

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

В лекции разбираются опубликованные в текущем году новые клинические рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита (РА). Новая версия рекомендаций является в полной мере международной, потому что для ее создания была сформирована самая большая в истории разработки рекомендаций EULAR группа экспертов, включавшая представителей не только стран Евросоюза, но и России, а также стран Азии, Северной и Южной Америки. Основными изменениями по сравнению с предыдущей (2013) версией являются: утверждение достижения устойчивой ремиссии как цели лечения; возможность изменения схемы лечения в течение первых 3 мес., допустимость кратковременного применения средних и высоких доз глюкокортикоидов; возможность применения таргетных синтетических (тс) БПВП (тофацитиниб) в качестве препаратов 2-го ряда; преимущество комбинации ГИБП и тс-БПВП с синтетическими (с) БПВП над монотерапией; преимущество тоцилизумаба и тс-БПВП над другими препаратами при необходимости использования в монотерапии.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, стратегия лечения, клинические рекомендации, генно-инженерные биологические препараты, ингибитор Янус-киназы.

D.E. KARATEEV, MD, E.L. LUCHIKHINA, PhD in medicine

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia

## MODERN PRINCIPLES OF MANAGEMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

The lecture presents the new EULAR clinical guidelines on the treatment of rheumatoid arthritis (RA) published this year. The new version of the recommendations is fully international, because for its creation, the largest group of experts in the history of the development of the EULAR recommendations was collected, including not only the representatives of the EU countries, but also Russia, Asia, North and South America. The main changes compared to the previous (2013) version are: approval of achieving sustainable remission as treatment goal; the possibility of changing the treatment schedule during the first 3 months, the feasibility of short-term use of medium and high doses of glucocorticoids; the possibility of using targeted synthetic (ts-) DMARDs (tofacitinib) as second-line drugs; the advantage of the combination of biologics and ts-DMARDs with synthetic (s-) DMARDs over monotherapy; the advantage of tocilizumab and ts-DMARDs over other drugs if necessary using in monotherapy.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, treatment strategy, clinical recommendations, biological agents, of Janus kinases inhibitor.

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее часто встречающееся в практике врача и одновременно одно из наиболее сложных для ведения воспалительных ревматических заболеваний. Несмотря на кажущуюся определенность симптоматики с ведущим синдромом – хроническим эрозивным полиартритом периферических суставов, РА на ранней стадии представляет зачастую значительные сложности в плане диагностики [1, 2]. При дальнейшем течении для РА, который представляет собой системное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов и широким спектром внесуставных (системных) проявлений [3], типичны значительный полиморфизм клинических проявлений, а также прогрессивное течение и торпидность к противовоспалительной терапии. Необходимо также учитывать, что хотя успехи современной терапии РА несомненны, заболевание остается хроническим, и лечение больных продолжается на протяжении всей их жизни, требуя существенных экономических затрат, поэтому вопросы выбора и смены медикаментозных препаратов приобретают все большее значение [4].

Базис современной стратегии лечения РА составляют два основных принципа: 1) ранняя активная медикаментозная (иммуносупрессивная) терапия; 2) тщательный контроль ответа на лечение. Первый принцип был обоснован в 1990-х гг. результатами наблюдений над когортами больных с ранним РА, когда было показано, что раннее начало терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) ассоциируется с более благоприятными исходами [5]. Российские исследования в рамках программы РАДИКАЛ («Ранний артрит: диагноз, исходы, критерии, активное лечение») [6] подтвердили этот постулат и показали, что задержка назначения БПВП даже на 3–4 мес. отрицательно сказывается на функциональном состоянии больных на протяжении нескольких лет [7]. Второй принцип основывается на результатах исследований начала 2000-х гг., таких как TICORA и TEAR [8, 9], убедительно доказавших эффективность тщательного контроля с использованием заранее определенных целей, которых врач стремится достигнуть, с использованием объективных комплексных методов оценки состояния пациента над так называемой «рутин-

ной практикой», когда осмотр врачом производится по спонтанной посещаемости.

Прогрессу стратегического подхода в лечении больных РА способствовала разработка международных рекомендаций «Treat to Target» (T2T) – «Лечение до достижения цели», впервые опубликованных в 2010 г. [10] и дополненных в 2014 г. [11]. Фактически рекомендации T2T предполагают единую схему ведения пациентов: установление цели лечения (ремиссия или низкая активность заболевания (НАЗ)) в зависимости от характеристик пациента, подбор активной терапии и в дальнейшем регулярная оценка ответа на лечение с проведением коррекции терапии до достижения этой цели (рис. 1). Концепция T2T в лечении РА и в ревматологии в целом нашла широкий положительный отклик как в России [12], так и за рубежом [13]. Российские исследования [14, 15] показали, что применение стратегии, основанной на T2T, позволяет добиться НАЗ или ремиссии более чем у 80% больных с ранним РА. Теоретическая простота стратегии T2T даже привела к появлению такой точки зрения, что при РА не нужна персонификация терапии, достаточно лишь придерживаться принципов T2T [16].

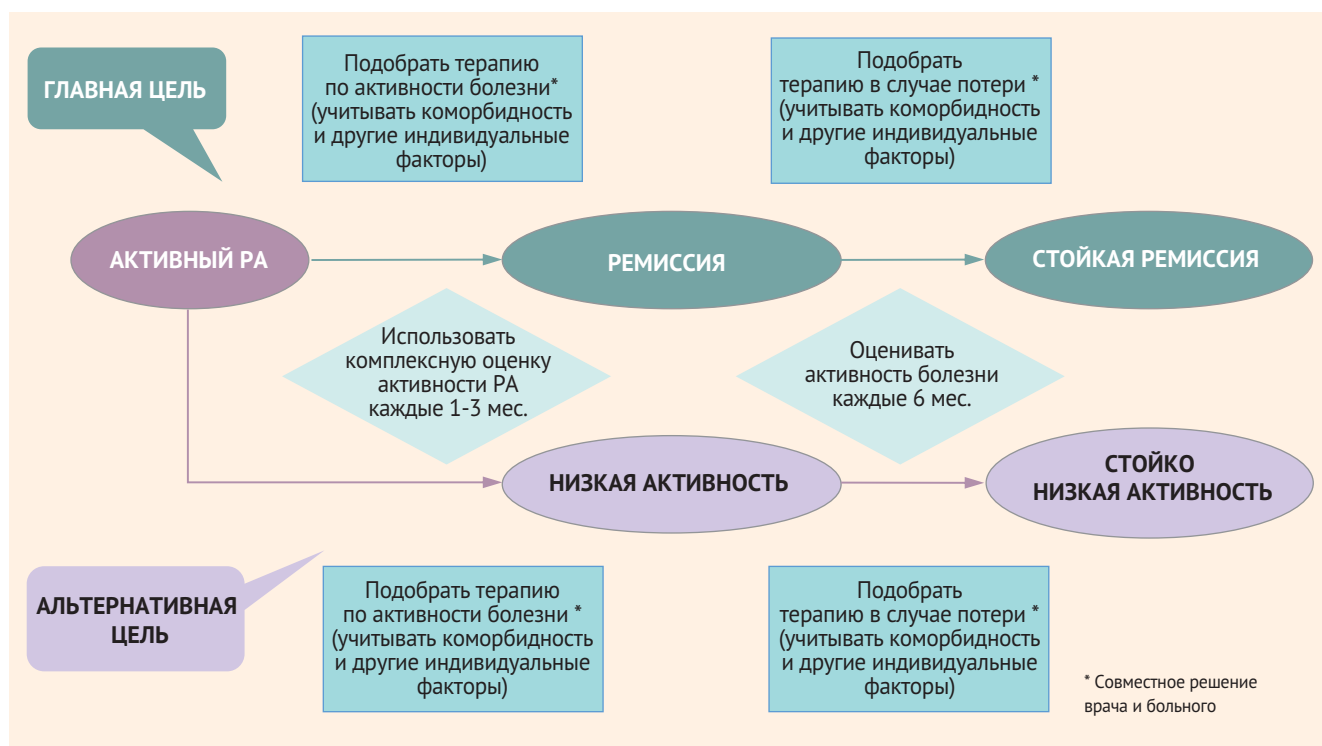
К сожалению, время показало, что рекомендации T2T достаточно трудно полноценно внедрить в практику. Так, специальное сравнение результатов опроса врачей и оценки ведения пациентов показало, что если согласие ревматологов с ключевыми принципами T2T достигало 83–98%, то частота реального применения этих же принципов составила лишь 54–67%. Причинами являются организационные проблемы и недостаточная информирован-

