

Европейский конгресс ревматологов, Берлин (6–9 июня 2012 г.)

Е.Л. Насонов, Л.Н. Денисов, В.Н. Амирджанова

Федеральное
государственное
бюджетное
учреждение «Научно-
исследовательский
институт
ревматологии» РАМН,
Москва

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

Контакты: Евгений
Львович Насонов
sokrat@irramn.ru

Contact: Evgeny Lvovich
Nasonov
sokrat@irramn.ru

Поступила 19.07.2012

Недавно в Берлине завершился ежегодный Европейский конгресс ревматологов, который, несомненно, явился центральным событием мировой ревматологии в 2012 г. Как и предыдущие конгрессы Европейской антиревматической лиги (EULAR), Берлинский конгресс прошел с большим успехом, в его работе приняло участие около 15 тыс. делегатов из более чем 100 стран мира. Наиболее представительные делегации были из Германии, Франции, Великобритании (более 1000 делегатов), Испании, Италии, Швейцарии (более 600 делегатов). Российская ревматология была представлена 236 делегатами, 42 делегата были от Украины, 13 — от Белоруссии, 11 — от Молдовы. Впервые были проведены совместные заседания с Европейским обществом детских ревматологов (PReS — Paediatric Rheumatology European Society). Это имеет очень важное значение для разработки общих подходов к лечению ревматических болезней у детей и взрослых и обеспечения преемственности ведения пациентов.

По традиции накануне открытия конгресса состоялось заседание Ассамблеи EULAR. С отчетным докладом выступил президент EULAR профессор М. Дугадос (М. Dougados, Франция). В качестве важных достижений EULAR за отчетный период он отметил укрепление контактов с национальными обществами ревматологов европейских стран, активную деятельность по разработке рекомендаций и стандартов лечения различных ревматических болезней (в настоящее время завершено и опубликовано 11 проектов, инициировано создание новых рекомендаций по проблемам остеоартроза и редких ревматических болезней). Впервые на конгрессе были представлены новые программы, направленные на совершенствование последипломного образования врачей-ревматологов — What is New (WIN) и How to Treat (HOT). В программу WIN вошли 18 лекций, касающихся наиболее перспективных направлений научных исследований в современной ревматологии, а в программу HOT — 20 лекций, посвященных клиническим аспектам фармакотерапии ревматических заболеваний. Обсуждались проблемы сотрудничества EULAR с Европейским Союзом, подчеркивалось, что национальные ассоциации должны усилить взаимодействие с правительственными структурами для повышения статуса ревматологии как одной из наиболее приоритетных социальных проблем здравоохранения стран Европы.

Были заслушаны отчеты председателей постоянных комитетов EULAR: научно-исследовательская ревматология — проф. Г. Шетт (G. Schett, Германия); образование и обучение — проф. Д. Бумпас (D. Boumpas, Греция); эпидемиология и исследования в области охраны здоровья — д-р Л. Кармона (L. Carmona, Испания); клинические исследования — д-р Д. Алетаха (D. Aletaha, Австрия); педиатрическая ревматология — проф. Дж. Ротт (J. Roth, Германия); инструментальная диагностика мышечно-скелетных болезней — проф. М. Остергаард (M. Ostergaard, Дания); пациенты с артритом/ревматизмом в Европе — д-р М. Батзиу (M. Batziou, Греция); социальные работники в ревматологии — д-р Т. Влиет-Влиланд (T. Vliet-Vlieland).

С отчетом о работе журнала Annals of the Rheumatic Diseases — The EULAR Journal, который имеет самый высокий индекс цитирования среди журналов, посвященных проблемам ревматологии, выступил главный редактор журнала проф. Т. Квиен (T.K. Kvien, Норвегия).

В состав постоянных комитетов EULAR и исполнительных комитетов были номинированы новые члены. От России в состав комитетов вошли следующие сотрудники ФГБУ «НИИР» РАМН: Е.В. Четина (научные исследования); Ф.М. Кудаева (образование); Г.В. Лукина (эпидемиология и исследования в области здравоохранения); Д.Е. Каратеев (клинические исследования); И.П. Никишина (педиатрическая ревматология); И.Э. Рапопорт (инструментальная диагностика); А.А. Клименко (пациенты с артритом/ревматизмом).

Была обсуждена система выборов в Генеральную ассамблею EULAR, согласно которой число голосов зависит от участия в работе комиссий и комитетов, а также численности населения.

Профессору Х. Язичи (H. Yazici, Турция) была вручена почетная награда (Meritorious Service Award) за выдающиеся заслуги в развитии ревматологии, работу в качестве Генерального секретаря EULAR (с 1996 по 1999 г.) и президента Турецкого общества ревматологов. Он внес большой вклад в научные исследования, посвященные болезни Бехчета, системным васкулитам, методологии клинических исследований и медицинской этики. Почетными членами EULAR избраны проф. П. Так (P. Tak, Нидерланды), проф. Б. Праккен (B. Prakken, Нидерланды), проф. А. Зинк (A. Zink, Германия) и Т. Штамм (T. Stamm, Австрия).

Программа конгресса была чрезвычайно многообразна, она включала обсуждение новых данных, касающихся диагностики и лечения наиболее распространенных ревматических болезней, проблем их этиологии и патогенеза, персонализированной терапии в ревматологии и многое другое. Назовем лишь некоторые проблемы, которые рассматривались на пленарных заседаниях и симпозиумах: трансляционная медицина в ревматологии; редкие ревматические заболевания (RADAR — RAge Disease Associated with Rheumatology); преклиническая фаза ревматоидного артрита (РА); остеоиммунология; геномика, генетика и эпигенетика ревматических заболеваний; множественная лекарственная резистентность при РА; новые сигнальные молекулы, регулирующие воспаление, и малые молекулы как перспективные препараты для лечения РА (4 симпозиума); связь биомеханики с иммунологией (на модели спондилоартритов); кардиоваскулярные проблемы ревматологии (2 симпозиума) и др. Особое внимание было уделено важности кооперации между врачами первичного звена и специалистами-ревматологами с целью достижения наилучших результатов в терапии больных ревматическими заболеваниями.

В рамках научной программы конгресса были представлены данные клинических исследований, которые расширяют возможности фармакотерапии РА и других воспалительных ревматических заболеваний. Напомним, что современная концепция фармакотерапии РА «Лечение до достижения цели» (Treat To Target — T2T) основана на следующих основных принципах [1]:

- целью лечения является достижение полной (или хотя бы частичной) ремиссии;
- для достижения этой цели лечение базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в первую очередь метотрексатом (МТ), должно начинаться как можно раньше, не позднее чем в течение первых 3 мес от начала болезни;
- лечение должно быть максимально активным, с быстрой эскалацией дозы МТ и последующим изменением (при необходимости) схемы лечения в течение 3 мес для достижения ремиссии (или низкой активности) болезни;
- в случае недостаточной эффективности стандартной терапии БПВП показано назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Рассмотрим некоторые материалы, которые лучше всего отражают современные тенденции в лечении РА.

