

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

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

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

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

Контакты: Евгений Львович Насонов
nasonov@iramn.ru

Contacts: Evgenii Nasonov
nasonov@iramn.ru

Поступила 11.12.13

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

Ключевые слова: ревматоидный артрит; лечение; рекомендации EULAR.

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

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

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

Keywords: rheumatoid arthritis; treatment; EULAR recommendations.

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

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

Последнее десятилетие ознаменовалось существенным прогрессом в изучении ревматоидного артрита (РА) [1, 2], для лечения которого в настоящее время специально разработано 9 инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – моноклональных антител и рекомбинантных белков, ингибирующих активность важнейших «провоспалительных» цитокинов и патологическую активацию Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, участвующих в развитии иммуновоспалительного процесса [3–5]. В настоящее время к ГИБП относят класс препаратов, получивших название ингиби-

торов фактора некроза опухоли α (ФНО α): этанерцепт (ЭТЦ), инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ) и цертолизумаб пэгол (ЦЗП); ингибитор рецепторов интерлейкина 6 (ИЛ6) тоцилизумаб (ТЦЗ); анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ); блокатор активации Т-лимфоцитов абатацепт (АБЦ), а также первый «таргетный» (ингибитор JAK-киназы) синтетический базисный противовоспалительный препарат (БПВП) тофаситиниб (ТОФА). Применение ГИБП позволило не только существенно улучшить результаты лечения, но и расширить представления о патогенети-

ческих механизмах, лежащих в основе прогрессирования РА. Однако кардинальное улучшение прогноза при РА зависит не только от внедрения инновационных лекарственных средств, но и от совершенствования стратегии лечения [6]. Эта стратегия базируется на ранней диагностике, которая определяет возможность инициации очень ранней («окно возможности») активной тщательно контролируемой (tight control) противовоспалительной терапии, цель которой — максимально быстрое достижение ремиссии (концепция «Лечение до достижения цели» — Treat to Target) [7, 8]. Основой для реализации этой концепции стало создание новых классификационных критериев РА, направленных на раннюю диагностику заболевания [9], критериев ремиссии [10], совершенствование классификации противовоспалительных препаратов, использующихся для лечения РА [11]. Концепция «Лечение до достижения цели», сформулированная Европейской антиревматической лигой (EULAR) в 2010 г. [8], широко инкорпорирована в национальные рекомендации по лечению РА, разработанные во многих странах мира [12–15], в том числе в России [5, 16].

В 2013 г. была подготовлена новая версия рекомендаций EULAR [17], которая аккумулировала научные достижения и клинический опыт, накопленный за последние 3 года. Они включают три общих принципа и 14 конкретных рекомендаций. Целями публикации являются общая характеристика основных положений новых рекомендаций (рис. 1–3) и обсуждение некоторых нерешенных и дискуссионных проблем, требующих дальнейшего изуче-

ния. При наименовании групп лекарственных препаратов мы будем использовать дефиниции, принятые в российской ревматологии.

Основные принципы ведения пациентов с РА остались без существенных изменений, за исключением последовательности задач и некоторых формулировок, не меняющих их сути: лучшая клиническая практика, основанная на тесном взаимодействии врача и пациента; ведущая роль врача-ревматолога, необходимость при принятии решений учитывать высокую стоимость болезни. При этом *в качестве ключевого принципа рассматривается взаимодействие врача и пациента*.

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

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

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

Эта рекомендация подкреплена новыми, более строгими, критериями ремиссии ACR/EULAR (2011) [10]. Использование в качестве критерия ремиссии значения индекса DAS28 <2,6 не рекомендуется. В серии рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ) и открытых клинических исследований было показано,