ность как врачей, так и пациентов. Кроме того, существенную роль в задержке внедрения T2T играет ограниченная доступность дорогостоящих методов высокотехнологичной медицинской помощи с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в странах с недостаточно сильной экономикой, в т. ч. в Евросоюзе [17].

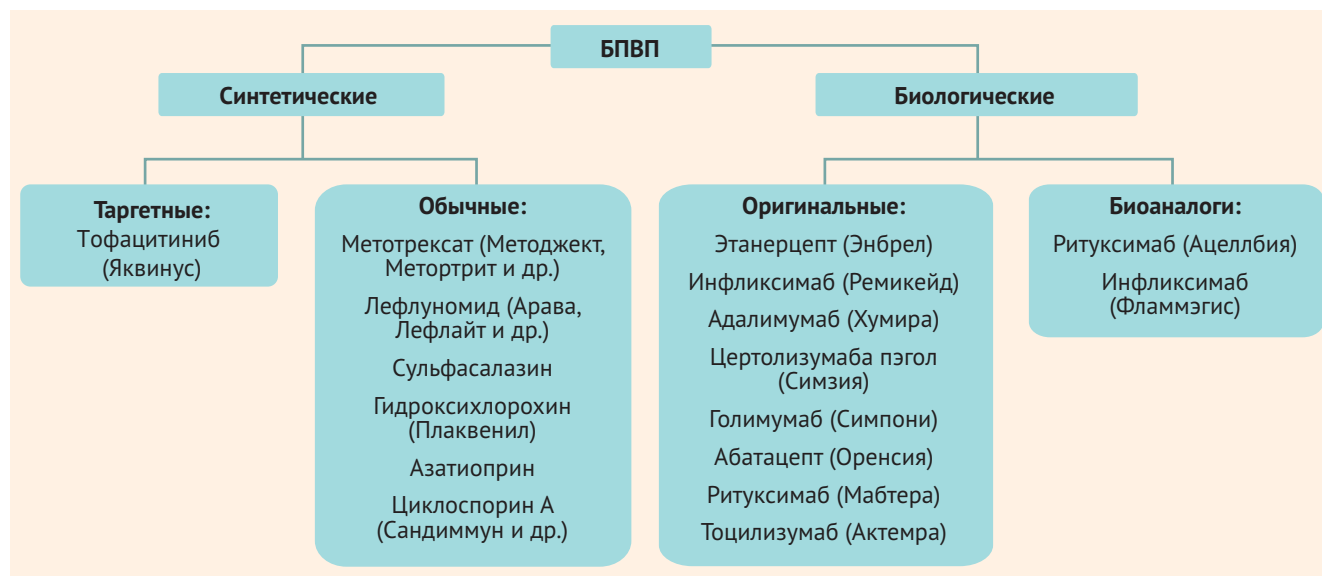
Таким образом, принципы T2T, несомненно, имеют значимость сами по себе, но для успешного применения на практике требуют наполнения более конкретным содержанием, которое представляют клинические рекомендации. Широкий спектр противоречивых препаратов разных групп (рис. 2) вызывает сложности при выборе у конкретного пациента. После назначения первой схемы лечения (которая в подавляющем большинстве случаев состоит из метотрексата и, возможно, низкой дозы глюкокортикоидов), в случае неудачи (отсутствие достижения НАЗ или ремиссии) терапия должна быть пересмотрена, и на этом этапе применяется большое количество вариантов комбинированной терапии или переключение на другие препараты (рис. 3). Клинические рекомендации помогают сделать оптимальный выбор.

Клинические рекомендации в настоящее время являются основным документом, которым руководствуются врачи при принятии терапевтических решений. В настоящее время в России приняты рекомендации по лечению РА Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» 2014 г. [19], которые базируются на рекомендациях Европейской лиги против ревматизма (EULAR) 2013 г. [20]. Конечно, за несколько прошедших лет назрели определенные изменения. Недавние исследования

**Рисунок 1.** Алгоритм «лечения до достижения цели» при РА – пересмотр 2014 г. [11]



**Рисунок 2.** Базисные противовоспалительные препараты (БПВП), зарегистрированные для лечения РА в России (классификация по Smolen J. et al., 2014) [22]