Представляет интерес исследование ADACTA (AdalimumabActemra), целью которого было изучение сравнительной эффективности монотерапии тоцилизумабом (ТЦЗ) и адалимумабом (АДА) у пациентов с активным РА, у которых по различным причинам отсутствовала возможность лечения МТ [2]. Длительность исследования составила 24 нед, в него было включено 325 пациентов, 163 из которых получали лечение ТЦЗ, а 162 — АДА. Больные были сопоставимы по полу, возрасту, продолжительности и исходной активности болезни (DAS 28 составил 6,72 и 6,76 соответственно). Установлено, что монотерапия ТЦЗ эффективнее монотерапии АДА. Так, частота развития ремиссии (DAS 28 <2,6) составила на фоне лечения ТЦЗ 39,9%, а АДА — 10,5% ($p < 0,0001$), низкая активность отмечена у 51,5 и 19,8% пациентов соответственно ($p < 0,0001$), а эффект по ACR 70 — у 32,5 и 17,9% соответственно ($p < 0,01$). При этом достоверных различий по частоте

нежелательных эффектов (НЭ), включая инфекционные осложнения, в сравниваемых группах не отмечено.

Другое исследование — ACT-RAY (фаза 3b) [3], в котором принимали участие российские ученые [4], было посвящено оценке сравнительной эффективности монотерапии ТЦЗ и комбинированной терапии ТЦЗ и МТ. Пациенты ($n=556$), получавшие стабильную дозу МТ, были рандомизированы на две группы: ТЦЗ в комбинации с МТ ($n=277$) и плацебо (ПЛ) и МТ ($n=276$). Через 24 нед не отмечено статистически достоверных различий в группах пациентов, получавших комбинированную терапию МТ и ТЦЗ и монотерапию ТЦЗ. Частота развития ремиссии (DAS 28 <2,6) составила в группах 40,4 и 34,8% ($p=0,19$), прогрессирование деструкции суставов отсутствовало у 90,6 и 87,3%. В открытую фазу исследования (52 нед) у пациентов, не достигших низкой активности (DAS 28 >3,2) допускался прием стандартных БПВП, за исключением МТ. Примечательно, что через 52 нед частота развития ремиссии была выше в группе МТ и ТЦЗ (45,5%), чем монотерапии ТЦЗ (36,6%; $p=0,025$). Отсутствие прогрессирования деструкции суставов также чаще отмечалось на фоне комбинированной терапии ТЦЗ и МТ (92,4%), чем монотерапии ТЦЗ (85,5%; $p=0,0007$). Частота побочных эффектов в сравниваемых группах существенно не различалась. Близкие данные получены в исследовании ACT-SURE (фаза 3b), в которое был включен 1681 пациент (706 пациентов в анамнезе были резистентны к ингибиторам фактора некроза опухоли α — ФНО α) [5]. При этом 173 пациента получали монотерапию ТЦЗ, а 532 пациента — комбинированную терапию ТЦЗ и БПВП (78% — МТ в средней дозе 17,5 мг/нед). Через 24 нед эффективность терапии в сравниваемых группах пациентов была сходной. Эффект (ACR 50/70) отмечен у 41,6/22,5% пациентов по сравнению с 38,5/17,7%, ремиссия (DAS 28 <2,6) имела место у 43,7% против 51,6%, ремиссия по CDAI — у 18,5% против 14,2% пациентов и по SDAI — у 20,4% против 16% пациентов ($p > 0,05$ во всех случаях). Следует подчеркнуть, что анализ материалов РПКИ показал, что монотерапия ингибиторами ФНО α не превосходит по эффективности монотерапию МТ (исследования PREMIER, ERA, TEMPO, GO-BEFORE), а монотерапия ТЦЗ (исследования AMBITION) более эффективна, чем монотерапия МТ [6]. Все эти данные могут иметь определенное клиническое значение в отношении выбора терапии у пациентов, у которых по тем или иным причинам невозможно назначение МТ. Однако они вряд ли существенно повлияют на современные рекомендации, касающиеся фармакотерапии РА, основанные на применении МТ или комбинированной терапии МТ и ингибиторами ФНО α . Представляется не совсем удачным выбор АДА в качестве препарата сравнения с ТЦЗ. Данные ряда исследований, в том числе представленные на конгрессе [7], свидетельствуют о том, что АДА обладает иммуногенностью (синтез антител к АДА), которая существенно снижает эффективность терапии, а МТ обладает способностью подавлять синтез этих антител. Поэтому в клинической практике монотерапия АДА применяется редко. Важно, что другой ингибитор ФНО α — этанерцепт (ЭТЦ) — не обладает иммуногенностью, и, следовательно, больше подходит для монотерапии, чем моноклональные антитела.

Большой интерес вызывало исследование AMPLE (Abatacept versus AdaliMumab ComParison in BioLogic-NaivE RA Subjects with Background Methotrexate), которое пред-

ставляет собой одно из первых прямых (head-to-head) исследований, касающихся сравнительной эффективности двух ГИБП с различными механизмами действия — АДА и абатацепта (АБЦ) [8]. Напомним, что АБЦ (Оренсия) представляет собой растворимую гибридную белковую молекулу, состоящую из внеклеточного домена CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) человека, который блокирует активацию Т-клеток. Следует обратить особое внимание, что в исследовании использовали новую лекарственную форму АБЦ для подкожного введения. Ранее в исследованиях, в которых принимали участие сотрудники ФГБУ «НИИР» РАМН, было показано, что подкожное применение АБЦ не уступает по эффективности внутривенному [9–11]. Длительность исследования AMPLE составила 24 нед, включено 646 пациентов с неадекватным эффектом монотерапии МТ, среди которых 318 получали АБЦ (125 мг подкожно 1 раз в неделю), а 328 — АДА (40 мг подкожно каждые 2 нед) в комбинации с МТ. Через 24 нед эффективность терапии в сравниваемых группах пациентов не различалась. Эффект по ACR 20 имел место у 64,8% пациентов, получавших АБЦ, и у 63,4% пациентов, получавших АДА. Примечательно, что скорость наступления эффекта также была сходной. Через 4 нед ответ (ACR 20) отмечен у 42,5% пациентов в группе АБЦ и у 47,6% в группе АДА. Через 12 мес эффективность терапии составила в сравниваемых группах по ACR 50 — 42,6 и 46%, а по ACR 70 — 29,2 и 26,2% соответственно. Отрицательная динамика общего счета Шарпа, отражающего прогрессирование деструкции суставов, была минимальной и составила на фоне приема АБЦ 0,58, а в группе АДА — 0,38. Частота побочных эффектов также не различалась, хотя инъекционные реакции реже имели место в группе АБЦ (3,8%), чем АДА (9,1%; $p=0,006$). Прерывание лечения из-за побочных эффектов также несколько реже имело место у пациентов, получавших АБЦ (3,5%), чем АДА (6,1%), однако эти различия были статистически не достоверны. Частота аутоиммунных реакций была несколько выше в группе АБЦ (10 пациентов), чем АДА (3 пациента), однако они не были тяжелыми и не привели к прекращению терапии. Таким образом, исследование AMPLE является вторым исследованием (после ATTEST, в котором АБЦ сравнивали с инфликсимабом — ИНФ), убедительно продемонстрировавшим сходную эффективность АБЦ и ингибиторов ФНО α [12]. Однако «мощность» исследования AMPLE в отношении сравнения эффективности двух ГИБП превосходит исследование ATTEST. Следует подчеркнуть, что, по сравнению с ингибиторами ФНО α , АБЦ реже вызывает развитие инфекционных осложнений и реактивацию туберкулезной инфекции. Эти данные свидетельствуют о том, что АБЦ, наряду с ингибиторами ФНО α , можно рассматривать как препарат первого ряда для лечения пациентов с РА с недостаточным эффектом монотерапии МТ, что нашло свое отражение в рекомендациях Американской коллегии ревматологов (ACR) по лечению РА [13]. В целом данные исследований ADACTA и AMPLE подтверждают необходимость смены «парадигмы» клинических испытаний современных противовоспалительных препаратов в ревматологии, заключающуюся в переходе от плацебоконтролируемых исследований ГИБП к прямым сравнительным исследованиям эффективности и безопасности этих лекарственных препаратов [14, 15].

