

Качество жизни больных ревматоидным артритом, получающих цертулизумаба пэгол

В.Н. Амирджанова, Е.Ю. Погожева

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

Federal State Budgetary
Institution «Scientific
Research Institute for
Rheumatology» RAMS,
Moscow

Контакты: Вера
Николаевна
Амирджанова
amirver@yandex.ru

Contact: Vera
Nikolayevna
Amirdzhanova
amirver@yandex.ru

Поступила 04.12.11

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее тяжелое хроническое воспалительное заболевание суставов с хорошо известным «исходом» — выраженным нарушением функции суставов верхних и нижних конечностей, существенным ограничением или невозможностью выполнения пациентами большинства действий в повседневной жизни, приводящими больных к инвалидности и социальной дезадаптации.

Традиционно в медицине (и в ревматологии в частности) изучение процесса заболевания, его исходов и эффективности лечения пациентов является одной из основных задач врача-интерниста.

Под «**процессом**» понимается состояние органов и систем организма в конкретной временной точке, а для его оценки хорошо подходят обычные клинические и лабораторные показатели, которые в ревматологии широко используются — как изолированно, так и в различных индексах. Для пациентов с РА для контроля над «процессом» заболевания наибольшее значение имеют показатели СОЭ, уровень С-реактивного белка (СРБ), оценка состояния здоровья врачом и пациентом и комбинированные индексы: DAS28, SDAI, CDAI.

Пригодны ли эти измерения для оценки исходов РА? Ведь в качестве исхода мы должны рассматривать не только состояние органов и систем, но и функциональные возможности человека в его повседневной жизни. Это требует измерений как выраженности патологического процесса, так и оценки нарушений биосоциальных адаптационных возможностей пациента.

Согласно Международной классификации нарушений, снижения и утраты трудоспособности, принятой ВОЗ в Женеве в 1980 г., **исход** заболевания может быть представлен несколькими уровнями: *повреждение (impairment)*, *нарушение жизнедеятельности (disability)* и *социальные (ролевые) ограничения (handicap)*. Под **повреждением** следует понимать любую утрату анатомических, физиологических или других структур и функций, методы его оценки могут быть клиническими, инструментальными, лабораторными и измеряться в определенных единицах. Согласно программе «Treat to Target» («Т2Т») — «Лечение до достижения цели», — которая направлена прежде всего на ликвидацию по-

вреждения, основной целью терапии РА является ремиссия или низкая активность заболевания [1].

Под **нарушением жизнедеятельности** понимается возникающее в результате повреждения ограничение или утрата возможности осуществлять повседневную деятельность в пределах, считающихся нормальными для человеческого организма. Для пациентов с артритами это возникновение определенных трудностей или невозможности выполнения в повседневной жизни таких действий, как ходьба, застегивание пуговиц, одевание, принятие ванны и т. д. Особенно наглядно это проявляется в случаях с РА, когда на определенных этапах болезни способность выполнять действия в повседневной жизни может стать даже более важной, чем само повреждение. Для количественного определения нарушений жизнедеятельности при РА используют опросники (общие — SF-36, EQ-5D и специфические — HAQ, RAPID-3), заполняемые больными самостоятельно и отражающие в определенной степени качество жизни (КЖ) больных. Именно определение нарушений жизнедеятельности (disability) пригодно для потенциального измерения исходов длительно текущих хронических заболеваний, таких как РА, и хорошо согласуется с программой «Т2Т», в которой сохранение высокого КЖ больных является еще одной, не менее важной, целью терапии РА.

Нарушение жизнедеятельности является промежуточной стадией между повреждением и большинством социальных исходов.

Под **социальными (ролевыми) ограничениями** понимают возникающие в результате повреждения и нарушения деятельности ограничения в выполнении той социальной роли, которая считается нормальной для данного индивидуума (в соответствии с его возрастом, полом, социальными и культурными факторами).