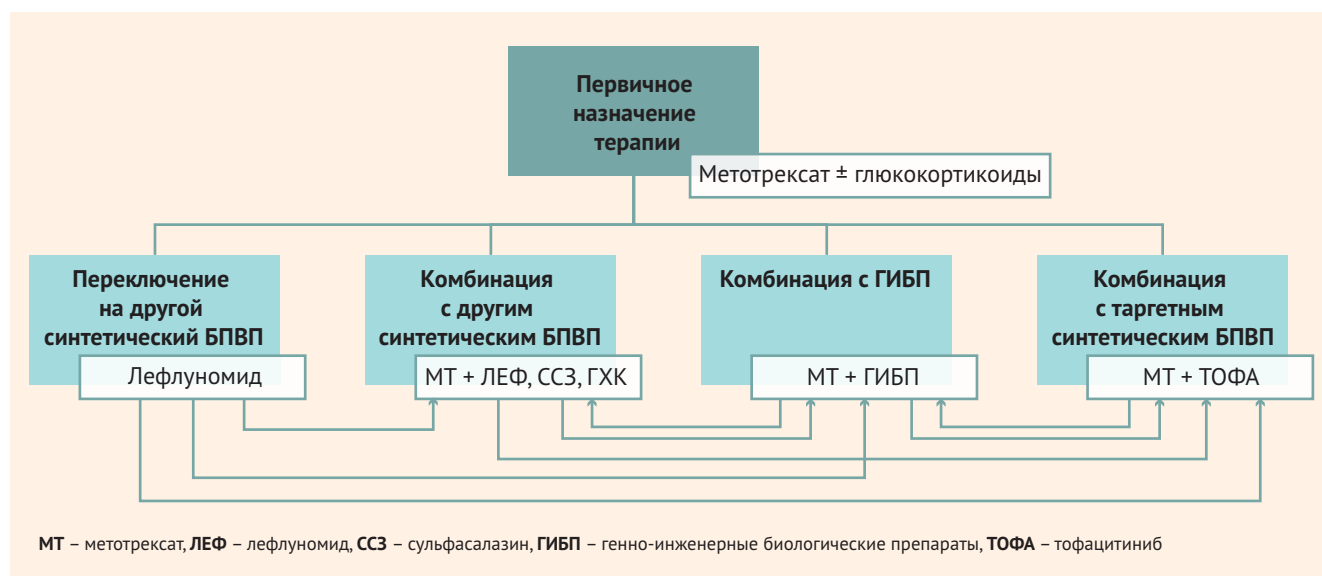


в области РА потребовали уточнения рекомендаций EULAR, в результате была представлена их новая версия [21].

На данный момент рекомендации по лечению РА EULAR пересмотра 2016 г. являются наиболее «свежими» из всех существующих рекомендаций, и при этом единственными поистине международными рекомендациями, поскольку в состав экспертов, работавших над ними, вошли представители разных континентов. На основе своего опыта и результатов 3 систематических обзоров литературы 50 ведущих экспертов, представлявших 14 европейских стран, включая Россию (ДЕК), а также 2 эксперта из Азии, 1 из Австралии, 2 из Латинской Америки и 2 из Северной Америки, разработали 4 основополагающих принципа и 12

рекомендаций. В рекомендациях рассматриваются традиционные синтетические БПВП (с-БПВП), (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин); глюкокортикоиды; биологические БПВП (ГИБП) – ингибиторы фактора некроза опухоли (ИФНО) адалимумаб, этанерцепт, голимумаб, инфликсимаб, цертолизумаба пэгол, абатацепт, ритуксимаб, тоцилизумаб, и другие биоаналоги ГИБП (биосимиляры), таргетные синтетические БПВП (тс-БПВП) – ингибиторы Янус-киназы тофацитиниб, барицитиниб. Эти рекомендации предполагают информирование ревматологов, пациентов, национальных ревматологических обществ, должностных лиц больниц, органов социального обеспечения и регулирующих органов о наличии международного консенсуса экспертов в

**Рисунок 3.** Варианты тактики лечения РА после недостаточного ответа на первую схему лечения



области ревматологии в отношении ведения больных РА, направленного на достижение наилучших результатов при существующих методах лечения.

Двенадцать рекомендаций образуют логическую последовательность. Они начинаются с необходимости начать эффективную терапию сразу после постановки диагноза и требования установить цель программы лечения и регулярно контролировать активность заболевания на пути к этой цели, используя стратегию T2T. В ходе наблюдения рекомендуется применять различные препараты или их комбинации, выбор которых осуществляется с использованием прогностических факторов. Набор рекомендаций заканчивается предложениями относительно сокращения терапии и даже отмены некоторых препаратов, когда желаемая цель была достигнута и длительно сохранялась.

Ниже представлены рекомендации EULAR 2016 по лечению РА и их характеристика.

**Рекомендация 1. Терапию с-БПВП следует начинать, как только будет поставлен диагноз РА**

Эта рекомендация оставалась неизменной с 2013 г. и является одним из основных направлений любого подхода к лечению РА. Это подразумевает необходимость установления диагноза как можно раньше, что отражено также в классификационных критериях ACR/EULAR 2010 [2, 23]. Следует иметь в виду, что любой хронический артрит, в т. ч. недифференцированный периферический артрит, требует надлежащего лечения, включая рассмотрение назначения БПВП, что отражено в рекомендациях по ведению больных с ранним артритом [24].

**Рекомендация 2. Лечение должно быть направлено на достижение устойчивой ремиссии или низкой активности заболевания у каждого пациента**

В этой рекомендации рассматриваются две цели лечения: ремиссия, особенно у ранее нелеченных пациентов, и НАЗ, прежде всего у пациентов, которые оказались резистентны к предшествующей терапии. Любой более высокий уровень активности РА должен рассматриваться как неадекватный контроль над болезнью, что требует изменения схем лечения, если нет противопоказаний. При этом особенно важно достигнуть высокого уровня приверженности больного лечению. Что касается определения ремиссии, EULAR и Американская коллегия ревматологов (ACR) согласовали логические и индексированные определения [25], последние основаны на упрощенном или клиническом индексах активности болезни (SDAI, CDAI) [26].

Важно, чтобы целевое состояние было устойчивым. Термин «устойчивый» («sustained») до сих пор не определен точно, и в разных исследованиях используются разные определения, но ряд экспертов предложили как минимум 6 мес. в качестве минимального периода времени.

**Рекомендация 3. Требуется частый мониторинг состояния пациента при наличии активности болезни (каждые 1–3 мес.); если нет улучшения в течение 3 мес. после начала лечения или избранная цель лечения не достигнута к 6 мес., терапия должна быть скорректирована**

Эта рекомендация по лечению до достижения цели остается неизменной с 2013 г. EULAR обычно рекомендует использовать комбинированные индексы активности болез-

ни, которые включены в рекомендации ACR/EULAR по определению ремиссии. Изменение терапии при отсутствии улучшения к 3 мес. обосновано тем, что если минимальное изменение не достигнуто, существует только низкая вероятность достижения цели лечения. Наоборот, относительное улучшение с по меньшей мере 50%-ным снижением активности говорит о значительных шансах достичь цель [27, 28].

**Рекомендация 4. Метотрексат должен быть частью первой стратегии лечения**

По сравнению с 2013 г., когда этот пункт читался: «Метотрексат (MT) должен быть частью первой стратегии лечения пациентов с активным РА», рекомендация была слегка сокращена. Группа экспертов сочла, что указание на активное заболевание не является необходимым, поскольку рекомендации EULAR в основном касаются пациентов с активным заболеванием. С учетом его эффективности, безопасности (особенно в присутствии фолиевой кислоты), возможности индивидуализации дозы и способа введения, а также относительно низких затрат MT продолжает оставаться якорем («первым») лекарственным средством для пациентов с РА как в виде монотерапии, а также в сочетании с другими препаратами [29]. Эффективность MT при раннем РА высока, особенно при использовании подкожной его формы при быстрой эскалации дозы до максимально переносимой (25–30 мг в неделю) [30].

**Рекомендация 5. У пациентов с противопоказаниями к MT (или ранней непереносимостью) лефлуномид или сульфасалазин следует рассматривать как часть (первой) стратегии лечения**

Содержание этой рекомендации было сохранено; однако по сравнению с предыдущей версией пункта 5 формулировка «в случаях противопоказаний к MT» была слегка изменена, поскольку это пациенты, у которых есть противопоказания, а не «случаи». В этих условиях лучшими альтернативами считаются лефлуномид (доза 20 мг/день без «загрузочной» дозы) или сульфасалазин (эскалация до 3 г/день).