Новые данные получены в отношении эффективности и безопасности ритуксимаба (РТМ). Напомним, что

РТМ — моноклональные антитела к CD20-антигену В-клеток, широко применяется в России для лечения пациентов с РА [16]. Материалы этих исследований обобщаются в рамках Российского регистра пациентов, получающих ГИБП (АРБИТР — Регистр Биологической Терапии) и международного регистра CERERRA (Collaborative European Register for Rituximab in RA) [17, 18], в котором, наряду с Россией, принимают участие 11 европейских стран (Дания, Испания, Нидерланды, Норвегия, Португалия, Румыния, Словения, Финляндия, Чехия, Швейцария, Швеция). На конгрессе были представлены новые данные, касающиеся оптимизации терапии РТМ, полученные в рамках программы CERERRA. Напомним, что стандартный курс РТМ включает две инфузии препарата по 1000 мг с промежутком в 2 нед (РТМ1000). Материалы регистра CERERRA, основанные на анализе 2872 пациентов, среди которых 2625 (91%) получали стандартный курс РТМ, а 248 пациентов — низкую дозу РТМ (500 мг дважды), свидетельствуют о сходной эффективности низкой и высокой доз препарата [19]. Установлено, что через 6 мес после первого курса стандартная (РТМ1000) и низкая (РТМ500) дозы приводили к достоверному снижению значений индекса DAS 28: Δ DAS 28 = $1,8 \pm 1,3$ против $1,5 \pm 1,5$ соответственно ($p=0,03$ с коррекцией в отношении базального уровня DAS 28). Хороший эффект по критериям EULAR и частота развития ремиссии составили в сравниваемых группах 45,3 и 48% ($p=0,3$) и 9,4 и 13,9% ($p=0,2$). Однако при повторном курсе РТМ высокая доза препарата ассоциировалась с более выраженным снижением DAS 28 и развитием «хорошего» ответа по критериям EULAR (82%), чем низкая доза (16,7%). Характерным лабораторным признаком РА как аутоиммунного заболевания является гиперпродукция широкого спектра аутоантител, в первую очередь ревматоидных факторов (РФ) и антител к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП). С точки зрения разработки научно обоснованных подходов к персонализированной терапии РА особый интерес представляют данные о более высокой эффективности РТМ у пациентов, серопозитивных по АЦЦП [20]. В анализ было включено 3226 пациентов, среди которых 71% были серопозитивны по РФ, 73,2% — позитивны по АЦЦП. Установлено, что у пациентов, серопозитивных по РФ и АЦЦП, отмечается более выраженная положительная динамика индекса DAS 28, чем у серонегативных пациентов. При этом серопозитивность по АЦЦП была лучшим «предиктором» эффективности терапии, чем серопозитивность по РФ. Эти результаты недавно нашли подтверждение в процессе метаанализа рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) РТМ при РА [21].

Проблема оптимального ведения пациентов с неэффективностью или токсичностью ингибиторов ФНО α остается предметом специальных исследований и дискуссий. Один из подходов к преодолению резистентности к «первому» ингибитору ФНО α — назначение (switch) другого ингибитора ФНО α . Однако контролируемых исследований, подтверждающих эффективность последовательной смены ингибиторов ФНО α , очень мало. Предварительные результаты анализа крупного многоцентрового проспективного наблюдательного исследования (SWITCH-RA) подтверждают точку зрения о более высокой эффективности РТМ, чем замена ингибиторов ФНО α , в реальной клинической практике [22]. В настоящее время в исследование включено 1107 пациентов, среди которых 602 получи-

ли курс РТМ, а 505 — другой ингибитор ФНО α . Пациенты не различались по полу, возрасту, длительности заболевания, длительности терапии ингибиторами ФНО α . При этом исходная активность заболевания (DAS 28-СОЭ) у пациентов, получавших РТМ (5,5), была достоверно выше, чем у пациентов, которым был назначен другой ингибитор ФНО α (5,0; $p < 0,001$). Через 6 мес снижение DAS 28 в группе РТМ составило -1,5, в то время как в группе ингибиторов ФНО α — -1,1 ($p < 0,008$). Кроме того, лечение РТМ ассоциировалось с более выраженным снижением СОЭ (-15,2 против -9,2; $p = 0,009$), а также отдельных компонентов индекса DAS 28. Примечательно, что эффект РТМ в отношении снижения активности РА был более выражен в группе пациентов, у которых «переключение» на РТМ было связано с недостаточной эффективностью ингибитора ФНО α (-1,5 против -1,0; $p = 0,007$), чем с плохой переносимостью препарата (-1,0 против -0,9; $p = 0,08$).

Следует подчеркнуть, что представленные выше материалы, касающиеся тактики лечения РТМ (низкие дозы, серопозитивность по РФ и АЦЦП, переход на лечение РТМ при недостаточной эффективности ингибиторов ФНО α), нашли свое отражение в рекомендациях по применению РТМ при РА, разработанных Ассоциацией ревматологов России в 2010 г. [23].

