. Yazici Y, Bata Y. Parenteral methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Jt Dis.* 2013;71 Suppl 1:46–8.
 76. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, et al. Bioavailability of high dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31(4):645–8.
 77. Dalrymple JM, Stamp LK, O'Donnell JL, et al. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11): 3299–08. DOI: 10.1002/art.24034.
 78. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL, et al. Effects of changing from oral to subcutaneous methotrexate on red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38(12):2540–7. DOI: 10.3899/jrheum.110481. Epub 2011 Oct 1.
 79. Schiff MH, Simon LS, Freundlich B, et al. Drug exposure limitations of oral methotrexate (MTX) at doses >15 mgs may be overcome by using a subcutaneous MTX auto-injector in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum.* 2013;65 (Suppl):S337–8.
 80. Moitra RK, Ledingham JM, Hull RG, et al. Caveats to the use of parental methotrexate in the treatment of rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(2):256–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh471>. Epub 2005 Jan 5.
 81. Osman A, Mulherin D. Is parental methotrexate worth trying. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(4):432. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.4.432>.
 82. Burbage G, Gupta R, Lim K. Intramuscular methotrexate in inflammatory rheumatic disease. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(12):1156. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.12.1156>.
 83. Rutkowska-Sak L, Rell-Bakalarska M, Lisowska B. Oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate treatment in reducing gastrointestinal side effects. *Rheumatologia.* 2009;47:207–11.
 84. Linde L, Hetland ML, Ostergaard M. Drug survival and reasons for discontinuation of intramuscular methotrexate: a study of 212 consecutive patients switching from oral methotrexate. *Scand J Rheumatol.* 2006;35(2):102–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740500343294>.
 85. Hameed B, Jones H, Hunt K. Subcutaneous methotrexate is superior to oral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68 (Suppl 3):584.
 86. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):73–81. DOI: 10.1002/art.23144.
 87. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al. Are switching from oral to subcutaneous methotrexate or additional of cyclosporine to methotrexate useful steps in tight control treatment strategy for rheumatoid arthritis? A post hoc analysis of the CAMERA study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1849–52. DOI: 10.1136/ard.2009.124065. Epub 2010 May 28.
 88. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(2):117–25. [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):117–25.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-637>.
 89. Mainman H, McClaren E, Heycock C, et al. When should we use parental methotrexate? *Clin Rheumatol.* 2010;29(10):1093–8. DOI: 10.1007/s10067-010-1500-09.
 90. Scott D, Claydon P, Ellis C, Buchan S. A retrospective study of the effect of switching from oral to subcutaneous (SC) methotrexate (MTX): the Methotrexate Evaluation of Norwich Treatment Outcomes in RA (MENTOR) study. *Glasgow, UK: British Soc Rheumatology;* 2012. P. 221.
 91. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE, et al. Subcutaneous delivery of methotrexate is associated with improved treatment survival compared to oral administration for the initial treatment of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65 (Suppl):S627.
 92. Roads E, Buchan S, Li C. GEMS audit: an evaluation of routine

- use of subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;66 (Suppl):S613.
93. Mouterde G, Baillet A, Gaujoux-Viala C, et al. Optimizing methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Joint Bone Spine.* 2011;78(6):587–92. DOI:10.1016/j.jbspin.2011.01.010.
 94. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1094–9. DOI: 10.1136/ard.2008.092668. Epub 2008 Nov 25.
 95. Crespo C, Brosa M, Galvan J, et al. Pharmacoeconomic analysis of Metoject in the treatment of rheumatoid arthritis in Spain. *Reumatol Clin.* 2010;6(4):203–11. DOI: 10.1016/j.reuma.2009.11.001. Epub 2010 Apr 24.
 96. Schipper LG, Kievit W, den Broeder A, et al. Treatment strategy aiming at remission in early rheumatoid arthritis patients: starting with methotrexate monotherapy is cost-effective. *Rheumatology.* 2011;50:1329–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker084>.
 97. Fitzpatrick R, Scott DG, Keary I. Cost-minimization analysis of subcutaneous methotrexate versus biologic therapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have had an insufficient response or intolerance to oral methotrexate. *Clin Rheumatol.* 2013;32(11):1605–12. DOI: 10.1007/s10067-013-2318-z. Epub 2013 Jul 9.
 98. Hassanzaden R, Nangan C, France J, et al. Subcutaneous methotrexate to cut costs. *J Rheumatology.* 2012;39:1764–5. DOI: 10.3899/jrheum.120091.
 99. Emery P, Sebba A, Huizinga TWJ. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(12):1897–904. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203485.
 100. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. Comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343(22):1586–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200011303432201>.
 101. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcome. *Arthritis Rheum.* 2002;46(6):1443–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10308>.
 102. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1914–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201544. Epub 2012 May 14.
 103. Pope JE, Haraoui B, Thorne JT, et al. The Canadian Methotrexate and etanercept Outcome Study: a randomized trial of discontinuing methotrexate after 6 months or etanercept and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Aug 26. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203684.
 104. Kameda H, Kanbe K, Sato E, et al. Continuation of methotrexate resulted in better clinical and radiographic outcomes than discontinuation upon starting etanercept in patients with rheumatoid arthritis: 52-week results from JESMR study. *J Rheumatol.* 2011;38(8):1585–92. DOI:10.3899/jrheum.110014.
 105. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, et al. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2006;54(6):1786–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21830>.
 106. Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gulfe A, et al. Predictors of response to anti-TNF therapy according to AR and EULAR criteria in patients with established RA: results from South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(7):495–9. DOI:10.1093/rheumatology/ken002.
 107. Kristensen LE, Saxne T, Nilsson JA, Geborec P. Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from six-year observational study in South Sweden. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(6):R174. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2084>.
 108. Hertland ML, Christensen IJ, Tarp U, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum.* 2010;62:22–32. DOI: 10.1002/art.27227.
 109. Iannone F, Gremese E, Atzeni F, et al. Long-term retention of tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy in large Italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from GISEA registry: an appraisal of predictors. *J Rheumatol.* 2012;39:1179–84. DOI: 10.3899/jrheum.111125.
 110. Aga A-B, Lie E, Uhling T, et al. Time trends in disease activity, response and remission rates in rheumatoid arthritis during the past decade: results from the NOR-DMARD study 2000-2010. *Ann Rheum Dis.* 2013 Nov 27. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204020.
 111. Soliman MM, Ashcroft DM, Watson KD, et al. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):583–9. DOI: 10.1136/ard.2010.139774.
 112. Blum MA, Koo D, Doshi JA. Measurement and rates of persistence with adherence to biologics for rheumatoid arthritis: a systemic review. *Clin Ther.* 2011;33(7):901–13. DOI:10/1016/j.clinthera.2011.06.001.
 113. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):88–96. DOI: 10.1136/ard.2008.105197.
 114. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(9):1162–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.068064>.
 115. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013;381(9877):1541–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60250-0. Epub 2013 Mar 18.
 116. Smolen JS, Alethaha D. Interleukin – 6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment remission: the role of acute phase reactant. *Arthritis Rheum.* 2011;63(1):43–52. DOI: 10.1002/art.27740.
 117. Takeuchi T, Kaneko Y, Atsumi T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in RA patients with inadequate response to methotrexate: 24-week results from a randomized controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:62.
 118. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):43–50. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201282. Epub 2012 May 5.
 119. Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, et al. Clinical, radiographic, and immunogenetic effects after 1 year of tocilizumab (TCZ)-based treatment strategy with and without methotrexate (MTX) in RA: the ACT-RAY study. *EULAR Congress THU0093.* Berlin; 2012.
 120. Tanaka Y, Hirata S. Is it possible to withdraw biologics from therapy in rheumatoid arthritis? *Clin Ther.* 2013;35(12):2028–35. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.10.008. Epub 2013 Nov 28.
 121. Navaro-Millan I, Sattui SE, Curtis JR. Systemic review of tumor necrosis factor inhibitor discontinuation studies in rheumatoid

- arthritis. *Clin Ther*. 2013 Nov;35(11):1850–61.e1. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.09.015. Epub 2013 Oct 22.
122. Yoshida K, Yoon-Kyoung Sung, Kavanaugh A, et al. Biologic discontinuation studies: a systematic review of methods. *Ann Rheum Dis*. 2013, May 30. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203302.
 123. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet*. 2014 Jan 25;383(9914):321–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61751-1. Epub 2013 Oct 26.
 124. Kavanaugh A, Emery P, Fleischmann RM, et al. Withdrawal of adalimumab in early rheumatoid arthritis patients who attained stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate: results of a phase 4, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51 Suppl 3:iii27.
 125. Horslev-Petersen K, Hertland ML, Junker P, et al. Very high rates are achieved by methotrexate and intraarticular glucocorticoids independent of induction therapy with adalimumab; year 2 clinical results of an investigator-initiated randomized, controlled clinical trial of early, rheumatoid arthritis (OPERA). *Arthritis Rheum*. 2013;65 (Suppl):S1148.
 126. Emery P, Hamoudeh M, Fitzgerald M, et al. Induction of remission in patients with up to 12 months of moderate-to-severe rheumatoid arthritis symptoms treated with etanercept plus methotrexate over 52 weeks. *Arthritis Rheum*. 2012;64 (Suppl.):S1077.
 127. Emery P, Hammoudeh M, Fitzgerald O, et al. Assessing maintenance of remission with reduced dose etanercept plus methotrexate, methotrexate alone, or placebo in patients with early rheumatoid arthritis who achieved remission with etanercept and methotrexate: the PRIZE study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:399.
 128. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013; 381(9870):918–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61811-X. Epub 2013 Jan 17.
 129. Durez P, Depresseux G, Nzeuseu Toukar A, et al. Rate or remission by tocilizumab or methotrexate induction therapy in early active rheumatoid arthritis: results of the TOMERS trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:623.
 130. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, et al. Systemic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011 Nov 1;108(9):1362–70. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.06.054. Epub 2011 Aug 17.
 131. Weslake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Rheumatology*. 2010;49(2):295–307. DOI: 10.1093/rheumatology/kep366. Epub 2009 Nov 27.
 132. Попкова ТВ, Герасимова ЕВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(6):70–9. [Popkova TV, Gerasimova EV, Novikova DS, Nasonov EL. Methotrexate and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):70–9.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1297>.
 133. Wasko MC, Dasgupta A, Hubert H, et al. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(2):334–42. DOI: 10.1002/art.37723.
 134. McLean-Tooke A, Aldridge C, Waugh A, et al. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk – what is the evidence? *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(8):867–71. DOI: 10.1093/rheumatology/kep101. Epub 2009 May 15.

Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов

Насонов Е.Л.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Евгений Львович Насонов;
sokrat@irramn.ru

Contact: Evgeny Nasonov;
sokrat@irramn.ru

Поступила 14.05.15

Несмотря на большие достижения в лечении ревматоидного артрита (РА), связанные с разработкой новых методов ранней диагностики, внедрением в клиническую практику широкого спектра инновационных лекарственных препаратов и особенно совершенствованием стратегии их применения, глюкокортикоиды (ГК) по-прежнему остаются важнейшим компонентом фармакотерапии этого заболевания в реальной клинической практике. В данной публикации, которая является продолжением серии статей, посвященных обсуждению основных положений рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2013 г., касающихся лечения раннего РА, речь пойдет о месте ГК. Анализ имеющихся данных свидетельствует о том, что применение ГК при РА следует зарезервировать за пациентами с высокой активностью воспалительного процесса, имеющими факторы, которые ассоциируются с неблагоприятным прогнозом, но при отсутствии факторов риска нежелательных реакций (НР) и, разумеется, противопоказаний для терапии ГК. В течение всего времени применения ГК необходим тщательный мониторинг НР, который следует проводить согласно рекомендациям EULAR. Предполагается, что более широкое применение комбинированной терапии метотрексатом и ГК на ранней стадии РА позволит улучшить прогноз, по крайней мере у части пациентов, и добиться существенного снижения «стоимости» болезни, за счет как уменьшения риска инвалидности, так и потребности в назначении дорогостоящих генно-инженерных биологических препаратов и протезировании суставов. Все это вместе взятое подтверждает актуальность включения положения о возможности применения ГК в Рекомендации по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (2014).

Ключевые слова: базисные противовоспалительные препараты; глюкокортикоиды; метотрексат; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Насонов Е.Л. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):238–250.

NEW GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS (EULAR, 2013): THE PLACE OF GLUCOCORTICOIDS Nasonov E.L.

Despite major advances in the management of rheumatoid arthritis (RA), which are associated with the development of new methods for its early diagnosis, the clinical introduction of a wide range of innovative medications and particularly the improvement of a strategy for their use, glucocorticoids (GC) still remain the most important component of pharmacotherapy for this disease in real clinical practice. This publication that is a continuation of a series of papers devoted to the discussion of the main points of the 2013 European League against Rheumatism (EULAR) guidelines for the treatment of early RA, deals with the place of GC. An analysis of available data suggests that GC should be reserved for patients showing a high activity of the inflammatory process and having factors associated with a poor prognosis, but also, in the absence of risk factors for adverse events (AE), of course, contraindications to GC therapy. Throughout the use of GC, their AE should be meticulously monitored in compliance with the EULAR guidelines. It is anticipated that the wider use of combined therapy with methotrexate and a GC in early RA will be able to improve its prognosis in at least some patients and to cause a substantial decrease in the burden of disease, by reducing the risk of disability and the needs for expensive biological agents and joint replacement. All this confirms that it is relevant to include the proposition for using GC into the 2014 Guidelines for the management of rheumatoid arthritis of the All-Russian public organization "Association of Rheumatologists of Russia".

Keywords: disease-modifying antirheumatic drugs; glucocorticoids; methotrexate; biological agents.

For reference: Nasonov EL. New guidelines for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The place of glucocorticoids. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013;53(3):238–250 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-238-250>

Несмотря на большие достижения в лечении ревматоидного артрита (РА), связанные с разработкой новых методов ранней диагностики, внедрением в клиническую практику широкого спектра инновационных лекарственных препаратов и особенно совершенствованием стратегии их применения, глюкокортикоиды (ГК) по-прежнему остаются важнейшим компонентом фармакотерапии этого заболевания в реальной клинической практике [1, 2]. По данным эпиде-

миологических исследований и национальных регистров, в разные периоды болезни ГК назначались 40–80% пациентов с РА [3–6]. Среди пациентов, включенных в рандомизированные плацебоконтролируемые исследования (РПКИ) современных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), не менее 50% принимали ГК [7]: в исследовании абатацепта (АБЦ) – 74,4%, голимумаба (ГЛМ) – 67,9%, инфликсимаба (ИНФ) – 60,6%, цертолизумаба пэгола

(ЦЗП) – 57,5%, ритуксимаба (РТМ) – 57,5%, этанерцепта (ЭТЦ) – 54,4%, адалимумаба (АДА) – 50,4%, тоцилизумаба (ТЦЗ) – 52,5%.

В данной публикации, которая является продолжением серии статей [8, 9], посвященных обсуждению основных положений рекомендаций EULAR (2013) [10], касающихся лечения раннего РА, речь пойдет о месте ГК. Напомним, что, согласно рекомендации 7, «*В качестве компонента стратегии лечения в течение первых 6 мес болезни следует рассматривать применение низких доз ГК (в комбинации с одним или несколькими базисными противовоспалительными препаратами – БПВП)*». Термин «низкая доза» подразумевает дозировку, эквивалентную $\leq 7,5$ мг/сут в пересчете на преднизолон, средняя доза – от 7,5 до 30 мг/сут, высокая – от 30 до 100 мг/сут, очень высокая – более 100 мг/сут [11]. Особо подчеркивается, что ГК следует отменить как «*можно быстрее, насколько это возможно с клинической точки зрения*». Монотерапия ГК не рекомендуется и может назначаться только в виде исключения, когда применение БПВП и ГИБП противопоказано. Эта редакция была изменена по сравнению с предыдущей версией рекомендаций (EULAR, 2010; пункт 6), в которой констатировалось, что «*добавление ГК в низких или умеренно высоких дозах может быть полезным в комбинации с синтетическими БПВП, применяемыми в виде моно- или комбинированной терапии...*» [12]. Таким образом, в новых рекомендациях EULAR ГК рассматриваются как более важный компонент стратегии «Лечение до достижения цели» при раннем РА, чем в предыдущей версии рекомендаций, опубликованной в 2010 г. Следует подчеркнуть, что эту рекомендацию поддержали только 2/3 членов Комитета экспертов EULAR. Более того, в рекомендациях 2012 г., касающихся лечения РА, Американской коллегией ревматологов (ACR) применение ГК вообще не рассматривается [13, 14]. По мнению американских экспертов, это мотивируется отсутствием научно обоснованных доказательств эффективности и безопасности ГК в лечении РА [15]. В то же время, согласно рекомендациям NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) 2009 г., «*у пациентов с ранним и развернутым РА следует использовать короткий курс ГК для подавления обострения заболевания*» [16]. Кроме того, применение ГК при РА включено в рекомендации ряда национальных ассоциаций [17–21].

Возникает закономерный вопрос, с чем же связано расширение показаний для применения ГК при раннем РА, несмотря на доказанную эффективность других схем лечения, в том числе монотерапии высокими дозами метотрексата (МТ), включая его подкожную форму, и/или комбинированной терапии МТ с БПВП или ГИБП? Рассмотрим некоторые аспекты этой проблемы, свидетельствующие как «за», так и «против» рекомендованной EULAR стратегии применения ГК при раннем РА.

Эффективность

Еще в ранних исследованиях было показано, что ГК в дозе <15 мг/сут более эффективны, чем плацебо (ПЛ) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в отношении всего спектра проявлений РА: подавление боли и воспаления суставов, уменьшение утренней скованности, недомогания, динамики лабораторных параметров воспаления (СОЭ и уровень С-реактивного белка – СРБ) [22, 23]. Впоследствии в серии РПКИ

[23–30], их метаанализе [32–34] и систематических обзорах [35, 36] было доказано, что применение ГК (в комбинации с БПВП) способствует более выраженному торможению деструкции суставов по сравнению с монотерапией БПВП, по крайней мере при раннем РА. При этом структурно-модифицирующий эффект ГК сохраняется в течение длительного времени после отмены ГК [37–40]. Согласно недавнему метаанализу N. Graudal и соавт. [34], в которое были включены РПКИ, проведенные в 1989–2012 гг., комбинированная терапия МТ и низкими дозами ГК предотвращает прогрессирование деструкции суставов в такой же степени, как и комбинированная терапия МТ и ГИБП.

В последние годы было проведено несколько РПКИ и «стратегических» исследований, основанных на принципах «Лечение до достижения цели», результаты которых заслуживают специального обсуждения (табл. 1). Они касаются сравнения эффективности монотерапии МТ с комбинированной терапией МТ и ГК, «двойной» и «тройной» терапии МТ и стандартными БПВП, МТ и ГИБП, а также эффективности и безопасности различных доз и путей введения ГК. Следует напомнить, что, согласно рекомендациям EULAR (пункт 4) [8–10, 12] и Ассоциации ревматологов России [41, 42], именно «*МТ следует рассматривать как основной компонент стратегии "первой линии" лечения активного РА*».

В «стратегическое» исследование BeSt (BeSt – голландский акроним для Behandel-Strategieën, или «стратегии лечения») было включено 508 пациентов с ранним активным РА [43]. Больные были разделены на 4 группы: последовательная монотерапия МТ, затем сульфасалазин (СУЛЬФ), затем лефлуномид (ЛЕФ) и ИНФ в комбинации с МТ; «step-up» комбинированная терапия МТ, затем СУЛЬФ, гидроксихлорохин (ГХ), преднизолон (ПРЕД) и ИНФ + МТ; комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ и ГХ и ПРЕД (протокол COBRA); индукционная терапия МТ и ИНФ. Через 1 год число пациентов, у которых достигался адекватный клинический эффект (счет DAS44 $\leq 2,4$), было больше в 3-й (71%) и 4-й (74%) группах по сравнению с 1-й (53%) и 2-й (64%) группами (достоверность различий между 1-й и 3-й группами – $p=0,004$; между 1-й и 4-й группами – $p=0,001$). Однако уже через 2 года лечения низкая активность (DAS44 $<2,4$) была достигнута в группах 1–4 с одинаковой частотой, соответственно у 75; 81; 78 и 82% пациентов ($p>0,05$) [44]. Через 10 лет наблюдения у 53% пациентов имела место ремиссия, а у 15% – ремиссия без лекарств. При этом достоверных различий в отношении клинической эффективности лечения в зависимости от первоначальной стратегии фармакотерапии, не отмечено [45].

В двухгодичном РПКИ CAMERA-II (Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis) изучали «вклад» низких доз ГК (10 мг ПРЕД) в эффективность «интенсивной» стратегии терапии МТ при раннем РА [31]. В исследование были включены пациенты с активным РА, которые были разделены на две группы: монотерапия МТ (+ПЛ) и комбинированная терапия ПРЕД и МТ. Длительность исследования составила 2 года. Через год эффект (ACR20/50/70) имел место у 70; 56 и 27% пациентов 1-й группы и у 66; 43 и 26% пациентов 2-й группы ($p>0,05$). Через 2 года различия в эффективности (ACR20/50) в сравниваемых группах отсутствовали, но эффект по ACR70 был выше в группе комбинирован-

Таблица 1 Эффективность комбинированной терапии МТ (и другими БВПП или ГИБП) и ГК при раннем РА

Авторы (исследование)	Группы пациентов	Результаты
Goekoop-Ruiterman Y.P. [30] (BeST)	МТ (последовательная) (n=126) МТ (step-up) (n=121) Протокол COBRA (n=121); МТ + ИНФ (n=121)	Ремиссия (через 12 мес) DAS44 <1,6: 50% vs 46% vs 57% vs 56% (нд) Безлекарственная ремиссия (через 10 лет): 14% vs 15% vs 15% vs 14% (нд)
Bakker M. [31] (CAMERA-II)	ПЛ + МТ (n=119) ПРЕД + МТ 25 (n=117)	Ремиссия (48 мес) DAS28<2,6 61% vs 72% (p=0,089)
Montecucco C. [46]	МТ (n=110) МТ + ПРЕД (n=110)	Ремиссия (12 мес) DAS28<2,6 27,8% vs 44,8% (p=0,02)
De Jong P.H. [53] (tREACH)	МТ + СУЛЬФ + ГК + в/м ГК (n=91) МТ + СУЛЬФ + ГК + п/о ПРЕД (n=93) МТ + п/о ПРЕД (n=97)	Ремиссия (3 мес) DAS44<1.6 44% vs 43% vs 31% (нд)
Wevers-de Boer K. [47] (IMPROVED)	n=619 МТ + ПРЕД	Ремиссия (12 мес) DAS28<2,6 61%
Den Uyl D. [51] (COBRA-LIGHT)	МТ + ПРЕД + СУЛЬФ (n=81) МТ + ПРЕД (n=81)	Ремиссия (26 нед) DAS44<1,6: 49% vs 41% (нд) Ремиссия ACR/EULAR (Boolean): 16% vs 20% (нд)
Verschueren P. [57, 58] (CareRA)	МТ + СУЛЬФ + ПРЕД (n=98) МТ + ПРЕД (n=98) МТ + ЛЕФ + ПРЕД (n=94) Без факторов риска неблагоприятного прогноза МТ (n=47) МТ + ПРЕД (n=43)	Через 16 нед: DAS28-CPБ (<2,6): 70,4% vs 73,5% vs 68,1% (нд) DAS28-CPБ (<3,2): 84,7% vs 86,7% vs 87,2% (нд) DAS28-CPБ (<2,6): 46,8% vs 65,1% (p=0,08) DAS28-CPБ (<3,2): 72,3% vs 79,1% (нд)
Vermeer M. [106, 107] (DREAM)	n=534 Монотерапия МТ при DAS28≥2,6: МТ+СУЛЬФ при DAS28≥2,6 МТ + ингибиторы ФНОα	Ремиссия (12 мес) DAS28<2,6 59,3% – монотерапия МТ 22,6% – МТ + СУЛЬФ 5,7% – МТ + ингибиторы ФНОα
Nam J.H. [108] (EMPIRE)	Монотерапия МТ (n=55) МТ + ЭТЦ (n=55)	Ремиссия (DAS28<2,6) 24 нед: 49,3% vs 67,5% (p=0,069, нд) 78 нед: 61,4% vs 58,3% (нд)

Примечание. в/м – внутримышечно, п/о – перорально, нд – различия недостоверны.

ной терапии МТ и ГК (38%), чем МТ и ПЛ (19%; p=0,002). Частота ремиссии составила 72 и 61% (p>0,05), но на фоне МТ и ГК она развивалась быстрее (через 5 мес), чем на фоне монотерапии МТ (через 11 мес; p<0,001). Комбинированная терапия МТ и ГК в большей степени снижала скорость прогрессирования деструкции суставов, чем монотерапия МТ. Потребность в назначении циклоспорина А (ЦсА) и ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) (16% против 42%; p<0,001), а также необходимость в переключении с пероральной на подкожную форму МТ (22% против 50%; p<0,001) была ниже у пациентов, получающих МТ и ГК, чем монотерапию МТ.