Не менее важным аспектом в оценке социальных ограничений является определение трудоспособности пациентов. Основными характеристиками, определяющими влияние болезни на трудоспособность, являются:

- отсутствие пациента на рабочем месте («абсентеизм», от англ. absent — отсутствующий);

- присутствие на рабочем месте, но со сниженной производительностью труда («презентеизм», от англ. present – присутствующий);
- вынужденное увольнение или уменьшение степени занятости работника, например переход с полного рабочего дня на частичную занятость.

Следует отметить, что именно улучшение социальных факторов и шкал, уменьшение степени социальных ограничений и улучшение производительности труда являются решающими для определения ценности врачебных манипуляций и оценки эффективности терапии.

При РА доля нетрудоспособных больных уже через 6 мес от дебюта болезни составляет 13% [2], доходя в среднем до 67% к 15-му году заболевания, а 28% пациентов становятся тяжелыми инвалидами [3], неспособными к самообслуживанию. Вероятность трудовой занятости через 10 лет от начала заболевания у больных РА в 1,26 раза ниже, чем у больных псориатическим артритом (ПсА), и в 1,42 раза ниже, чем у больных анкилозирующим спондилитом (АС) [4]. Поэтому в последнее время в мире специально для лечения больных РА разрабатываются новые современные лекарственные препараты с применением нано- и биотехнологий, получившие общее название генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). До введения их в клиническую практику результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований и пострегистрационных наблюдений показывали неуклонное прогрессирование функциональных нарушений и ухудшение КЖ больных с РА, в том числе и при применении стандартной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП).

Вероятно, к причинам недостаточного клинического эффекта БПВП можно отнести малые дозы применяемого ранее метотрексата (МТ) – 7,5–10 мг/нед, недостаточную длительность приема, плохую переносимость у ряда больных или появление нежелательных побочных реакций, потребовавших отмены препарата. Поэтому цели терапии – ремиссия и сохранение высокого КЖ – были достижимы лишь у небольшого числа пациентов.

Ситуацию изменило внедрение в клиническую практику прежде всего ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α): инфликсимаба (ИНФ), адалимумаба (АДА), этанерцепта (ЭТЦ), цертолизумаба пэгол (ЦЗП). Ремиссия или низкая активность заболевания стали реальностью у 15–20% больных. Тем не менее при лечении ИНФ у половины пациентов может развиваться вторичная неэффективность уже на первом году лечения [5, 6], а опыт лечения ингибиторами ФНО α в реальной клинической практике [7] и результаты рандомизированных контролируемых исследований [8] свидетельствуют о том, что при недостаточном ответе на один ингибитор ФНО α пациенты могут хорошо ответить на другой препарат из этой же группы, поскольку они имеют разные фармакокинетические особенности и потенциально различные механизмы действия. Например, способность ЭТЦ ингибировать не только ФНО α , но и лимфотоксин α (он же ФНО β) может оказаться полезной при резистентности пациентов к терапии ИНФ [9], поскольку он представляет собой искусственную димерную гибридную белковую молекулу («fusion protein»), включающую рецептор ФНО α (молекулярная масса 75 кДа), соединенную с Fc-фрагментом Ig1 человека, и имеет несколько иной механизм действия [10].

В целом, несмотря на то что эффективность и безопасность любого из ингибиторов ФНО α практически одинакова как при раннем, так и при длительно текущем РА, комбинированная терапия их с МТ или другими БПВП значительно улучшает прогноз и КЖ больных, увеличивает число ремиссий и замедляет в ряде случаев дальнейшую деструкцию суставов, возвращая пациентов к труду.

Так, по данным Биологического регистра британского ревматологического общества (BSRBR) [11], трехлетнее исследование трудоспособности пациентов с РА (n=3291), получающих терапию ингибиторами ФНО α , продемонстрировало высокую частоту потери трудоспособности у больных РА в начале исследования. Полностью нетрудоспособными были 49% больных со средним или высоким уровнем активности и высоким индексом функционального состояния HAQ. Длительность заболевания у нетрудоспособных больных РА существенно не отличалась от таковой (в среднем 14 и 12 лет соответственно). Через 3 года наблюдения 74% пациентов РА, получавших ингибиторы ФНО α , работали в прежнем объеме, смогли вернуться на работу 4% (ранее оставившие трудовую деятельность), однако 9% оставались инвалидами. Предикторами потери трудоспособности были высокая активность заболевания по DAS28, выраженные нарушения функции суставов, а также ручной труд.