Лечение РТМ хорошо переносится и относительно редко приводит к развитию НЭ, требующих прерывания лечения. Обобщены данные, касающиеся частоты НЭ при приеме РТМ, в основных РКПИ и открытой фазе этих исследований при РА в течение 10-летнего периода [24]. Общее число пациентов составило 3595 (14 008 пациенто-лет), а общее число курсов РТМ у некоторых пациентов достигало 19. При этом 1145 пациентов наблюдались более 5 лет.

В группу сравнения вошло более 800 пациентов с РА, получавших ПЛ (1107 пациенто-лет). По основным демографическим характеристикам группы пациентов, получавших РТМ или ПЛ, не различались. В сравниваемых группах пациентов общая частота НЭ была примерно одинаковой. Частота тяжелых инфекционных осложнений у пациентов, получавших РТМ, в целом составила 3,79 события на 100 пациенто-лет, а в группе, получавшей РТМ более 5 лет, — 2,76 события на 100 пациенто-лет. При этом наиболее частым инфекционным осложнением в группе РТМ была пневмония (2%). Тяжелые оппортунистические инфекции отмечены в группе РТМ у 0,05 на 100 пациенто-лет, а в группе ПЛ — 0,09 на 100 пациенто-лет. Не отмечено нарастания частоты злокачественных новообразований и инфаркта миокарда (0,04 на 100 пациенто-лет) по сравнению с общей популяцией пациентов с РА (0,48–0,59 на 100 пациенто-лет).

Несколько исследований было посвящено стратегии лечения РА. Привлекают внимание 8-летние результаты исследования BeSt (голландский акроним для *Behandel-Strategieën*, или «стратегии лечения») [25], целью которого было изучение наиболее эффективной (качество жизни, замедление прогрессирования деструкции суставов) стратегии лечения РА. Напомним, что план этого исследования базировался на трех основных компонентах, соответствующих концепции «*Treat to Target*» [26]:

- раннее начало активной терапии;
- тщательный мониторинг ее эффективности (каждые 3 мес);
- модификация терапии по определенной программе для достижения низкой активности заболевания (значение индекса DAS 44 $< 2,4$).

В исследование было включено 508 пациентов с ранним РА (медиана времени от установления диагноза до включения в исследование составляла 2 нед), активным РА (средний счет DAS 44, HAQ $1,4 \pm 0,7$). У 72% всех пациентов на рентгенограммах кистей или стоп исходно выявлялись эрозии. Больные были разделены на 4 группы:

- Группа 1 ($n = 126$) — последовательная монотерапия: МТ, затем сульфасалазин (СУЛЬФ), затем лефлуномид (ЛЕФ) и ИНФ в комбинации с МТ.
- Группа 2 ($n = 121$) («step-up» комбинированная терапия): МТ, затем СУЛЬФ, гидроксихлорохин (ГХ), преднизон, ИНФ и МТ.
- Группа 3 ($n = 133$) — комбинированная терапия с применением преднизона: комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ и преднизон (в высокой дозе, которая постепенно снижалась), затем МТ, циклоспорин А (ЦсА) и преднизон, и заменялась ИНФ и МТ.
- Группа 4 ($n = 128$) — комбинированная терапия с применением ИНФ и МТ: ИНФ (3 мг/кг в неделю по стандартной схеме) в комбинации с МТ, затем последовательно ЛЕФ, СУЛЬФ и МТ в комбинации с ЦсА и преднизолоном.

Промежуточные результаты этого исследования детально обсуждались на всех конгрессах EULAR с 2006 г. и поэтому представляют особый интерес. Установлено, что через 8 лет наблюдения у 79% пациентов наблюдалась низкая активность заболевания (DAS $< 2,4$), а у 52% имела место ремиссия заболевания (DAS $< 1,6$). Различий по частоте ремиссии между группами пациентов не отмечено (табл. 1).

Сходные данные были получены еще в двух исследованиях — NEO-RACo [27] и Swefot [28]. Целью исследования NEO-RACo было оценить, влияет ли раннее включение ИНФ в план лечения раннего РА на отдаленный прогноз заболевания. В исследование было включено 99 пациентов (длительность РА свыше 1 года), которые получали лечение МТ (максимально 25 мг/нед), в комбинации с СУЛЬФ (2 мг/сут) и ГХ (35 мг/кг в сутки) и преднизолоном (7,5 мг/сут), которые затем были рандомизированы на две группы: ИНФ (4; 6; 10; 18; 26-я недели; $n = 46$) и ПЛ ($n = 48$). Продолжительность наблюдения составила 5 лет. В конце исследования достоверных различий в отношении эффективности терапии не отмечено. Частота развития ремиссии по критериям ACR составила в сравниваемых группах 59 и 60%, а по критериям EULAR (DAS 28 $< 2,6$) — 83 и 88% соответственно ($p = 0,51$ и $p = 0,87$). Не отмечено достоверных различий в отношении прогрессирования деструкции суставов (общий счет Шарпа/ван дер Хейде составил 5 в обеих группах), кумулятивной дозе преднизолона и частоте внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов (ГК). Таким образом, при раннем РА интенсификация терапии ИНФ в течение 6 мес не влияет на исходы заболевания через 5 лет.

Представляет интерес исследование Swefot (Swedish Pharmacotherapy), целью которого было сравнить эффективность комбинированной терапии МТ, СУЛЬФ и ГХ с комбинированной терапией МТ и ИНФ у пациентов с ранним РА с недостаточным эффектом монотерапии МТ [29, 30]. В исследование было включено 487 пациентов с ранним РА (длительность заболевания свыше 1 года), которым был назначен МТ (доза до 20 мг/нед). Через 3–4 мес пациенты, достигшие низкой активности РА (DAS 28

Таблица 1 Эффективность терапии РА по данным исследования BeSt (через 8 лет)

Показатель	Группа 1 (n=126)	Группа 2 (n=121)	Группа 3 (n=133)	Группа 4 (n=128)	p
DAS <2,4, %	79	76	84	76	0,5
DAS <1,6, %	49	56	57	47	0,5
DAS <1,6 без лечения, %	18	19	17	15	0,9
Число пациентов, получающих начальную терапию	29	22	45	66	<0,001
Среднее значение HAQ (в течение 8 лет)	0,69	0,71	0,63	0,57	<0,05
Лечение ИНФ в настоящее время, %	21	10	13	24	0,06
Счет S/vdH (средний) 0–8 лет	3,0 (14,6)	4,3 (13,9)	2,0 (8,5)	2,0 (8,3)	0,6

Примечание. Счет S/vdH – счет Шарпа/ван дер Хейде.