В исследование С. Montecucco и соавт. [46] вошли 220 пациентов с ранним РА (длительность <1 года), которые были разделены на две группы: 110 пациентов получали монотерапию МТ и 110 пациентов – МТ (максимально 25 мг/нед) в сочетании с низкими дозами ПРЕД (12,5 мг/сут в течение 2 нед, а затем 6 мг/сут). Через 12 мес низкая активность заболевания в целом по группе имела место у 77,9% пациентов, независимо от применения ПРЕД: у 75,5% пациентов на монотерапии МТ и у 80,2% пациентов на фоне комбинированной терапии МТ и ПРЕД (p=0,44). Однако частота ремиссии (DAS28<2,6) была выше в группе пациентов, получавших МТ и ПРЕД

(44,8%), по сравнению с монотерапией МТ (27,8%; p=0,02). Ремиссия по SDAI имела место в сравниваемых группах у 30,8 и 16% пациентов соответственно (p=0,01).

В исследовании IMPROVED (Induction therapy with Methotrexate and Prednisolon in Rheumatoid Or Very Early arthritic Disease) [47] вошли пациенты с ранним РА (<2 лет; критерии ACR 1987 г.) и пациенты с недифференцированным артритом (часть из них соответствовали критериям ACR 2010 г.). Все пациенты получали МТ (25 мг/нед) в сочетании с ГК (стартовая доза 60 мг/сут с быстрой отменой по 7,5 мг/нед в течение 7 нед, а затем по 7,5 мг/нед – 4 мес). Через 4 мес ремиссия (DAS28<2,6) была достигнута у 61% пациентов с ранним РА (критерии ACR/EULAR 2010 г.), у 58% с развернутым РА (критерии ACR 1987 г.) и 65% пациентов с недифференцированным артритом. У 90% пациентов отсутствовали признаки деструкции суставов.

В 78-недельном многоцентровом РПКИ IDEA (The Infliximab as InDuction Therapy in Early Rheumatoid Arthritis) [48] пациенты были рандомизированы на две группы, среди которых 57 пациентов получали МТ и ИНФ (3 мг/кг по стандартной схеме) и 55 пациентов – МТ и одну внутривенную инфузию метилпреднизолона (МП 250 мг). Если через 6 нед эффективность комбинированной терапии МТ и ИНФ была выше, чем МТ и МП (DAS44 ремиссия 18,3%

против 7,1%; $p=0,09$), то уже через 14 нед (31 и 34,8% соответственно; $p=0,161$) и в конце исследования, через 78 нед (50 и 47,7% соответственно; $p=0,7$), эти различия отсутствовали.

В многоцентровом РПКИ NEO-RACo [49, 50] сравнивалась эффективность «тройной» терапии МТ (25 мг/нед), СУЛЬФ (2 г/сут), ГХ (35 мг/кг в день), ПРЕД (7,5 мг/сут) и ИНФ (3 мг/кг) с комбинированной терапией МТ, СУЛЬФ, ГХ, ПРЕД и ПЛ. Через 24 мес частота ремиссии составила в 1-й группе 70%, а во 2-й группе — 54% ($p=0,08$); длительная ремиссия имела место у 31 и 40% пациентов соответственно ($p=0,4$). Прогрессирование деструкции суставов (счет Sharp) было немного ниже в 1-й группе (-0,2), чем во 2-й группе (+1,4; $p=0,05$). Через 5 лет частота ремиссии (по ACR/B) составила в группах 60 и 61%, а по DAS28 (<2,6) — 84 и 89% соответственно. Достоверных различий по рентгенологическому прогрессированию деструкции суставов (счет Шарпа/ван дер Хейде +1,6 и +3,7) не отмечено.

Целью открытого исследования D. den Uyl и соавт. [51] было сравнение двух протоколов лечения пациентов с РА ($n=146$): протокол COBRA [17] (ПРЕД 60 мг/сут с быстрым снижением до 7,5 мг/сут через 6 нед) в комбинации с низкими дозами МТ (7,5 мг/нед) и СУЛЬФ (2 г/сут) и COBRA-light, основанного на применении более низких доз ПРЕД (30 мг/сут с быстрым снижением до 7,5 мг/сут через 9 нед) в комбинации с МТ (25 мг/нед). Как уже отмечалось, интенсивное лечение РА высокими дозами ГК ассоциируется со снижением активности РА и замедлением прогрессирования деструкции суставов, причем этот эффект сохраняется в течение длительного времени после отмены ГК. Однако протокол COBRA имеет очевидные недостатки, связанные с нежелательными реакциями (НР) высоких доз ГК, сложным мониторингом безопасности терапии, неудобством для пациентов, вынужденных принимать много таблеток, и увеличением риска нежелательных лекарственных взаимодействий МТ и СУЛЬФ [52]. Через 6 мес ремиссия (DAS44<1,6) имела место у 49% пациентов, получивших лечение согласно протоколу COBRA, и у 41% — COBRA-light, а через 52 нед — у 47 и 38% пациентов. Через 52 нед «хороший» эффект по критериям EULAR отмечен у 69 и 60% пациентов, рентгенологическое прогрессирование в обеих группах пациентов было минимальным (+0,49 и +0,59 соответственно).

В исследовании tREACH (Treatment in the Rotterdam Early Arthritis Cohort) [53, 54] сравнивали три схемы лечения пациентов с ранним воспалительным артритом: комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ и ГХ в сочетании с внутримышечным введением ГК, комбинированной терапии этими препаратами и принимаемыми внутрь ГК и монотерапии МТ с ГК внутрь. Через 3 мес отмечена тенденция (статистически не достоверная) к более высокой эффективности комбинированной терапии, по сравнению с монотерапией МТ. Частота ремиссии (DAS<1,6) составила в сравниваемых группах 44; 41 и 34% ($p>0,05$). Кроме того, в группах, получавших комбинированную терапию, среднее значение DAS через 3 мес было ниже (1,86 и 1,82), чем в группе монотерапии МТ ($p=0,021$ и $p=0,007$ соответственно). Однако через 12 мес достоверных различий по динамике индекса DAS, HAQ и частоте ремиссии в сравниваемых группах отмечено не было ($p>0,05$) [53]. Через год прогрессирование деструкции суставов по дан-

ным рентгенологическому обследованию составило в сравниваемых группах 21; 24 и 23%. Эти данные свидетельствуют о том, что монотерапия МТ (25 мг/нед) в сочетании с однократным внутримышечным введением ГК (МП 120 мг или триамсинолон 80 мг) столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ и ГХ или монотерапия МТ в сочетании с пероральным ГК. В то же время результаты двухлетнего наблюдения свидетельствуют о более низкой потребности в назначении ГИБП у пациентов, получавших комбинированную терапию БПВП, по сравнению с группой монотерапии. В рамках этого исследования получены интересные (хотя и предварительные) данные, свидетельствующие о том, что отсутствие эффекта в течение первых 2 нед терапии ГК позволяет прогнозировать более неблагоприятное течение РА [55]. Также было показано, что прием ГК ассоциируется с более высоким накоплением полиглутаматов МТ в эритроцитах, что, в свою очередь, коррелирует со снижением активности РА [56].

В исследовании CareRA (Care in early RA) [57, 58] вошли 400 пациентов с ранним РА, которые были разделены на три группы: комбинированная терапия согласно протоколу COBRA Classic, включавшая МТ, СУЛЬФ и ПРЕД (60 мг/сут с быстрым снижением до 7,5 мг/сут через 7 нед); COBRA Slim (МТ и ПРЕД 30 мг/сут с быстрым снижением до дозы 5 мг/сут через 6 нед); COBRA Avant-Garde (МТ в комбинации с ЛЕФ 10 мг/сут и ПРЕД 30 мг/сут с быстрым снижением до 5 мг/сут через 6 нед). Через 16 нед частота ремиссии (DAS28<2,6) в сравниваемых группах не различалась и составила 70,4; 73,6 и 68,1% соответственно ($p=0,7$). Однако НР чаще имели место в группах COBRA Classic (61,2%) и COBRA Avant-Garde (69,1%), чем COBRA Slim — 46,9% ($p=0,006$). В рамках этого исследования были выделены две подгруппы пациентов: с факторами риска неблагоприятного прогноза [серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ), и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), и/или исходная умеренная/высокая активность по DAS28 (>3,2), и/или эрозии в суставах] и без перечисленных выше факторов неблагоприятного прогноза. Пациенты, у которых отсутствовали факторы риска неблагоприятного прогноза, были рандомизированы на две группы, первая из которых получала монотерапию МТ (15 мг/нед), а вторая — терапию согласно протоколу COBRA Slim. Через 16 нед по частоте развития ремиссии (46,8 и 65,1%), низкой активности (72,3 и 79,1%) хорошего ответа на терапию по критериям EULAR (44,7 и 58,1%), клинически значимому изменению HAQ (53,2 и 62,8%) в сравниваемых группах пациентов различий получено не было ($p>0,05$ во всех случаях). Только по показателю полной нормализации HAQ комбинированная терапия МТ и ГК превосходила монотерапию МТ (51,2 и 23,4%; $p=0,006$).

Совсем недавно были опубликованы предварительные данные метаанализа 14 РПКИ [59], посвященных эффективности ГК при раннем РА. В эти исследования было включено 2674 пациента (средний возраст 54 года, 67% женщин, длительность РА составила 5,4 мес). В 10 исследованиях использовались низкие дозы ГК, в 4 — высокие. По данным авторов, применение ГК приводит к быстрому развитию эффекта, индуцирует развитие ремиссии через 6 мес [отношение шансов (ОШ)=2,46; 95% доверительный интервал (ДИ)

1,51–4,0], 12 мес (ОШ=2,14; 95% ДИ 1,4–3,27) и 24 мес (ОШ=3,54; 95% ДИ 2,03–6,19) и замедляет прогрессирование деструкции суставов в большей степени (ОШ=0,65; 95% ДИ 0,23–0,98), чем ПЛ.

Стероид-сберегающий эффект генно-инженерных биологических препаратов

Согласно рекомендации 12, «У пациентов, находящихся в ремиссии после отмены ГК, следует рассмотреть прекращение лечения ГИБП, особенно если они применялись в комбинации с БПВП». Однако данные, касающиеся стероид-сберегающего эффекта ГИБП, крайне немногочисленны [60, 61]. Как уже отмечалось, в подавляющем большинстве РПКИ, касающихся оценки эффективности ГИБП, информация о приеме ГК приводится редко. В одном исследовании упоминается, что на фоне приема ГИБП удалось снизить дозу ГК на 3,1 мг/сут через 6 мес и на 4,1 мг/сут через 12 мес [62], в двух других – о возможности снижения дозы ГК у 2/3 пациентов, получавших лечение ингибиторами ФНО α [63, 64]. L. Naumann и соавт. [65] провели ретроспективный анализ пациентов с РА (n=110), получавших лечение ингибиторами ФНО α , и отметили достоверное снижение дозы ГК с 7,5 (5–12,5) до 2,5 мг/сут (p<0,001). В целом доза ГК была снижена у 81 пациента, а 28 больных полностью прекратили прием ГК. Отмечается, что ГК-сберегающий эффект проявляется уже через 3 мес от начала лечения ингибиторами ФНО α [64] и может сохраняться в течение 5 лет наблюдения [65]. Имеются данные о стероид-сберегающем эффекте ТЦЗ [66, 67]. В исследовании STREAM было показано, что на фоне лечения ТЦЗ в течение 5 лет средняя доза ГК снизилась с 6,9 до 2,4 мг/сут, причем 31,8% пациентов полностью прекратили прием ГК [66]. Однако пациенты, получавшие ГК в дозе >10 мг/сут, были исключены из этого исследования. Недавно было проведено многоцентровое наблюдательное ретроспективное исследование, в которое вошли 130 пациентов с развернутым (длительность 16,3 года), активным (DAS28=5,1) РА, которые получали ПРЕД в средней дозе 10 мг/сут. На фоне лечения (24 нед) доза ПРЕД снизилась с 6,6 до 3 мг/сут (p<0,0001) [67]. В исследовании SPARE-1 [68] были включены 322 пациента с развернутым РА (длительность болезни 10 лет), имеющих высокую активность болезни (средний DAS28=5,1), получавших в прошлом различные ГИБП, которым было инициировано лечение ТЦЗ. 30% пациентов принимали ГК в дозе >10 мг/сут, 44% – 7,5–10 мг/сут и 26% – 5–7,5 мг/сут. Средняя доза ГК составила 12 \pm 7 мг/сут. Через 6 мес «хороший» эффект по критериям EULAR отмечен у 59% пациентов, «умеренный» – у 25%. В этот период только 14% пациентов продолжали принимать ГК в дозе >10 мг/сут, 21% – 7,5–10 мг/сут и 40% – <5 мг/сут, а 9% полностью прекратили прием ГК. Таким образом, оптимизация терапии РА с использованием ГИБП потенциально обладает стероид-сберегающим эффектом и позволяет снизить риск НР, связанных с длительным приемом ГК.

Другой аспект этой проблемы связан с влиянием терапии ГК на возможность достижения «ремиссии без ГИБП» и «безлекарственной ремиссии». По данным исследования RRR (Remission induction by Remicade in RA), прием низких доз ГК (в среднем 2,5 мг/сут) не влиял на развитие и персистенцию низкой активности болезни после отмены ИНФ [69]. По данным другого исследова-

ния, пациенты с низкой активностью, которая сохранялась после отмены АДА, чаще получали ГК (75% против 31%) [70]. Согласно материалам исследования ОПТИМА (Optimal Protocol for Treatment Initiation with Methotrexate and Adalimumab), базальный прием ГК не оказывал влияния на возможность отменить АДА после достижения ремиссии (DAS28<2,6) [71].

Безопасность

Спектр НР терапии ГК хорошо охарактеризован, отражен в очень большом числе публикаций [72–74], и их детальное обсуждение выходит за рамки задач данной статьи. При экстраполяции этих сведений на пациентов с РА, принимающих ГК, необходимо принимать во внимание характер исследований, включенных в соответствующий анализ: это эпидемиологические и открытые наблюдательные исследования, административные базы данных, материалы регистров или РПКИ [75]. Именно НР, а также мнение о том, что применение ГК может ухудшать прогноз у пациентов с РА и даже служить причиной увеличения летальности, лежат в основе отрицательного отношения многих авторитетных ревматологов к ГК-терапии [76, 77]. Не умаляя значение этих опасений, следует подчеркнуть, что «токсичность» терапии ГК при РА может быть преувеличена. Это связано с несколькими субъективными и объективными причинами. Во-первых, нередко данные о «плохом» профиле переносимости высоких доз ГК автоматически переносятся на пациентов с РА, получающих низкие дозы ГК. Во-вторых, в анализе данных регистров и наблюдательных исследований, на которых в подавляющем большинстве случаев и основано мнение о «вреде» ГК-терапии, может присутствовать систематическая ошибка (channeling bias), связанная с тем, что ГК назначаются пациентам с наиболее тяжелым течением РА. В этом случае очень трудно разделить «нежелательные события», связанные с самим заболеванием, и НР терапии ГК. Например, именно плохо контролируемое «ревматоидное» воспаление, с одной стороны, ассоциируется с прогрессированием остеопороза, резистентности к инсулину, риском инфекционных осложнений и сердечно-сосудистых катастроф [78], а с другой – рассматривается как класс-специфические НР терапии ГК.

Следует обратить особое внимание на определенную зависимость частоты и выраженности НР от дозы и длительности приема ГК. При анализе базы данных (German Collaborative Centers database), включавшей 1066 пациентов, получавших различные дозы ГК (<5; 5–7,5 и >7,5 мг/сут), установлено, что частота некоторых НР не зависит от дозы ГК (экхимоз, катаракта, бессонница), в то время как другие развиваются только на фоне приема более высоких доз ГК (синдром Кушинга, увеличение массы тела, глаукома и др.) [79]. В другом исследовании, основанном на данных регистра RABBIT (n=5044), отмечено нарастание риска инфекций с 2,1 до 4,7 при увеличении дозы ГК с 7,5–14 до >15 мг/сут, но на фоне приема ГК в дозе <7,5 мг/сут риска инфекционных осложнений не отмечено (ОШ=1,1; 95% ДИ 0,8–1,7) [80]. Весьма показательны данные, представленные в систематическом обзоре W.G. Dixon и соавт. [81], которые обобщили материалы 21 РПКИ и 42 наблюдательных исследований. По данным РПКИ, риск инфекционных осложнений у пациентов, получавших ГК, не отличался от такового в группе ПЛ (ОШ=0,97; 95% ДИ 0,69–1,36). В то же время, по данным

наблюдательных исследований, на фоне применения ГК отмечено 67% увеличение риска инфекций (ОШ=1,67; 95% ДИ 1,49–1,87). Авторы обращают внимание на значительную гетерогенность результатов наблюдательных исследований, которые могут быть связаны с суточной и кумулятивной дозами ГК, сопутствующей терапией, коморбидностью и др. S. Tapр и соавт. [82] провели метаанализ 59 РПКИ, в которые вошли 4831 пациент с РА (средняя продолжительность исследования 24 нед, средняя доза ГК – 6,2 мг/сут), и не обнаружили увеличения относительного риска (ОР) НР, которые обычно связывают с терапией ГК, включая сахарный диабет (СД; ОР=1,26; 95% ДИ 0,58–2,73), остеопороз (ОР=1,41; 95% ДИ 0,79–2,53), кардиоваскулярную патологию (ОР=0,92; 95% ДИ 0,6–1,38), артериальную гипертензию (ОР=1,24; 95% ДИ 0,83–1,86), инфекционные осложнения (ОР=0,9; 95% ДИ 0,78–1,04), увеличение массы тела (ОР=1,21; 95% ДИ 0,98–1,48), кушингоид (ОР=1,09; 95% ДИ 0,73–1,61), прерывание лечения из-за НР (ОР=1,23; 95% ДИ 0,96–1,57). В другой недавний метаанализ были включены материалы 12 РПКИ, в 8 из которых вошли пациенты с ранним РА, принимавшие низкие дозы ГК, а в 4 РПКИ – высокие дозы ГК [83]. Всего были проанализированы данные, касающиеся 2481 пациента: средний возраст – 51 год, 68% женщин, средняя длительность РА – 5,3 мес. Не отмечено достоверного нарастания частоты НР (ОШ=1,13; 95% ДИ 0,80–1,59), тяжелых НР (ОШ=0,94; 95% ДИ 0,61–1,45), гипергликемии (ОШ=1,73; 95% ДИ 0,75–4,03), остеопоротических переломов (ОШ=1,46; 95% ДИ 0,56–3,79), за исключением болей в животе (ОШ=1,76; 95% ДИ 1,05–2,95). В то же время, по данным метаанализа С. Roubille и соавт. [84], прием ГК достоверно увеличивает риск кардиоваскулярных катастроф (ОР=1,47; 95% ДИ 1,34–1,60; $p < 0,001$). Важные результаты получены в процессе 10-летнего проспективного наблюдения пациентов, вошедших в исследование BARFOT (Better Anti-Rheumatic Pharmacotherapy) [85]. Напомним, что BARFOT – одно из первых исследований, в котором была показана более высокая эффективность длительной (2 года) комбинированной терапии БПВП и ПРЕД (7,5 мг/сут) по сравнению с монотерапией БПВП [27]. Через 10 лет наблюдения не отмечено различий в частоте кардиоваскулярных осложнений в зависимости от приема ГК в анамнезе, но в группе пациентов, получавших низкие дозы ПРЕД, выявлено значительное увеличение частоты цереброваскулярных катастроф (ОШ=3,7; 95% ДИ 1,2–11,4). С другой стороны, по данным популяционного исследования J.A. Avina-Zubieta и соавт. [86], прием ГК не ассоциируется с увеличением риска цереброваскулярных осложнений (ОР=1,04; 95% ДИ 0,99–1,08).

Одним из широко обсуждаемых последствий терапии ГК является развитие СД, который может быть важным фактором риска кардиоваскулярных осложнений. Однако короткий курс ГК в средних/высоких [87] или низких [88] дозах не приводит к нарушению толерантности к глюкозе, что не исключает необходимости тщательного мониторинга гликемии на фоне лечения ГК. Полагают также, что прибавка массы тела, наблюдаемая на фоне лечения ГК, может быть связана не столько с метаболическими эффектами ГК, сколько со снижением активности воспаления, которое, как известно, приводит к потере массы тела (ревматоидная кахексия) у пациентов с РА [89]. Похожая прибавка массы тела отмечена и у пациентов с РА, получавших ингибиторы ФНО α , особенно ТЦЗ [90].

Несмотря на то что негативное влияние ГК на минеральную плотность кости (МПК) и риск развития остеопоротических переломов доказано на популяционном уровне [91, 92], данные, касающиеся роли ГК в развитии остеопороза при РА, более противоречивы. Например, в недавнем наблюдательном исследовании было показано, что при РА лечение ГК ассоциируется с 83% снижением частоты переломов позвоночника [93]. По данным метаанализа S. Siu и соавт. [94] (5 РПКИ), при РА лечение ГК ассоциируется с уменьшением потери МПК в зоне лучевой кости, не влияет на МПК бедра, но приводит к снижению МПК поясничного отдела позвоночника ($p=0,02$ по сравнению с пациентами, не получавшими ГК). Однако при раннем РА ГК не оказывают негативного влияния на МПК бедра и позвоночника. Примечательно, что ингибиторы ФНО α также не оказывали достоверного положительного влияния на МПК позвоночника и бедра. Согласно материалам исследования CAMERA-II, при раннем РА основными факторами риска снижения МПК являются пожилой возраст, низкая масса тела и высокая воспалительная активность, но не терапия ГК, однако всем пациентам, получавшим ГК в этом исследовании, назначалась профилактическая терапия препаратами кальция, витамином D и бисфосфонатами [95].

Следует обратить внимание, что, несмотря на возможность супрессии оси гипоталамус–гипофиз–надпочечник на фоне приема даже низких доз ГК и в течение короткого времени, риск клинически значимой надпочечниковой недостаточности минимален и может развиваться в первую очередь при внезапной полной отмене ГК. Например, в недавнем обзоре, в котором суммированы данные, касающиеся недостаточности надпочечников при отмене ГК, не приводится ни одного случая развития этого осложнения при РА [96]. Хотя некоторые ревматологи рассматривают обострение РА на фоне отмены ГК как проявление «синдрома рикошета», «кортикостероид-зависимости» или «физической зависимости», эта точка зрения не подтверждена научно обоснованными доказательствами. Скорее это можно объяснить стойким «антивоспалительным» действием очень низких доз ГК (1–4 мг/сут) [97, 98], поскольку обострение заболевания часто развивается и у пациентов, никогда не получавших ГК в процессе отмены ГИБП и БПВП, т. е. при попытке достигнуть «ремиссии без ГИБП» или «безлекарственной» ремиссии [99, 100].

Влияние терапии глюкокортикоидами на продолжительность жизни пациентов с ревматоидным артритом

Одним из основных доводов «против» использования ГК при РА является мнение, что терапия этими препаратами может негативно влиять на продолжительность жизни пациентов. Возникает закономерный вопрос: насколько оправданы эти опасения? I. Del Rincon и соавт. [101] установили, что применение ГК (8–15 мг/сут) и кумулятивная доза ГК (>40 г) ассоциируются с дозозависимым увеличением летальности, связанной с любыми причинами (ОШ=1,78 и ОШ=1,74 соответственно). Пороговая доза ГК, ассоциирующаяся с увеличением летальности, составила 8 мг/сут. По данным регистра RABBIT (Rheumatoid Arthritis Observation of Biologic Therapy) [102], риск преждевременной летальности ассоциируется со стойкой высокой активностью (DAS28 >5,1) РА

(ОШ=1,43; 95% ДИ 1,64–3,61), но выраженное нарушение функции суставов и прием ГК в дозе >5 мг/сут ассоциируются с увеличением летальности независимо от активности заболевания. Так, у пациентов, получавших ГК в дозе 5–10 мг/сут, ОШ составило 1,41 (95% ДИ 1,09–1,95; $p=0,02$), 10–15 мг/сут – ОШ=2,01 (95% ДИ 1,3–3,11; $p=0,003$) и >15 мг/сут – ОШ=3,43 (95% ДИ 2,01–5,86; $p<0,0001$).

При рассмотрении отдаленных последствий терапии ГК представляют интерес данные наблюдения за пациентами через 11 лет после завершения лечения согласно протоколу COBRA [24, 40]. В группе пациентов, получавших лечение по этому протоколу, отмечена тенденция к уменьшению летальности (ОШ=0,57; 95% ДИ 0,21–1,52), дислипидемии, злокачественных новообразований и инфекционных осложнений, сходная частота кардиоваскулярной патологии и остеопоротических переломов, но достоверная тенденция к увеличению частоты артериальной гипертензии ($p=0,02$) и недостоверная – катаракты и остеопороза по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию СУЛЬФ. По мнению авторов, эти данные свидетельствуют об эффективности и безопасности интенсивной терапии с включением в схему лечения ГК в дебюте РА, если это проводится под строгим контролем. Следует обратить внимание, что данные этого исследования, представленные в оригинальной публикации [40], отличаются от материалов недавно опубликованного обзора [77], в котором отдаленные исходы применения ГК оцениваются негативно именно на основании увеличения частоты развития дислипидемии, злокачественных новообразований, инфекционных осложнений и прогрессирования деструкции суставов, что не соответствует действительности.