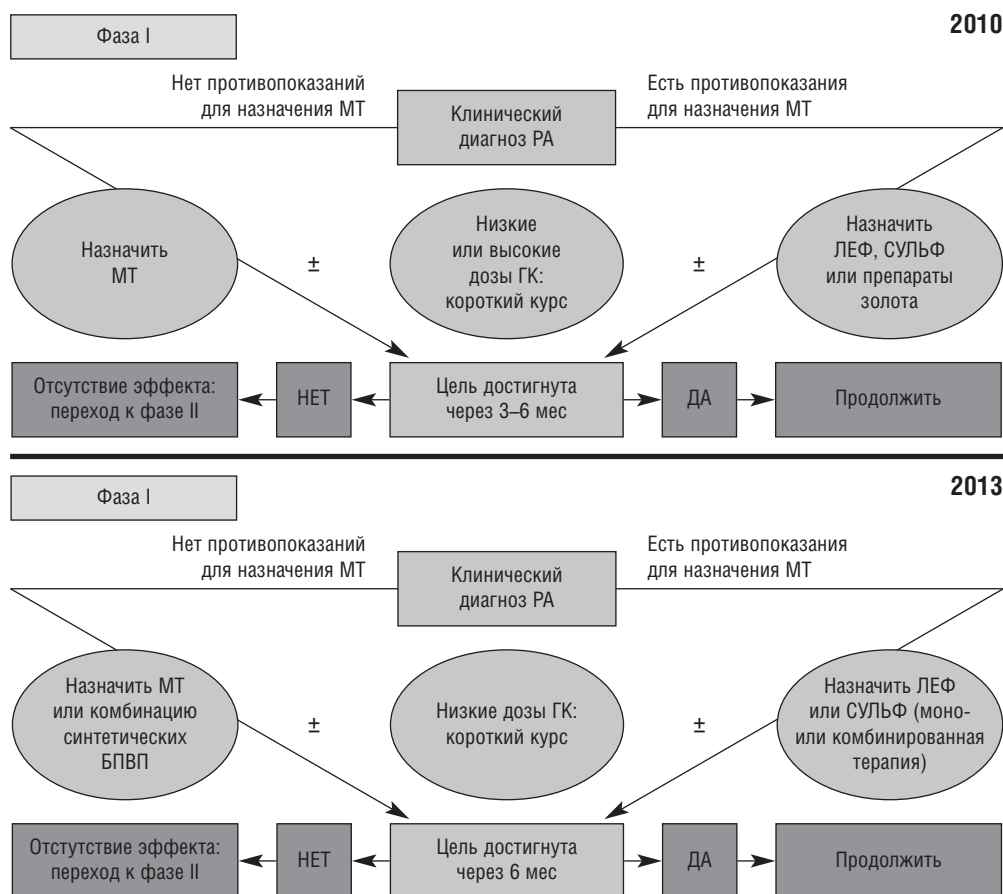


Рис. 1. Рекомендации EULAR по лечению РА 2010 и 2013 гг.: фаза I.

МТ – метотрексат, ГК – глюкокортикоиды, ЛЕФ – лефлуномид, СУЛЬФ – сульфасалазин

что достижение ремиссии (согласно новым критериям) более тесно коррелирует с улучшением функционального статуса и подавлением структурных повреждений в суставах [19–28]. У некоторых пациентов, особенно с развернутым РА, достаточным является достижение низкой активности воспалительного процесса [29], поскольку в реальной клинической практике у многих пациентов очень трудно индуцировать развитие ремиссии [31, 32], а состояние «низкой активности» ассоциируется с менее тяжелыми функциональными и структурными исходами заболевания, чем при умеренной/высокой активности [22, 24, 30].

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

Основное отличие от предыдущих рекомендаций – увеличение сроков терапии (6 мес, а не 3 мес) для достижения ремиссии или низкой активности. Однако в течение первых 3 мес должен наблюдаться хотя бы умеренный эффект терапии, поскольку «ранний» ответ позволяет прогнозировать эффективность терапии в будущем [33]. Обращается особое внимание на необходимость добиться эффекта лечения как можно быстрее. Для этого используется подход, связанный с быстрой (в течение нескольких

недель) эскалацией дозы МТ (до 25–30 мг/нед), который следует применять не менее 8 нед [34]. При этом максимальный эффект терапии МТ может развиваться через 4–6 мес.

Рекомендация 4. Положение о том, что «МТ следует рассматривать как основной компонент стратегии “первой линии” лечения активного РА», осталось без изменений. Это соответствует рекомендациям Ассоциации ревматологов России (АРР) 2010 и 2013 гг. [16, 35].