>3,2), были рандомизированы на две группы: 130 пациентам был назначен СУЛЬФ 2 г/сут и ГХ 400 мг/сут (группа 1), а 128 – ИНФ 3 мг/кг (группа 2). Через 12 мес эффективность терапии в группе 2 была достоверно выше, чем в группе 1. Эффект по ACR 20 имел место у 42 и 28% (p=0,02), по ACR 50 – у 48 и 34% (p=0,02), по ACR 70 – у 28 и 15% пациентов (p=0,01) соответственно. При этом хороший эффект по критериям EULAR отмечен у 47% пациентов, получавших МТ и ИНФ, и только у 32% пациентов, леченных МТ и стандартными БПВП (p=0,01), а хороший/умеренный эффект – у 71 и 51% пациентов соответственно (p=0,02). Частота побочных эффектов в обеих группах больных была сходной. Однако через 2 года наблюдения достоверных различий эффективности в сравниваемых группах пациентов отмечено не было. Число пациентов с «хорошим» эффектом терапии (EULAR) в первой группе через 18 мес составило 29%, через 24 мес – 31%, а во второй – 38 и 40% соответственно (p>0,05). Не отмечено достоверных различий, касающихся влияния ИНФ (по сравнению с комбинированной терапией стандартными БПВП) на качество жизни пациентов (EQ-5D) [27]. Частота НЭ в сравниваемых группах пациентов не различалась. Таким образом, у пациентов, резистентных к МТ, преимущественно терапии ИНФ заключаются в первую очередь в быстром развитии эффекта и замедлении прогрессирования деструкции суставов.

В исследовании IDEA (78 нед) сравнивалась эффективность комбинированной терапии МТ и ИНФ с МТ и высокими дозами ГК в качестве индукционной терапии у пациентов с ранним тяжелым/умеренно тяжелым РА (n=112) [31]. В обеих группах «базовой» терапией был МТ (быстрая эскалация дозы до 20 мг/нед к концу 6-й недели). Пациенты первой группы (n=55) получали инфузии ИНФ (3 мг/кг на 0, 2, 6, 14, 22-й неделях), а во второй группе (n=57) – метилпреднизолон (250 мг внутривенно на 0-й неделе, а затем ПЛ в те же сроки, что и ИНФ в первой группе). При недостаточной эффективности терапии через 26 нед (DAS 28 >2,4) добавляли стандартные БПВП (СУЛЬФ, ГХ, затем ЛЕФ). Больные были сопоставимы по исходной активности РА: индекс DAS 28-СРБ составил в сравниваемых группах соответственно 4,2 (1,1) и 3,6 (1,1). Через 50 нед частота развития ремиссии (DAS <1,6) оказалась выше в группе 1 (51,9%), чем в группе 2 (35,7%) однако эти различия были статистически не достоверны (p=0,08). Примечательно, что в сравниваемых группах не отмечено достоверных различий в отношении динамики прогрессирования деструкции суставов. Число пациентов без прогрессирования общего счета Шарпа через 52 нед составило 69% в группе 1 и 56,9% в группе 2 (p=0,227).

В исследовании OPERA [32], в котором использовался базовый протокол ранее завершившегося исследования CIMESTRA [33], оценивалась возможность повысить эффективность терапии раннего РА при включении в схему лечения АДА. В исследование вошли пациенты с очень ранним РА (n=180; длительность болезни <6 мес), базовая терапия включала МТ (20 мг/нед) в сочетании с внутрисуставными инъекциями триамсинолона. Больные были рандомизированы (1:1) на две группы, первая из которых получила инъекции АДА, а вторая – ПЛ. Основной первичной конечной точкой исследования было достижение низкой активности заболевания (DAS 28-СРБ <3,2). Через 1 мес низкая активность имела место у 58% пациентов группы 1 и у 46% пациентов группы 2, через 2 мес – у 73 и 63% пациентов, через 3 мес – у 76 и 70% пациентов, а через 1 год – у 80 и 76% пациентов соответственно (различия статистически не достоверны). Однако частота развития ремиссии (DAS 28 <2,6; CDAI <2,8; SDAI <3,3) была достоверно выше в первой группе, чем во второй (74% против 48%; 61% против 41%; 63% против 40%). Частота ремиссии по новым критериям ACR/EULAR составила в сравниваемых группах 48 и 31% соответственно (p=0,02).

В многоцентровое клиническое исследование IMPROVED вошли 479 пациентов с ранним РА (длительность свыше 2 лет) и 131 пациент с недифференцированным артритом (НДА) [34]. Все пациенты получали МТ в дозе 25 мг/нед и преднизолон (60 мг/сут с последующим снижением дозы до 7,5 мг/нед через 7 нед). При достижении ранней ремиссии (DAS <1,6 через 4 мес) преднизолон отменяли, а при сохранении ремиссии в течение 8 мес прекращался прием МТ. Пациенты, не достигшие ремиссии, были рандомизированы на две группы, первая из которых получала комбинированную терапию МТ (25 мг/нед), ГХ (400 мг/сут), СУЛЬФ (2000 мг/сут) и преднизолон (7,5 мг/сут), а вторая – МТ и АДА (40 мг/2 нед). Раннее развитие ремиссии отмечено у 61% пациентов. Через 4 мес после достижения ремиссии 96% больных полностью отменили преднизолон, через 8 мес 68% сохраняли ремиссию на монотерапии МТ, а у 53% имела место «безлекарственная» ремиссия, через 1 год 68% находились в состоянии ремиссии, причем 36% имели «безлекарственную» ремиссию. Предварительные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов, у которых не удалось достигнуть ремиссии на комбинированной терапии МТ и ГК, включение в схему лечения АДА более эффективно (частота ремиссии 41% через 1 год), чем комбинированная терапия стандартными БПВП (частота ремиссии 25% через 1 год). Примечательно, что эффективность терапии у пациентов с ранним РА и НДА существенно не различалась.

С точки зрения реализации задачи «Лечение до достижения цели» особый интерес представляет исследование 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) [35–38]. Целью этого исследования было, во-первых, сравнить частоту развития ремиссии (клинической и рентгенологической) на фоне комбинированной терапии АДА и МТ и монотерапии МТ, во-вторых, оценить возможность сохранения эффекта терапии после отмены АДА. В исследование включено 1032 пациента с ранним активным РА (длительность заболевания свыше 1 года, DAS 28 >3,2, число болезненных суставов (ЧБС) >8, число припухших суставов (ЧПС) >6, СОЭ ≥28 мм/ч или СРБ ≥15 мг/л, более одной эрозии в суставах, обнаружение РФ и/или АЦЦП). У пациентов, вошедших в исследование, средняя продолжительность заболевания составила 4,2 мес, среднее значение DAS 28 – 6,0 (81,4% имели DAS 28 >5,1), а среднее значение HAQ – 1,6. Больные были рандомизированы на две группы: комбинированная терапия АДА и МТ и монотерапия МТ (20 мг/нед). Исследование включало два этапа. В течение первого этапа (26 нед) оценивалась эффективность комбинированной терапии АДА и МТ по сравнению с монотерапией МТ. В течение второго этапа (52 нед) сравнивались возможность сохранения низкой активности и подавление прогрессирования деструкции суставов у пациентов, исходно рандомизированных в группу комбинированной терапии, и у пациентов, продолжающих получать комбинированную терапию АДА и МТ или монотерапию МТ. Через 26 нед комбинированная терапия АДА и МТ была достоверно эффективнее монотерапии МТ. Через 78 нед эффективность комбинированной терапии АДА и МТ в целом была выше, чем в группе пациентов, которые вначале получали монотерапию МТ, а затем (начиная с 26-й недели) комбинированную терапию МТ и АДА. Однако у пациентов, вначале получавших монотерапию МТ, назначение АДА также ассоциировалось с выраженным клиническим эффектом, который по основным параметрам незначительно отличался от эффекта в группе пациентов, получавших комбинированную терапию АДА и МТ в течение всего периода исследования. Таким образом, при недостаточной эффективности монотерапии МТ (через 26 нед) включение в програм-