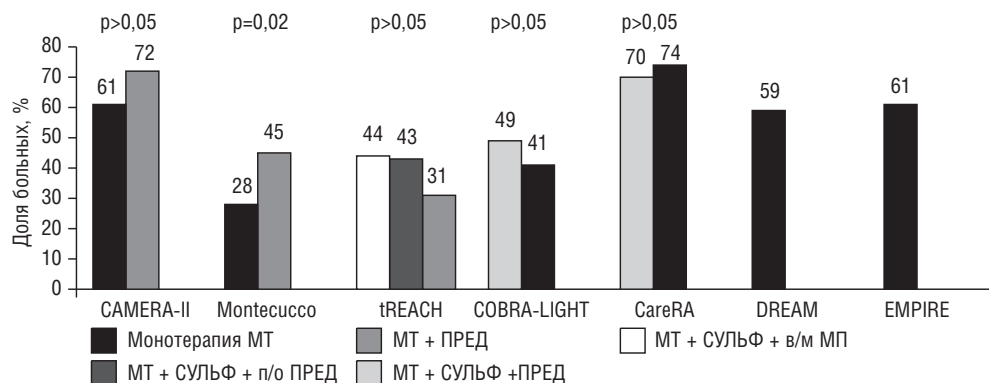
Особый интерес представляет анализ летальности в исследовании BeSt [103]. Не отмечено различий в выживаемости пациентов в зависимости от первоначальной стратегии лечения РА, в том числе основанной на применении высоких доз ГК ($p=0,805$), которая не отличалась от популяционной в Голландии. Стандартизованный показатель смертности (СПС) в целом по группе составил 1,16 (95% ДИ 0,92–1,46), а при анализе каждой из схем терапии: СПС=1,0 (95% ДИ 0,61–1,64), СПС=1,02 (95% ДИ 0,61–1,69), СПС=1,3 (95% ДИ 0,85–1,99) и СПС=1,32 (95% ДИ 0,85–2,04) соответственно. Увеличение смертности было связано возрастом пациентов, мужским полом, курением и плохим состоянием здоровья (индекс НАQ). Эти данные имеют особенно большое значение, поскольку, согласно материалам эпидемиологических исследований, смертность пациентов с РА выше, чем в популяции, и не претерпела существенной динамики за последние 20 лет [104, 105], несмотря на четкую тенденцию к популяционному увеличению продолжительности жизни. Таким образом, контролируемое применение ГК в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» ведет к увеличению продолжительности жизни пациентов с РА до популяционного, что позволяет по-новому оценить место терапии ГК при этом заболевании.

Обсуждение

В проекте рекомендаций АРР (пункт 15), касающихся лечения РА [41], подчеркивается, что «назначение ГК при РА должно осуществляться ревматологами... рекомендуется в комбинации с МТ и другими БПВП в течение

времени, необходимого до развития эффекта БПВП (bridge-терапия), при обострении заболевания или, как исключение, в виде монотерапии при невозможности назначения БПВП и ГИБП... ГК следует отменить как можно быстрее (желательно не позже чем через 6 мес от начала терапии)». Представленные выше материалы позволяют сделать вывод о том, что добавление ГК к базовой терапии МТ действительно может повысить эффективность лечения. Следует, однако, подчеркнуть, что этот вывод основан, главным образом, на материалах исследований, в которых использовалась фиксированная, как правило, средняя (около 15 мг/нед), доза МТ, а различия в эффективности между монотерапией МТ и комбинированной терапией МТ и ГК была умеренной или вообще отсутствовала. В связи с этим заслуживают внимания данные недавних исследований, в которых применение ГК было ограниченным, но использовались современные схемы применения МТ, основанные на быстрой эскалации дозы препарата до максимально эффективной и переносимой. Особенно показательны материалы открытого «стратегического» исследования DREAM (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring) [106, 107], в которое вошли пациенты с ранним (в среднем 14 нед) активным (средний индекс DAS28=5,0) РА. Лечение начиналось с назначения МТ (15 мг/нед) с быстрой эскалацией дозы до 25 мг/нед. При недостаточной эффективности монотерапии МТ (DAS28 >2,6), в схему лечения последовательно включали СУЛЬФ (3000 мг/сут), АДА и ИНФ, на фоне продолжающейся терапии МТ. Низкие дозы ГК (<10 мг/сут) получали менее 6% пациентов. Через 6 мес у 47% пациентов достигнута ремиссия (DAS28 <2,6), низкая или умеренная активность имела место у 19,4 и 29,1% пациентов, а через 12 мес – у 51; 14,7 и 24,9% пациентов соответственно. Стойкая ремиссия (по критериям ACR/EULAR 2010 г.) развилась у 32,0% пациентов через 6 мес и у 46,4% пациентов через 12 мес. Среднее время до достижения ремиссии на фоне лечения составило 25,3 нед. Клинически значимое прогрессирование деструкции суставов (модифицированный метод Шарпа/ван дер Хейде) выявлено только у 26% пациентов. В целом развитие ремиссии имело место у 59,3% пациентов на фоне монотерапии МТ, у 22,6% – при комбинированной терапии МТ и СУЛЬФ и у 5,7% – МТ и ГИБП (5,3% – АДА, 0,4% – ИНФ). Через 3 года ремиссия (DAS28 <2,6) имела место у 61,7% пациентов, по критериям ACR/EULAR – у 25,3% пациентов. Примечательно, что у 70,5% пациентов ремиссия имела место на фоне терапии МТ и СУЛЬФ, в том числе монотерапии МТ (43,1%) и только у 16,6% – при лечении МТ и ингибиторами ФНО α . По данным исследования EMPIRE (The Etanercept and Methotrexate in Patients to Induce Remission in Early Arthritis), в которое вошли пациенты с ранним артритом, монотерапия высокими дозами МТ (до 25 мг/нед) столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ и ЭТЦ [108]. При этом частота развития ремиссии (DAS28 <2,6) через 24 нед составила в сравниваемых группах 49,3 и 67,5%, а в конце исследования (через 78 нед) – 61,4 и 58,3%.

Таким образом, частота ремиссии на фоне монотерапии высокими дозами МТ в целом примерно такая же, как и комбинированной терапии МТ и ГК независимо от сочетанного применения других БПВП (см. рисунок), хотя применение ГК индуцирует более быстрое развитие клинического эффекта. В то же время следует подчеркнуть,



Эффективность комбинированной терапии МТ и ГК при РА по сравнению с монотерапией МТ

что некоторые предварительные результаты свидетельствуют о возможном синергическом действии ГК и МТ в отношении подавления «ревматоидного» воспаления. Это определяется чрезвычайно широким спектром «антивоспалительных» механизмов ГК [109], которые только частично перекрываются с «антивоспалительными» эффектами МТ. Как уже отмечалось, ГК могут потенцировать «антивоспалительный» эффект МТ за счет усиления накопления полиглутамированных метаболитов МТ в клетках [56], а эффективное подавление воспаления на фоне лечения МТ является одним из важных факторов, снижающих риск развития стероид-резистентности [110, 111]. Имеются данные о синергическом действии МТ [112] и ГК [113] в отношении нормализации функции и уровня Т-регуляторных (CD25-FOXP3+) клеток, играющих фундаментальную роль в иммунопатогенезе РА, особенно на ранней стадии болезни [114].

Таким образом, если на вопрос о том, целесообразно ли системное применение ГК при раннем РА в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» с точки зрения баланса эффективности и безопасности, с осторожным оптимизмом можно ответить положительно, то практические аспекты терапии ГК при этом заболевании требуют дальнейшего изучения. В первую очередь это касается тактики применения ГК, которую условно можно подразделить на три основных подхода: 1) рекомендуемая EULAR «bridging»-терапия, включая «индукционную» терапию высокими дозами ГК; 2) более длительное применение ГК (до 2 лет), которое позволяет в определенной степени реализовать структурно-модифицирующий эффект ГК («long bridge»-терапия); 3) длительное применение низких или очень низких (<5 мг/сут) доз ГК, которые могут потенцировать эффективность терапии МТ и другими БПВП, а возможно, и ГИБП. Актуальность этой проблемы подчеркивается в том числе планируемым исследованием CORRA (Comparison of the Efficacy and Safety of Two Starting Dosages and Non-use of Glucocorticoids) [115], целью которого является сравнение эффективности (клинической и рентгенологической) и безопасности монотерапии МТ (средняя доза 15 мг) с двумя схемами лечения ГК в комбинации с МТ. В настоящее время разработано несколько протоколов применения ГК, которые с успехом применяются в нескольких РПКИ (табл. 2).

С нашей точки зрения, применение ГК при РА следует зарезервировать за пациентами с высокой активностью воспалительного процесса, имеющими факторы, ассоциирующиеся с неблагоприятным прогнозом,

но при отсутствии факторов риска НР и, разумеется, противопоказаний для терапии ГК. В течение всего времени применения ГК необходим тщательный мониторинг НР, который следует проводить согласно рекомендациям EULAR [116–118]. Что касается тактики применения ГК, то наиболее оправданными представляются следующие схемы, основанные на принципе «bridging»-терапии: однократная внутривенная инфузия высокой дозы МП (протокол IDEA) [48], однократная внутримышечная инфузия МП (протокол tREACH) [53] или пероральный прием ПРЕД в стартовой дозе 30 мг с быстрым снижением до полной отмены (протокол COBRA-light) [51] (см. табл. 2). Очевидно, что для полноценной реализации благоприятного эффекта ГК при РА необходима активная терапия высокими дозами МТ, особенно с использованием его подкожной формы, которая по эффективности и переносимости достоверно превосходит таблетированный МТ [9, 42, 119, 120]. Следует обратить особое внимание на то, что оптимальный противовоспалительный эффект МТ развивается примерно через 3–6 мес и более [54, 108] даже при очень быстрой эскалации дозы препарата, что примерно соответствует срокам приема ГК в рамках «bridging»-терапии.

В заключение следует подчеркнуть, что, к сожалению, применение ГИБП, даже в дебюте РА, не решает всех проблем фармакотерапии этого заболевания с точки зрения как эффективности [121], так и безопасности [122]. Можно полагать, что более широкое применение комбинированной терапии МТ и ГК на ранней стадии РА позволит улучшить прогноз, по крайней мере у части пациентов, и добиться существенного снижения «стоимости» болезни [123] за счет уменьшения как риска инвалидности, так и потребности в назначении дорогостоящих ГИБП и протезировании суставов. Все это вместе взятое подтверждает актуальность включения положения о возможности применения ГК в Рекомендации по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (2014) [41].

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

Таблица 2 Тактика применения ГК при РА

Показатель	Boers M. [24] (COBRA)	Goekoop-Ruiterman Y.P. [30] (BeST)	De Jong P.H. [53] (tREACH)	Verschuieren P. [57] (CareRA)	Den Uyl D. [51] (COBRA vs COBRA-light)	Trampisch U.S. [115] (CORRA)				
Начальная доза ГК	ПРЕД 60 мг/сут	ПРЕД 60 мг/сут	МП 120 мг или триамцинолон 80 мг (в/м)	ПРЕД 15 мг/сут	ПРЕД 60 мг/сут	ПРЕД 30 мг/сут	ПРЕД 60 мг/сут	ПРЕД 30 мг/сут	ПРЕД 10 мг/сут	ПРЕД 60 мг/сут
Протокол отмены ГК	Недели 1–6: каждую неделю снижение на 20–38% от исходной дозы Недели 7–28: 7,5 мг/сут Недели 29–34: 1 нед без ГК в течении 1-й недели, затем 2 дня без ГК в течение 2-й недели и т. д. Неделя 35: полная отмена ГК	Снижение по 7,7 мг в день в течение 7 нед При сохранении DAS44 ≤2,4 ПРЕД отменяли через 28 нед	Однократно	Недели 1–4: 15 мг/сут Недели 5–6: 10 мг/сут Недели 7–8: 5 мг/сут Недели 9–10: 2,5 мг/сут	Неделя 1: 60 мг Неделя 2: 40 мг Неделя 3: 25 мг Неделя 4: 20 мг Неделя 5: 15 мг Неделя 6: 10 мг Недели 7–28: 7,5 мг Недели 28–34: 1 нед без ГК в течение 1-й недели, затем 2 дня без ГК в течение 2-й недели и т. д. Неделя 35: полная отмена ГК	Неделя 1: 30 мг Неделя 2: 20 мг Неделя 3: 12,5 мг Неделя 4: 10 мг Неделя 5: 7,5 мг Неделя 6: 5 мг Недели 7–28: 5 мг Недели 28–34: 1 нед без ГК в течение 1-й недели, затем 2 дня без ГК в течение 2-й недели и т. д. Неделя 35: полная отмена ГК	Недели 1–6: каждую неделю снижение на 20–38% от исходной дозы Недели 7–28: 7,5 мг/сут Недели 29–34: 1 нед без ГК в течение 1-й недели, затем 2 дня без ГК в течение 2-й недели и т. д. Неделя 35: полная отмена ГК	Неделя 1: 30 мг Неделя 2: 20 мг Неделя 3: 15 мг Недели 4–8: 10 мг Недели 9–28: 7,5 мг	Недели 1–28: 10 мг Недели 29–56: 7,5 мг Недели 57–84: 5 мг	Недели 1–7: 60 мг Недели 8–14: 40 мг Недели 15–21: 25 мг Недели 22–28: 20 мг Недели 29–35: 15 мг Недели 36–42: 10 мг Недели 43–49: 7,5 мг Недели 50–56: 7,5 мг Недели 57–84: 5 мг
Длительность ГК-терапии	35 нед	28 нед	10 нед	35 нед	35 нед					
Полная отмена	72 (92%)	104 (78%)	100%	100% (2,5 мг/сут)	100%	100%				

ЛИТЕРАТУРА

- Van der Goes MC, Jacobs JW, Bijlma JW. The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases – positive and adverse effects. *Arthritis Res Ther.* 2014;16 (Suppl 2):S2. doi: 10.1186/ar4686
- Kavanaugh A, Wells AF. Benefits and risks of low-dose glucocorticoid treatment in the patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:1742–51. doi: 10.1093/rheumatology/keu135. Epub 2014 Apr 10.
- Pope JE, Hong P, Koehler BE. Prescribe trends in disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a survey of practicing Canadian rheumatologist. *J Rheumatol.* 2002;29:255–60.
- Thiele K, Buttgerit F, Huscher D, Zink A. Current use of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis in Germany. *Arthritis Rheum.* 2005;53:740–7. doi: 10.1002/art.21467
- Sokka T, Kautiainen N, Toaloza S, et al. QUEST-RA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standard rheumatology care in 15 countries. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1491–6. doi: 10.1136/ard.2006.069252
- Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in UK over the past 20 years. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:1982–90. doi: 10.1093/rheumatology/ker017. Epub 2011 Mar 10.
- Andre V, Le Goff B, Leux C, et al. Information on glucocorticoid therapy in the main studies of biological agents. *Joint Bone Spine.* 2011;78:478–83. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.01.001. Epub 2011 Feb 22.
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(6):609–22 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(6):609–22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-609-22
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(1):8–26 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):8–26 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492–509. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573

11. Buttgerit F, Straub RH, Wehling M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:718–22. doi: 10.1136/ard.61.8.718
12. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:964–75. doi: 10.1136/ard.2009.126532
13. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res).* 2008;59:762–84. doi: 10.1002/art.23721
14. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:625–39. doi: 10.1002/acr.21641
15. Singh JA, Saag KG, Furst DE, et al. Reply. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:1623–4. doi: 10.1002/acr.21769
16. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Rheumatoid arthritis: The management of rheumatoid arthritis in adults: NICE clinical guidance 79; 2009. [Internet. Accessed July 14, 2011.] Available from: <http://www.nice.org.uk/nice-media/pdf/CG79NICEGuideline.pdf>
17. Luqmani R, Hennes S, Estrach C, et al., on Behalf of the British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis (after the first 2 years). *Rheumatology.* 2009;48:436–9. doi: 10.1093/rheumatology/key450a
18. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol.* 2012;39:1559–82. doi: 10.3899/jrheum.110207
19. Baecklund E, Forsblad d'Elia H, Turesson K. Guidelines for the pharmaceutical management of rheumatoid arthritis Swedish Society of Rheumatology, April 14, 2011. Available from: <http://www.svenskreumatologi.se/index2.htm>
20. Da Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Rheumatol.* 2012;52:135–74.
21. Mouterde G, Dernis E, Ruysen-Witrand A, et al. Indications of glucocorticoids in early arthritis and rheumatoid arthritis: recommendations for clinical practice based on data from literature and expert opinion. *Joint Bone Spine.* 2010;77:597–603. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.12.011
22. Criswell LA, Saag KG, Sems KM, et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;2:CD001158.
23. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;3:CD000189.
24. Boers M, Verhoeven AC, Markuse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1997;350:309–18. doi: 10.1016/S0140-6736(97)01300-7
25. Hansen M, Podenphant J, Florescu A, et al. A randomised trial of differentiated prednisolone treatment in active rheumatoid arthritis. Clinical benefits and skeletal side effects. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:713–8. doi: 10.1136/ard.58.11.713
26. Van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz-van Reesema DR, Bijlsma JW. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 2002;136:1–12. doi: 10.7326/0003-4819-136-1-20021010-00006
27. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3360–70. doi: 10.1002/art.21298
28. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3371–80. doi: 10.1002/art.21421
29. Choy EH, Smith CM, Farewell V, et al. Factorial randomised controlled trial of glucocorticoids and combination disease modifying drugs in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:656–63. doi: 10.1136/ard.2007.076299
30. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:406–15. doi: 10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00005
31. Baker M, Jacobs JW, Welsing PMJ, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2012;156:329–39. doi: 10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00004
32. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD006356.
33. Graudal N, Jurgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2852–63. doi: 10.1002/art.27592
34. Graudal N, Hubeck-Graudal T, Tarp S, et al. Effect of combination therapy on joint destruction in rheumatoid arthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE.* 2014;9:e106408. doi: 10.1371/journal.pone.0106408
35. Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systemic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1010–4. doi: 10.1136/ard.2009.127332
36. Gaujoux-Viala C, Nam JL, Ramiro S, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib — a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:510–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204588
37. Hafstrom I, Albertsson K, Boonen A, et al. Remission achieved after 2 years treatment with low-dose prednisolone in addition to disease-modifying anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis is associated with reduced joint destruction still present after 4 years: an open 2-year continuation study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:508–513. doi: 10.1136/ard.2008.087833
38. Jacobs JW, van Everdingen AA, Verstappen SM, Bijlsma JW. Follow-up radiographic data on patients with rheumatoid arthritis who participated in a two-year trial of prednisone therapy or placebo. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1422–8. doi: 10.1002/art.21809
39. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis*

- Rheum.* 2002;46:347–56. doi: 10.1002/art.10083
40. Van Tuyl LHD, Boers M, Lems WF, et al. Survival, comorbidities and joint damage 11 years after the COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:807–12. doi: 10.1136/ard.2009.108027
 41. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477–494 [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):477–494 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494
 42. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2012;51(приложение):1–24 [Nasonov EL. Treatment of rheumatoid arthritis 2012: place of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;51(Suppl):1–24 (In Russ.)].
 43. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study). *Arthritis Rheum.* 2005;52:3381–90. doi: 10.1002/art.21405
 44. Klarenbeek NB, Guler-Yuksel M, van der Kooij SM, et al. The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1039–46. doi: 10.1136/ard.2010.141234
 45. Markusse IM, Akdemir G, van den Broek M, et al. 10 year of treat-to-target therapy in rheumatoid arthritis patients (the BeST study): clinical and radiological outcome. *Arthritis Rheum.* 2013;65 Suppl: S620.
 46. Montecucco C, Todoerti M, Sakellariou G, et al. Low-dose oral prednisolon improves clinical and ultrasonographic remission rates in early rheumatoid arthritis: results of a 12-month open-label randomized study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R112. doi: 10.1186/ar3838
 47. Wévers-de Boer K, Visser K, Heimans L, et al. Remission induction therapy with methotrexate and prednisolon in patients with early rheumatoid and indifferiated arthritis (the IMPROVED study). *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1472–7. doi:10.1136/annrheumdis-2011;-200736
 48. Nam JR, Villeneuve E, Hensor EME, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroids, followed by treat-to target: a double-blind, randomized, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis.* 2013. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-2034440
 49. Leirisalo-Repo M, Kautinen H, Laasonen L, et al. Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2 year results from an investigator-initiated, randomized, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study). *Ann Rheum Dis.* 2013;72: 851–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201365
 50. Rantalaiho V, Kautianen H, Korpela M, et al. Targeted treatment with a combination of traditional DMARDs produces excellent clinical and radiographic long-term outcomes in early rheumatoid arthritis regardless of initial infliximab. The 5-year follow-up results of a randomized clinical trial, the NEO-RACo trial. *Ann Rheum Dis.* 2013. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203497
 51. Den Uyl D, ter Wee M, Boers M, et al. A non-inferiority trial of an attenuated combination strategy (COBRA-light) compared to the original COBRA strategy: clinical results after 26 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1071–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202818
 52. Van Tuyl LH, Plass AM, Lems WF, et al. Why are Dutch rheumatologist reluctant to use the COBRA treatment strategy in early rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2007;66:974–6. doi: 10.1136/ard.2006.067447
 53. De Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:72–8. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201162
 54. De Jong PH, Hazes JM, Han HK, et al. Randomized comparison of initial triple DMAR therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1331–9. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204788
 55. De Jong PH, Quax RA, Huisman M, et al. Response to glucocorticoids at 2 weeks predicts the effectiveness of DMARD induction therapy at 3 months: post hoc analysis from the tREACH study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1659–63. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202152
 56. De Rotte MC, de Jong PH, Quax RA, et al. Glucocorticoids and methotrexate have a synergistic working on decrease of rheumatoid arthritis disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl:S396. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.1207
 57. Verschueren P, de Cock D, Corlue L, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:27–34. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205489
 58. Verschueren P, de Cock D, Corlue L, et al. Patients lacking classical poor prognostic markers might also benefit from a step-down glucocorticoid bridging scheme in early rheumatoid arthritis: week 16 results from the randomized multicenter CareRA trial. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:29. doi: 10.1186/s13075-015-0611-8
 59. Gaujoux-Viala C, Mitrovic S, Barnetche T, et al. Efficacy of glucocorticoids for early rheumatoid arthritis (RA): a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2014;73 Suppl 2:S218. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5840
 60. Volkman ER, Rezaei S, Tarp S, et al. We still don't know how to taper glucocorticoids in rheumatoid arthritis, and we can do better. *J Rheumatol.* 2013;40:10. doi: 10.3899/jrheum.130019
 61. Caporali R, Scire CA, Todoerti M, Montecucco C. The role of low-dose glucocorticoids for rheumatoid arthritis in biologic era. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31 Suppl 78: S9–13.
 62. Tenga G, Goeb V, Daveau R, et al. Impact des biotherapies sur la douleur, l'activite de la maladie, la gene fonctionnelle et la prise de corticoïdes dans une file active de malades atteints de polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* 2006;73:1096–7. doi: 10.1016/j.rhum.2006.10.184
 63. Seror R, Dougados M, Gossec L. Glucocorticoid sparing effect of tumour necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis in real life practice. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:807–13.
 64. Nilsson AC, Christensen AF, Junker P, Lindegaard HM. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors are glucocorticoid-sparing in rheumatoid arthritis. *Dan Med Bull.* 2011;58:A4257.
 65. Naumann L, Huscher D, Detert J, et al. Anti-tumor necrosis factor α therapy in patients with rheumatoid arthritis results in a significant and long-lasting decrease of concomitant glucocorticoid treatment. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1934–6. doi: 10.1136/ard.2009.111807
 66. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid

- arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1580–4. doi: 10.1136/ard.2008.092866
67. Fortunet C, Pers Y-M, Lambert J, et al. Tocilizumab induces corticosteroid sparing in rheumatoid arthritis patients in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:672–7. doi: 10.1093/rheumatology/keu339
 68. Saraux A, Rouanet S, Flipo R-M, et al. Description of glucocorticoid sparing effect in rheumatoid arthritis treated by tocilizumab in real life: an interim analysis of the SPARE-1 study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl3:618. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.1837
 69. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, et al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1286–91. doi: 10.1136/ard.2009.121491
 70. Harigani M, Takeuchi T, Tanaka Y, et al. Discontinuation of adalimumab treatment in rheumatoid arthritis patients after achieving low disease activity. *Mod Rheumatol.* 2012;22:814–22. doi: 10.3109/s10165-011-0586-5
 71. Kavanaugh A, Emery P, Fleischmann R, et al. Withdrawal of adalimumab in early rheumatoid arthritis patients who attained stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate: results of a phase 4, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology.* 2012;51 Suppl. 3:iii29–iii30.
 72. Насонов ЕЛ, Чичасова НВ, Ковалев ВЮ. Глюкокортикоиды в ревматологии. Москва; 1998. 160 с. [Nasonov EL, Chichasova NV, Kovalev VYu. *Glukokortikoidy v revmatologii* [Glucocorticoids in rheumatology]. Moscow; 1998. 160 p.]
 73. Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:285–93. doi: 10.1136/ard.2005.038638
 74. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1560–7. doi: 10.1136/ard.2007072157
 75. Dixon WG, Bansback N. Understanding the side effects of glucocorticoid therapy: shining a light on a drug everyone thinks they know. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1761–4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202021
 76. Caplan L, Wolfe F, Russel AS, et al. Corticosteroids use in rheumatoid arthritis: prevalence, predictors, correlates, and outcome. *J Rheumatology.* 2007;34:696–706.
 77. Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита (2013): использование глюкокортикоидов. Современная ревматология. 2014;(2):28–34 [Chichasova NV. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis (2013): glucocorticoid use. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2014;(2):28–34. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-2-28-34
 78. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol.* 2015 Mar 31. doi: 10.1038/nnrheum.2015.40. [Epub ahead of print].
 79. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1119–24. doi: 10.1136/ard.2008.092163
 80. Strangfeld A, Everslage M, Schneider M, et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patients? *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1941–20. doi: 10.1136/ard.2011.151043
 81. Dixon WG, Suissa S, Hudson M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R139. doi: 10.1186/ar3453
 82. Tarp S, Bartels EM, Kirwan JR, et al. Adverse effects of glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis (RA): a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2013;71:207–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-eular.2119
 83. Mitrovic S, Farder L, Vatier C, et al. Safety of glucocorticoids for early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2014;73 Suppl 2:S228. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5481
 84. Roubille C, Richer V, Startino T, et al. The effect of tumor necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:480–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206623
 85. Ajejanova S, Svensson B, Hafstrom I, on behalf of the BARFOT Study Group. Low-dose prednisolone treatment of early rheumatoid arthritis and late cardiovascular outcome and survival: 10-year follow-up of a 2-year randomized trial. *BMJ Open.* 2014;4:e004259. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004259
 86. Avina-Zubieta JA, Abrahamowicz M, Choi HK, et al. Risk of cerebrovascular disease associated with the use of glucocorticoids in patients with incident rheumatoid arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2010;70:990–5. doi: 10.1136/ard.2010.140210
 87. Den Uyl D, van Raalte DH, Nurmohamed MT, et al. Metabolic effects of high-dose prednisolone treatment in early rheumatoid arthritis: balance between diabetogenic effects and inflammation reduction. *Arthritis Rheum.* 2012;64:639–46. doi: 10.1002/art.33378
 88. Hoes JN, van der Goes MC, van Raalte DH, et al. Glucose tolerance, insulin sensitivity and beta-cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1887–94. doi: 10.1136/ard.2011.151464
 89. Jurgens MS, Jacobs JW, Geenen R, et al. Increase of body mass index in a tight controlled methotrexate-based strategy with prednisone in early rheumatoid arthritis: side effect of the prednisone or better control of disease activity? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:88–93. doi: 1002/acr.21797
 90. Younis S, Rosner I, Boulman N, et al. Weight change during pharmacological blockade of interleukin-6 or tumor necrosis factor- α in patients with inflammatory rheumatic disorders: a 16-week comparative study. *Cytokine.* 2013;61:353–5. doi: 10.1016/j.cyto.2012.11.07
 91. Kanis JA, Johnell O, Re Laert C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone.* 2004;35:375–82. doi: 10.1016/j.bone.2004.03.024
 92. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteop Int.* 2002;13:777–87. doi: 10.1007/s001980200108
 93. Ghazi M, Kolta S, Briot K, et al. Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids. *Osteop Int.* 2012;23:581–7. doi: 10.1007/s00198-011-1584-3
 94. Siu S, Haraoui B, Bissonnette R, et al. A meta-analysis of tumor necrosis factor inhibitors and glucocorticoids on bone density in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis trials. *Arthritis Care Res.* 2014 Nov 21. doi: 10.1002/acr.22519. [Epub ahead of print].
 95. Van der Goes MC, Jacobs JW, Jurgens MS, et al. Are changes in bone mineral density different between groups of early rheumatoid arthritis patients treated according to a tight control strategy with or without prednisone if osteoporosis prophylaxis is applied? *Osteop Int.* 2013;24:1429–36. doi: 10.1007/s00198-012-2073-z
 96. Dinsen S, Baslund B, Klose M, et al. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment

- itself. *Eur J Internal Med.* 2013;24:714–20. doi: 10.1016/j.ejim.2013.05.014
97. Pincus T, Swearingen CJ, Luta G, Sokka T. Efficacy of prednisolon 1–4 mg/day in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo controlled withdrawal clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1715–20. doi: 10.1136/ard.2008.095539
 98. Tengstrand B, Larsson E, Klareskog L, Hafstrom I. Randomized withdrawal of long-term prednisone treatment in rheumatoid arthritis: effects on inflammation and bone mineral density. *Scand J Rheumatol.* 2007;36:351–8. doi: 10.1080/03009740701394021
 99. Tanaka Y, Hirata S. Intensive intervention can lead to a treatment holiday from biological DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *Drug.* 2014;74:2129–39. doi: 10.1007/s40265-014-0323-4
 100. Van Herwaarden N, den Broeder AA, Jacobs W, et al. Downtitration and discontinuation strategies of tumor necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity (review). *The Cochrane collaboration.* 2014;9. [Epub 2014 Sep 29].
 101. Del Rincon I, Battafarano DF, Restrepo JF, et al. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014;66:264–72. doi: 10.1002/art.38210
 102. Listing J, Kekow J, Manger B, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:415–21. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204021
 103. Markusse IM, Dirven L, van Groenendael JH, et al. Mortality in a large cohort of patients with early rheumatoid arthritis that were treated-to-target for 10 years. *Arthritis Rheum.* 2014;Suppl: S359.
 104. Pincus T. Mortality – the neglected outcome in rheumatic diseases? *Arthritis Care Res.* 2015. doi: 10.1002/acr.22554
 105. Humphreys JH, Warner A, Chipping J, et al. Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years: results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care Res.* 2014;66:1296–301. doi: 10.1002/acr.22296
 106. Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, et al. Implementation of a Threat-to-Target strategy in very early rheumatoid arthritis. Results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Remission Induction Cohort Study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2865–72. doi: 10.1002/art.30494
 107. Vermeer M, Kuper HH, Bernelot Moens HJ, et al. Sustained beneficial effects of a protocolized treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: three year results of the DREAM remission induction cohort. *Arthritis Care Res.* 2013;65:1219–26. doi: 10.1002/acr.21984
 108. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, et al. A randomized controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: the EMPIRE trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1027–36. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204882
 109. Baschant U, Lane NE, Tuckermann J. The multiple facets of glucocorticoid action in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:645–55. doi: 10.1038/nrrheum.2012.166
 110. Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet.* 2009;373:1905–17. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60326-3
 111. Dejager L, Vandevyver S, Petta I, Libert C. Dominance of the strongest: inflammatory cytokines versus glucocorticoids. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25:21–31. doi: 10.1016/j.cytogfr.2013.12.006
 112. Cribbs AP, Kennedy A, Penn H, et al. Methotrexate restores regulatory T cell function through demethylation of the foxp3 upstream enhancer in patients with RA. *Arthritis Rheum.* 2015 May;67(5):1182–92. doi: 10.1002/art.39031
 113. De Paz B, Prado C, Alperi-Lopez M, et al. Effects of glucocorticoid treatment on CD25-FOXP3+ population and cytokine-producing cells in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2012;51:1198–207. doi: 10.1093/rheumatology/kes039
 114. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторые клетки при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология.2014;52(4):430–7 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(4):430–7 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2014-430-437
 115. Trampisch US, Krause D, Trampisch HJ, et al. Comparison of the efficacy and safety of two starting dosages of prednisolone in early active rheumatoid arthritis (CORRO): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15:3441. doi: 10.1186/1745-6215-15-344
 116. Van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, et al. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1913–9. doi: 10.1136/ard.2009.124958
 117. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1905–13. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203249
 118. Van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, et al. Patient and rheumatologist perspectives on glucocorticoids: an exercise to improve the implementation of the European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1015–21. doi: 10.1136/ard.2009.114579
 119. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulation. Current and Emerging paradigm. *Clin Ther.* 2014;36:427–35. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.01.014
 120. Jay R. Methotrexate revisit: considerations for subcutaneous administration in RA. *Clin Rheumatol.* 2015;34:201–5. doi: 10.1007/s10067-014-2830-9
 121. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 May;11(5):276–89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8. Epub 2015 Feb 17.
 122. Boyman O, Comte D, Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:612–27. doi: 10.1038/nrrheum.2014.123
 123. Wailoo A, Alava MH, Scott IC, et al. Cost-effectiveness of treatment strategies using combination disease-modifying anti-rheumatic drugs and glucocorticoids in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2014;53:1773–7. doi: 10.1093/rheumatology/key039

Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи

Насонов Е.Л.



Е.Л. Насонов – директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, академик РАН, докт. мед. наук, профессор

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Евгений Львович Насонов; sokrat@irramn.ru

Contact: Evgeny Nasonov; sokrat@irramn.ru

Поступила 20.07.15

За последнее десятилетие, с широким внедрением новых, эффективных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), произошли серьезные изменения в стратегии лечения ревматоидного артрита (РА): в ее основу легла концепция «Treat to target» («Лечение до достижения цели»). Подчеркивается, что базовая составляющая стратегии – активная ранняя агрессивная терапия метотрексатом (МТ), а при недостаточной эффективности монотерапии МТ – комбинированная терапия МТ и стандартными базисными противовоспалительными препаратами или МТ и ГИБП. Хотя в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ) и в клинической практике МТ чаще назначается перорально, в настоящее время наблюдается тенденция к более широкому использованию его подкожной формы. Новые данные, полученные в процессе фундаментальных исследований, касающихся расшифровки механизмов действия МТ, и материалы многочисленных РПКИ, наблюдательных исследований и национальных регистров обосновывают уникальное место МТ в лечении РА, его осложнений и сопутствующих коморбидных заболеваний. Целью обзора является анализ новых данных, касающихся механизмов действия и клинической эффективности и безопасности МТ в ревматологии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; метотрексат; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4).

METHOTREXATE IN RHEUMATOID ARTHRITIS – 2015: NEW FACTS AND IDEAS Nasonov E.L.

As new effective biological agents (BAs) are being widely introduced, in the past decade there have been serious changes in the rheumatoid arthritis (RA) strategy: its basis was the treat-to-target concept. It is emphasized that the basic strategy component is active early aggressive therapy with methotrexate (MT) and, if MT monotherapy is inadequately ineffective, combined therapy with MT and standard disease-modifying antirheumatic drugs or MT and BAs. Although oral MT is more frequently prescribed in randomized placebo-controlled trials (RPCTs) and in clinical practice, there is now a tendency towards the wider use of its subcutaneous formulation. Novel evidence from fundamental studies dealing with the deciphering of the mechanism of MT action and the materials of numerous RPCTs, observational studies, and national registries substantiate the unique place of MT in the treatment of RA, its complications, and comorbidities. The purpose of the review is to analyze new data on the mechanism of action of MT and its clinical efficacy and safety in rheumatology.

Keywords: rheumatoid arthritis; methotrexate; biological agents.

For reference: Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4).

За последнее десятилетие, наряду с широким внедрением новых, эффективных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [1–3], произошли серьезные изменения в стратегии лечения ревматоидного артрита (РА): в ее основу легла концепция «Treat to target» («Лечение до достижения цели») [3–11]. При этом подчеркивается, что базовая составляющая стратегии – активная ранняя агрессивная терапия метотрексатом (МТ), а

при недостаточной эффективности монотерапии МТ – комбинированная терапия МТ и стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) или МТ и ГИБП. Хотя в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ) и в клинической практике МТ чаще назначается перорально, в настоящее время наблюдается тенденция к более широкому использованию его подкожной формы [12]. Новые данные,

полученные в процессе фундаментальных исследований, касающихся расшифровки механизмов действия МТ, и материалы многочисленных РПКИ, наблюдательных исследований и национальных регистров обосновывают уникальное место МТ в лечении РА, его осложнений и сопутствующих коморбидных заболеваний. Целью обзора является анализ новых данных, касающихся механизмов действия и клинической эффективности и безопасности МТ в ревматологии.

Механизмы действия

Напомним, что МТ относится к группе антиметаболитов, по структуре напоминает фолиевую (птерилглутаминовую) кислоту, которая состоит из птеридиновых групп, связанных с парааминобензойной кислотой, соединенной с остатками глютаминовой кислоты. МТ отличается от фолиевой кислоты заменой аминокислотной группы на карбоксильную группу в 4-м положении птеридиновой молекулы и добавлением метилового группы в 10-м положении 4-аминобензойной кислоты [13, 14]. Основным механизмом действия МТ определяется антифолатными свойствами препарата. Напомним, что в организме человека фолиевая кислота расщепляется ферментом дигидрофолатредуктазой (ДГФ) с образованием метаболитов активных продуктов — дигидрофолиевой и тетрагидрофолиевой кислот, которые принимают участие в конверсии гомоцистеина в метионин, образовании пуринов и тимидилата, необходимых для синтеза ДНК. Поступление (influx) МТ в клетки опосредуется несколькими транспортными системами, к которым относятся восстановленные переносчики фолатов (reduced folate carrier — RFC) и специфические мембранные транспортные белки, которые рассматриваются как фолатные рецепторы. В транспорте (efflux) МТ (и фолиевой кислоты) из клеток участвует группа белков, ассоциирующихся с множественной лекарственной резистентностью, ингибирование которых приводит к увеличению внутриклеточной концентрации МТ. Один из фундаментальных фармакологических эффектов высоких доз МТ, лежащих в основе антипролиферативного эффекта, — инактивация фермента ДГФ, что приводит к истощению запасов внутриклеточных фолатов. Однако более важную роль могут играть другие механизмы. Установлено, что в клетке под влиянием фермента фолилпопилглутамат гидролазы МТ (как и другие фолаты) образует активные полиглутамирированные метаболиты, которые участвуют в реализации биологической активности МТ. Эти метаболиты (в отличие от самого МТ) оказывают ингибиторное действие на так называемые «дистальные» фолат-зависимые ферменты, наиболее важным из которых является AICAR (5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide) трансформилаза. Поскольку ингибирование ДГФ, приводящая к снижению синтеза ДНК, наблюдается главным образом при назначении высоких («онкологических») доз МТ, предполагается, что противовоспалительная активность низких доз МТ реализуется за счет активности полиглутамирированных метаболитов, которые обладают способностью индуцировать образование мощного эндогенного противовоспалительного медиатора — аденозина [15–17].

Новые аспекты антифолатного действия МТ рассмотрены М. Blits и соавт. [18], по данным которых, у пациентов с РА, не получавших МТ, наблюдается увеличение экспрессии широкого спектра генов фолат-зависимых белков в клетках периферической крови (гамма-гло-

тампилгидролаза, ДГФ, транспортеры АВСС2, АВСС5 и др.). Лечение МТ приводило к нормализации экспрессии этих генов до нормального уровня. Эти данные свидетельствуют о том, что при РА на фоне воспаления наблюдается существенное увеличение базального метаболизма фолатов в клетках периферической крови пациентов, а лечение МТ приводит к нормализации метаболизма фолатов до нормального уровня.

Молекулярные механизмы противовоспалительной активности МТ в сравнении с ГИБП изучены J. Dugoux и соавт. [19]. Они исследовали «общий молекулярный эффект» (микрочипы GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0) тоцилизумаба (ТЦЗ) и МТ на экспрессию генов белков синовиальной оболочки на фоне лечения этими препаратами. Обнаружено сходство действия ТЦЗ, ритуксимаба (РТМ) и МТ в отношении интерлейкин 6 (ИЛ6-) зависимого и клеточных (Т- и В-лимфоциты) механизмов ревматоидного воспаления. Было показано, что ТЦЗ подавляет экспрессию 3413 генов и усиливает экспрессию 3270 генов, а МТ — 585 и 610 генов соответственно. Оба препарата подавляют экспрессию таких важнейших «провоспалительных» цитокинов/хемокинов, как ИЛ6, ИЛ22, CCL18, CCL13, CCL19, CCL20, генов активации Т-клеток — ИЛ23А, ИЛ17А и др., и усиливают экспрессию генов, связанных с репарацией тканей (*COL1A1*, *COL6A1*, *COL15A1*, *COL16A1* и *COL17A1*).

Важный механизм фармакологического действия МТ связан с его влиянием на Т-регуляторные (T_{рег}) клетки, которые играют фундаментальную роль в поддержании иммунологического гомеостаза и ограничения патогенных эффектов Т-эффекторных клеток при РА и других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях [20]. По данным С. Lina и соавт. [21], у пациентов с активным РА до назначения терапии отмечается увеличение уровня CD4+Th17-клеток и снижение CD4+CD25^{high}FoxP3+T_{рег}. На фоне монотерапии МТ или комбинированной терапии МТ и ингибитором ФНОα этанерцептом (ЭТЦ) наблюдается достоверное снижение соотношения Th17/T_{рег}-клеток. Хронизация воспаления при РА свидетельствует о дефекте механизмов контролирующего иммунный ответ. Это подтверждается данными о связи между нарушением Т-регуляторного контроля Т-эффекторных клеток и активностью РА [22].

Совсем недавно были получены новые данные, свидетельствующие о влиянии МТ на эпигенетические дефекты функции T_{рег} [23, 24]. Напомним, что эпигенетическая регуляция генов, в первую очередь метилирование ДНК, играет существенную роль в контроле их функции [25]. Метилирование ДНК участвует в экспрессии транскрипционного регулятора T_{рег} — FoxP3 (forkhead box P3) [26]. Недавно получены данные о том, что снижение функции T_{рег} у пациентов с ранним РА, не получавших БПВП, ассоциируется со снижением экспрессии CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte protein 4) [23, 27]. Полагают, что механизм, определяющий этот феномен, связан с усилением метилирования фактора транскрипции NFAT (nuclear factor of activated T cells), располагающегося в промотерном участке гена *CTLA-4*. Это приводит к нарушению транскрипционной активности и, как следствие, снижению экспрессии *CTLA-4* [23]. При этом на фоне лечения МТ отмечается усиление экспрессии *FoxP3* и *CTLA-4*, что приводит к нормализации супрессивной функции T_{рег}. Механизм, лежащий в основе этого уникального эпигенетического эффекта МТ, связан со снижением экспрессии гена ДНК метилтрансферазы,

приводящим к существенному уменьшению метилирования ДНК [24].

В-клетки играют важную роль в иммунопатогенезе РА и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) за счет многих механизмов, включая синтез аутоантител и цитокинов, выполнения антиген-презентирующей функции, вызывающей активацию аутореактивных Т-клеток [28]. Недавно были получены данные об анти-В-клеточной активности МТ. Ранее было показано, что МТ снижает общее число В-клеток в периферической крови [29]. В недавних исследованиях продемонстрировано, что при РА и при ювенильном идиопатическом артрите на фоне лечения низкими дозами МТ (но не монотерапии ЭТЦ) наблюдается снижение числа «переходных» В-клеток [30, 31] и концентрации основных классов иммуноглобулинов [31]. Следует напомнить, что «переходные» В-клетки играют важнейшую роль в поддержании иммунологической толерантности, опосредуемой В-клетками [32]. В этой контрольной точке (checkpoint) происходит негативная селекция В-клеток, экспрессирующих аутореактивные рецепторы, которые подвергаются делеции или переходят в состояние анергии. Можно полагать, что этот эффект позволяет объяснить механизмы снижения иммуногенности ГИБП на фоне комбинированной терапии МТ и ГИБП (см. ниже). Примечательно, что, в отличие от МТ, лечение ЭТЦ приводило к снижению синтеза BAFF (В cell-activating factor), который играет важную роль в дифференцировке и пролиферации В-клеток [33]. В целом полученные данные позволяют объяснить более высокую эффективность комбинированной терапии МТ и ЭТЦ по сравнению с монотерапией ЭТЦ.

Новый аспект противовоспалительной и иммуномодулирующей активности МТ связан с ингибцией Syk (Spleen tyrosine kinase), которая рассматривается как ключевой регулятор функциональной активности В-клеток, а именно — генерации клеток памяти и синтеза аутоантител плазматическими клетками, опосредуемой В-клеточными рецепторами (ВКР), Fc-рецепторами и другими лигандами [34]. По данным G. Coffey и соавт. [34], при РА МТ и ингибитор Syk (PRT062607) подавляют Syk-зависимую активацию В-клеток. Этот эффект связывают со способностью МТ подавлять синтез «провоспалительных цитокинов» (в частности, ИЛ2), снижающих порог В-клеточной активации. В нашем исследовании получены важные данные, свидетельствующие о способности МТ подавлять синтез ИЛ17А — цитокина, играющего центральную роль в иммунопатогенезе РА [35]. В то же время материалы клинических исследований продемонстрировали низкую эффективность ингибитора Syk — фостаматинида в виде монотерапии [36, 37], а также комбинированной терапии этим препаратом и МТ у пациентов с РА [38, 39].

Новый механизм действия МТ при широком круге ИВРЗ и злокачественных новообразований связан со способностью препарата подавлять активность Janus-ассоциированных киназ (JAK) [40–42]. Напомним, связывание цитокинов с рецепторами запускает процесс фосфорилирования и активации внутриклеточных молекул, осуществляющих трансдукцию цитокин-опосредованных активационных сигналов с клеточных рецепторов к ядру клеток. Фосфорилирование (донация отрицательно заряженных фосфатных групп от аденозинтрифосфата — АТФ — клеточным белкам) приводит к конформационным изменениям структуры белков, вызывая активацию и дезактивацию

многих внутриклеточных ферментов. Протеинкиназы — основные ферменты, отвечающие за фосфорилирование белков. К семейству так называемых нерецепторных тирозинкиназ относятся более 10 молекул, среди которых особый интерес представляют JAK, функционально тесно связанные цитоплазматическими белками, получившими название STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription), а также Syk. Путь JAK-STAT передает сигналы от цитокинов через соответствующие трансмембранные рецепторы к ядерным генам-мишеням. В настоящее время охарактеризовано четыре типа ассоциированных с рецепторами JAK: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2 — и около 40 рецепторов цитокинов (как «провоспалительных», так и «антивоспалительных»), использующих для внутриклеточной сигнализации путь JAK-STAT, который является ключевым компонентом регуляции иммунитета и гемопоэза. Механизм действия тофацитиниба (ТОФА) — первого ингибитора JAK, разрешенного для лечения РА, — заключается в обратимой конкурентной ингибции АТФ-связывающих участков Jak1, Jak2 и Jak3 и в минимальной степени Tyk2 [41]. В недавних исследованиях было показано, что МТ в физиологических концентрациях эффективно ингибирует сигнализацию JAK/STAT, не влияя на другие сигнальные пути, связанные с фосфорилированием белков [43], в том числе фосфорилирование STAT5 в клетках, экспрессирующих мутированный *JAK2V617F*, ассоциирующийся с миелопролиферативными опухолями. По выраженности действие МТ было сходным с таковым специфического ингибитора JAK2 рулокситиниба (препарат зарегистрирован для лечения миелопролиферативных опухолей и полицитемии) и не зависело от подавления активности ДГФ. Более того, под действием МТ клетки сохраняли способность реагировать на физиологическую стимуляцию JAK2 эритропоэтином. Важно подчеркнуть, что ингибция не только JAK3 (ТОФА), но и JAK1 и JAK2 рассматривается как перспективное направление в лечении иммуновоспалительных заболеваний человека [42]. Например, имеются данные, что препарат барицитиниб (ингибитор JAK2 и JAK1) весьма эффективен в комбинации с МТ при недостаточной эффективности монотерапии фиксированными дозами МТ [44].

Имеются данные и о других молекулярных механизмах действия МТ. Так, по данным Y. Kuroiwa и соавт. [45], МТ в низких концентрациях связывается с HMG1 (high-mobility group box 1) — негистонным ядерным белком, который рассматривается как важный внеклеточный медиатор воспаления (алармин) при ИВРЗ [46]. По данным авторов, *in vitro* МТ подавлял индуцированный HMG1 синтез фактора некроза опухоли α (ФНО α) макрофагами. Кроме того, имеются данные, что МТ обладает способностью активировать JNKs (c-JUN N-terminal kinase) — представителя семейства митоген-активированных протеинкиназ, что в свою очередь приводит к активации генов проапоптоза и увеличивает чувствительность клеток к апоптозу [47].

В контексте эффективности МТ в комбинации с ГИБП представляют интерес данные M. Hashizume и соавт. [48], которые на модели артрита, индуцированного глюкозо-6-фосфат изомеразой, установили, что блокада синтеза ИЛ6 с использованием моноклональных антител существенно увеличивает противовоспалительный эффект МТ. Оказалось, что это связано со способностью ИЛ6 блокировать экспрессию фолатного транспортера SLC19A1 и тем самым поступление МТ в клетки-мишени.