**Рекомендация 6. Краткосрочный прием глюкокортикоидов (ГК) следует учитывать при иницировании или изменении лечения с-БПВП, при разных режимах приема и путях введения, но доза ГК должна быть редуцирована до отмены так быстро, насколько это клинически обоснованно**

Дополнительный эффект ГК в сочетании с с-БПВП хорошо доказан. В предыдущей версии рекомендаций 2013 г. формулировка была другой: «ГК в низкой дозе следует рассматривать как часть первоначальной (в сочетании с одним или несколькими с-БПВП) стратегии на срок до 6 месяцев ...». Нынешняя формулировка представляет собой компромисс, направленный на удовлетворение большинства проблем и предложений, поднятых в ходе обсуждения. Термин «низкая доза» был критически обсужден. Хотя все члены экспертной группы согласились с тем, что высокие дозы ГК не должны использоваться в течение продолжительных периодов времени, недавние клинические испытания показали эффективность краткосрочного назначения ГК, но в дозах > 7,5 мг/день, а именно перорально в начальной дозе 30 мг, в виде однократной вну-

тримешичной инъекции 120 мг метилпреднизолона или в виде одного 250 мг внутривенного «пульса». Таким образом, термин «низкая доза» был удален и заменен «кратковременным», оставив выбор в отношении «схем дозирования и путей введения» (еще одна новая формулировка в этом пункте) для ревматолога и пациента.

**Рекомендация 7. Если цель лечения не достигается с помощью первой стратегии с-БПВП, то при отсутствии неблагоприятных прогностических факторов следует обсудить назначение других с-БПВП**

К неблагоприятным прогностическим факторам относятся: серопозитивность по ревматоидному фактору и/или антителам к цитруллинированным пептидам, особенно в высокой концентрации, высокая активность болезни, раннее развитие эрозивного процесса в суставах. Группа экспертов также отметила, что раннюю непереносимость с-БПВП не следует рассматривать как неудачу лечения, которая предполагает немедленное перемещение в следующую фазу алгоритма, но, скорее, требует замены на другой с-БПВП.

**Рекомендация 8. Если цель лечения не достигается с помощью первой стратегии с-БПВП, в присутствии неблагоприятных прогностических факторов, то следует рассмотреть добавление ГИБП или тс-БПВП; текущая практика подразумевает назначение ГИБП**

Действительно, наиболее часто на практике при отсутствии достаточного ответа на МТ или другие с-БПВП больным назначается комбинированная терапия с ГИБП. По данным Общероссийского регистра ОРЕЛ [31], в нашей стране наиболее часто назначались препараты ритуксимаб и этанерцепт. Эта рекомендация была расширена за счет включения тс-БПВП, а именно ингибитора Янус-киназы тофацитиниба (ТОФА) и других препаратов этой группы, таких как барициниб (на данный момент не имеет регистрации).

ТОФА одобрен во многих странах и достаточно широко применяется в практике. ТОФА продемонстрировал впечатляющую эффективность в монотерапии по сравнению с МТ у больных, ранее не получавших МТ, в исследо-

вании ORAL Start [32], а также у пациентов, недостаточно ответивших на иФНО, в исследовании ORAL Step [33]. В недавно опубликованном исследовании ORAL Strategy [34] ТОФА был одинаково эффективен в комбинации с МТ по сравнению с комбинацией адалимумаба и МТ.

Российский опыт применения ТОФА уже достаточно обширен. В одноцентровом исследовании ТОФА был применен в качестве компонента стратегии терапии по принципам T2T [35]. Препарат назначался тяжелым больным, недостаточно ответившим на высокие дозы подкожного МТ и, в ряде случаев, один или несколько ГИБП. Назначение ТОФА привело к достижению НАЗ или ремиссии более чем у 90% больных через 6 мес. от начала лечения (рис. 4). Близкие результаты были получены в многоцентровом исследовании [36]. Оба исследования продемонстрировали, что ТОФА эффективен как у пациентов, не ответивших на терапию с-БПВП, так и у не ответивших на ГИБП, при вполне удовлетворительной безопасности лечения. В многоцентровом исследовании было показано благотворное влияние ТОФА на функцию суставов в повседневной жизни (индекс HAQ) и качество жизни (индекс EQ-5D) [37].

**Рекомендация 9. ГИБП и тс-БПВП должны комбинироваться с-БПВП; у пациентов, которые не могут использовать с-БПВП в качестве компонента терапии, ингибиторы биологических эффектов интерлейкина-6 и тс-БПВП могут иметь некоторые преимущества по сравнению с другими препаратами**

За время, прошедшее с 2013 г., получены дополнительные данные в пользу того, что комбинированная терапия ГИБП и с-БПВП, а также ТОФА и с-БПВП эффективнее тех же препаратов в монотерапии. В то же время показана более высокая эффективность монотерапии тоцилизумабом и ТОФА по сравнению с эффективностью монотерапии МТ [32, 38]. Эффективность же монотерапии другими ГИБП не была клинически выше, чем эффективность монотерапии МТ [39, 40].

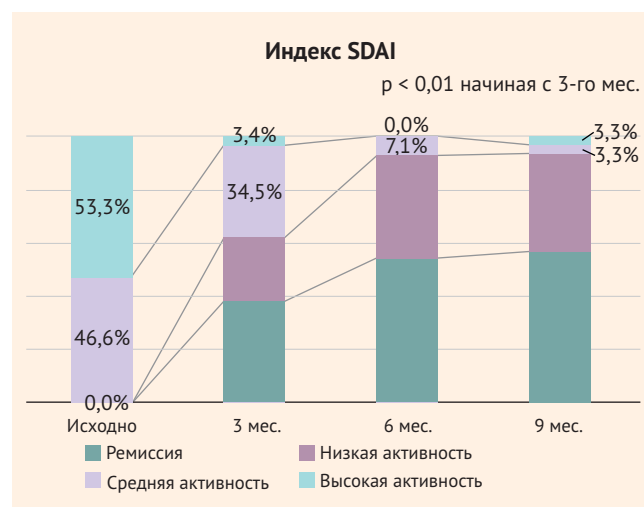
**Рекомендация 10. Если терапия ГИБП или тс-БПВП была неудачной, то следует рассмотреть назначение других ГИБП или тс-БПВП; если терапия одним и-ФНО была неудачной, то пациенты могут получить другой и-ФНО или ГИБП с другим механизмом действия**

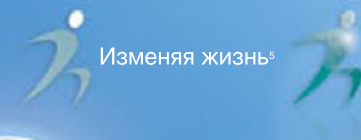
Одним из наиболее существенных новшеств рекомендаций EULAR 2016 г. стало практически полное «уравнивание в правах» тс-БПВП (группа представлена в настоящее время одним препаратом – ТОФА) с ГИБП, что отражено в данной и предыдущей рекомендациях. Это связано в первую очередь с высокой эффективностью и безопасностью ТОФА, который, несмотря на то, что является низкомолекулярным препаратом для приема внутрь, вполне сопоставим с ГИБП по основным клиническим параметрам.