му лечения АДА позволяет достигнуть клинического и антидеструктивного эффекта, сходного с тем, который наблюдается у пациентов, получающих комбинированную терапию АДА и МТ начиная с дебюта болезни (табл. 2). Особый интерес представляют данные, касающиеся возможности сохранения эффекта терапии после отмены АДА у пациентов, достигших ремиссии заболевания. Среди 466 пациентов, получавших комбинированную терапию АДА и МТ, 207 (44%) достигли низкой активности (DAS 28 <3,2) заболевания. Эти больные были разделены на две группы: в группу 1 (n=102) вошли пациенты, у которых АДА был отменен и они продолжали получать монотерапию МТ, в то время как пациенты группы 2 (n=105) – комбинированную терапию АДА и МТ. По исходной характеристике (до включения в исследование) сравниваемые группы пациентов не различались. Средняя продолжительность заболевания составила 3,9 мес, среднее значение DAS 28 – 5,9 и 5,7, ЧБС 25,5 и 23,3, ЧПС 16,4 и 15,4, СРБ 28,4 и 23,5 мг/л, а средний общий счет Шарпа (СОСШ) 12,2 и 10,8 соответственно. Исходы заболевания (через 78 нед) в сравниваемых группах пациентов существенно не различались, хотя у пациентов, продолжавших получать комбинированную терапию АДА и МТ, наблюдалась тенденция к менее выраженному прогрессированию деструкции суставов (табл. 3). Предикторами «ремиссии без ГИБП» (biological free disease control) были низкий базальный уровень активности болезни по мнению врача (p=0,002) и низкая концентрация СРБ (<2 мг/л) через 26 нед терапии [38]. В результате проведенного исследования впервые была доказана возможность отмены терапии АДА после достижения низкой активности заболевания у пациентов с ранним активным РА.

Целью исследования HIT-HARD (High Induction Therapy with Anti-Rheumatic Drugs) была оценка эффективности индукционной терапии АДА в комбинации с МТ по сравнению с монотерапией МТ [39]. В исследование было включено 172 пациента с ранним РА (продолжительность болезни <12 нед), активным (ЧБС и ЧПС >6, СРБ >10 мг/л), которые не получали БПВП. Средняя продолжительность заболевания составила 1,8–1,9 мес, 68–69% пациентов были серопозитивны по РФ, 52–54% – по АЦЦП. Среднее значение DAS 28 составило 6,2–6,3, HAQ – 1,3–1,4. 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 –

Таблица 2 Эффективность комбинированной терапии АДА и МТ и монотерапии МТ через 26 и 78 нед в исследовании OPTIMA

Показатель	АДА + МТ		Монотерапия МТ, а затем МТ + АДА	
	26 нед* (n=466)	78 нед (ответившие на лечение)	26 нед (n=460)	78 нед (ответившие на лечение)
DAS 28 <3,2, %	47	91	26	81 (p=0,03)
Стабильная DAS 28 <2,6 между 22-й и 26-й неделями	44		24	
DAS 28 <2,6, %	34	86	17	68 (p=0,01)
ACR 20/50/70, %	70/52/35	95/89/77	57/34/17	90 (p=0,17) 77 (p=0,02) 60 (p=0,006)
SDAI <11, %	48		30	
SDAI <2,6	20		10	
HAQ	-0,9 (Δ)	0,35 (среднее)	-0,7 (Δ)	0,4 (среднее)
Δ мОСШ <0,5		89		76 (p=0,008)

Примечание. *p<0,001 во всех случаях при сравнении комбинированной терапии АДА и МТ по сравнению с монотерапией МТ (через 26 нед).

Таблица 3 Результаты терапии (через 78 нед) у пациентов с эффектом терапии через 26 нед

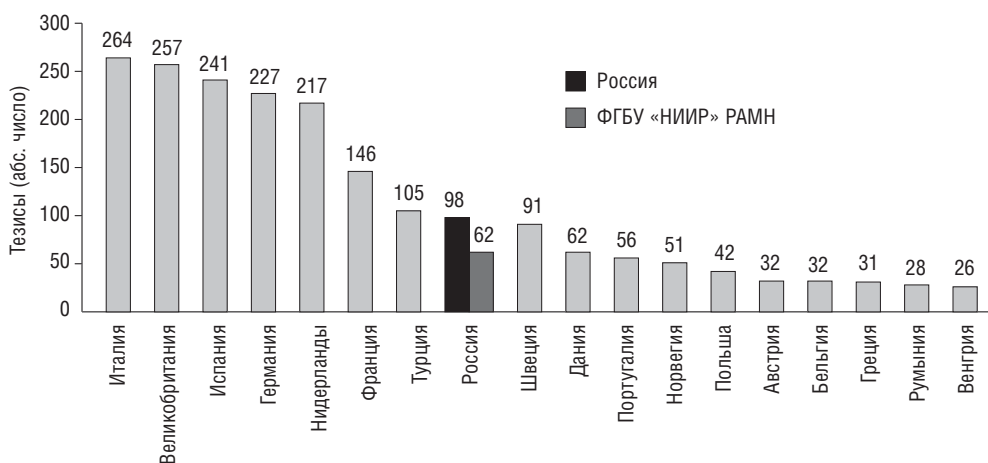
Показатель	АДА+МТ (ответившие)/ПЛ+МТ (n=102)	АДА+МТ (ответившие)/АДА+МТ (n=105)	p
ACR 20	94	95	0,72
ACR 50	80	89	0,11
ACR 70	65	77	0,05
DAS 28 <3,2	81	91	0,04
DAS 28 <2,6	66	86	0,001
SDAI <3,3	51	62	0,10
CDAI <2,8	51	61	0,15
Δ cОСШ <0,5	89	81	0,06
Средняя Δ cОСШ	0,3	0,1	0,69
Среднее HAQ	0,35	0,33	0,66

монотерапию МТ (15 мг/нед подкожно). Через 24 нед пациенты обеих групп получали монотерапию МТ. Первичной конечной точкой были частота ремиссии (DAS 28), эффект по ACR 50 и динамика HAQ через 48 нед. Через 24 нед частота ремиссии (DAS 28 <2,6), эффект по ACR 50 и ACR 70 были выше в группе пациентов, получавших комбинированную терапию АДА и МТ (47; 63,6 и 48% соответственно), чем монотерапию МТ (29,5; 48,7 и 26,8% соответственно; $p=0,03-0,07$). После переключения на монотерапию МТ соответствующие показатели составили в группе изначально комбинированной терапии 42,4; 55 и 40,5%, в группе монотерапии МТ – 36,8; 51,4 и 34% ($p>0,05$). Через 48 нед прогрессирование деструкции суставов (ОСШ) было меньше (6,3) в группе пациентов, вначале получавших комбинированную терапию АДА и МТ, чем 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.