Наши результаты [49], основанные на использовании мультиплексной технологии xMAP, свидетельствуют о том, что у пациентов с ранним РА на фоне лечения подкожной формой МТ (программа РЕМАРКА) через 12 нед наблюдается достоверное снижение концентрации «провоспалительных» цитокинов/хемокинов, таких как ИЛ6, ИЛ17, ФНО α , CXCL10 (C-X-C motif chemokine 10), а через 24 нед – ИЛ6, ИЛ9, CXCL10, а также увеличение уровня «антивоспалительного» цитокина – ИЛ10, что коррелирует со снижением активности заболевания. Представляют интерес полученные нами результаты о снижении концентрации CXCL10 (IP10 – Interferon gamma-induced protein 10). IP10 – хемокин, обладает способностью индуцировать активацию молекул адгезии, регулирует миграцию Т-клеток и естественных киллерных клеток в зону воспаления, клеточный апоптоз и др. Примечательно, что моноклональные антитела к IP10 весьма эффективны при РА [50]. При этом одним из наиболее значимых биологических эффектов ингибитора JAK ТОФА было снижение сывороточной концентрации IP10 [51]. Эти данные подтверждают представленные выше материалы, свидетельствующие о сходстве молекулярных механизмов действия МТ и ТОФА, связанных с влиянием на JAK-STAT сигнальный путь регулирования синтеза «провоспалительных» цитокинов.

Полиглутамирование метотрексата

Роль полиглутамирования МТ в реализации его молекулярных эффектов детально рассмотрена в недавно опубликованном обзоре [52]. Напомним, что по современному представлению МТ рассматривается как пролекарство, представляющее собой неактивную молекулу [53], и приобретает биологическую активность после проникновения в клетку, где под действием фермента фолилполиглутамат синтетазы превращается в активные формы – МТ полиглутамата (МТПГ). Предполагается, что применение МТ можно оптимизировать, контролируя концентрацию МТПГ в эритроцитах [54, 55]. Действительно, имеются данные, что клинический эффект лечения МТ у больных РА коррелирует с уровнем МТПГ в эритроцитах [56]. Важно, что низкий базальный уровень фолатов в эритроцитах ассоциируется с высокой активностью РА и отсутствием эффекта на фоне лечения МТ в течение первых 3 мес терапии [57]. Также было показано, что прием ГК ассоциируется с более высоким накоплением МТПГ в эритроцитах, что в свою очередь коррелирует со снижением активности РА [58]. Примечательно, что перевод больных РА с перорального на парентеральное применение МТ повышает концентрацию МТПГ в эритроцитах, что коррелирует со значительным увеличением эффективности МТ [59].

Влияние метотрексата на иммуногенность генно-инженерных биологических препаратов

В настоящее время показано, что ГИБП обладают иммуногенностью, характеризующейся способностью индуцировать нежелательный иммунный ответ с образованием антилекарственных антител (АЛА), направленных против новых чужеродных эпитопов [60–62]. При ИВРЗ иммуногенность ГИБП приводит к нарушению фармакокинетики и уменьшению сывороточной концентрации препаратов до субоптимального уровня, снижению эффективности терапии, развитию инфузионных реакций и аутоиммунных нарушений, увеличению риска тромбоемболиче-

ских осложнений [62]. Одним из основных подходов к снижению иммуногенности ГИБП является применение МТ [61]. По данным метаанализа, применение МТ снижает частоту обнаружения антител к ИНФ и АДА на 41%: относительный риск (ОР) 0,59; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,50–0,70 [63]. Хотя механизмы, определяющие способность МТ снижать иммуногенность, до конца не ясны, полагают, что это связано со способностью препарата подавлять раннюю экспансию Т-клеток и индуцировать толерантность к чужеродным белкам [64], увеличивать клиренс АЛА [65] и, как указано выше, подавлять функциональную активность В-клеток.

В недавних исследованиях было показано, что увеличение концентрации МТПГ в эритроцитах на фоне комбинированной терапии МТ и инфликсимабом (ИНФ) ассоциируется с улучшением профиля фармакокинетики и снижением иммуногенности ИНФ [66]. У пациентов с РА, получавших комбинированную терапию МТ и адалимумабом (АДА), отмечена прямая корреляция между дозой МТ, его клинической эффективностью и снижением иммуногенности АДА [67].

Эффективность

Данные, касающиеся эффективности и безопасности МТ, детально представлены в наших предыдущих публикациях [5–7, 68], обзорах других авторов [69–71] и Кокрановском метаанализе [72]. Поэтому мы ограничимся анализом результатов некоторых новых исследований, касающихся эффективности МТ при РА.

S. Agenova и соавт. [73] проанализировали данные о течении заболевания у пациентов с РА (n=1007), наблюдавшихся в Клинике раннего артрита (Лейден) с 1993 по 2011 г. Установлено, что одним из наиболее важных факторов достижения стойкой безлекарственной ремиссии является раннее начало лечения МТ: отношение шансов (ОШ) = 113 (95% ДИ 0,48–2,64) в период с 1996 по 1998 г., ОШ=2,39 (95% ДИ 1,07–5,32) в период с 1999 по 2004 г. и ОШ=3,72 (95% ДИ 1,60–8,62) в период с 2005 по 2011 г., когда пациенты получали строго контролируруемую терапию этим препаратом. При этом у пациентов, достигших ремиссии, отмечена нормализация функционального состояния суставов. Эти данные свидетельствуют о том, что раннее контролируемое применение МТ является важнейшим фактором последующего достижения стойкой безлекарственной ремиссии при РА.

В ретроспективное исследование J. Zhang и соавт. [74] было включено 26 510 пациентов пожилого возраста с РА, наблюдавшихся в рамках программы Medicare (федеральная программа медицинского страхования для населения старше 65 лет). Авторы исследовали связь между приемом МТ и длительностью приема ГИБП, включая ЭТЦ, ИНФ, АДА, абатацепт (АБЦ) и ТЦЗ. Установлено, что пациенты, которым была начата монотерапия ГИБП, имеют достоверно более высокую вероятность прекращения лечения (ОШ=1,4; 95% ДИ 1,3–1,5), чем пациенты, получавшие комбинированную терапию МТ и ГИБП. В другом исследовании, выполненном этой же группой авторов [75], было показано, что среди пациентов программы Medicare только 38% пациентов получают адекватную дозу МТ (>20 мг/нед). Примечательно, что среди пациентов, которым была инициирована терапия ГИБП, только половина получали эффективную дозу МТ (>20 мг/нед) и лишь 5% – подкожную форму МТ, а 8% – комбинированную терапию МТ, гидро-

сиклорохином (ГХ), сульфасалазином (СУЛЬФ) или лефлуноmidом (ЛЕФ).

А.-В. Ага и соавт. [76] проанализировали данные регистра NOR-DMARD, в который было включено 2573 пациента, наблюдавшихся с 2000 по 2010 г. Среди них 1855 пациентов получали монотерапию МТ, 707 пациентов – комбинированную терапию МТ и ингибиторами ФНО α . Средняя продолжительность заболевания до постановки диагноза у пациентов, получавших монотерапию МТ, составила 0,2 (0,01–2,8) года, а комбинированную терапию – 5,7 (2,0–13,7) года. Установлено, что у пациентов, получавших как монотерапию МТ, так и комбинированную терапию МТ и ГИБП, наблюдаются достоверное существенное снижение активности РА и нарастание числа пациентов в стадии ремиссии ($p < 0,001$ во всех случаях).

Интересные данные получены S. Asai и соавт. [77], которые провели ретроспективное когортное исследование в рамках многоцентрового регистра, касающееся исходов РА в отношении потребности в протезировании крупных суставов. Оказалось, что частота протезирования суставов была достоверно ниже ($p = 0,032$) у пациентов, получавших комбинированную терапию МТ, ЭТЦ и АДА, чем у пациентов, не получавших МТ (ОШ=0,36; 95% ДИ 0,20–0,65).

По данным M. L'Ami и соавт. [78], сочетанное применение МТ оказывает существенное влияние на прогноз у пациентов с РА в течение 2 лет наблюдения. Установлено, что у пациентов, получавших комбинированную терапию МТ и АДА, развитие стойкой ремиссии наблюдалось достоверно чаще, чем у получавших монотерапию АДА (42% vs 18%; $p = 0,001$; ОШ=2,3; 95% ДИ 1,4–3,9). Напротив, развитие ремиссии на фоне лечения ЭТЦ не зависело от сопутствующего применения МТ (33% vs 28%; $p = 0,245$; ОШ=1,1; 95% ДИ 0,8–1,6). Прекращение лечения АДА имело место у 56% пациентов, не получавших МТ, и только у 31% получавших комбинированную терапию МТ и АДА ($p < 0,001$). Примечательно, что отмена ЭТЦ также чаще наблюдалась у пациентов, не получавших МТ (48%), чем у получавших комбинированную терапию МТ и ЭТЦ (36%; $p = 0,015$).

Большой интерес представляют материалы метаанализов и систематических обзоров, посвященных эффективности и безопасности комбинированной терапии МТ и ГИБП по сравнению с монотерапией ГИБП [79, 80]. F. Buckley и соавт. [79] проанализировали материалы 28 РПКИ, в которые были включены пациенты, получавшие ГИБП и ТОФА. Установлено, что в комбинации с МТ все ГИБП и ТОФА обладают сходной эффективностью по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 20/50/70. При этом эффективность комбинированной терапии всеми ГИБП, за исключением ТЗЦ, была выше в комбинации с МТ, чем в виде монотерапии, в то время как монотерапия ТЗЦ не уступала по эффективности комбинированной терапии ТЗЦ и МТ. В то же время, по данным T.S. Jorgensen и соавт. [80], все ГИБП были более эффективны в комбинации с МТ, чем в виде монотерапии: АБЦ (ОШ=1,27; 95% ДИ 0,97–1,67), АДА (ОШ=1,42; 95% ДИ 1,24–1,61), ЭТЦ (ОШ=1,44; 95% ДИ 1,22–1,69), ГЛМ (ОШ=1,6; 95% ДИ 1,13–2,27), ИНФ (ОШ=3,54; 95% ДИ 1,38–9,08), РТМ (ОШ=1,31; 95% ДИ 0,74–2,32), ТЦЗ (ОШ=1,24; 95% ДИ 1,03–1,51). В целом вероятность развития эффекта (ACR50) на фоне комбинированной терапии МТ и ГИБП составила: ОШ=1,36 (95% ДИ 1,24–1,49). При этом прерывание лечения из-за нежелательных реак-

ций (НР) на фоне комбинированной терапии МТ и ГИБП была такая же, как и при монотерапии ГИБП (ОШ=1,17; 95% ДИ 0,94–1,44; $p = 0,16$). Следует особо подчеркнуть, что при раннем РА только комбинированная терапия МТ и ТЦЗ (8 мг/кг) более эффективна, чем монотерапия МТ, в отношении всего спектра клинических, структурных и функциональных нарушений [81]. Монотерапия ТЦЗ (8 мг/кг) и комбинированная терапия ТЦЗ (4 мг/кг) и МТ оказались эффективнее монотерапии МТ только в отношении частоты ремиссии (DAS28-СОЭ <2,6). Поскольку различия в динамике клинических параметров активности РА были статистически не достоверны, это, как полагают, в основном связано с выраженным подавлением ТЦЗ острофазовых лабораторных маркеров воспаления, вносящих большой вклад в интегральный показатель активности DAS28 [82]. Сходные данные о более высокой эффективности комбинированной терапии ТЦЗ и МТ, по сравнению с монотерапией ТЗЦ, получены в исследовании SURPRISE [83]. По данным T. Kojima и соавт. [84], комбинированная терапия МТ и ТЦЗ особенно эффективна у пациентов с активным РА. Так, при значении индекса DAS28 >5,1 комбинированная терапия МТ и ТЦЗ достоверно увеличивала вероятность достижения ремиссии (ОШ=2,54; 95% ДИ 1,11–5,38), по сравнению с монотерапией ТЦЗ. Имеются данные о более высокой эффективности комбинированной терапии МТ и АБЦ, чем монотерапии АБЦ. Так, по данным N. Takahashi и соавт. [85], которые проанализировали результаты применения АБЦ у 419 пациентов с РА, наблюдавшихся в рамках Tsugumai Biologics Communication Registry, значение индекса DAS28-СРБ было достоверно ниже у пациентов, получавших комбинированную терапию МТ и АБЦ через 4, 12 и 52 нед, чем монотерапию АБЦ (2,83 vs 3,27; $p < 0,01$). Частота развития ремиссии в эти сроки также была выше на фоне комбинированной терапии, чем монотерапии ($p < 0,01$). В исследовании AVERT (Assesing Very Early Rheumatoid arthritis Treatment) [86] было показано, что только комбинированная терапия МТ и АБЦ эффективнее монотерапии МТ, в то время как монотерапии АБЦ менее эффективна, чем комбинированная терапия МТ и АБЦ, и не отличается от монотерапии МТ. Так, частота развития ремиссии (индекс CDAI <2,8) составила на фоне комбинированной терапии МТ и АБЦ 42%, монотерапии АБЦ – 31%, а монотерапии МТ – 27%. Эффект (ACR70) имел место в сравниваемых группах у 62,1; 38,8 и 34,5% пациентов соответственно.

Все эти данные подтверждают правомерность рекомендации 18, касающейся лечения РА, сформулированной Ассоциацией ревматологов России [4], о том, что «для увеличения эффективности терапии лечение ГИБП целесообразно проводить в комбинации с МТ (уровень доказательности А)».

В то же время данные метаанализа N. Graudal и соавт. [87], в котором были проанализированы результаты основных исследований, касающихся сравнительной эффективности терапии МТ и ГИБП, а также МТ и стандартными БПВП (включая глюкокортикоиды – ГК), свидетельствуют о сходной клинической эффективности терапии ГИБП и БПВП в комбинации и замедлении прогрессирования деструкции суставов при раннем РА. Таким образом, наиболее рациональные подходы к лечению РА с использованием МТ в комбинации с другими противоревматическими препаратами, и особенно место ГК [68], требуют дальнейшего изучения.

Нежелательные реакции

Поражение легких относится к числу НР, нередко развивающихся на фоне лечения МТ [88–92], его частота в среднем составляет 5% [90–92]. Однако материалы длительных наблюдений не подтверждают мнение о высоком риске патологии легких у пациентов с РА на фоне длительного приема МТ [93–95]. В то же время поражение легких относится к числу классических системных проявлений РА, во многом определяющих неблагоприятный прогноз при этом заболевании [93, 96–99]. Учитывая очень высокую эффективность при РА МТ, лечение которым ассоциируется с увеличением продолжительности жизни пациентов, корректная оценка патологии легких на фоне лечения МТ имеет большое клиническое значение. В связи с этим большой интерес представляют данные метаанализа R. Conway и соавт. [100]. Авторы обобщили материалы 22 исследований, включавших 8584 пациента. Отмечено минимальное (хотя и статистически значимое) увеличение риска всех легочных НР (ОШ=1,10; 95% ДИ 1,02–1,19), респираторных инфекций (ОШ=1,11; 95% ДИ 1,02–1,21) на фоне лечения МТ по сравнению с контролем. В то же время на фоне лечения МТ не отмечено достоверного нарастания риска летальных исходов, связанных с поражением легких (ОШ=1,53; 95% ДИ 0,46–5,01) и поражения легких, не связанного с инфекцией (ОП=1,02; 95% ДИ 0,65–1,60). Хотя выявлено увеличение частоты пневмонита (ОШ=7,81; 95% ДИ 1,76–34,72), все исследования, выявившие это осложнение, были выполнены до 2001 г. Более того, имеются данные об эффективности монотерапии МТ или комбинированной терапии МТ и другими БПВП в отношении поражения легких, связанного с РА [101]. В другом метаанализе, выполненном той же группой авторов [102], получены сходные данные об отсутствии риска респираторных НР (ОШ=1,03; 95% ДИ 0,90–1,17), легочных инфекций (ОШ=1,02; 95% ДИ 0,88–1,19) и поражения легких, не связанного с инфекциями (ОШ=1,07; 95% ДИ 0,58–1,19), на фоне лечения МТ у пациентов с псориазом, псориазическим артритом и воспалительными заболеваниями кишечника.

Дифференциальная диагностика гепатотоксичности МТ и поражения печени вследствие других причин (само заболевание, сопутствующая терапия, инфекция, коморбидные состояния и др.) нередко затруднена из-за низкой специфичности концентрации печеночных ферментов. По данным метаанализа R. Conway и соавт. [103], которые проанализировали материалы 32 исследований, включавших 13 777 пациентов, в целом применение МТ ассоциировалось с увеличением общего числа «печеночных» НР (ОР=2,16; 95% ДИ 1,73–2,77), умеренного (ОР=2,16; 95% ДИ 1,67–2,79) и выраженного (ОР=2,63; 95% ДИ 1,90–3,64). Однако лечение МТ не приводило к увеличению риска печеночной недостаточности, цирроза печени или «печеночной» летальности (ОР=0,12; 95% ДИ 0,001–1,09). В других недавних исследованиях было показано, что современная стратегия применения МТ и мониторинг НР позволяют существенно снизить частоту гиперферментемии (22%), а увеличение уровней печеночных трансаминаз более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы наблюдается менее чем у 1% пациентов [104, 105]. Важно, что при проведении биопсии печени у пациентов с РА, получавших лечение МТ, у которых имело место увеличение концентрации печеночных ферментов, в подавляющем большинстве случаев выявляется поражение

печени, не связанное с применением МТ [106]. По данным систематического обзора C. Salliot и D. van der Heijde [107], в котором были проанализированы материалы исследований, касающиеся длительного (>2 лет) применения МТ, минимальное увеличение концентрации печеночных ферментов имело место у каждого пятого пациента, получавшего МТ, но лишь менее 4% прекратили лечение из-за гепатотоксичности, а развития печеночного фиброза (или цирроза) не отмечено по крайней мере в течение 4 лет наблюдения. Вероятно, для развития клинически значимой патологии печени требуется очень длительное применение МТ в высоких дозах. Следует подчеркнуть, что лечение ингибиторами ФНО α также приводит к увеличению концентрации печеночных ферментов, хотя развитие тяжелого поражения печени отмечается очень редко [108, 109]. Частота поражения печени на фоне лечения ЛЕФ такая же, как и при терапии МТ [104], и существенно нарастает у пациентов, получающих комбинированную терапию МТ и ЛЕФ. Монотерапия СУЛЬФ и особенно комбинированная терапия МТ и СУЛЬФ также ассоциируются с нарастанием частоты печеночных НР [110].

В отношении безопасности МТ представляет интерес проспективное наблюдательное исследование L. Abasolo и соавт. [111], посвященное переносимости различных схем терапии РА, в которое было включено 1202 пациента. Установлено, что прерывание лечения, связанное с развитием НР, достоверно ассоциируется с пожилым возрастом, длительностью терапии, приемом ГК и комбинированной терапией как стандартными БПВП, так и БПВП и ГИБП. Исключение составила комбинированная терапия МТ и ГИБП, которая оказалась самым безопасным методом лечения пациентов с РА (ОШ=0,24; 95% ДИ 0,09–0,6).

Таким образом, риск развития НР на фоне лечения МТ, в первую очередь таких потенциально тяжелых, приводящих к необходимости прервать лечение МТ, как легочные и печеночные, представляется существенно преувеличенным [112, 113], что должно послужить предостережением против необоснованной отмены МТ при РА.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Раннее развитие атеросклероза – характерное проявление РА, служащее основной причиной сокращения продолжительности жизни пациентов [114]. В настоящее время убедительно показано, что МТ не только эффективен в отношении контроля клинической активности РА, но и существенно снижает риск сердечно-сосудистой летальности. Эта проблема детально рассмотрена в опубликованных нами обзорах [115, 116] и подтверждена в серии метаанализов проспективных и ретроспективных наблюдательных исследований [117–119].

Механизмы действия МТ на сосудистую стенку во многом связаны с противовоспалительным действием препарата, снижающего концентрацию «провоспалительных» медиаторов атерогенеза. Однако недавно появились новые данные, позволяющие по-новому взглянуть на механизмы антиатерогенного действия МТ. Предполагается, что, поскольку дисфункция эндотелия предшествует развитию атеросклероза, большое значение имеет применение препаратов, способных активировать цитопротективные сигнальные пути, предотвращающие (или отменяющие) дисфункцию эндотелия. Один из этих важных цитопротективных путей регулируется активированной аденозинмонофосфатом (АМФ) киназой (АМФК). Установлено, что в

клетках сосудистого эндотелия АМФК проявляет многообразные протективные эффекты, включающие усиление фосфорилирования синтетазы оксида азота и синтеза этого медиатора, предотвращение апоптоза и окислительного повреждения эндотелиальных клеток [120–124]. По данным С.С. Thornton и соавт. [125], на модели NZWxBXS F1 мышей, у которых развивается воспалительная васкулопатия, МТ существенно снижал выраженность повреждения сосудов и повреждение внутренних органов. Этот эффект был связан с активацией АМФК, опосредуемой фосфорилированием CREB (cyclic AMF response element-binding protein), и не зависел от синтеза аденозина.

У пациентов, страдающих РА, отмечается снижение противовоспалительной и антиоксидантной активности липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [126, 127] и ослабление способности осуществлять обратный транспорт холестерина (ХС) из клеток [128]. Следует напомнить, что обратный транспорт ХС из макрофагов осуществляется главным образом за счет мембранных транспортеров, к которым относятся SR-B1 (scavenger receptor class B type 1), ABCA1 (ATP-binding cassette A1) и ABCG1 (ATP-binding cassette G1) [129, 130]. При этом параметр, получивший название «способность к обратному транспорту холестерина» (СЕС – serum cholesterol efflux capacity), коррелирует с функцией сосудистой стенки и риском развития атеросклероза [131–134]. По данным N. Ronda и соавт. [135], лечение МТ ассоциируется с увеличением концентрации ЛПВП, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и ХС в сыворотке на фоне опосредованного ABCA1 и SR-B1 усиления обратного транспорта ХС. Установлено также, что лечение АДА приводило к увеличению концентрации ЛПВП, существенному снижению способности сыворотки вызывать насыщение ХС макрофагов, захватыванию ХС макрофагами. Эти данные свидетельствуют о том, что снижение кардиоваскулярного риска на фоне лечения МТ (и ингибиторами ФНО α) при РА связано не только с противовоспалительными эффектами этих препаратов, но и со способностью оказывать специфический антиатерогенный эффект, опосредуемый прямым влиянием на функцию липопротеидов, их транспорт и поглощение ХС макрофагами.

Выраженное противовоспалительное и антиатерогенное действие, хороший профиль безопасности и многочисленные данные о кардиопротективном эффекте МТ при РА и псориазе послужило основанием для проведения РПКИ, целью которого было подтверждение гипотезы о воспалительной природе атеросклероза [135, 136] как в общей популяции пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) [137, 138], так и у больных РА [139]. В исследование CIRT (The Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) [137, 138] планируется включить 7000 пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и страдающих сахарным диабетом 2-го типа или метаболическим синдромом. Больные будут разделены на две группы: получающие низкие дозы МТ (15–20 мг/нед) и плацебо. Первичной конечной точкой исследования будет нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или летальный исход, связанный с кардиоваскулярной патологией, а вторичной конечной точкой – общая летальность, или потребность в реваскуляризации миокарда, или застойная сердечная недостаточность в сочетании с первичными конечными точками. В исследование РПКИ CADERA (Coronary Artery Disease Evaluation in Rheumatoid Arthritis) войдут пациенты, кото-

рые будут получать терапию МТ (со стандартными БПВП или без них) и комбинированную терапию МТ и ЭТЦ. Конечной точкой исследования будет широкий спектр показателей магнитно-резонансной томографии, отражающих патологию коронарных сосудов и миокарда.

Необходимо особо подчеркнуть, что, по данным длительного (25 лет) наблюдательного исследования, включавшего 5626 пациентов, лечение пациентов с РА МТ в течение более чем 1 года ассоциируется с 70% снижением летальности (ОШ=0,30; 95% ДИ 0,09–1,03) [140]. Полагают, что из-за невозможности проведения в силу этических ограничений длительных контролируемых исследований, направленных на оценку вклада лечения МТ в продолжительность жизни пациентов с РА, эти данные убедительно свидетельствуют в пользу необходимости широкого применения МТ в течение максимально возможного времени с целью улучшения жизненного прогноза пациентов [141].

Подкожная форма метотрексата

Согласно пункту 13 проекта рекомендаций по лечению РА, подготовленных группой экспертов Ассоциации ревматологов России, «при недостаточной эффективности (или плохой переносимости) таблетированной формы МТ, до смены терапии БПВП и назначения ГИБП, следует перевести пациентов на парентеральную (подкожную) форму препарата (*уровень доказательности В*); у пациентов с РА с высокой активностью, которым показано назначение высокой дозы МТ (≥ 15 мг), рекомендуется начинать лечение с подкожной формы препарата (*уровень доказательности С*) [4].