Тем не менее применение каждого препарата имеет свои особенности, связанные с его структурой (химерные или человеческие моноклональные антитела либо рекомбинантные белки), способами введения (внутривенный или подкожный), удобством применения (кратностью введения в зависимости от времени полувыведения препарата), быстротой наступления эффекта, болевыми ощущениями при введении, длительностью сохранения эффекта.

С этой точки зрения представляет несомненный интерес применение ЦЗП в клинических испытаниях и общей клинической практике.

ЦЗП – еще один ингибитор ФНО α , который представляет собой не полное человеческое моноклональное антитело (МАТ), а только его антиген-связывающий Fab-фрагмент, связанный с полиэтиленгликолем (ПЭГ), который существенно меняет фармакокинетику препарата. Конъюгация Fab-фрагмента с ПЭГ в составе ЦЗП позволила добиться повышения гидрофильности, растворимости и биодоступности препарата, а также повышения устойчивости белковой молекулы к комплементу и нейтрализующим антителам.

ЦЗП, в отличие от ИНФ и АДА, не связывает комплемент за счет отсутствия в его составе комплемент-связывающего Fc-фрагмента. Это может проявляться отсутствием активации тучных клеток, что имеет важное значение для препарата, вводимого подкожно, поскольку уменьшает болезненность инъекций и вероятность развития локальных нежелательных эффектов. Это определенным образом улучшает КЖ больных и повышает комплаентность при его применении у пациентов с низким порогом болевой чувствительности. В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что ЦЗП не стимулирует дегрануляцию нейтрофилов, апоптоз моноцитов или лимфоцитов периферической крови человека [12]. Более того, сравнительные исследования *in vitro* ЦЗП и других ингибиторов ФНО α показали, что ЦЗП существенно влияет на супрессию ИЛ1 β , что также может объяснить меньшую частоту развития постинъекционных реакций *in vivo* [13].

В целом ЦЗП ассоциируется с низкой частотой инъекционных побочных реакций, что отличает этот препарат от других ингибиторов ФНО α : 6,4% по сравнению с 6,5% в контроле, болезненность в месте инъекции встречается менее чем в 3 случаях на 100 пациенто-лет. Для сравнения: частота инъекционных реакций при введении АДА в сравнении с плацебо (ПЛ) в исследовании STAR была значительно выше (20% против 12%) [14].

Кроме того, отсутствие Fc-компонента является преимуществом для использования препарата у женщин репродуктивного возраста, поскольку ЦЗП в меньшей степени, чем другие ингибиторы ФНО α , проникает через плаценту, вопреки тому, что считалось ранее [15, 16]. Однако необходимо проведение специальных исследований для оценки безопасности применения препарата во время беременности.

Целью анализа многоцентровых международных рандомизированных клинических исследований ЦЗП, в которые входили и пациенты из России (RAPID1 [17], RAPID2 [18–20] FAST4WARD [21]), кроме оценки эффективности и безопасности препарата, было определение взаимосвязей между клинически значимым улучшением физических функций, уменьшением симптомов усталости и боли с улучшением их КЖ. У пациентов с активным РА оценивались такие параметры, как производительность труда, возможность выполнения пациентами домашней работы, их участие в делах семьи, социальная активность и расширение досуга.

В исследованиях RAPID1 и RAPID2 оценку функционального статуса больных проводили по индексу HAQ, КЖ – по опроснику SF-36. Улучшением считали клиниче-

ски значимым при увеличении значений 8 отдельных шкал на 5 пунктов, а суммарных измерений физического (PCS) и психологического здоровья (MCS) на 2,5 пункта. Оценку усталости проводили с помощью шкалы FAS (Fatigue Assessment Scale), при этом минимальные клинически значимые изменения (МКЗИ) соответствовали уменьшению усталости как минимум на 1 пункт. Усталость оценивали также по шкале «жизнеспособность» – Vitality (VT) опросника SF-36 (по изменению шкалы не менее чем на 5 пунктов). Оценку боли проводили по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ); МКЗИ соответствовали уменьшению боли на 10 мм и более, а также по шкале боли (BP) опросника SF-36. Вопросы трудоспособности, выполнения домашней работы, повседневной активности, возможности досуга оценивали по специфическому опроснику Work Productivity Survey (WPS-RA) [22].