Все эти данные свидетельствуют о высокой эффективности МТ как «якорного» препарата во всех современных схемах лечения РА и о возможности добиться ремиссии (в том числе «безлекарственной») на основе тщательного подбора терапии, в том числе с включением ГК [40]. Преимущество индукционной терапии, основанной на применении ингибиторов ФНО α (или высоких доз ГК), в комбинации с МТ, по сравнению с монотерапией МТ, в отношении отдаленного прогноза при раннем РА не доказаны.

В заключение целесообразно коротко остановиться на некоторых статистических данных, которые отражают вклад ревматологов стран Европы в развитие этой медицинской специальности. Общее количество тезисов, принятых и опубликованных в материалах конгресса, превосходит 3500. По количеству принятых тезисов (98 тезисов, среди которых 62 подготовлены сотрудниками ФГБУ «НИИР» РАМН) Россия существенно опережает другие страны Восточной Европы и СНГ (см. рисунок).

Новые данные, касающиеся возможностей использования ультразвукового исследования для прогнозирования прогрессирования деструкции суставов при раннем РА и оценки эффективности ТЦЗ, представила (в том числе в качестве устного доклада) группа исследователей ФГБУ «НИИР» РАМН [41–43]. Привлекли внимание исследования, выполняющиеся под руководством проф. В.И. Васильева, посвященные гематологическим опухолям при ревматических заболеваниях и IgG4-ассо-



Общее число тезисов, принятых на конгресс

цированными системными заболеваниями [44, 45]. Первые на международном уровне были представлены результаты российского многоцентрового исследования ЛОРНЕТ (Локальное Открытое многоцентровое исследование качества жизни пациентов с умеренной или высокой активностью Ревматоидного артрита с Неадекватным ответом на БПВП при добавлении к терапии Тоцилизумаба) [46–49]. Новые материалы, касающиеся применения ГИБП при ювенильном артрите, были доложены проф. Е.И. Алексеевой (ФГБУ «НЦЗД» РАМН), которая располагает уникальным опытом применения этих препаратов в педиатрической ревматологии [50, 51]. Большой интерес вызвали доклады, посвященные кардиоваскулярной патологии при ревматических заболеваниях [49, 52], в том числе представленные ревмато-

логами Ивановской государственной медицинской академии [53, 54].

Подводя итоги конгресса и рассматривая участие российских ревматологов в его работе, можно констатировать, что отечественная ревматология находится на подъеме. Это касается уровня и спектра представленных исследований и, что особенно важно, все более активного участия ревматологов различных регионов России в реализации стратегических направлений научных и клинических исследований в этой специальности. Следующий конгресс состоится в 2013 г. в Мадриде; несомненно, он ознаменуется еще более ярким прогрессом этого важнейшего раздела медицинской науки. Хочется надеяться, что для российских ревматологов грядущий конгресс пройдет не менее успешно, чем в Берлине.

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen J.S., Lamdewe R., Breedveld F.C. 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.
- Gabay C., Emery P., van Vollenhoven R. et al. Tocilizumab monotherapy is superior to adalimumab monotherapy in reducing activity in patients with rheumatoid arthritis: 24-week data from the phase 4 ADACTA trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl.3):152 [LB0003].
- Dougados M., Kissel K., Amital H. et al. Double-blind study of tocilizumab plus methotrexate vs tocilizumab plus placebo in patients with active rheumatoid arthritis despite prior methotrexate: progression of structural damage, quality of life, and physical function at 24 weeks. *Arthr Rheum* 2011;63(Suppl.):S1032–S1033.
- Dougados M., Kissel K., Conaghan P.G. et al. Clinical, radiographic, and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab (TCZ)-based treatment strategy with and without methotrexate in RA: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl.3):185 [THU0093].
- Ostor A., Roman Ivorra J.A., Wollenhaupt J. et al. Comparison of tocilizumab as monotherapy or in combination with non-biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to anti-TNF agents. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl.3):372 [FRI0179].
- Gomez-Reino J. Biologic monotherapy as initial treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2012;51:v31–v37.
- Krieckaert C., Nurmohamed M.T., Wolbink G. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl.3):101 [OP0143].
- Schiff M., Fleischmann R., Weinblatt M. et al. Abatacept versus adalimumab on background methotrexate in RA: one year results from AMPLE study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl. 3):60 [OP0022].
- Genovese M.C., Covarrubias A., Leon G. et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept. A phase IIIb noninferiority study in patients with inadequate response to methotrexate. *Arthr Rheum* 2011;63:2854–64.
- Genovese M., Pacheco Tena C., Covarrubias Cobos A. et al. SC vs IV abatacept in RA: post-hoc efficacy analysis of long-term acquire (SC) data with AIM (IV) data. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl.3):378 [FRI0193].
- Genovese M.C., Covarrubias A., Leon G. et al. Subcutaneous abatacept (ABA) versus intravenous ABA in patients with rheumatoid arthritis: long term data from ACQUIRE (Abatacept comparison of subcutaneous versus intravenous in inadequate responders to methotrexate) trial. *Arthr Rheum* 2011;63 (Suppl.):S150.
- Schiff M., Keiserman M., Codding C. et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1096–103.
- Singh J.A., 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. *Arthr Care Res* 2012; 64:625–39.
- O’Dell J.R., Mikuls T.R., Volbert R.A., Weinblatt M.E. Rheumatoid arthritis consensus conference; July 22–23, 2010: Clinical trial priorities and trial design issues. *Arthr Rheum* 2011;Apr 07, on line.
- Boers M. A new design for registration trials in rheumatoid arthritis allowing secondary head-to-head comparisons with standard of care treatment including biologicals. *Ann Rheum Dis* 2010;69:4–6.
- Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. М.: ИМА-ПРЕСС, 2011; 344 с.
- Chatzidionysiou K., Lie E., Nasonov E. et al. Highest clinical effectiveness of Rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1575–80
- Chatzidionysiou K., Lie E., Nasonov E. et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in Rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis* 2011;on line.
- Chatzidionysiou K., Lie E., Nasonov E. et al. Efficacy of different doses of Rituximab for the treatment of RA: data from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl.3):62 [OP0028].
- Chatzidionysiou K., Lie E., Nasonov E. et al. Seropositivity and response to RTX: data from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl.3):182 [THU0086].
- Isaacs J.D., Cohen S.B., Emery P. et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on Rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2012; June 11, on line.
- Emery P., Gottenberg J.-E., Sarzi-Puttini P. et al. Relative effectiveness of rituximab versus alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to a single previous TNF inhibitor: results from SWITCH-RA, a global, comparative-effectiveness, observational study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl.3):381 [FRI0200].
- Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
- Van Vollenhoven R., Emery P., Bingham C.O. et al. Long-term safety of rituximab: 10-year follow-up in the rheumatoid arthritis