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

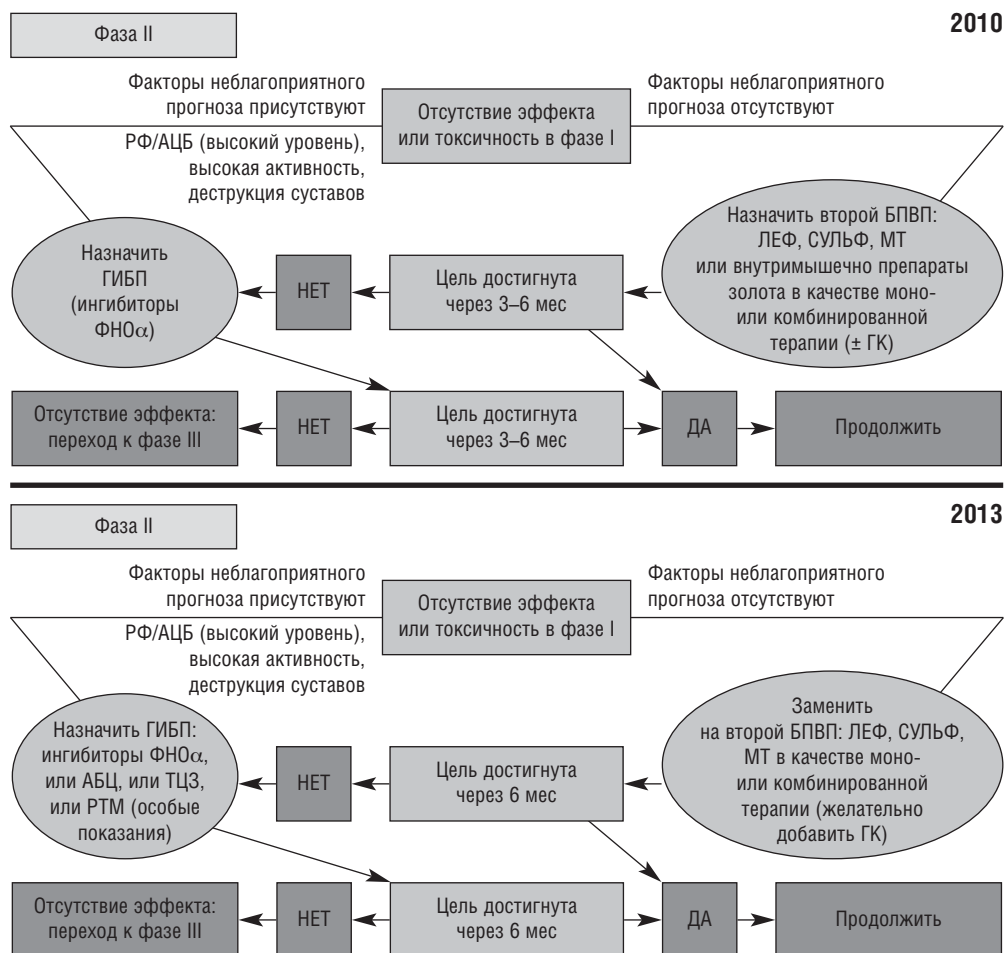


Рис. 2. Рекомендации EULAR по лечению РА 2010 и 2013 гг.: фаза II.
РФ – ревматоидный фактор, АЦБ – антитела к цитруллинированным белкам

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

Термин «ранняя непереносимость» МТ (в течение первых 6 нед) не рассматривается как противопоказание для лечения МТ, а показывает недостаточную эффективность стратегии «первой линии». Эта рекомендация заслуживает более подробного обсуждения. МТ, как правило, хорошо переносятся, особенно при назначении фолиевой кислоты [56–58]. По данным обзора Cochrane, прием фолиевой кислоты существенно уменьшает частоту гастроэнтерологических нежелательных реакций (НР), таких как тошнота, рвота, боли в животе (на 26%; $p=0,008$), увеличения концентрации печеночных ферментов (на 76,9%; $p<0,00001$), прерывания лечения по любым причинам (на 60,8%; $p<0,00001$), стоматита (приближается к статистической достоверности) [57]. Тем не менее на фоне лечения МТ могут развиваться НР или имеются противопоказания для его применения [56, 59]. В этом случае целесообразно назначение ЛЕФ или СУЛЬФ, симптоматический и структурный эффект которых сходен с таковым МТ [60–65]. Следует, однако, подчеркнуть, что в сравнительных РПКИ МТ и ЛЕФ (в основном регистрационных) не использовалась современная тактика применения МТ (быстрая эскалация, высокая доза – 25–30 мг/нед). Поэтому истинная эффективность ЛЕФ и СУЛЬФ по сравнению с МТ в качестве компонента стратегии «первой линии» не ясна. Таким образом, ЛЕФ и СУЛЬФ следует применять только при на-

личии серьезных оснований, лимитирующих назначение МТ. Необходимо принимать во внимание, что лечение МТ (в отличие от ЛЕФ и СУЛЬФ) приводит к снижению кардиоваскулярной летальности [66–69], что имеет важное значение в отношении отдаленного прогноза у пациентов с РА (рекомендация 14). Напомним, что к противопоказаниям для назначения МТ относятся: тяжелое поражение печени, почек и легких, беременность, кормление грудью, алкоголизм, цитопении. Однако большинство из них являются противопоказаниями и для назначения ЛЕФ. С другой стороны, имеются данные об относительной безопасности СУЛЬФ во время беременности [70] и отсутствии строгих ограничений в отношении приема алкоголя на фоне лечения этим препаратом.