Лечение пациентов с активным РА ЦЗП в дозе 200 или 400 мг в комбинации с МТ (исследования RAPID1 и RAPID2) значительно улучшало физическую активность, работоспособность, уменьшало боль и утомляемость уже к 12-й неделе исследования по сравнению с пациентами, получающими ПЛ + МТ. Изменения были схожими, независимо от разных доз ЦЗП. К 24-й неделе терапии минимального клинически значимого улучшения функциональной активности достигли 57 и 53% больных, принимавших 200 и 400 мг ЦЗП соответственно (табл. 1) по сравнению с 11% пациентов, получивших ПЛ + МТ ($p < 0,001$). Улучшение было быстрым, отмечалось уже на 1-й неделе терапии и было стабильным весь период лечения. К 12-й неделе можно было прогнозировать эффективность дальнейшей терапии ЦЗП.

В дальнейшем влияние терапии ЦЗП на КЖ было исследовано в открытой фазе длительного исследования RAPID1 через 2 года наблюдения у 345 больных РА, которые получали 200 или 400 мг препарата до 52-й недели, а затем 400 мг в комбинации с МТ до 100 нед. В этой группе больных наблюдалось быстрое улучшение функциональной активности (к 12-й неделе), эта тенденция сохранялась до 100 нед лечения. Средние изменения КЖ по суммарному физическому здоровью SF-36 составили 8,8 пункта при приеме ЦЗП в дозе 200 мг и 10 пунктов – в дозе 400 мг, изменения суммарного психологического здоровья – 8,3 и 9,0 пункта соответственно. Таким образом, через 2 года терапии улучшение КЖ было схожим при приеме обеих доз препарата. Уменьшение усталости пациенты отмечали уже через 1 нед независимо от дозы препарата, в среднем на 3 пункта. Около 70% больных к 100-й неделе имели МКЗИ индекса HAQ-DI в среднем на -0,7 в обеих группах как к 52-й, так и к 100-й неделе терапии. Уменьшение боли по ВАШ отмечалось в среднем на 39 мм (при МКЗИ 10 мм).

В исследовании FAST4WARD исследовалось функциональное состояние больных РА, получающих монотерапию ЦЗП в дозе 400 мг, по сравнению с ПЛ. Было показано статистически значимое улучшение функционального индекса HAQ после первого введения препарата, которое нарастало к 24-й неделе терапии. Клинически значимое уменьшение боли было отмечено ко 2-му дню лечения, а существенное улучшение КЖ – к 24-й неделе терапии. Статистически значимые различия по сравнению с группой ПЛ получены по всем 8 шкалам SF-36, в том числе и по суммарным измерениям физического и психологического здоровья (табл. 2).

Таблица 1 Функциональная активность и КЖ больных РА к 24-й неделе терапии ЦЗП (исследование RAPID2)

Исходы	ЦЗП 200 мг + МТ	ЦЗП 400 мг + МТ	ПЛ + МТ
HAQ-DI (баллы)	-0,5	-0,5	-0,14
Δ HAQ-DI $\geq 0,22$ (МКЗИ), %	57	53	11
МКЗИ SF-36 PCS	5,2	5,5	0,9
МКЗИ SF-36 MCS	12,1	12,4	0,6

Примечание. $p < 0,001$ во всех случаях (здесь и в табл. 2).