Действительно в настоящее время получено много данных, свидетельствующих о более высокой эффективности и переносимости подкожной лекарственной формы МТ по сравнению с таблетированной формой препарата [5, 142]. Остановимся только на недавних публикациях, подчеркивающих целесообразность включения подкожной формы МТ в план ведения пациентов с РА. G.S. Hazlewood и соавт. [143] представили материалы многоцентрового проспективного когортного исследования, включавшего 666 пациентов с ранним РА (длительность <6 мес), из которых 417 получали пероральную форму МТ, а 249 – подкожную. Пациенты, получавшие подкожную форму МТ, в среднем получали более высокую дозу препарата (22,3 мг/нед), чем принимавшие МТ перорально (17,2 мг/нед). Через год смена терапии потребовалась 77% пациентов, получавших МТ перорально, и только 49% пациентов в группе подкожного введения МТ. Применение подкожной формы МТ ассоциировалось с более низким риском неэффективности лечения (ОШ=0,55; 95% ДИ 0,39–0,79). Применение подкожной формы МТ ассоциировалось с более существенным снижением усредненного индекса DAS28 (-0,38) и тенденцией к нарастанию шансов достижения ремиссии (ОШ=1,2; 95% ДИ 1,1–1,3). R.V. Muller и соавт. [144] провели ретроспективный анализ группы пациентов (n=77), которым было инициировано лечение подкожной формой МТ в качестве первого БПВП. В течение 1,8 года наблюдения 53% пациентов продолжали получать МТ подкожно и не нуждались в интенсификации терапии в отношении назначения ГИБП. До назначения терапии средние значения индекса DAS28 у пациентов, получавших монотерапию подкожной формой МТ (DAS28=4,9) и комбинированную терапию МТ и ГИБП (DAS28=4,7), достоверно не различались. Примечательно, что частота достижения ремиссии и низкой активности у

пациентов, использующих комбинированную терапию МТ и ГИБП (69,7 и 78,8% соответственно), была умеренно ниже, чем у пациентов, получавших монотерапию подкожной формой МТ (75,7 и 81,1% соответственно).

Таким образом, назначение подкожной формы МТ при раннем РА в качестве препарата «первого ряда» имеет очевидные преимущества перед применением его пероральной формы, в отношении как эффективности (снижение потребности в интенсификации терапии, более частое достижение ремиссии и низкой активности болезни), так и безопасности (сходная частота НР, несмотря на прием более высокой дозы МТ), и позволяет снизить потребность в назначении дорогостоящих ГИБП.

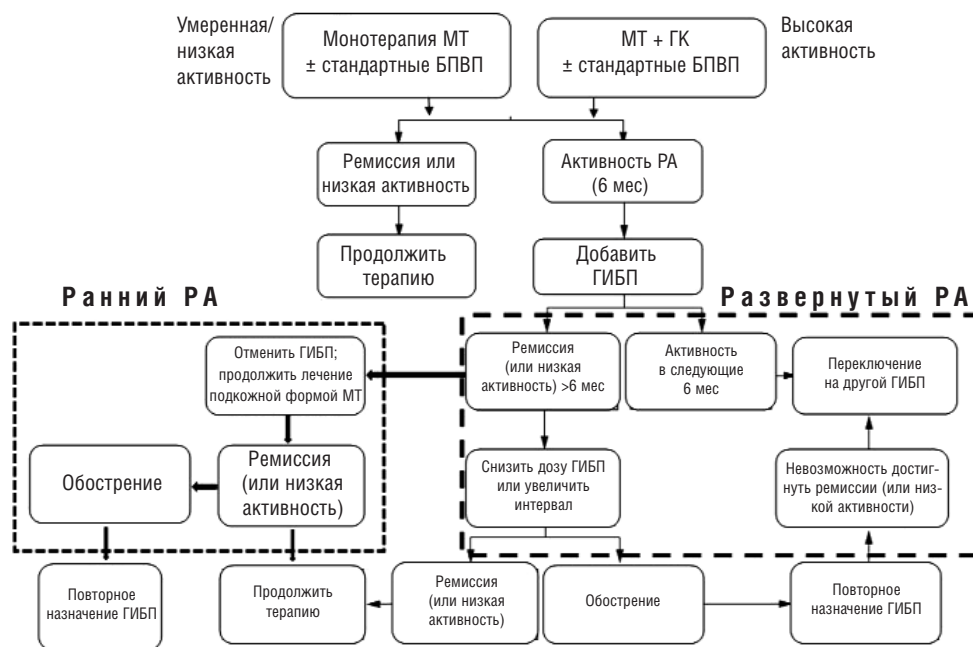
Фармакологическим обоснованием клинического эффекта подкожной формы МТ является то, что ее биодоступность выше, чем таблетированной, особенно при назначении рекомендуемых высоких доз МТ и их быстрой эскалации [59, 145, 146]. Например, при использовании дозы МТ 25 мг/нед при пероральном приеме биодоступность препарата составляет 0,64 по сравнению с парентеральной формой применения [146].

В связи с этим заслуживают специального обсуждения данные, полученные в недавних исследованиях и свидетельствующие о том, что увеличение дозы МТ в диапазоне от 10 до 20 мг/нед не приводит к существенному увеличению эффективности комбинированной терапии МТ и

АДА [147–149]. С нашей точки зрения, которая совпадает с мнением других ревматологов [150], с учетом существенного снижения биодоступности пероральной формы МТ в дозе >15 мг/нед, к этим данным надо относиться с осторожностью. Необходимы специальные исследования, направленные на сравнение эффективности низких доз перорально принимаемого МТ и высоких доз подкожной его формы в контексте их сравнительной эффективности в рамках комбинированной терапии с ГИБП.

В заключение необходимо подчеркнуть, что одним из важнейших направлений лечения РА является оптимизация терапии при достижении ремиссии [151]. Следует помнить, что, согласно пункту 23 проекта рекомендаций по лечению РА, подготовленных группой экспертов Ассоциации ревматологов России, «в случае достижения стойкой ремиссии возможно постепенное тщательно контролируемое снижение дозы или отмена ГИБП (*уровень доказательности В/С*)».

Данные, накопленные в течение последних лет, которые суммированы в обзоре, позволяют представить общий план ведения пациентов с РА, основанный на рекомендациях J.S. Smolen и D. Aletaha [151], в модификации, заключающейся в рекомендации использовать для поддержания ремиссии монотерапию МТ (с переводом в случае необходимости на подкожную форму препарата), особенно у пациентов с ранним РА (см. рисунок).



Лечение РА

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siebert S, Tsoukas A, Robertson J, McInnes I. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Pharmacol Rev.* 2015 Apr;67(2):280–309. doi: 10.1124/pr.114.009639
2. Burmester GR, Feist E, Dorer T. Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis. *Nar Rev Rheumatol.* 2014;10:77–88. doi: 10.1038/nrrheum.2013.168
3. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.]
4. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477–94 [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):477–94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494
5. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2012;51(приложение):1–24 [Nasonov EL. Treatment of rheumatoid arthritis 2012: place of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;51 Suppl:1–24 (In Russ.)].
6. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609–22 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(6):609–22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-609-22
7. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8–26 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):8–26 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
8. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492–509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
9. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:964–75. doi: 10.1136/ard.2009.126532
10. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2015 May 12. doi: 10.1036/annrheumdis-2015-32075242014. [Epub ahead of print].
11. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 May;11(5):276–89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8
12. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulations. Current and emerging paradigms. *Clin Ther.* 2014;36:427–35. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.01.014
13. Насонов ЕЛ. Метотрексат: перспективы применения в ревматологии. Москва: Филоматис; 2005. 200 с. [Nasonov EL. *Metotrexat: perspektivy primeneniya v revmatologii* [Methotrexate: Prospects for use in rheumatology]. Moscow: Filomatis; 2005. 200 p.]
14. Cronstein BN. Low-doses methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rev.* 2005;57:163–72. doi: 10.1124/pr.57.2.3
15. Hasko G, Cronstein B. Regulation of inflammation by adenosine. *Frontiers Immunol.* 2013 ;4:85. doi: 10.3389/fimmu.2013.00085
16. Wessels JAM, Huizinga TWJ, Guchelaar H-J. Recent insights in the pharmacological actions of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2008;47(3):249–55. doi: 10.1093/rheumatology/kem279
17. Chan ESL, Cronstein BN. Methotrexate-how does it really work. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:175–8. doi: 10/1038/nrrheum.2010.5
18. Blits M, Jansen G, Assaraf YG, et al. Methotrexate normalizes up-regulated folate pathway genes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2791–802. doi: 10.1002/art.38094
19. Ducreux J, Durez P, Galant C, et al. Global molecular effects of tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014;66:15–23. doi: 10.1002/art.38202
20. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):430–7 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(4):430–7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-430-437
21. Lina C, Conghua W, Nan L, Ping Z. Combined treatment of etanercept and MTX reserves Th1/Th2, Th17/Treg imbalance in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Immunol.* 2011;31:596–606. doi: 10.1007/s10875-011-9542-6
22. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, et al. Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNF α therapy. *J Exp Med.* 2004;200:277–85. doi: 10.1084/jem.20040165
23. Cribbs AP, Kennedy A, Penn H, et al. Treg cell function in rheumatoid arthritis is compromised by CTLA-4 promoter methylation resulting in a failure to activate the indolamine 2,3-deoxygenase pathway. *Arthritis Rheum.* 2014;66:2344–54. doi: 10.1002/art.38715
24. Cribbs AP, Kennedy A, Penn H, et al. Methotrexate restores regulatory T cell function through demethylation of the FoxP3 upstream enhancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2015;67:1182–92. doi: 10.1002/art.39031
25. Cedar H, Bergman Y. Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigm. *Nat Rev Genet.* 2009;10:295–304. doi: 10.1038/nrg2540
26. Kennedy A, Schmiudt EM, Cribbs AP, et al. A novel upstream enhancer of FOXP3, sensitive to methylation-induced silencing, exhibit dysregulated methylation in rheumatoid arthritis T reg cells. *Eur J Immunol.* 2014;44:2668–78. doi: 10.1002/eji.2014444453
27. Flores-Borja F, Jury EC, Mauru C, et al. Defects in CTLA-4 are associated with abnormal regulatory T cell in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:19396–401. doi: 10.1073/pnas.0806855105
28. Leandro M. B cells and rheumatoid factors in autoimmunity. *Int J Rheum Dis.* 2015;18:379–81. doi: 10.1111/1756-185X.12690
29. Bohm I. Decrease of B-cells and autoantibodies after low-dose methotrexate. *Biomed Pharmacol.* 2003;57:278–82. doi: 10.1016/S0753-3322(03)00086-6
30. Anolik JH, Ravikumar R, Barnard J, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis inhibits memory B lymphocytes via effect on lymphoid germinal centers and follicular dendritic cell network. *J Immunol.* 2008;180:688–92. doi: 10.4049/jimmunol.180.2.688
31. Glaesener S, Quach TD, Onken N, et al. Distinct effects of methotrexate and etanercept on the B cell compartment in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.*

- 2014;66:2590–600. doi: 10.1002/art.38736
32. Tussiwand R, Bosco N, Ceredig R, Rolink AG. Tolerance checkpoints in B-cell development: Johnny B good. *Eur J Immunol.* 2009;39:2317–8. doi: 10.1002/eji.200939633
 33. Супоницкая ЕВ, Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Клиническое значение BAFF/BlyS и APRIL при системной красной волчанке и ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):545–52 [Suponitskaya EV, Aleksandrova EN, Nasonov EL. Clinical significance of BAFF/BlyS and APRIL in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):545–52 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-545-552
 34. Coffey G, Betz A, Graf J, et al. Methotrexate and spleen tyrosine kinase inhibitor cooperate to inhibit responses to peripheral blood B cells in rheumatoid arthritis. *Pharm Res Per.* 2013;e0006. doi: 10.1002/prp2.16
 35. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ. Интерлейкин 17 – новая мишень для антицитокиновой терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):545–52 [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav ML. Interleukin-17 is a new target for anti-cytokine therapy of immune inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(5):545–52 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1547
 36. Taylor PC, Genovese MC, Greenwood M, et al. OSKIRA-4: a phase IIb randomised, placebo-controlled study of the efficacy and safety of fostamatinib monotherapy. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jul 29. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205361
 37. Nijjar JS, Tindell A, McInnes IB, Siebert S. Inhibition of spleen tyrosine kinase in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2013;52:1556–62. doi: 10.1093/rheumatology/ket225
 38. Weinblatt ME, Genovese MC, Ho M, et al. Effects of fostamatinib, an oral spleen tyrosine kinase inhibitor, in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 2014;66:3255–64. doi: 10.1002/art.38851
 39. Genovese MC, van der Heijde DM, Keystone EC, et al. A phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of 2 dosing regimens of fostamatinib in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to a tumor necrosis factor- α antagonist. *J Rheumatol.* 2014;41:2120–8. doi: 10.3899/jrheum.140238
 40. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209–21 [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):209–221 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-209-221
 41. O’Shea JJ, Holland SM, Straudt LM. JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency and cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:161–70. doi: 10.1056/NEJMra1202117
 42. Meyer SC, Levine RL. Molecular pathways: molecular basis for sensitivity and resistance to JAK kinase inhibitors. *Clin Cancer Res.* 2014;20:2051–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0279
 43. Thomas S, Fisher KH, Snowden JA, et al. Methotrexate is a JAK/STAT pathway inhibitor. *PLoS ONE.* 2015; doi: 10.1371/journal.pone.0130078
 44. Keystone EC, Oaylor PC, Drescher E, et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:333–40. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206478
 45. Kuroiwa Y, Takakusagi Y, Kusayanagi T, et al. Identification and characterisation of the direct interaction between methotrexate (MTX) and high-mobility group box 1 (HMGB1) protein. *PLoS One.* 2013 May 3;8(5):e63073. doi: 10.1371/journal.pone.0063073
 46. Harris HE, Andersson U, Pisetsky DS. HMGB1: a multifunctional alarmin driving autoimmune and inflammatory disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:195–202. doi: 10.1038/nrrheum.2011.222
 47. Spurlock CF III, Tossberg JT, Fucugs HA, et al. Methotrexate increases expression of cell cyclic checkpoint genes via JNK activation. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1780–9. doi:1002/art.34342
 48. Hashizume M, Yoshida H, Tanaka K, et al. Interleukin-6 regulates anti-sarthritis effect of methotrexate via reduction of SCL19A1 expression in a mouse model. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R96. doi: 10.1186/ar3821
 49. Авдеева АС, Новиков АА, Александрова ЕН и др. Динамика уровней цитокинов на фоне терапии метотрексатом и адалимумабом у пациентов с ранним ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2014;52(3):254–62 [Avdeeva AS, Novikov AA, Aleksandrova EN, et al. Changes of cytokine levels during therapy with methotrexate and adalimumab in patients with early rheumatoid arthritis (REMARCA study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(3):254–62 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-254-262
 50. Yellin M, Paliienko I, Balanescu A, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of MDX-1100, a fully human anti-CCXL10 monoclonal antibody, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1730–9. doi: 10.1002/art.34330
 51. Boyle DL, Soma K, Hodge J, et al. The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1-STAT signaling in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1311–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206028
 52. Муравьев ЮВ. Новые возможности контроля эффективности метотрексата при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):308–11 [Muravyev YuV. New possibilities for monitoring methotrexate efficacy in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;53(3):308–11 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-308-311
 53. Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, et al. Polyglutamation of methotrexate. Is methotrexate a prodrug? *J Clin Invest.* 1985;76:907–12. doi: 10.1172/JCI112088
 54. Dervieux T, Zablocki R, Kremer J. Red blood cell methotrexate polyglutamates emerge as a function of dosage intensity and route of administration during pulse methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2010;49:2337–45. doi: 10.1093/rheumatology/keq216
 55. De Rotte MCFJ, den Boer E, Calasan B, et al. Personalized medicine of methotrexate therapy. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk.* 2012;37:50–3.
 56. De Rotte MCFJ, den Boer E, de Jong PHP, et al. Methotrexate polyglutamates in erythrocytes are associated with lower disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:408–14. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203725
 57. De Rotte MCFJ, de Jong PHP, Pluijm SMF, et al. Association of low baseline levels of erythrocyte folate with treatment nonresponse at three months in rheumatoid arthritis patients receiving methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2803–13. doi: 10.1002/art.38113
 58. De Rotte MC, de Jong PH, Quax RA, et al. Glucocorticoids and methotrexate have a synergistic working on decrease of rheumatoid arthritis disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl:S396. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.1207
 59. Stamp LK, Barclay ML, O’Donnell JL, et al. Effects of changing from oral to subcutaneous methotrexate on red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38:2540–7. doi: 10.3899/jrheum.110481
 60. Wolbink GJ, Aarden LA, Dijkmans BA. Dealing with immunogenicity of biologicals: assessment and clinical relevance. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21:211–5. doi: 10.1097/BOR.0b013e328329ed8b

61. Jani M, Barton A, Warren R, et al. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology*. 2014;53:213–22. doi: 10.1093/rheumatology/ket260
62. Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Иммуногенность ингибиторов фактора некроза опухоли α при лечении ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2012;53 (приложение 4):22–7 [Aleksandrova EN, Nasonov EL. Immunogenicity inhibitors of tumor necrosis factor α in the treatment of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;53 Suppl 4:22–7 (In Russ.)].
63. Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1947–55. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202220
64. Joseph A, Neff K, Richard J, et al. Transient low-dose methotrexate induces tolerance to murine anti-thymocyte globulin and together they promote long-term allograft survival. *J Immunol*. 2012;189:732–43. doi: 10.4049/jimmunol.1103601
65. Bendtzen K. Is there a need for immunopharmacologic guidance of anti-tumor necrosis factor therapies? *Arthritis Rheum*. 2011;63:867–70. doi: 10.1002/art.30207
66. Dervieux T, Weinblatt ME, Kivitz A, et al. Methotrexate polyglutamation in relation to infliximab pharmacokinetics in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:908–10. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202591
67. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1914–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201544
68. Насонов ЕЛ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):238–50 [Nasonov EL. New guidelines for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The place of glucocorticoids. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;53(3):238–50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-238-250
69. Verstappen SMM, Owen S-A, Hyrich KL. Prediction of response and adverse events to methotrexate. *Int J Clin Rheumatol*. 2012;7:559–67. doi: 10.2217/ijr.12.57
70. Romao VC, Cahao H, Fonseca JE. Old drugs, old problems: where do we stand in prediction of rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and other synthetic DMARDs? *BMC Medicine*. 2013;11:17. doi: 10.1186/1741-7015-11-17
71. Favalli EG, Biggioggero M, Meroni PL. Methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis in the biologics era: still an «anchor» DRUG? *Autoimmune Rev*. 2014;13:1102–8. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.026
72. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, et al. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD000957
73. Agenova S, Steenberg HW, van Nies JAB, et al. Disease-modifying antirheumatic drug-free sustained remission in rheumatoid arthritis: an increasingly achievable outcome with subsidence of disease symptoms. *Ann Rheum Dis*. 2015. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207080
74. Zhang J, Xie F, Delzell E, et al. Impact of biologic agents with and without concomitant methotrexate and at reduced doses in older rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res*. 2015;67:624–32. doi: 10.1002/acr.22510
75. Curtis JR, Zhang J, Xie F, et al. Use of oral and subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients in United States. *Arthritis Care Res*. 2014;11:1604–11. doi: 10.1002/acr.22383
76. Aga A-B, Lie E, Uhling T, et al. Time trends in disease activity, response and remission rates in rheumatoid arthritis during the past decade: results from the NOR-DMARD study 2000–2010. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:381–8. doi: 10.1136/annrheumdis-1013-204020
77. Asai S, Kojima T, Oguchi T, et al. Effects of concomitant methotrexate on large joint replacement in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a multicenter retrospective cohort study in Japan. *Arthritis Care Res*. 2015. doi: 10.1002/acr.22596
78. L'Ami M, Kneepkens E, Krieckaert C, et al. The effect of methotrexate in treatment with adalimumab and etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74 Suppl 2:708. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2689
79. Buckley F, Finckh A, Huizinga TWJ, et al. Comparative efficacy of novel DMARDs as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to conventional DMARDs: a network meta-analysis. *J Man Care Spec Pharm*. 2015;21:409–23.
80. Jorgensen TS, Tarp S, Furst DE, et al. Added-value of combining methotrexate with a biological agent compared to biological monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Rheum Dis*. 2015;74 Suppl 2:239. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3396
81. Burmester GR, Rigby W, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab (TCZ) in combination and monotherapy versus methotrexate (MTX) in MTX-naive patients (pts) with early rheumatoid arthritis (RA): clinical and radiographic outcomes from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl):OP041. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.246
82. Smolen JS, Alethaha D. Interleukin-6 receptor inhibitor with tocilizumab and attainment remission: the role of acute phase reactant. *Arthritis Rheum*. 2011;63:43–52. doi: 10.1002/art.27740
83. Takeuchi T, Kaneko Y, Atsumi T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in RA patients with inadequate response to methotrexate: 24-week results from a randomized controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:62. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.245
84. Kojima T, Yabe Y, Kaneko A, et al. Importance of methotrexate therapy concomitant with tocilizumab treatment in achieving better clinical outcome for rheumatoid arthritis patients with high disease activity: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:113–20. doi: 10.1093/rheumatology/keu302
85. Takahashi N, Kojima T, Funashi N, et al. Concomitant methotrexate scarcely augment the clinical efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis: a propensity score matching analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74 Suppl 2:729. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2121
86. Emery P, Burmester GR, Bykerk V, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b multicenter, randomized, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12 months, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:19–26. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206106
87. Graudal N, Hubeck-Graudal T, Furschow M, et al. Combination therapy with and without tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of randomized trials. *Arthritis Care Res*. 2015 May 18. doi: 10.1002/acr.22618
88. Carson CW, Cannon GW, Egger MJ, et al. Pulmonary disease during the treatment of rheumatoid arthritis with low dose pulse methotrexate. *Semin Arthritis Rheum*. 1987;16:186–95. doi: 10.1016/0049-0172(87)90021-7
89. McKendry RJ, Dale P. Adverse effects of low dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1993;20:1850–6.
90. Sostman HD, Matthay RA, Putman CE, Smith GJ. Methotrexate-induced pneumonitis. *Medicine (Baltimore)*. 1976;55:371–88. doi: 10.1097/00005792-197609000-00002
91. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1100–4. doi: 10.1136/ard.2008.093690
92. Sathi N, Chikura B, Kaushik VV, et al. How common is methotrexate pneumonitis? A large prospective study investigates.