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

Следует обратить внимание на то, что в новых рекомендациях отсутствуют сведения о применении азатиоприна, циклоспорина А и циклофосамида, которые в предыдущих рекомендациях упоминались в аспекте «терапии отчаяния» при резистентности или противопоказа-

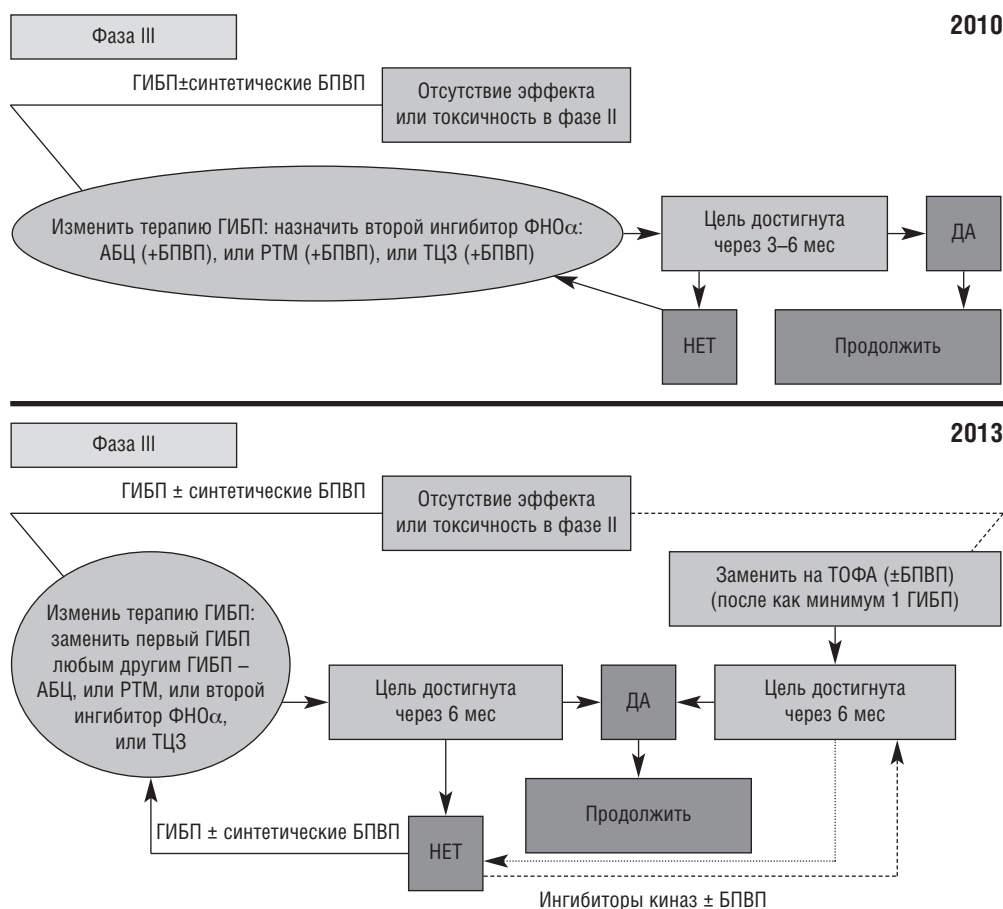


Рис. 3. Рекомендации EULAR по лечению РА 2010 и 2013 гг.: фаза III

ниях для назначения перечисленных выше синтетических БПВП и ГИБП. Эта рекомендация признана неактуальной из-за расширения спектра эффективных лекарственных препаратов, широко применяемых для лечения РА.