Таблица 2 Функциональные исходы и КЖ больных, получающих ЦЗП, в исследовании FAST4WARD

Исходы	Недели	Монотерапия ЦЗП 400 мг	ПЛ
HAQ-DI, баллы	1	-0,23	0,04
HAQ-DI, баллы	24	-0,36	0,13
Δ HAQ-DI $\geq 0,22$ (МКЗИ), %	24	49	12
Боль (ВАШ 0–100), мм	1	-16,7	-5,2
Боль (ВАШ 0–100), мм	24	-20,6	1,7
МКЗИ боли, %	24	47	17
МКЗИ SF-36 PCS, %	24	46	16
МКЗИ SF-36 MCS, %	24	34	7
Усталость, баллы	24	-1,69	-0,27
МКЗИ усталости, %	24	46	17

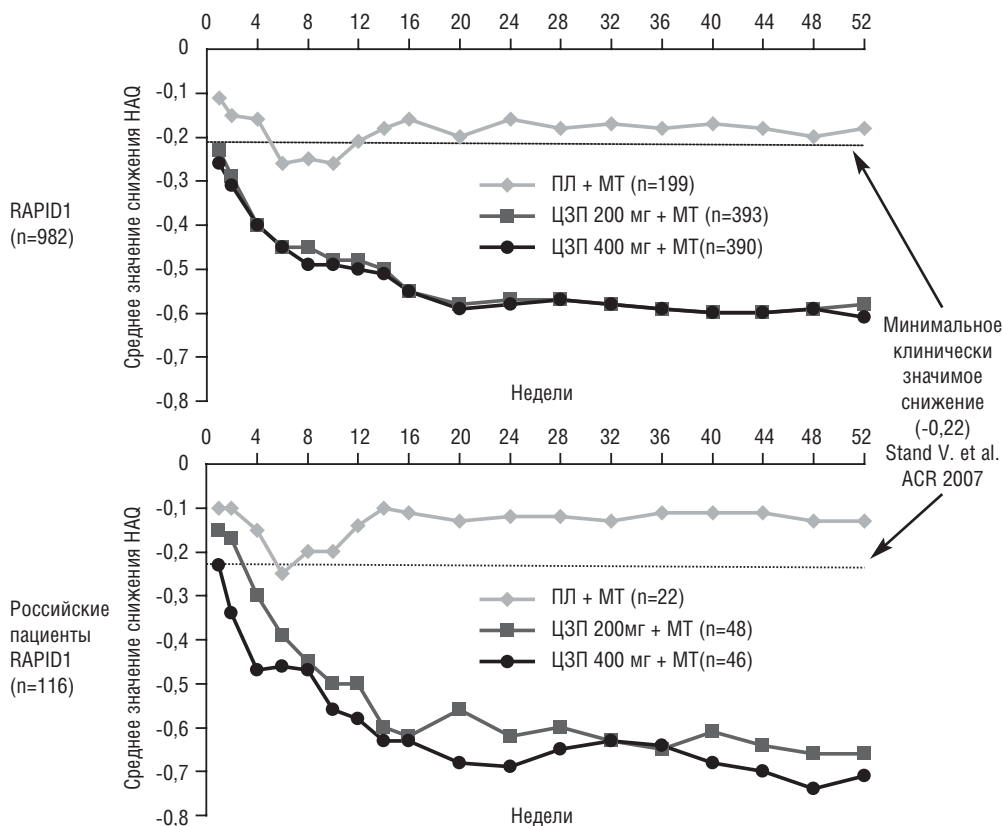


Рис. 1. Изменение функционального индекса HAQ в подгруппе российских пациентов (n=116, LOCF, ITT Population)

Анализ подгруппы российских пациентов из 10 центров (n=116), участвовавших в международном клиническом исследовании CDP870-027 (RAPID1) и его продлении CDP870-028 (n=102), показал похожие результаты. В исследование были включены больные с недостаточным ответом на МТ, которые в течение 52 нед получали ЦЗП 400 мг + МТ, или ЦЗП 200 мг + МТ, или ПЛ + МТ. Открытая фаза продолжалась не менее 100 нед. Пациентам, выбывшим на 16-й неделе и завершившим 54-недельный курс приема, ЦЗП назначали в дозе 400 мг в комбинации с МТ.

Средний возраст пациентов составил $53,4 \pm 9,8$ года; 68,1% больных были в возрасте от 45 до 65 лет, доля мужчин составила 15,5%. Продолжительность РА была $5,93 \pm 4,30$ года (<3 лет – 36,2%); среднее число использованных ранее БПВП – $1,0 \pm 1,1$, средняя доза МТ $11,1 \pm 2,3$ (от 10 до 25) мг/нед. Ранее (до МТ) не использовали БПВП 40,5% пациентов; 43,1% больных получали низкие дозы глюкокортикоидов.