- Clin Rheumatol.* 2012;31:79–83. doi: 10.1007/s10067-011-1758-6
93. Dawson JK, Desmond J, Graham DR. Investigation of the chronic pulmonary effects of low-dose oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study incorporating HRCT scanning and pulmonary function tests. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:262–7. doi: 10.1093/rheumatology/41.3.262
 94. Cottin V, Tebib J, Massonnet B, et al. Pulmonary function in patients receiving long-term low-dose methotrexate. *Chest*. 1996;109:933–8. doi: 10.1378/chest.109.4.933
 95. Saravanan V, Kelly CA. Pulmonary function after methotrexate in rheumatoid arthritis: a one-year follow up study. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41 Suppl 2:S145.
 96. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1583–91. doi: 10.1002/art.27405
 97. Antin-Ozerkis D, Evans J, Rubinowitz A, et al. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med.* 2010;31:451–78. doi: 10.1016/j.ccm.2010.04.003
 98. Cortet B, Perez T, Roux N, et al. Pulmonary function tests and high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1997;56:596–600. doi: 10.1136/ard.56.10.596
 99. Бестаев ДВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Интерстициальное поражение легких при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):63–9 [Bestaev DV, Karateev DE, Nasonov EL. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(6):70–9 (In Russ.)].
 100. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis – a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum.* 2014;66:803–12. doi: 10.1002/art.38322
 101. Rojas-Serrano J, Gonzalez-Velasquez E, Mejia M, et al. Interstitial lung disease related to rheumatoid arthritis: evolution after treatment. *Reumatol Clin.* 2012;8:68–71. doi: 10.1016/j.reuma.2011.12.008
 102. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systemic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ.* 2015;350:h1269. doi: 10.1136/bmj.h1269
 103. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Risk of liver injury among methotrexate users: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Semin Arthritis Rheum.* 2015 May 19. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.05.003. [Epub ahead of print].
 104. Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:43–7. doi: 10.1136/ard.2008.101378
 105. Dirven L, Klarenbeek NB, van den Broek M, et al. Risk of alanine transferase (ALT) elevation in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate in a DAS-steered strategy. *Clin Rheumatol.* 2013;32:585–90. doi: 10.1007/s10067-012-2136-8
 106. Quintin E, Scoazec JY, Marotte H, Miossec P. Rare incidence of methotrexate-specific lesions in liver biopsy of patients with arthritis and elevated liver enzymes. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R143. doi: 10.1186/ar3085
 107. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1100–4. doi: 10.1136/ard.2008.093690
 108. Sokolove J, Strand V, Greenberg JD, et al. Risk of elevated liver enzymes associated with TNF inhibitor utilisation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1612–7. doi: 10.1136/ard.2009.112136
 109. Rossi RE, Parisi I, Despott EJ, et al. Anti-tumour necrosis factor agent and liver injury: literature review, recommendations for management. *World J Gastroenterol.* 2014;20:17352–9. doi: 10.3748/wjg.v20.i46.17352
 110. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1105–12. doi: 10.1136/ard.2008.099861
 111. Abasolo L, Leon L, Rodriguez-Rodriguez L, et al. Safety of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents for rheumatoid arthritis patients in real-life conditions. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44:506–13. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.11.003
 112. Yazici H. Methotrexate and not much harm to the lungs. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32 Suppl 87:S10.
 113. Rojas-Serrano J, Mateos-Toledo H, Mejia M. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: comment on the article by Conway et al. *Arthritis Rheum.* 2014;66:2641–2. doi: 10.1002/art.38733
 114. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol.* 2015 Jul;11(7):390–400. doi: 10.1038/nrrheum.2015.40
 115. Попкова ТВ, Герасимова ЕВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):70–9 [Popkova TV, Gerasimova EV, Novikova DS, Nasonov EL. Methotrexate and the risk of cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(6):70–9 (In Russ.)].
 116. Popkova TV, Novikova DS, Gasparyan AY, Nasonov EL. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Curr Med Chem.* 2015;22:1903–10. doi: 10.2174/0929867322666150415122039
 117. Micha R, Imamura F, von Ballmoos MV, et al. Systemic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2011;108:1362–70. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.054
 118. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: asystemic literature review. *Rheumatology.* 2010;49:295–307. doi: 10.1093/rheumatology/kep366
 119. Roubille C, Richer V, Startino T, et al. The effect of tumor necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:480–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624
 120. Morrow VA, Foufelle F, Connell JM, et al. Direct activation of AMP-activated protein kinase stimulates nitric-oxide synthesis in human aortic endothelial cells. *J Biol Chem.* 2003;278:31629–39. doi: 10.1074/jbc.M212831200
 121. Kukidome D, Nishikawa T, Sonoda K, et al. Activation of AMP-activated protein kinase reduces hyperglycemia-induced mitochondrial reactive oxygen species production and promotes mitochondrial biogenesis in human umbilical vein endothelial cells. *Diabetes.* 2006;55:120–7. doi: 10.2337/diabetes.55.01.06.db05-0943
 122. Liu C, Liang B, Wang Q, et al. Activation of AMP-activated protein kinase p1 alleviates endothelial cell apoptosis by increasing the expression of anti-apoptotic proteins Bcl-2 and survivin. *J Biol Chem.* 2010;285:15346–55. doi: 10.1074/jbc.M110.102491
 123. Wang S, Zhang M, Liang B, et al. AMPK p2 deletion causes aberrant expression and activation of NAD(P)H oxidase and consequent endothelial dysfunction in vivo: role of 26S proteasomes. *Circ Res.* 2010;106:1117–28. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.109.212530
 124. Schulz E, Doppeide J, Schuhmacher S, et al. Suppression of the JNK pathway by induction of a metabolic stress response prevents vascular injury and dysfunction. *Circulation.* 2008;118:1347–57. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.784289
 125. Thornton CC, Al-Rashed F, Calay D, et al. Methotrexate-mediated

- ed activation of an AMPK-CREB-dependent pathway: a novel mechanism for vascular protection in chronic systemic inflammation. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jan 9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206305
126. Watanabe J, Charles-Schoeman C, Miao Y, et al. Proteomic profiling following immunoaffinity capture of high-density lipoprotein: association of acute-phase proteins and complement factors with proinflammatory high-density lipoprotein in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1828–37. doi: 10.1002/art.34363
 127. McMahon M, Grossman J, FitzGerald J, et al. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2541–9. doi: 10.1002/art.21976
 128. Ronda N, Favari E, Borghi MO, et al. Impaired serum cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:609–15. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202914
 129. Favari E, Calabresi L, Adorni MP, et al. Small discoidal pre-HDL particles are efficient acceptors of cell cholesterol via ABCA1 and ABCG1. *Biochemistry.* 2009;48:11067–74. doi: 10.1021/bi901564g
 130. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Davidson WS, et al. Cholesterol efflux and atheroprotection: advancing the concept of reverse cholesterol transport. *Circulation.* 2012;125:1905–19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.066589
 131. Favari E, Ronda N, Adorni MP, et al. ABCA1-dependent serum cholesterol efflux capacity inversely correlates with pulse wave velocity in healthy subjects. *J Lipid Res.* 2013;54:238–43. doi: 10.1194/jlr.P030452
 132. Vigna GB, Satta E, Bernini F, et al. Flow-mediated dilation, carotid wall thickness and HDL function in subjects with hyperalphalipoproteinemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24:777–83. doi: 10.1016/j.numecd.2014.02.010
 133. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;364:127–35. doi: 10.1056/NEJMoa1001689
 134. Doonan RJ, Hafiane A, Lai C, et al. Cholesterol efflux capacity, carotid athero-sclerosis, and cerebrovascular symptomatology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:921–6. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302590
 135. Ronda N, Greco D, Adorni MP, et al. New identified antiatherosclerotic activity of methotrexate and adalimumab. Complementary effects on lipoprotein function and macrophage cholesterol metabolism. *Arthritis Rheum.* 2015;67:1155–64. doi: 10.1002/art.39039
 136. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:219–38. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009
 137. Ridker PM. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). *J Thromb Hemostasis.* 2009;7 Suppl 1:332–9. doi: 10.1111/j1538-7836.2009.03404x
 138. Everett B, Pradhan AD, Solomon DH, et al. Rationale and design of the cardiovascular inflammation reduction trial: a test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis. *Am Heart J.* 2013;166:199–207. doi: 10.1016/j.ahj.2013.03.018
 139. Erhayiem B, Pavitt S, Baxter P, et al. Coronary artery disease evaluation in rheumatoid arthritis (CADERA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15:436. doi: 10.1186/1745-6215-15-436
 140. Wasko MC, Dasgupta A, Hubert H, et al. Propensity-adjustment association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65:334–42. doi: 10.1002/art.37723
 141. Landewe RB. Methotrexate saves lives: a pearl of observational research. *Arthritis Rheum.* 2013;65:307–9. doi: 10.1002/art.37725
 142. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulations. Current and emerging paradigms. *Clin Ther.* 2014;36:427–35. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.01.014
 143. Hazlewood GS, Thprne JC, Pope JE, et al. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206504
 144. Muller RB, von Kempis J, Haile ER, Schiff MH. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of real-world data from the St.Gallen cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2015. doi: 10.1016/j.semarthritis.2015.02.009
 145. Yazici Y, Bata Y. Parenteral methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Joint Dis.* 2013;71 Suppl 1:S46–8.
 146. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomized, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at dose 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1549–51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205228
 147. Burmester G-R, Kivitz AJ, Kupper H, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: a randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1037–44. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204769
 148. Vogelzang EH, Pouw MF, Nurmohamed M, et al. Adalimumab tough concentrations in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis treated with concomitant disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rherum Dis.* 2015;74:474–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206588
 149. Manders SH, Kievit W, Adang E, et al. Effectiveness of TNF inhibitor treatment5 with various methotrexate doses in patients with rheumatoid arthritis: results from clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:e24. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207005
 150. Zeidler H. The issue of bioavailability of oral low dose methotrexate: should we chose only 10 mg of MTX a week in conjunction with anti-TNF therapy? *Ann Rheum Dis.* 2014;73:e50. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205701
 151. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(5):276–89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8

Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев

Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В., Гриднева Г.С., Канонирова М.А., Муравьев Ю.В., Лукина Г.В., Олюнин Ю.А., Касумова К.А., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Авдеева А.С., Попкова Т.В., Новикова Д.С., Смирнов А.В., Волков А.В., Насонов Е.Л.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology,
Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse,
Moscow 115522

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев;
dekar@live.ru

Contact: Dmitry Karateev;
dekar@live.ru

Поступила 09.10.14

Внедрение рекомендаций «Лечение до достижения цели» (Treat to Target) является важной задачей современной ревматологии, однако остается целый ряд серьезных проблем, касающихся как научного и клинического обоснования этой стратегии, так и возможности ее имплементации в реальную клиническую практику, особенно в ревматологическую службу Российской Федерации, учитывая особенности финансирования высокотехнологичной медицинской помощи.

Цель исследования – определить эффективность и безопасность комбинированной терапии метотрексатом (МТ) в подкожной форме и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) при использовании стратегии «Лечение до достижения цели» у больных с активным ранним и развернутым ревматоидным артритом (РА), имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза.

Материал и методы. Представлены результаты исследования РЕМАРКА (Российское исследование Метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артрит; REMARCA) у 130 больных, наблюдавшихся 12 мес и более. Преобладали женщины, средний возраст $48,9 \pm 13,9$ года, серопозитивные по ревматоидному фактору (86,9%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (89,2%). 70 пациентов составили подгруппу раннего РА (длительность болезни ≤ 6 мес, в среднем $4,17 \pm 1,39$ мес), 60 пациентов – группу развернутого РА (длительность > 6 мес, в среднем $30,8 \pm 32,7$ мес). У всех больных терапия начиналась с подкожной формы МТ с быстрой эскалацией дозы до 20–30 мг/нед и оценкой достижения целей лечения – низкой активности болезни или ремиссии – каждые 3 мес, в зависимости от чего принималось решение о необходимости добавления ГИБП (ингибитора фактора некроза опухоли либо абатацепта). В случае недостаточной эффективности первого ГИБП его заменяли на препарат другого класса.

Результаты. У 49 (37,7%) больных монотерапии подкожной формой МТ было достаточно для достижения целей терапии, ГИБП назначили 81 (62,3%) пациенту. Через 6 и 12 мес у пациентов, которым была продолжена монотерапия подкожной формой МТ, низкая активность/ремиссия по индексу SDAI наблюдались достоверно чаще, чем у больных РА, которым проводилась комбинированная терапия МТ и ГИБП. Сходные результаты получены при использовании для оценки динамики активности индексов DAS28 и CDAI. При раннем РА к 6-му и 12-му месяцам наблюдения выявлено статистически достоверно более выраженное снижение числа болезненных суставов, а также индексов активности SDAI и CDAI, чем при развернутом РА; частота достижения ремиссии к 12-му месяцу по индексу SDAI была выше при раннем РА: 45,7 и 28,3% соответственно ($p=0,047$).

Выводы. Стратегия «Лечение до достижения цели» должна использоваться в реальной клинической практике и позволяет добиться впечатляющих результатов. Активная терапия подкожной формой МТ с быстрой эскалацией дозы до максимально переносимой позволяет выявить значительную (38%) группу больных, хорошо отвечающих на монотерапию МТ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; стратегия «Лечение до достижения цели»; метотрексат; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В. и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):607–614.

THE FIRST RUSSIAN STRATEGIC STUDY OF PHARMACOTHERAPY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS (REMARCA TRIAL): RESULTS OF 12-MONTH TREATMENT IN 130 PATIENTS

Karateev D.E., Luchikhina E.L., Demidova N.V., Gridneva G.S., Kanonirova M.A., Muravyev Yu.V., Lukina G.V., Olyunin Yu.A., Kasumova K.A., Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Avdeeva A.A., Popkova T.V., Novikova D.S., Smirnov A.V., Volkov A.V., Nasonov E.L.

To introduce treat-to-target recommendations is an important task of modern rheumatology; however, there is still a diversity of serious problems relating to a scientific rationale and a clinical one for this strategy and to the possibilities of its implementation in real clinical practice, in the rheumatology service of the Russian Federation in particular, by taking into account the specific features of funding for high-tech medical care.

Objective: to determine the efficiency and safety of combined therapy with subcutaneous methotrexate (MT) and biological agents (BA) when using the treat-to-target strategy in patients with active early and extended-stage rheumatoid arthritis (RA) who have risk factors for a poor prognosis.

Subjects and methods. The results of the REMARCA (Russian Investigation of Methotrexate and biologicals in early active inflammatory Arthritis) trial of 130 patients followed up for 12 months or more were given. There was a female preponderance; mean age 48.9 ± 13.9 years, rheumatoid factor positivity (86.9%); anti-cyclic citrullinated peptide anti

body positivity (89.2%). Seventy patients formed a subgroup of early RA (disease duration ≤ 6 months (mean 4.17 ± 1.39 months)); 60 patients were a subgroup of advanced-stage RA (disease duration > 6 months (mean 30.8 ± 32.7 months)). In all the patients, therapy was initiated by using subcutaneous MT with its rapid dose escalation up to 20–30 mg/week and the achievement of the treatment goal (low disease activity or remission) was checked every 3 months and depending on the result a decision had been taken to add or not to add a biological agent (BA) (a tumor necrosis factor inhibitor or abatacept). If the former was insufficiently effective, it was substituted for a BA from another class.

Results. Subcutaneous MT monotherapy provided remission or low disease activity in 49 (37.7%) patients; a BA was given to 81 (62.3%) patients. Following 6 and 12 months, low activity or remission according to SDAI was observed significantly more frequently in the patients who continued subcutaneous MT monotherapy than in those who received combined therapy with MT and BA. The similar results were obtained by using DAS28 and CDAI to assess a trend in disease activity. After 6- and 12-month follow-up, there was a significantly more marked decline of tender joint count, SDAI and CDAI in early RA than in advanced-stage RA; at 12 months, SDAI remission rate was 45.7% and 28.3%, respectively ($p=0.047$).

Conclusion. The treat-to-target strategy should be used in real clinical practice and can yield spectacular results. Active therapy with subcutaneous MT with its rapid dose escalation to the maximally tolerable dose allows identification of a considerable group of patients (38%) with a good response to MT monotherapy.

Key words: rheumatoid arthritis; treat-to-target strategy; methotrexate; biologicals.

Reference: Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): Results of 12-month treatment in 130 patients. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607–614.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-607-614>

Ревматоидный артрит (РА) — одно из наиболее важных и частых воспалительных ревматических заболеваний, проявляющееся хроническим эрозивным артритом, с прогрессирующим течением, развитием серьезных осложнений и тяжелой коморбидности, что приводит к ранней инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни по сравнению с общей популяцией [1]. Успехи терапии РА за последние годы, помимо появления новых классов лекарственных средств, таких как генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [2], обусловлены разработкой новых «стратегических» подходов к лечению [3].

В 2010 г. были сформулированы основные положения международной программы «Лечение до достижения цели» (Treat to Target – T2T) [3], в которой сформулированы принципы и рекомендации, включающие достижение клинической ремиссии (или низкой активности) как основной цели терапии, необходимость частого контроля активности воспаления с использованием валидированных комплексных показателей, тщательную оценку функции и структурных повреждений, тесное взаимодействие врача и пациента. Внедрение в практику рекомендаций «Лечение до достижения цели» признано важной задачей, однако в настоящее время имеются лишь немногочисленные публикации по применению рекомендаций в клинических исследованиях [4–6]. Остается целый ряд серьезных проблем, касающихся как научного и клинического обоснования этой стратегии, так и возможности ее имплементации в реальную клиническую практику [7, 8], особенно в ревматологическую службу Российской Федерации, учитывая особенности финансирования высокотехнологичной медицинской помощи [9].

Исследование **РЕМАРКА** (Российское исследование МетотрексаТа и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артритe; **REMARCA** – Russian acronym: **R**ussian **i**nv**E**stigation of **M**ethotrex**A**te and **b**iologics in **e**arly **a**ctive inflammatory **A**rthritis) имеет своей целью определение эффективности и безопасности комбинированной терапии метотрексатом (МТ) в подкожной форме и ГИБП при использовании стратегии «Лечение до достижения цели» у больных с активным ранним и развернутым РА, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза [10]. Настоящая публикация посвящена анализу клинических результатов этого исследования, в которое вошла большая группа пациентов с ранним и развернутым РА, наблюдавшихся не менее 12 мес.

Материал и методы

Общая характеристика исследования **РЕМАРКА**, использованные методы и предварительные результаты подробно описаны в нашей предыдущей публикации [10]. В данной статье представлен анализ результатов лечения 130 больных, наблюдавшихся 12 мес. Общая клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Среди больных, включенных в исследование, преобладали женщины, средний возраст пациентов составил $48,9 \pm 13,9$ года. 70 пациентов вошли в подгруппу раннего РА (длительность болезни ≤ 6 мес), продолжительность симптомов составила $4,17 \pm 1,39$ мес. 60 пациентов вошли в группу развернутого РА (длительность болезни > 6 мес), продолжительность симптомов $30,8 \pm 32,7$ мес. Подавляющее большинство больных были серопозитивны по РФ – 113 (86,9%) и/или АЦЦП – 116 (89,2%). У всех пациентов имело место активное течение заболевания, а также достаточно выраженные функциональные нарушения – $HAQ 1,45 \pm 0,78$.

Среди пациентов с ранним РА до включения в исследование только 7 (10%) больных получали базисные противовоспалительные препараты (БПВП): 4 – МТ внутрь или внутримышечно, 3 – гидроксихлорохин (ГХ). В подгруппе РА в развернутой стадии 46 (76,7%) пациентов получали БПВП, в том числе 19 (31,7%) – МТ внутрь или внутримышечно, остальные – сульфасалазин (СУЛЬФ) в дозе 1500–2000 мг/сут, ГХ 200 мг/сут. Таким образом, 23 (17,7%) больных получали МТ внутрь или внутримышечно в средней дозе 10 [10; 15] мг/нед. Все пациенты принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в стандартных дозах, метилпреднизолон (МП) внутрь в низких дозах (≤ 8 мг/сут) – 10 (14,3%) пациентов в группе раннего РА и 13 (21,7%) в группе развернутого РА.

Результаты

Согласно программе исследования всем пациентам в качестве «первого» БПВП назначали МТ в подкожной форме (методжект). Диапазон максимально переносимых дозировок МТ колебался от 10 до 30 мг/нед. К 6-й неделе исследования средняя доза МТ подкожно составила $20,1 \pm 3,5$ мг/нед, к концу 3-го месяца – $22,2 \pm 3,8$ мг/нед, к 6-му месяцу – $22,2 \pm 4,02$ мг/нед, к 9-му месяцу – $21,6 \pm 5,7$ мг/нед, к 12-му месяцу – $22,3 \pm 4,2$ мг/нед. Таким образом, большинство больных получали МТ в дозе > 20 мг/нед. Колебания средней дозы объясняются ее

коррекцией, которая снижалась (преимущественно из-за умеренного повышения уровней трансаминаз) или повышалась в процессе наблюдения. Из-за непереносимости подкожная форма МТ была отменена у 9 (6,9%) больных с переходом на лефлуномид (ЛЕФ) 20 мг/сут либо СУЛЬФ 2000 мг/сут. ГИБП назначали 81 (62,3%) пациенту, в том числе адалимумаб (АДА) – 50 больным, абатацепт (АБЦ) – 21, цертолизумаба пэгол (ЦЗП) – 8, тоцилизумаб (ТЦЗ) – 2 пациентам. Переключение на «второй» ГИБП потребовалось 18 (13,8%) больным. Переключение на «третий» ГИБП потребовалось 6 (4,6%) больным. В 21 случае назначение ГИБП было проведено при сроке наблюдения до 3 мес по решению консилиума у пациентов с высокой воспалительной активностью и выраженными функциональными нарушениями; через 3 мес ГИБП были назначены в 27 (33,3%) случаях, между 3 и 6 мес – в 18 (22,2%), после 6 мес исследования – в 15 (18,5%) случаях. Средняя длительность наблюдения до назначения первого ГИБП составила 4,4±3,7 мес, средняя длительность наблюдения до назначения второго ГИБП (при переключении) – 6,7±2,8 мес.

Исходно у больных отмечалась высокая, реже умеренная активность РА. На фоне лечения наблюдалось быстрое и достоверное снижение активности заболевания (табл. 2). Снижение активности сопровождалось улучшением функционального состояния пациентов. Индекс HAQ с исходного (1,38) снизился через 3, 6 и 12 мес до 1,0; 0,6 и 0,5 соответственно ($p < 0,001$ во всех случаях). Низкая активность (или ремиссии) отмечены через 3 мес: у 33 (25,4%) больных по индексу DAS28, у 54 (41,6%) – по SDAI, у 55 (42,3%) – по CDAI; к 6 мес: у 66 (50,8%) – по DAS28, у 84 (64,6%) – по SDAI, у 85 (65,3%) – по CDAI; к 12 мес наблюдения: у 78 (60%) больных по DAS28, у 94 (72,3%) – по SDAI, у 96 (73,8%) – по CDAI. При этом состоянии клинической ремиссии к концу 12-го месяца реже наблюдалось при использовании индекса CDAI (у 35,4% больных) и SDAI (у 37,7%), чем по DAS28 (у 43,1% больных). Нормализация индекса HAQ (значение индекса, соответствующего популяционному уровню у условно здоровых людей, $\leq 0,5$) отмечена к 6 мес у 65 (50%), к 12 мес – у 76 (58,5%) больных соответственно ($p < 0,001$).

Таблица 1 Клиническая характеристика групп больных с ранним РА и с РА в развернутой стадии

Характеристика	Ранний РА (n=70)	Развернутый РА (n=60)
Пол:		
мужской	15 (21,4)	
Возраст, годы	50,3 [40,7; 56,5]	52,1 [41,6; 57,5]
Рентгенологическая стадия:		
I	5 (7,2)	9 (15)
II	64 (91,4)	41 (68,3)
III	1 (1,4)	7 (11,7)
IV	0	3 (5)
ФК:		
I	12 (17,1)	12 (20)
II	45 (64,3)	39 (65)
III	13 (18,6)	9 (15)
ЧПС (из 66)	10 [5; 15]	6,5 [4,75; 12]
ЧБС (из 68)	12 [5,75; 18,25]	9 [6; 14]
DAS28	5,48 [4,60; 6,70]	5,27 [4,6; 6,0]
SDAI	29,1 [18,2; 42,0]	26,0 [18,5; 40,7]
CDAI	26,8 [16,3; 39,3]	24 [17; 35]
СОЭ, мм/ч	37,5 [19,75; 57,75]	30,0 [19,5; 49,25]
СРБ, мг/л	25,5 [6,2; 51,35]	27,9 [9,1; 47,55]
РФ+	65 (89)	51 (83)
АЦЦП+	63 (90)	50 (83,3)
HAQ	1,5 [0,75; 2,125]	1,25 [0,88; 1,85]

Примечание. Данные представлены в формате n (%) или медиана [25-й; 75-й перцентили]; ФК – функциональный класс, ЧПС – число припухших суставов, ЧБС – число болезненных суставов, СРБ – С-реактивный белок, РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; * – $p < 0,05$.

Сравнение основных клинических и лабораторных показателей активности РА и функционального индекса HAQ в подгруппах раннего РА и развернутого РА приведено в табл. 3. Исходно достоверных различий по этим параметрам не было отмечено (см. табл. 1). При раннем РА к 6 мес наблюдения выявлено статистически достоверно более выраженное снижение ЧПС и ЧБС, а также индексов активности SDAI и CDAI, чем при развернутом РА. Достоверность различий сохранялась по этим параметрам и к 12 мес наблюдения (исключая ЧПС).

Таблица 2 Динамика индексов активности болезни (n=130), n (%)

Степень активности	Исходно	3 мес	6 мес	12 мес
SDAI:				
ремиссия ($\leq 3,3$)	0	14 (10,8)	31 (23,8)	49 (37,7)*
низкая активность (3,3–11)	0	40 (30,8)	53 (40,8)	45 (34,6)
умеренная активность (11–26)	58 (44,6)	47 (36,2)	34 (26,2)	29 (22,3)
высокая активность (≥ 26)	72 (55,4)	29 (22,3)	12 (9,2)	7 (5,4)
CDAI:				
ремиссия ($\leq 2,8$)	0	11 (8,5)	31 (23,8)	46 (35,4)*
низкая активность (2,8–10)	0	44 (33,8)	54 (35,4)	50 (38,5)
умеренная активность (10–22)	51 (39,2)	42 (32,3)	28 (21,5)	25 (19,2)
высокая активность (≥ 22)	79 (60,8)	33 (25,4)	17 (13,1)	9 (6,9)
DAS28:				
ремиссия ($\leq 2,6$)	0	22 (16,9)	42 (32,3)	56 (43,1)*
низкая активность (2,6–3,2)	0	11 (8,5)	24 (18,5)	22 (16,9)
умеренная активность (3,2–5,1)	50 (38,5)	67 (51,5)	46 (35,4)	40 (30,8)
высокая активность ($\geq 5,1$)	80 (61,5)	30 (23,1)	18 (13,8)	12 (9,2)

Примечание. * – $p < 0,05$, тест χ^2 , по сравнению с исходным значением.