**Рекомендация 11. Если пациент находится в постоянной ремиссии после снижения дозы/отмены ГК, то можно рассмотреть снижение дозы ГИБП, особенно если это лечение сочетается с с-БПВП**

Этот пункт не изменился по сравнению с публикацией 2013 г.. Каких-либо дополнительных данных против возможности сначала постепенного снижения дозы ГИБП, а затем отмены, получено не было.

**Рисунок 4. Достижение низкой активности и ремиссии на фоне терапии ТОФА (n = 32) [35]**





Изменяя жизнь\*



## ПУТЬ К УСПЕХУ В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Более 5 млн пациенто-лет\*<sup>2</sup>



**Более 15 лет  
опыта клинического применения<sup>1</sup>**

- **Энбрел** – проверенный и предсказуемый результат с надежным профилем безопасности<sup>3-19</sup>
- **Энбрел** – не вызывает образования нейтрализующих антител и обеспечивает долгосрочный контроль над заболеванием<sup>19-21</sup>
- **Энбрел** – подходит для широкого профиля пациентов<sup>19</sup>

### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Раствор для подкожного введения. Энбрел в виде готового раствора 50 мг/мл (одноразовый шприц или шприц-ручка), используется для пациентов, имеющих массу тела более 62,5 кг. Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 10 мг и 25 мг во флаконе. У пациентов с массой тела менее 62,5 кг и детей следует использовать лиофилизат для приготовления раствора. Этанерцепт является конкурентным ингибитором связывания ФНО с его рецепторами на поверхности клетки и, таким образом, ингибирует биологическую активность ФНО. Показания к применению: взрослые: активный ревматоидный артрит средней и высокой степени тяжести; активный прогрессирующий псориатический артрит; тяжелый активный анкилозирующий спондилит; псориаз; детский: ювенильный идиопатический полиартрит у детей и подростков с 2-х лет; распространенный олигоартрит у детей и подростков с 2-х лет; псориатический артрит у подростков с 12 лет; артрит, ассоциированный с энтезитами, с 12 лет; псориаз у детей с 6 лет. Противопоказания: Повышенная чувствительность к этанерцепту или любому другому компоненту лекарственной формы. Сепсис или риск возникновения сепсиса. Активная инфекция, включая хронические или локализованные инфекции (в т.ч., туберкулез). Беременность и период лактации. Детский возраст до 2-х лет. Меры предосторожности: Больные должны обследоваться на наличие инфекции до начала применения Энбрела, в ходе лечения и после окончания курса терапии. Прием Энбрела следует прервать, если у пациента развивается тяжелая инфекция. До начала терапии Энбрелом все пациенты должны быть обследованы на наличие активного или латентного туберкулеза. В случае диагностики активного туберкулеза Энбрел назначаться не должен. Диагноз неактивного туберкулеза предполагает назначение стандартной противотуберкулезной терапии перед началом лечения Энбрелом. Способ применения и дозы: Энбрел вводится подкожно. При терапии взрослых с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, псориатическим артритом и псориазом рекомендуемая доза составляет 25 мг Энбрела дважды в неделю с интервалом 3-4 дня, альтернативная доза – 50 мг один раз в неделю. При терапии ювенильного идиопатического артрита доза определяется из расчета 0,4 мг/кг массы тела дважды в неделю с интервалом 3-4 дня (максимальная разовая доза – 25 мг), альтернативный режим дозирования 0,8 мг/кг массы тела 1 раз в неделю (максимальная разовая доза – 50 мг). Подробно по способу применения и дозированию – см. полную информацию в инструкции по применению. Побочное действие: Очень часто (≥1/10) и часто (≥1/100, <1/10): Инфекции, включая инфекции верхних дыхательных путей, циститы, инфекции кожи. Аллергические реакции. Образование аутоантител. Зуд. Местные реакции после инъекций. Лихорадка. Частота и виды побочных реакций у детей с ювенильным идиопатическим полиартритом были похожи на те, которые наблюдались у взрослых пациентов (см. полную информацию в инструкции по применению). Срок годности: 2 года для формы выпуска – лиофилизат, 3 года для формы выпуска – готовый раствор. Не использовать по истечении срока годности. Условия хранения: Хранить при температуре от 2 до 8 °C, не более 6 часов. Для детей месте. Восстановленный раствор хранить во флаконах при температуре от 2 до 8 °C, не более 6 часов. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.

### Ссылки:

1. Scott LJ, Drugs. 2014;74:1379-410. 2. Pfizer data on file. Patient years. April 2016. 3. Emery P, et al. Lancet. 2008;372:375-82. 4. Kekow J, et al. Ann Rheum Dis. 2010;69:222-5. 5. Moreland LW, et al. J Rheumatol. 2006;33:854-61. 6. Weinblatt ME, et al. Arth Care Res. 2011;63:273-82. 7. van der Heijde D, et al. Arthritis Rheum. 2007;56:3928-39. 8. Nam JL, et al. Ann Rheum Dis. 2014;73:1027-36. 9. Smolen J, et al. Lancet. 2013;381:918-29. 10. Binnone F, et al. Rheumatology. 2012;29(6):1179-84. 11. Dougados M, et al. Arth Rheum. 2014;66:2091-102. 12. Song H, et al. Ann Rheum Dis. 2013;72:822-5. 13. Davis JC, et al. Arthritis Rheum. 2003;46:2330-6. 14. Collin A, et al. Ann Rheum Dis. 2004;63:1594-600. 15. Stern W, et al. BMJ. 2010;340:e147. 16. Horneff G, et al. Ann Rheum Dis. 2014;73:1114-22. 17. Tzaribachev N, et al. Rheumatol Int. 2008;28:1031-4. 18. Ortonne JP, et al. Expert Rev Dermatol. 2008;3:657-65. 19. Enbrel Summary of Product Characteristics. 20. Scallan B, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2002;301:418-426. 21. Kosmac M, et al. Abstract 2598. American College of Rheumatology meeting, 9-14 Nov 2012. Washington, DC.



ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123112 Москва,  
Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на набережной» (Блок С)  
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.  
PP-ENB-RUS-0017, 13.03.2017



Одномоментная отмена ГИБП без предшествовавшего постепенного снижения дозы, практиковавшаяся в некоторых случаях ранее, вряд ли может сейчас быть рекомендована. В обширном международном исследовании этанерцепта (ЭТН) с российским участием [41] пациенты, достигшие НАЗ на 24-й нед., были рандомизированы для получения комбинированной терапии ЭТН и МТ или комбинированной терапии плацебо и МТ в течение 28 нед. Пациенты, включенные в двойной слепой период, имели длительно текущий РА и высокую активность заболевания на исходном уровне (средняя продолжительность 8,1 года, DAS28-COЭ 6.4). В группах комбинации ЭТН + МТ и МТ + плацебо соответственно 44% против 17% больных сохранили НАЗ и 34% против 13% достигли ремиссии по DAS28-COЭ на 52-й нед. ( $p < 0,001$ ). Неблагоприятные события были отмечены у 37% и 43%, серьезные побочные эффекты – в 0% и 4%, серьезные инфекции – в 0% и 2% в этих группах соответственно в период двойного слепого периода. Таким образом, после индукции НАЗ комбинированной терапией ЭТН+МТ у пациентов с давним РА и высокой активностью заболевания на исходном уровне продолжение комбинированной терапии ЭТН+МТ было значительно более эффективным при поддержании НАЗ и ремиссии, чем единовременная отмена ГИБП.