В начале исследования у больных были выраженные функциональные нарушения, которые не позволяли пациентам выполнять большинство действий в повседневной жизни (индекс HAQ $1,84 \pm 0,50$). Уже на 4-й неделе после введения ТЦЗ на обеих дозах препарата в отличие от пациентов, получавших ПЛ + МТ, отмечались МКЗИ функционального статуса больных ($\Delta\text{HAQ} \geq 0,22$ балла). Существенное улучшение наблюдалось на 8-й неделе и продолжалось весь период исследования, причем в российской группе пациентов улучшение функционального статуса и социальной активности пациентов было более существенным по сравнению с европейской когортой ($\Delta\text{HAQ} -0,73$ балла и $\Delta\text{HAQ} -0,6$ балла соответственно; рис. 1).

К 24-й неделе исследования RAPID2 эта разница составила $-0,60$ балла в российской группе и $-0,5$ балла в европейской когорте, что соответствовало как минимум 50% улучшению функционального состояния больных (рис. 2).

Влияние приема обеих доз ЦЗП в комбинации с МТ на повседневную активность больных, их трудоспособность и социальную активность оценивалось на больных, объединенных в исследованиях RAPID1 и RAPID2. Отмечено уменьшение числа полных пропущенных дней на работе в связи с заболеванием к 52-й неделе терапии ЦЗП в среднем на 5,2 дня ежемесячно по сравнению с группой

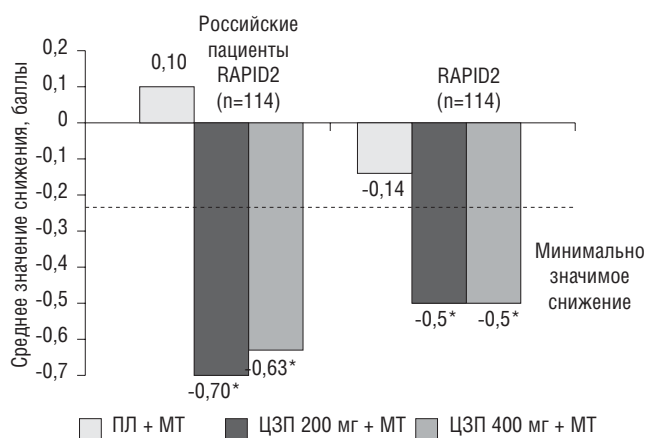


Рис. 2. Изменение индекса HAQ у больных РА к 24-й неделе исследования RAPID2

ПЛ (на 1,6 дня; $p < 0,05$). На 6 и 6,7 дня (200 и 400 мг ЦЗП) ежемесячно уменьшилось число дней с ограниченной на 50% трудоспособностью и домашней активностью пациентов по сравнению с группой ПЛ + МТ (на 3,2 дня).

Анализ опросников по нетрудоспособности пациентов, входящих в исследования RAPID1 и RAPID2 показал, что улучшение физических функций, уменьшение боли и усталости к 12-й неделе терапии ЦЗП (по крайней мере достижение МКЗИ) ассоциировались с увеличением производительности труда [23] (в том числе на работе, по дому и вне его) и было тесно взаимосвязано с объективными клиническими параметрами ответа (ACR20 и DAS28) [24]

Улучшение способности работать (абсентеизм и презентеизм) – важнейшие показатели для пациентов с РА,

многие из которых являются молодыми людьми трудоспособного возраста или имеют серьезные причины для продолжения трудовой деятельности на длительный период (финансовые, страховые, высокий профессиональный уровень и т. д.).

Таким образом, терапия больных РА ЦЗП не только возвращала часть больных к трудовой деятельности и повышала производительность труда, но и улучшала взаимоотношения в семье, увеличивала социальную активность пациентов, способствовала появлению времени для проведения досуга, снижая бремя РА для больного и общества в целом.