Таблица 3 Показатели активности РА к 6 и 12 мес в группах раннего РА и развернутого РА (n=60), Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Ранний РА (n=70)	Развернутый РА (n=60)	p *
<i>Через 6 мес</i>			
ЧПС (из 66)	1,0 [0; 3,0]	2,0 [1,0; 5,25]	0,08
ЧБС (из 68)	1,0 [0; 4,0]	4,0 [1,0; 7,25]	0,01
DAS28	3,05 [2,29; 3,69]	3,6 [2,34; 4,48]	0,105
SDAI	6,74 [2,52; 12,17]	8,59 [4,47; 21,8]	0,028
CDAI	6,1 [2,0; 11,19]	8,0 [3,93; 21,05]	0,017
СОЭ, мм/ч	20,0 [13,25; 30,0]	14,5 [8,0; 27,0]	0,095
СРБ, мг/л	3,7 [1,1; 8,1]	4,1 [1,5; 9,5]	0,667
HAQ	0,5 [0,22; 1,03]	0,65 [0,25; 1,25]	0,105
<i>Через 12 мес</i>			
ЧПС (из 66)	0,5 [0; 3,0]	1,0 [0; 3,0]	0,42
ЧБС (из 68)	1,0 [0; 3,25]	2,0 [1,0; 4,25]	0,045
DAS28	2,68 [1,86; 3,73]	3,17 [2,32; 4,1]	0,147
SDAI	4,25 [1,57; 9,76]	6,83 [2,4; 15,9]	0,016
CDAI	3,7 [1,08; 8,75]	6,0 [2,0; 13,2]	0,012
СОЭ, мм/ч	16,0 [10,0; 32,0]	18,0 [8,0; 34,25]	0,963
СРБ, мг/л	2,9 [0,83; 10,43]	5,95 [1,85; 16,43]	0,089
HAQ	0,5 [0; 1,03]	0,5 [0,125; 1,09]	0,202

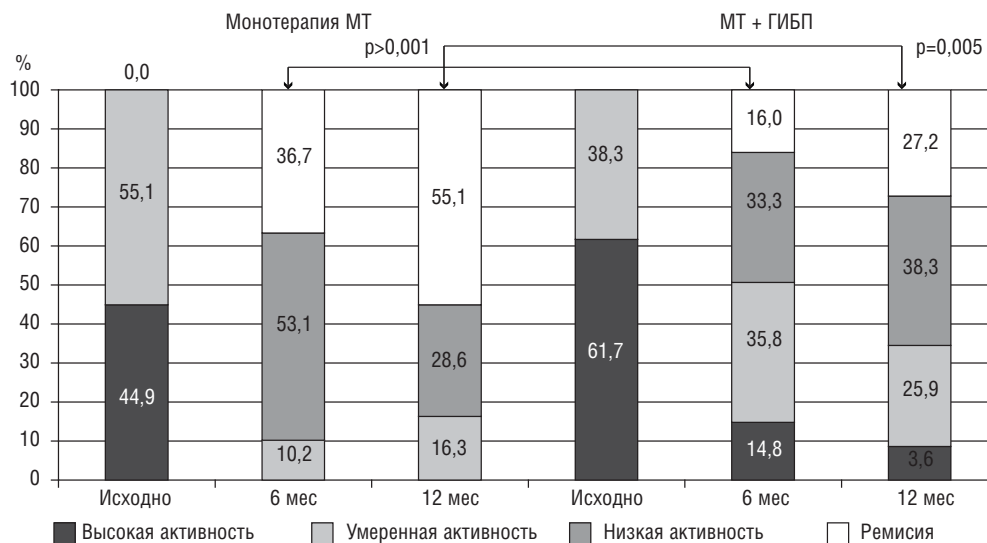
Примечание. * – тест Манна–Уитни.

Суммарная частота достижения низкой активности/ремиссии была в целом выше при раннем РА. Через 12 мес по DAS28 этот показатель составил 65,7% при раннем РА и 53,3% при развернутом РА; по SDAI – 77,1 и 66,7% соответственно, по CDAI – 80 и 66,7% соответственно (p>0,05 во всех случаях). Но частота достижения ремиссии по SDAI была выше при раннем РА, чем при развернутой стадии болезни: 45,7 и 28,3% соответственно (p=0,047). Значение HAQ ≤0,5 через 12 мес отмечено у 61,4% больных при раннем РА и у 55,0% больных с развернутым РА (p>0,05). Среди больных с ранним РА переход с монотерапии подкожной формой МТ на комбини-

рованную терапию МТ+ГИБП имел место у 36 (51,4%) пациентов, среди больных РА длительностью >6 мес – у 45 (75%) пациентов (p=0,005). Эффективность терапии, в том числе частота назначения ГИБП, не зависела от предшествующего (до включения в исследования) применения МТ и глюкокортикоидов (ГК) (p>0,05 в обоих случаях).

В течение 12 мес для достижения низкой активности/ремиссии у 81 больного проводилась комбинированная терапия МТ и ГИБП, а у 49 больных эти параметры были достигнуты на монотерапии подкожной формой МТ. Через 6 и 12 мес у пациентов, у которых была продолжена монотерапия МТ подкожно, низкая активность/ремиссия наблюдались достоверно чаще, чем у больных РА, которым проводилась комбинированная терапия МТ и ГИБП (см. рисунок). Сходные результаты получены при использовании для оценки динамики активности индексов DAS28 и CDAI. Среди пациентов, получавших монотерапию МТ, через 6 и 12 мес значение HAQ ≤0,5 было достигнуто у 65,3 и 69,4% больных, в то время как среди пациентов, получавших комбинированную терапию МТ и ГИБП, – у 40,7% больных к 6 мес (p=0,011) и у 51,9% к 12 мес (p=0,066). Следует подчеркнуть, что исходно у больных, которым были назначены ГИБП, несколько чаще наблюдалась высокая активность РА, однако эти различия с группой пациентов, получавших монотерапию МТ, были статистически не достоверны (p>0,05).

Среди 81 больного, которым назначались ГИБП, ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) АДА и ЦЗП были назначены первыми 58 пациентам, а ГИБП с другими механизмами действия (АБА и ТЦЗ) – 23 (28,2%) больным. Назначение ингибиторов ФНО ассоциировалось с более выраженным снижением индексов активности к 6 мес лечения по сравнению с больными, получавшими другие ГИБП. Так, через 6 мес в группе больных, получавших ингибиторы ФНО, средние значения DAS28 составили 3,28 [2,36; 4,32], SDAI – 9,55 [4,31; 17,56], CDAI – 8,5 [3,5; 16,65], в то время как в группе пациентов, получавших АБА и ТЦЗ, – 4,23 [3,28; 5,54], 15,9 [7,32; 25,6] и 14,8 [7,33; 24,63] (p=0,022; 0,04 и 0,031 соответственно). Однако через 12 мес эти различия были статисти-



Динамика активности РА по SDAI к 6 и 12 мес в зависимости от схемы терапии

чески не достоверными ($p > 0,05$ во всех случаях). Статистически значимых различий в отношении достижения низкой активности/ремиссии и динамики индекса HAQ не выявлено.

Данные, касающиеся потенциальной взаимосвязи между эффективностью монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ и ГИБП и исходными клинико-лабораторными показателями, суммированы в табл. 4. Как видно из таблицы, больные, получавшие монотерапию МТ, имели меньшую длительность симптомов заболевания, более низкие исходные значения SDAI, CDAI и сывороточный уровень СРБ. Достоверной связи между эффективностью моно- или комбинированной терапии, полом, возрастом, наличием эрозий в суставах и серопозитивностью по РФ и АЦЦП не отмечено ($p > 0,05$ во всех случаях)

Обсуждение

В исследовании РЕМАРКА, целью которого является оценка эффективности стратегии «Лечение до достижения цели» в реальной клинической практике, получены весьма обнадеживающие результаты. Уже к 3 мес лечения (подавляющее большинство пациентов получали монотерапию подкожной формой МТ) было отмечено выраженное и достоверное снижение индексов активности и функционального индекса HAQ. Через 6 мес по индексам SDAI и CDAI низкая активность/ремиссия были достигнуты у 2/3, а к 12 мес – у 3/4 больных. При этом к 12 мес наблюдения нормализация функции по HAQ наблюдалась почти у 60% пациентов. Несмотря на то что результаты лечения пациентов с развернутым РА были ожидаемо хуже, чем при раннем РА, различия в клинической эффективности были достоверными не по всем показателям. Так, положительная динамика по суставным индексам и по SDAI и CDAI была достоверно

лучше при ранней стадии РА, но не различалась в отношении динамики DAS28 и HAQ, а также острофазовых показателей. Это можно объяснить тем, что ведение пациентов согласно стратегии «Лечение до достижения цели» позволяет повысить эффективность терапии даже при достаточно большой длительности болезни. Тем не менее именно в ранней стадии РА состояния клинической ремиссии удается достигнуть чаще, чем в более поздних стадиях РА.

Наши результаты в отношении достижения ремиссии сопоставимы с результатами ряда других «стратегических» исследований фармакотерапии РА (табл. 5). Следует, однако, подчеркнуть, что протокол исследования РЕМАРКА отличался от этих исследований по целому ряду параметров, а именно: применение подкожной формы МТ в высоких дозах и быстрая эскалация дозы, ограничение применения ГК, использование для оценки эффективности и необходимости усиления терапии, «жестких» критериев ремиссии, раннее назначение ГИБП.

Согласно международным (Европейская антиревматическая лига – EULAR) [17–20] и российским [21] рекомендациям МТ рассматривается как основной компонент стратегии «первой линии» лечения активного РА. Однако в подавляющем большинстве исследований использовалась таблетированная, а не подкожная форма препарата или подкожный МТ назначался при недостаточной эффективности таблетированного [22]. Имеются данные о том, что эффективность [22, 23] и биодоступность инъекционного МТ выше, чем таблетированного, особенно при назначении рекомендуемых высоких доз МТ и их быстрой эскалации [24]. Только в исследовании HIT-HARD (High Induction Therapy with Anti-Rheumatic Drugs) оценивалась эффективность индукционной терапии АДА в комбинации с подкожным введением МТ по сравнению с монотерапией подкожной формой МТ (фи-

Таблица 4 Анализ показателей, ассоциированных с хорошим ответом на терапию подкожной формой МТ, Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Группа монотерапии МТ (n=49)	Группа комбинированной терапии МТ + ГИБП (n=81)	p*
<i>Исходные параметры на момент включения в исследование</i>			
Длительность болезни, мес	5 [3,25; 9,5]	8 [4,5; 25,5]	0,006
ЧПС (из 66)	7 [4; 13]	8 [5; 14]	0,086
ЧБС (из 68)	9 [5; 15]	12 [6; 19]	0,161
СОЭ, мм/ч	32 [15,8; 46,3]	36 [20; 55]	0,357
СРБ, мг/л	10,5 [5; 32,7]	37 [13,5; 61,9]	0,001
DAS28	5,24 [4,46; 5,87]	5,36 [4,8; 6,42]	0,193
SDAI	25,1 [16; 35,1]	29,7 [22,3; 45,5]	0,01
CDAI	21 [15,5; 32,6]	27,5 [18,2; 40,1]	0,023
<i>Изменение (Δ) параметра через 3 мес по сравнению с исходным значением</i>			
ΔЧПС (из 66)	5 [2; 9]	3 [0,5; 7]	0,048
ΔЧБС (из 68)	5,5 [2,8; 12,3]	3 [-1; 8]	0,011
ΔСОЭ, мм/ч	11 [0; 29]	5,5 [-4; 23,3]	0,18
ΔСРБ, мг/л	7,9 [0,65; 26,2]	22 [6,3; 40,2]	0,048
ΔDAS28	1,97 [1,11; 2,97]	0,79 [0,19; 1,82]	0,000
ΔSDAI	14,6 [9,3; 25,1]	10,9 [2,9; 17,7]	0,006
ΔCDAI	12 [8,5; 23,4]	8 [2,5; 16,1]	0,001

Примечание. Выраженность снижения индексов активности и отдельных параметров оценивалась как разница (Δ) между исходными значениями и значениями, зафиксированными на контрольной точке 3 мес; * – тест Манна –Уитни.

Таблица 5 Общая характеристика и результаты «стратегических» исследований фармакотерапии РА

Исследование (число больных)	Критерий ремиссии	Частота ремиссии через 1–2 года, %	Схема лечения	Применение ГК в рамках схемы лечения
TICORA [11] (n=52)	DAS4 <1,6	65	MT+СУЛЬФ+ГХ	Внутрь 7,5 мг + ежемесячно в/с в каждый сустав (суммарно до 120 мг триамсинолона)
CAMERA [12] (n=151)	ЧПС=0, ЧБС ≤3, СОЭ ≤20, ООЗБ ВАШ ≤20	35	MT+ЦсА, затем + другой БПВП	Нет
CIMESTRA [13] (n=160)	DAS28 <2,6	43	MT+ЦсА (ГИБП?)	Ежемесячно в/с в каждый сустав (1 мг/сут)
DREAM [14] (n=389)	DAS28 <2,6	58,1	MT+СУЛЬФ, затем + ГИБП	Внутрь 10 мг/сут (10% больных) + в/с без ограничений
CAMERA2 [15]: (ГК+) (n=117) (ГК-) (n=119)	DAS28 <2,6	72 61	MT+ЦсА, АДА	Внутрь 10 мг + в/с (25%) В/с ГК (36%)
BeSt [16] «Хороший» прогноз: монотерапия (n=100) комбинированная терапия (n=125)	DAS <1,4	36 36	MT (СУЛЬФ через 9 мес)	Да (включая высокие дозы)
«Плохой» прогноз: монотерапия (n =100) комбинированная терапия (n =92)		21 31	MT+ИНФ или MT+ГК (СУЛЬФ через 6 мес, ЦсА через 9 мес)	
РЕМАРКА (n=130)	SDAI <3,3 DAS28 <2,6	38 (ранний РА – 46) 43 (ранний РА – 49)	MT+ГИБП	Нет В/с не более двух суставов за 3 мес

Примечание. ООЗБ – общая оценка заболевания больным, ВАШ – визуальная аналоговая шкала, ЦсА – циклоспорин А, ИНФ – инфликсимаб, в/с – внутрисуставно.

ксированная доза 15 мг/нед) при раннем РА [25]. Через 12 нед частота ремиссии на фоне монотерапии МТ составила 20%, через 24 нед – 29,5%, а через 48 нед – 36,8%, что сопоставимо с полученными данными о частоте ремиссии, которая через 12 нед составила 17%. Эти данные свидетельствуют о том, что эффективность МТ нарастает по мере увеличения продолжительности лечения. Сходные результаты получены другими авторами [26–28]. Например, по данным исследования **EMPIRE** (Etanercept and Methotrexate in Patients to Induce Remission in Early Arthritis), в котором сравнили эффективность комбинированной терапии этанерцептом (ЭТЦ) и МТ и монотерапии МТ у пациентов с очень ранним РА [28], через 2 нед частота развития ремиссии (DAS28 <2,6) имела место только у 9,3% пациентов, получавших монотерапию МТ, и у 38,9% пациентов на комбинированной терапии ЭТЦ и МТ (p=0,001). Однако через 12 нед частота ремиссии в сравниваемых группах составила 42,3 и 64,8% (p=0,018), через 24 нед – 48,1 и 68,6% (p=0,046), а через 52 нед различия в эффективности в сравниваемых группах нивелировались – 64 и 71,7% (p=0,502). Следует также подчеркнуть, что, по данным фармакологических исследований, для достижения равновесного состояния концентрации длинных цепей полиглутаматов в эритроцитах, ассоциирующихся с максимальным противовоспалительным эффектом подкожной формы МТ, необходимо 6 мес [29]. Таким образом, раннее назначение ГИБП согласно протоколу исследования РЕМАРКА в определенной степени имитирует протоколы многочисленных клинических испытаний, в которых сравнивалась эффективность «индукционной» терапии МТ и ГИБП (или МТ+СУЛЬФ+ГХ) или отсроченного назначения ГИБП, с монотерапией МТ [30–36]. По данным этих исследований, наиболее выраженные различия между группами пациентов, получавших комбинированную терапию МТ и другими БПВП (а также ГИБП), в пользу комбинированной терапии, имеют место в пер-

вые 6 мес лечения. Этим частично можно объяснить наши данные о том, что у пациентов, ответивших на монотерапию подкожной формой МТ, результаты терапии не уступают и даже превосходят эффективность комбинированной терапии МТ и ГИБП. По нашим данным, в целом по группе клинический эффект согласно протоколу исследования отмечен у 37,7% больных, а в подгруппе пациентов с ранним РА – у 48,6% больных. Таким образом, назначение подкожной формы МТ в высоких дозах представляется наиболее рациональной стратегией терапии активного тяжелого РА (особенно на ранней стадии). При таком подходе роль ГИБП фактически сводится к преодолению лекарственной резистентности к МТ. Важно, что предшествующий опыт применения других форм МТ не влиял на эффективность подкожно вводимого МТ.

Другой особенностью протокола РЕМАРКА является ограничение в назначении ГК. Как видно из табл. 5, в большинстве исследований пациенты получали высокие/умеренные дозы ГК в начале лечения, а затем длительно – поддерживающие дозы ГК, или им во время каждого визита проводились множественные внутрисуставные инъекции с введением пролонгированных ГК. По данным метаанализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, при раннем РА назначение ГК ассоциируется с более высокой частотой ремиссии по крайней мере в краткосрочной перспективе (<2 лет) и торможением деструкции суставов [37], что нашло свое отражение в рекомендациях EULAR [37]. Однако, по нашему мнению, при назначении ГК могут возникать трудно прогнозируемые проблемы (например, ГК-зависимость), необходима активная профилактика глюкокортикоидного остеопороза, что удорожает лечение пациентов [38, 39]. Мы также полагаем, что более высокая эффективность комбинированной терапии ГК и МТ в дебюте РА строго не доказана, поскольку в длительные проспективные исследования было включено недоста-

точное число пациентов, а продолжительность других была очень небольшой. Отсутствуют научно обоснованные данные, касающиеся тактики снижения дозы и отмены ГК [38].

Таким образом, предварительные результаты исследования РЕМАРКА показывают, что стратегия «Лечение до достижения цели» должна использоваться в реальной клинической практике и позволяет добиться впечатляющих результатов. Важным результатом является подтверждение того факта, что активная терапия МТ с быстрой эскалацией дозы до максимально переносимой, особенно при использовании подкожной формы препарата, позволяет выявить группу больных, хорошо отвечающих на монотерапию МТ. Большое значение будут иметь дальнейшие результаты нашего исследования, в котором планируется отмена или снижение дозы ГИБП, а также изучение клинических, лабораторных и инструментальных (ультра-

звуковое исследование, магнитно-резонансная томография) предикторов эффективности моно- или комбинированной терапии и ремиссии.

Прозрачность исследования

Исследование РЕМАРКА является инициативным исследованием ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой под руководством академика РАН Е.Л. Насонова.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-media; 2008. P. 290–331.]
2. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013.]
3. Smolen JS, Aletaha D, Bijlma JW, et al., for the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.123919>.
4. Jurgens MS, Welsing PM, Jacobs JW. Overview and analysis of treat-to-target trials in rheumatoid arthritis reporting remission. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30 (Suppl 73):S56–63.
5. Knevel R, Schoels M, Huijzinga TWJ, et al. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;9:987–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126748>.
6. Schipper LG, van Hulst LTC, Grol R, et al. Meta-analysis of tight control strategies in rheumatoid arthritis: protocolized treatment has additional value with respect to the clinical outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:2154–64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq195>.
7. Pincus T, Castrejon I, Bergman MJ, Yazici Y. Treat-to-target: not as simple as it appears. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30 (Suppl 73): S10–20.
8. Solomon DH, Bitton A, Katz JN, et al. Treat to Target in rheumatoid arthritis: facts, fiction or hypothesis. *Arthritis Rheum*. 2014. DOI: 10.1002/art.38323. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.38323>.
9. Nasonov EL, Karateev DE. Does Russia need a treat-to-target initiative? *Rheumatology (Oxford)*. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keu156>.
10. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51:117–25. [Karateev DE, Luchikhina EL, Murav'ev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51:117–25. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-637>.
11. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364:263–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16676-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16676-2).
12. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1443–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.071092>.
13. Hetland ML, Horslev-Petersen K. The CIMESTRA study: intra-articular glucocorticosteroids and synthetic DMARDs in a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012; (Suppl 73):S44–9.
14. Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, et al. Implementation of a treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Remission Induction Cohort Study. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2865–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.30494>.
15. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;156:329–39. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00004>.
16. Markuse I, de Vries-Bouwstra J, van der Lubbe P, et al. Feasibility of tailored treatment based on risk stratification in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014; 6:430. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-014-0430-3>.
17. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:964–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126532>.
18. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):492–509. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573>.
19. Насонова ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609–22. [Nasonova EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: general character-

- istics and disputable problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):609–22. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>.
20. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR 2013): место метотрексата. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):8–26. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):8–26. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-8-26>.
 21. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):477–94. [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian public organization «Association of rheumatologists of Russia» – 2014 (part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477–94. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-477-494>.
 22. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(приложение):1–24. [Nasonov EL. Treatment of rheumatoid arthritis 2012: methotrexate place. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(Suppl):1–24. (In Russ.)]
 23. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58:73–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23144>.
 24. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomized, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at dose ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1549–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205228>.
 25. Detert J, Bastian H, Listing J, et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT-HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:844–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201612>.
 26. Kavanaugh A, Klareskog L, van der Heijde D, et al. Improvements in clinical response between 12 and 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis on etanercept therapy with or without methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1444–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.094524>.
 27. Kavanaugh A, Keystone E, Feng JY, Hooper M. Is a 12-week trial sufficient to evaluate clinical responses to etanercept of methotrexate in early RA? *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1201–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep036>.
 28. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EMA, et al. A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: the EMPIRE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204882>.
 29. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL, et al. Effect of changing from oral to subcutaneous methotrexate on red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(12):2540–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.110481>.
 30. Soubrier M, Puechal X, Sibilia J, et al. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1429–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep261>.
 31. Yamanaka H, Ishiguro N, Takeuchi T, et al. Recovery of clinical but not radiographic outcome by the delayed addition of adalimumab to methotrexate-treated Japanese patients with early rheumatoid arthritis: 52-week results of the HOPEFUL-1 trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(5):904–13. DOI: [10.1093/rheumatology/key465](http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/key465).
 32. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus H, et al. TEAR: treatment of early aggressive RA; A randomized, double-blind, 2-year trial comparing immediate triple DMARD versus MTX plus etanercept to step-up from initial MTX monotherapy. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2824–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.34498>.
 33. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, et al. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis. Results from a two-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1985–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.38012>.
 34. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *New Engl J Med*. 2013;369(4):307–18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1303006>.
 35. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008;372:375–82. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61000-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61000-4).
 36. Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis. A two-year, double-blind, randomized study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:674–82. DOI: [10.1002/art.272668](http://dx.doi.org/10.1002/art.272668).
 37. Gaujoux-Viala C, Mitrovic S, Barnetche T, et al. Efficacy of glucocorticoids for early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73 (Suppl 1). DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-eular5840>.
 38. Dixon WG, Bansback N. Understanding the side effects of glucocorticoid therapy: shining a light on a drug everyone thinks they know. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1761–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202021>.
 39. Volkman ER, Rezai S, Tarp S, et al. We still don't know how to taper glucocorticoids in rheumatoid arthritis, and we can do better. *J Rheumatol*. 2013;40:10. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.130019>.

СОДЕРЖАНИЕ

Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1)	1
<i>Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е., Лукина Г.В., Жиляев Е.В., Амирджанова В.Н., Муравьев Ю.В., Чичасова Н.В.</i>	
Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы	18
<i>Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, Н.В. Чичасова</i>	
Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата	32
<i>Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, Н.В. Чичасова</i>	
Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов	51
<i>Насонов Е.Л.</i>	
Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи	64
<i>Насонов Е.Л.</i>	
Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев	76
<i>Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В., Гриднева Г.С., Канонирова М.А., Муравьев Ю.В., Лукина Г.В., Олюнин Ю.А., Касумова К.А., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Авдеева А.С., Попкова Т.В., Новикова Д.С., Смирнов А.В., Волков А.В., Насонов Е.Л.</i>	



Незаменим как вода

Сочетает в себе все преимущества парентерального введения метотрексата:

- достоверно более высокая эффективность^{1,5,6},
- более быстрый ответ на терапию^{1,5,6},
- стабильная высокая биодоступность^{2,5,6},
- снижение частоты и выраженности гастроинтестинальных побочных эффектов^{3,4,5,6}

Высокое качество немецкого препарата

Входит в список ЖНВЛП

Улучшая золотой стандарт

TIRU PHARM

medac
autoimmune

Эксклюзивный представитель medac GmbH (Германия) в России

121087, г. Москва, ул. Баркляя,
д. 6, стр. 5, офис 417
Тел./факс: +7 (495) 269-68-94
www.metoject.ru
www.методжект.рф

1. Braun J., Kaestner P., Flaxenberg P. et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; 58, 73-81. 2. Balis FM, Mirro J Jr, Reaman GH, Evans WE, McCully C, Doherty KM, Murphy RF, Jeffries S, Poplack DG. Pharmacokinetics of subcutaneous methotrexate. *J Clin Oncol.* 1988 Dec; 6(12):1882-6. 3. Lambert CM, Sandhu S, Lochhead A, Hurst NP, McRorie E, Dhillon V. Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional doses of methotrexate: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004 Feb; 50(2):364-71. 4. Lidia Rutkowska-Sak, Maria Rell-Bakalarska, Barbara Lisowska. Oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate treatment in reducing gastrointestinal side effects. *Reum at ol og ia* 2009; 47, 4: 207-211. 5. Е.Л. Насонов. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. *Научно-практическая ревматология* 2012; 51 (2). 6. Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, Н.В. Чичасова. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. *Научно-практическая ревматология* 2014; 52(1):8-26