Нами в рамках протокола РЕМАРКА сделана попытка снижения дозы и/или отмены ГИБП в разных режимах [42]. Из 78 пациентов, достигших ремиссии или стойкой НАЗ на

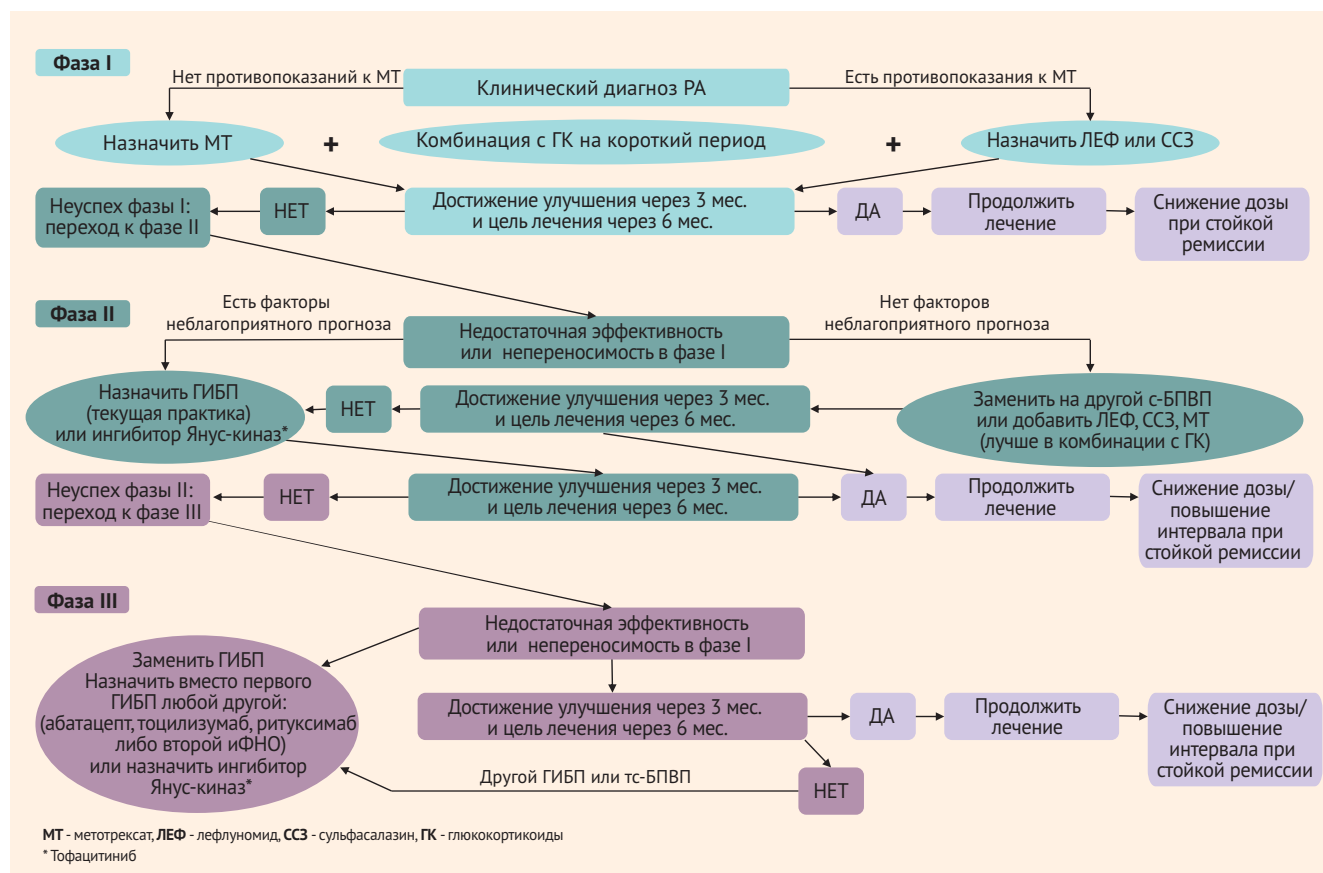
комбинации МТ и ГИБП, у 30 (38,5%) терапия комбинацией ГИБП + с-БПВП была продолжена. У 47 (60,3%) на фоне достижения ремиссии или стойкой НАЗ проведена модификация лечения по одному из двух вариантов: 1) у 21 (26,9%) пациента – снижение дозы ГИБП, в т. ч. вплоть до полной отмены препарата; 2) у 26 (33,3%) пациентов – одномоментная отмена ГИБП. В течение последующих 6 мес. из 47 больных с модификацией терапии у 27 (57,4%) сохранилось достигнутое состояние низкой активности заболевания (НАЗ) или ремиссии, у 20 (42,6%) состояние ухудшилось, в т. ч. 6 (12,8%) больных вышли из ремиссии, но остались в состоянии НАЗ, а у 14 (29,8%) наступило обострение (повышение активности РА до уровня умеренной или высокой). Первый вариант модификации достоверно превосходил второй в отношении сохранения НАЗ или ремиссии.

Можно заключить, что с точки зрения максимального сохранения достигнутых результатов лечения оптимальная тактика модификации терапии состоит в снижении дозы путем постепенного увеличения периода между введениями ГИБП, вплоть до отмены, не менее чем через 12 мес. после достижения состояния НАЗ или клинической ремиссии.

**Рекомендация 12. Если пациент находится в постоянной ремиссии, то можно рассмотреть снижение дозы с-БПВП вплоть до отмены**

В версии 2013 г. соответствующего пункта 13 говорится: «В случае длительной долговременной ремиссии можно было бы осторожно уменьшить дозу с-БПВП вка-

**Рисунок 5. Алгоритм ведения больного с РА на основе рекомендаций EULAR-2016**



честве общего решения пациента и врача». В ходе дискуссии у экспертов возникли противоречия. Было упомянуто, что здесь снижение дозы означает, прежде всего, именно уменьшение разовой дозы, и полное прекращение использования с-БПВП может быть только в исключительных случаях. Многие ревматологи из группы экспертов высказали мнение, что с-БПВП никогда не следует отменять. В то же время большинство экспертов проголосовало за допустимость попыток достижения безлекарственной ремиссии.