Авторы выражают благодарность Д.В. Горячеву за участие в подготовке и написании статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen J., Aletaha D., Bijlsma J. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–7.
- Verstappen S.M.M., Bijlsma J.W., Verkleij H. et al. Overview of work disability in rheumatoid arthritis patients as observed in cross-sectional and longitudinal surveys. *Arthr Rheum* 2004;51:488–97.
- Wolfe F., Michaud K., Choi H.K., Williams R. Household income and earnings losses among 6,396 persons with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32(10):1875–83.
- Mau W., Listing J., Huscher D. et al. Employment across chronic inflammatory rheumatic diseases and comparison with the general population. *J Rheumatol* 2005;32:721–8.
- Horton S.C., Das S., Emery P. Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: a review of phase III clinical trials and its role in real-life clinical practice. *Int J Clin Rheum* 2011;5(5):517–27.
- Buch M.H., Bingham S.J., Bryer D., Emery P. Long-term infliximab treatment in rheumatoid arthritis: subsequent outcome of initial responders. *Rheumatology* 2007;46(7):1153–6.
- Buch M.H., Vital E.M., Dass S. et al. Switching to rituximab and an alternative inhibitor in patients with rheumatoid arthritis that have failed previous TNF inhibitor are both effective treatment options with good maintenance rates (abstract). *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 3):379.
- Smolen J.S., Kay J., Doyle M.K. et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor a inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009;374(9685):210–21.
- Buch M.H., Conaghan P.G., Quinn M.A. et al. True infliximab resistance in rheumatoid arthritis: a role for lymphotoxin a? *Ann Rheum Dis* 2004;63(10):1344–6.
- Насонов Е.Л. Эффективность и безопасность ингибиторов фактора некроза опухоли α при ревматоидном артрите. *Рус мед журн* 2008;16(24):1602–9.
- Verstappen S.M.M., Watson K.D., Lunt M. et al. Working status in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(8):1570–7.
- Lamour S., Bracher M., Nesbitt A. The PEG component of certolizumab pegol inhibits degranulation by stimulated mast cells (abstract). *Arthr Rheum* 2009;60(Suppl. 10):44.
- Fossati G., Nesbitt A. Certolizumab pegol has a different profile from the other anti-TNFs, including golimumab, in a variety of in vitro assays (abstract). *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 3):324
- Furst D.E., Schiff M.H., Fleischmann R.M. et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor a monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003;30(12):2563–71.
- Porter C., Kopotsha T., Smith B. et al. No significant transfer of certolizumab pegol compared with IgG in the perfused human placenta in vitro (abstract). *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 3):210.
- Wolf D., Mahadevan U. Certolizumab pegol use in pregnancy: low levels detected in cord blood (abstract). *Arthr Rheum* 2010;62(Suppl. 10):299.
- Keystone E., van der Heijde D., Mason D. et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthr Rheum* 2008;58:3319–29.
- Smolen J.S., Landewe R., Mease P. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:797–804.
- Smolen J.S., van Vollenhoven R.F., Kavanaugh A. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: 3-year data from the RAPID2 study. *Ann Rheum Dis* 2010;69 (Suppl. 3):528.
- Fleischmann R. The clinical efficacy and safety of certolizumab pegol (CZP) in the treatment of rheumatoid arthritis: focus on long-term use, patient considerations and the impact of quality of life. *Open Access Rheum Res Rev* 2009;1:95–105
- Fleischmann R., Vencovsky J., van Vollenhoven R. et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:805–11.
- Osterhause J.T., Purcaru O., Richard L. Discriminant validity, responsiveness and reliability of the rheumatoid arthritis specific work productivity survey (WPSORA). *Arthr Res Ther* 2009;11:R73.
- Hazes J.M., Taitor P., Strand V. et al. Physical function improvements and relief from fatigue and pain are associated with increased productivity at work and at home in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol. *Rheumatology* 2010;49(10):1900–10.
- Strand V., Mease P., Burmester G. et al. Rapid and sustained improvement in health-related quality of life, fatigue, and other patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: results from the RAPID 1 randomised controlled trial. *Arthr Res Ther* 2009;11(6):R170.