- global clinical trial programme. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl.3):195 [THU0120].
25. Goekoop-Ruiterman Y.P.M., De Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F. et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study). *Arthr Rheum* 2005;52:3381–90.
 26. Van den Broek M., Dirven L., Klarenbeek N. et al. Clinical and radiological outcomes of four disease activity driven treatment strategy: 8-year results of the BeST study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl. 3):106 [OP0154].
 27. Rantalaiho V., Korpela M., Hannonen P. et al. Targeted treatment with combination DMARDs produces excellent clinical and radiographic long-term outcomes in early rheumatoid arthritis regardless of initial infliximab. The 5-year follow-up results of the NEO-RACO trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl. 3):103 [OP0147].
 28. Karlsson J.A., Neovius M., Nilsson J.-A. et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in early rheumatoid arthritis: 2-year quality of life results of the randomized, controlled Swefot trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl. 3):106 [OP0155].
 29. Van Vollenhoven R.F., 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;374:459–66.
 30. Van Vollenhoven R.F., 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, March 29.
 31. Nam J.L., Villeneuve E., Hensor E.M.A. et al. Inhibition of structural damage with two intensive treatment strategies using infliximab or high dose intravenous steroid followed by treat to target in DMARD naive rheumatoid arthritis (the UDEA study). *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl. 3):106 [OP0156].
 32. Horslev-Petersen K., Hertland M.L., Junker P. et al. Remission rates substantially by adding adalimumab to methotrexate and intraarticular glucocorticoid in patients with early rheumatoid arthritis: 1-year results of investigator-initiated, double-blinded randomized clinical trial (OPERA). *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl.3):360 [FRI0148].
 33. Hetland M.L., Stengaard-Pedersen K., Junker P. et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethason compared with methotrexate and intramuscular bethamethason in early active rheumatoid arthritis. An investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthr Rheum* 2006;54:1401–9.
 34. Heimans L., Wevers-de Boer K.V.C., Visser K. et al. Remission after one year follow up of the IMPROVED study, a randomized clinical trial aiming at remission in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl. 3):329.
 35. Kavanaugh A., Fleischmann R.M., 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 randomized, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis* 2012;May 5, on line.
 36. Kavanaugh A., Fleischmann R.M., Emery P. et al. Efficacy of addition, or continuation, of adalimumab in patients who did not achieve stable low disease activity with methotrexate or adalimumab plus methotrexate in the OPTIMA study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl. 3):51 [SAT0122].
 37. Emery P., Smolen J.S., Fleischmann R. et al. Achieving long-term comprehensive disease control with adalimumab and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis in the OPTIMA study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl.3):369 [FRI0171].
 38. Smolen J.S.W., Emery P., Fleischmann R. et al. Biological free disease control in early RA: predictors of successful withdrawal of adalimumab after achieving stable low disease activity with ADA plus methotrexate – data from the OPTOMA study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl.3):516 [SAT0134].
 39. Detert J., Bastian N., Listing J. et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate monotherapy in recent onset rheumatoid arthritis (RA) – an investigator initiated randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl. 3):102 [OP0145].
 40. Jacobs J.W.G. Lessons for the use of non-biologic anchor treatment for rheumatoid arthritis in the era of biologic therapies. *Rheumatology* 2012;51:iv27–iv33.
 41. Osipyants R., Karateev D., Panasyuk E. et al. Prediction of erosive disease in rheumatoid arthritis: utility of ultrasound joint score in patients with short disease duration. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl.3):611 [SAT0412].
 42. Volkov A., Osipyants R., Panasyuk E. et al. Monitoring anti-interleukin 6 receptor antibody treatment in rheumatoid arthritis and prediction progressive structural damage of the wrist joints by ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2012;71 (Suppl.3):134 [OP0232].
 43. Karateev D., Osipyants R., Panasyuk E. et al. Ultrasound defined remission in rheumatoid arthritis: association with clinical data, serologic parameters and structural damage. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl.3):606 [SAT0396].
 44. Vasiliev V., Gorodetskiy V., Logvinenko O. et al. Characterisation of non-Hodgkin lymphomas in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(Suppl.3):357 [FRI01380].
 45. Sedyshev S., Vasilyev V., Kovrigina A. Characterization of the group of patients with IgG4-related systemic disease in Russian population. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl.3):292 [THU0405].
 46. Nasonov E., Panasyuk E., Shikina E. et al. Local open-label multicenter study to evaluate the quality of life in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and inadequate response to DMARDs when adding tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl.3):668.
 47. Avdeeva A.S., Alexandrova E.N., Novikov A.A. et al. The high basal level antibodies to modified citrullinated vimentin (anti-MCV) – predictive factor of response to tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl.3):652 [AB0259].
 48. Avdeeva A.S., Alexandrova E.N., Panasyuk E.Y. et al. Comparative effectiveness of tocilizumab (TCZ) and rituximab (RTM) using different disease activity indices (DAS 28, SDAI and CDAI) in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl.3):667 [AB0509].
 49. Popkova T., Novikova D., Udachkina E. et al. Tocilizumab influence on the serum lipid profiles and rapid progression of intima media-thickness in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl.3):671 [AB0578].
 50. Alexeeva E., Denisova R., Valieva S. et al. Efficacy and safety of Rituximab retreatment in refractory systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl.3):428 [FRI0338].
 51. Alexeeva E., Denisova R., Valieva S. et al. Safety and efficacy of tocilizumab therapy in children with systemic onct juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl.3):258 [THU0302].
 52. Novikova D.S., Popkova T., Udachkina R. et al. Duration and severity of the disease is important risk factor for cardiac autonomic neuropathy and arterial stiffness in women with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl.3):170 [THU0052].
 53. Myasoedova E., Myasoedova S., Musatova N. Trends in incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in a russian population. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl.3):713 [AB1323].
 54. Myasoedova E., Myasoedova S., Obzherina S. et al. Reduced endothelium-independent vascular reactivity is indicative of carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis without overt cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl.3):171 [THU0053].