На основе рекомендаций EULAR 2016 создан алгоритм ведения больных РА (рис. 5). В основе алгоритма лежит подразделение этапов лечения на 3 фазы:

- Фаза I – выбор первой схемы лечения.
- Фаза II – тактика ведения больного при неудаче в фазе I (обычно переход на комбинированную терапию).
- Фаза III – тактика ведения больного при неудаче в фазе II (преодоление лекарственной резистентности).

Следует особо подчеркнуть необходимость тщательного мониторинга состояния больного в каждой фазе лечения.

В целом новая версия рекомендаций EULAR 2016 по лечению РА была разработана самой крупной группой экспертов, когда-либо создававшейся для разработки рекомендаций EULAR, как в отношении общего числа членов (50), так и по количеству вовлеченных европейских стран, также это была первая экспертная группа EULAR с широким международным представительством.

Основные изменения суммированы ниже:

- Устойчивая ремиссия как цель.
- Возможность изменения схемы лечения в течение первых 3 мес.
- Допустимость кратковременного применения средних и высоких доз ГК
- Отсутствие упоминания комбинации с-БПВП.
- Применение разных ГИБП в качестве препаратов 2-го ряда.
- Возможность применения тс-БПВП (ТОФА) в качестве препаратов 2-го ряда.
- Преимущество комбинации ГИБП и тс-БПВП (ТОФА) с с-БПВП над монотерапией.
- Преимущество тоцилизумаба и тс-БПВП (ТОФА) над другими препаратами при необходимости использования в монотерапии.
- Применение в качестве препаратов 3-го ряда как ГИБП, так и тс-БПВП.
- Возможность полной отмены с-БПВП.

Можно видеть, что в первую очередь изменения связаны с внедрением нового высокоэффективного класса иммуносупрессивных препаратов – тс-БПВП, представленного сейчас ингибитором Янус-киназы тофацитинибом. В целом новая версия рекомендаций представляет собой эволюционное развитие предыдущей и должна способствовать оптимальному назначению терапии больным РА при длительном наблюдении и оказании специализированной, в т. ч. высокотехнологичной, медицинской помощи.



**Яквинус®** – первый пероральный ингибитор JAK киназы для лечения ревматоидного артрита<sup>1,2</sup>

**МАЛАЯ МОЛЕКУЛА**



**БОЛЬШИЕ ИЗМЕНЕНИЯ<sup>3</sup>**

- Яквинус® – препарат нового класса для терапии РА<sup>1,2</sup>
- Устойчивая эффективность как в комбинации с БПВП, включая МТ, так и в режиме монотерапии<sup>4</sup>
- Управляемый профиль безопасности<sup>1</sup>

**Краткая инструкция по применению препарата Яквинус® (тофацитиниб)**

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа:** селективные иммунодепрессанты. **Фармакологические свойства:** Тофацитиниб представляет собой мощный, селективный ингибитор семейства янус-киназа, обладающий высокой селективностью в отношении прочих киназ генома человека. Ингибирование янус-киназы-1 и янус-киназы-3 под действием тофацитиниба блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих гамма-цепи, в отношении нескольких цитокинов, включая ИЛ-2, -4, -7, -9, -15 и -21. Кроме того, ингибирование янус-киназы-1 приводит к ослаблению передачи сигнала под действием дополнительных провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИФН-γ. **Показания к применению:** Ревматоидный артрит. Яквинус показан для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом с недостаточным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). **Ближний псориаз.** Яквинус (тофацитиниб) показан для лечения взрослых с хроническим бляшечным псориазом умеренной или тяжелой степени выраженности, когда показана системная терапия или фототерапия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тофацитинибу или к любому другому компоненту препарата; тяжелые нарушения функции печени; инфицирование вирусом гепатита В или/и С (наличие серологических маркеров HBV и HCV инфекции); клиренс креатинина менее 40 мл/мин; одновременное применение живых вакцин; следует избегать одновременного применения препарата Яквинус с биологическими препаратами, такими как, ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), антагонисты интерлейкинов (ИЛ-1R, ИЛ-6R), моноклональные анти-CD20 антитела, селективные ко-стимулирующие модуляторы, а также мощные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции, тяжелой инфекции, активной инфекции, включая локальные, тяжелые инфекционные заболевания; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность (безопасность и эффективность не исследовались); период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались). **Меры предосторожности:** Препарат Яквинус следует применять с осторожностью при повышенном риске перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе), у лиц пожилого возраста в связи с высоким риском развития инфекционных заболеваний. Перед применением препарата Яквинус следует провести обследование на предмет признаков латентной или активной туберкулезной инфекции. **Способ применения и дозы:** Внутрь, вне зависимости от приема пищи. Яквинус можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими небактериальными БПВП. Рекомендованная доза для лечения ревматоидного артрита составляет 5 мг два раза в день. Рекомендованная доза препарата Яквинус для лечения бляшечного псориаза умеренной или тяжелой степени составляет 10 мг два раза в сутки. Подробно дозированию у отдельных категорий пациентов см. полную информацию в инструкции по применению. **Побочное действие:** Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, отмечавшимися на фоне терапии тофацитинибом у пациентов с ревматоидным артритом или псориазом, были серьезные инфекции. **Ревматоидный артрит.** У пациентов с ревматоидным артритом самые частые нежелательные реакции на протяжении первых 3 месяцев контролируемого исследования (с развитием более чем у 2% пациентов) включали: увеличивавшийся воспалительный препаратом Яквинус или его комбинацию с БПВП, включали инфекции верхних дыхательных путей, головную боль, насморк и диарею. **Ближний псориаз.** У пациентов с псориазом наиболее частыми нежелательными реакциями на фоне применения тофацитиниба были: диарея, инфекции верхних дыхательных путей, повышение активности креатининфосфокиназы (КФК), концентрация холестерина в плазме крови, гиперхолестеринемия, гипертония и головная боль. **Побочное действие:** См. полную информацию в инструкции по применению. **Форм выпуска:** 3 года. Не следует использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг и 10 мг. По 14 таблеток в блистере из алюминиевой фольги. 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной коробке. **Условия хранения:** Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. См. полную информацию о препарате в инструкции по медицинскому применению препарата Яквинус – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, утверждена ИСНП РФ 08.10.2015 г., рег. уд. ЛП 020206-08102015

**Список литературы**

1. Яквинус®, инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения, ЛП 020206-160313. 2. Zerlini CA, Lomonte AB. Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. Expert Rev Clin Immunol. 2012;8(4):319-331. 3. Riese RJ, Krishnaswami S, Kremer J. Inhibition of JAK kinases in patients with rheumatoid arthritis: scientific rationale and clinical outcomes. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010;24(4):513-526. 4. Lesley J, Scott. Tofacitinib: A Review of Its Use in Adult Patients with Rheumatoid Arthritis. Drugs. (2013); 73:857-874.

ООО «Прайм Инновэйшн»  
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,  
БЦ «Башня на набережной» (Блок С)  
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.



**ЯКВИНУС®**  
тофацитиниб  
5 и 10 мг, таблетки

## ЛИТЕРАТУРА

- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Ранняя диагностика ревматоидного артрита: проблемы и решения. *Российские мед. вести*, 2007, 4: 24–27.
- Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А., Лучихина Е.Л. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 – шаг вперед к ранней диагностике. *Научно-практическая ревматология*, 2011, 49(1): 10–15. doi:10.14412/1995-4484-2011-861.
- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонов, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: 290–331.
- Каратеев Д.Е. Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита. *Современная ревматология*, 2015, 9(1): 84–92. doi:10.14412/1996-7012-2015-1-84-92.
- 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: 861–870. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203130.
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Тюрина Л.Н., Черемис Н.А. и др. Возможности ранней диагностики ревматоидного артрита в клинической практике на современном этапе (результаты наблюдений за московской когортой больных ранним артритом в рамках программы РАДИКАЛ). *Терапевтический архив*, 2008, 80(5): 8–13.
- Ермакова Ю.А., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В. Динамика активности болезни, функционального статуса и рентгенологических изменений при раннем ревматоидном артрите: результаты 5-летнего наблюдения в рамках российской программы РАДИКАЛ. *Научно-практическая ревматология*, 2015, 53(1): 17–23. doi: 10.14412/1995-4484-2015-17-23.
- Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, Kincaid W, Porter D. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomized controlled trial. *Lancet*, 2004 Jul 17–23, 364(9430): 263–269.
- Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, Curtis JR, Bathon JM et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum*, 2012 Sep, 64(9): 2824–2835. doi: 10.1002/art.34498.
- Smolen J, Aletaha D, Bijlsma JWI et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, 69: 631–637.
- Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan, 75(1): 3–15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.
- Nasonov EL, Karateev DE. Does Russia need a treat-to-target initiative? *Rheumatology (Oxford)*, 2015 Mar, 54(3): 381–382. doi: 10.1093/rheumatology/keu156.
- Haraoui B, Smolen JS, Aletaha D, Breedveld FC, Burmester G et al. Treating Rheumatoid Arthritis to Target: multinational recommendations assessment questionnaire. *Ann Rheum Dis*, 2011 Nov, 70(11): 1999–2002. doi: 10.1136/ard.2011.154179.
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Муравьев Ю.В. и соавт. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*, 2013, 51(2): 117–125. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637.
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В. и соавт. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. *Научно-практическая ревматология*, 2014, 52(6): 607–614. doi: 10.14412/1995-4484-2014-607-614.
- Smolen JS, Aletaha D. Forget personalised medicine and focus on abating disease activity. *Ann Rheum Dis*, 2013 Jan, 72(1): 3–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202361.
- Gvozdenović E, Allaart CF, van der Heijde D, Ferraccioli G, Smolen JS, Huizinga TW, Landewé R. When rheumatologists report that they agree with a guideline, does this mean that they practise the guideline in clinical practice? Results of the International Recommendation Implementation Study (IRIS). *RMD Open*, 2016 Apr 28, 2(1): e000221. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000221.
- Kaló Z, Vokó Z, Östör A, Clifton-Brown E, Vasilescu R, Battersby A, Gibson E. Patient access to reimbursed biological disease-modifying antirheumatic drugs in the European region. *J Mark Access Health Policy*, 2017 Jul 5, 5(1): 1345580. doi: 10.1080/20016689.2017.1345580.
- Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е., Лукина Г.В., Жилыев Е.В., Амирджанова В.Н., Муравьев Ю.В., Чичасова Н.В. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология*, 2014, 52(5): 477–494. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494.
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*, 2014 Mar, 73(3): 492–509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
- Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*, 2017 Jun, 76(6): 960–977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
- Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Aletaha D, Landewé R. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*, 2014 Jan 1, 73(1): 3–5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204317.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69: 1580–8.
- Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2017 Jun, 76(6): 948–959. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210602.
- 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. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70: 404–413.
- Черемис Н.А., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Новые подходы к оценке активности ревматоидного артрита: упрощенный индекс активности болезни SDAI (Simplified disease activity index) при раннем артрите. *Научно-практ. ревматология*, 2005, 2: 7–10.
- 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: 3226–3235.
- Schipper LG, Fransen J, den Broeder AA et al. Time to achieve remission determines time to be in remission. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12: R97.
- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. *Научно-практическая ревматология*, 2014, 52: 8–26.
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В. и др. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология*, 2016, 54(2): 138–144. doi: 10.14412/1995-4484-2016-138-144.
- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Сатыбалдыев А.М. и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение 1). *Научно-практическая ревматология*, 2015, 53(5): 472–484. doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484.
- Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, Koncz T, Krishnaswami S, Wallenstein GV, Zang C, Zwillich SH, van Vollenhoven RF, ORAL Start Investigators. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2014 Jun 19, 370(25): 2377–2386. doi: 10.1056/NEJMoa1310476.
- Burmester GR, Blanco R 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. *The Lancet*, 2013, 381(9865): 451–460.
- Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*, 2017 Jul 29, 390(10093): 457–468. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31618-5.
- Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Демидова Н.В., Мисиюк А.С., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Смирнов А.В., Насонов Е.Л. Эффективность и безопасность терапии тофацитинибом у больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: предварительные результаты открытого клинического исследования. *Современная ревматология*, 2016, 10(2): 17–23. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-17-23.
- Каратеев Д.Е., Абдугалиева Д.И., Бабаева А.Р., Баранов А.А., Евстигнеева Л.П., Иванова О.Н., Лукина Г.В., Лучихина Е.Л., Мазуров В.И., Мисиюк А.С., Сематина О.В., Сизиков А.Э., Сорочка В.Н. Применение тофацитиниба для лечения больных ревматоидным артритом, резистентных к синтетическим и биологическим базисным противовоспалительным препаратам, в реальной клинической практике (результаты многоцентрового наблюдательного исследования). *Современная ревматология*, 2016, 10(3): 52–61. doi: 10.14412/1996-7012-2016-3-52-61.
- Каратеев Д.Е., Абдугалиева Д.И., Бабаева А.Р. и др. Влияние тофацитиниба на показатели функции и качества жизни у больных ревматоидным артритом, резистентных к синтетическим и биологическим базисным противовоспалительным препаратам, в реальной клинической практике (результаты многоцентрового наблюдательного исследования). *Современная ревматология*, 2017, 11(1): 12–18. doi: 10.14412/1996-7012-2017-1-12-18.
- 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.
- 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: 675–681.
- 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.
- Pavelka K, Akkoç N, Al-Maini M, Zerbini CAF, Karateev DE, Nasonov EL, Rahman MU, Pedersen R, Dinh A, Shen Q, Vasilescu R, Kotak S, Mahgoub E, Vlahos B. Maintenance of remission with combination etanercept-DMARD therapy versus DMARDs alone in active rheumatoid arthritis: results of an international treat-to-target study conducted in regions with limited biologic access. *Rheumatol Int*, 2017 Jun 9. doi: 10.1007/s00296-017-3749-7.
- Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Демидова Н.В. и др. Возможности сохранения результатов лечения у больных активным ревматоидным артритом после снижения дозы и/или отмены генно-инженерных биологических препаратов (исследование РЕМАРКА). *Современная ревматология*, 2016, 10(4): 16–20. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-16-20.