Рекомендация 6 (соответствует рекомендации 5 в предыдущей версии). *«У пациентов, не получавших БПВП (DMARD-naïve), независимо от назначения ГК, следует применять монотерапию или комбинированную терапию стандартными БПВП».*

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

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

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

Профиль безопасности короткого курса ГК рассматривается как приемлемый [36, 77–80], хотя это положение вызвало серьезные дебаты. По нашему мнению, при назначении ГК могут возникать трудно прогнозируемые пробле-

мы (например, ГК-зависимость) [81]; необходима активная профилактика глюкокортикоидного остеопороза, что удорожает лечение пациентов [78]. Мы также полагаем, что более высокая эффективность комбинированной терапии ГК и МТ в дебюте РА строго не доказана, поскольку в длительные проспективные исследования было включено недостаточное число пациентов, а продолжительность других была очень короткой. Отсутствуют научно обоснованные данные, касающиеся тактики снижения дозы и отмены ГК [82]. Кроме того, многие пациенты настроены против назначения ГК [83], что может затруднить реализацию основополагающего положения рекомендаций (пункт А), касающегося взаимодействия врача и пациента.

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

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

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

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

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

По сравнению с предыдущими рекомендациями указано, что лечение ГИБП (как классом препаратов) сле-

дует инициировать в случае невозможности достигнуть ремиссии (через 6 мес) или отсутствии эффекта (через 3 мес) на фоне лечения стандартными БПВП. Согласно предыдущим рекомендациям «современная практика предполагает начинать лечение с ингибиторов ФНО α ». Отсутствие ограничений для применения всех ГИБП, зарегистрированных для лечения РА, мотивируется данными открытых исследований о сходном профиле безопасности этих препаратов по сравнению с ингибиторами ФНО α [110–114]. Материалы метаанализов РПКИ также свидетельствуют об отсутствии различий в эффективности ингибиторов ФНО α и ГИБП с другим механизмом действия [5]. В единственном РПКИ (исследование AMPLE) было показано, что у пациентов с развернутым РА, резистентным к МТ, АБЦ (подкожная форма) и АДА обладают одинаковой эффективностью [115]. Нам представляется важным, что РТМ также рассматривается «при определенных условиях» как ГИБП «первой линии», хотя официально этот препарат зарегистрирован только при неэффективности ингибиторов ФНО α . В то же время имеются многочисленные данные (в том числе полученные в России), свидетельствующие о том, что РТМ не уступает по эффективности другим ГИБП, как у пациентов с ранним РА (не получавших МТ), так и у пациентов с развернутым РА, резистентных к МТ и другим БПВП [5, 41, 116, 117]. Полагают, что применение РТМ может быть особенно оправданно у пациентов, имеющих ограничения для назначения ингибиторов ФНО α : с лимфомами (а также другими злокачественными новообразованиями) и демиелинизирующими заболеваниями в анамнезе, риском реактивации латентной туберкулезной инфекции [118, 119]. Кроме того, РТМ — самый недорогой из применяемых в ревматологии ГИБП, особенно при использовании низкой дозы препарата (дважды по 500 мг) [117], которая согласно данным метаанализа не уступает по эффективности стандартной дозе [120].

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

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

как полагают, в основном связано с выраженным подавлением ТЦЗ острофазовых лабораторных маркеров воспаления [128]. Сходные данные о более высокой эффективности комбинированной терапии ТЦЗ и МТ по сравнению с монотерапией ТЦЗ получены в исследовании SURPRISE [129]. Имеются предварительные данные о том, у пациентов, получавших комбинированную терапию ГИБП и МТ, достигнутый эффект может сохраняться после отмены МТ [130–133]. Однако и в этом случае эффективность комбинированной терапии МТ и ГИБП (включая МТ и ТЦЗ) по некоторым важным параметрам была выше, чем монотерапии ТЦЗ [133].

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

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

Согласно предварительным результатам «индукционная» комбинированная терапия МТ и ингибиторами ФНО α (АДА) создает предпосылки для улучшения отдаленного прогноза в отношении развития ремиссии, поддерживаемой без применения ГИБП [48, 139]. Однако эти данные пока не подтверждаются исследованиями других

авторов [140, 141]. Таким образом, эффективность «индукционной» комбинированной терапии МТ и ГИБП при раннем РА в отношении достижения ремиссии (рекомендация 12) в настоящее время не доказана.

Рекомендация 10. *«При недостаточной эффективности первого ГИБП следует назначить другой ГИБП; в случае неэффективности первого ингибитора ФНОα можно назначить другой ингибитор ФНОα или ГИБП с другим механизмом действия».*

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

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

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

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

Эта рекомендация явилась предметом серьезных дискуссий и была принята с самым низким числом голосов (7,6 по 10-балльной шкале). Это связано с несколькими обстоятельствами. Напомним, что ТОФА — ингибитор JAK-киназы, первый «таргетный» синтетический препарат для перорального приема, разработанный для лечения РА [143, 144], в настоящее время зарегистрирован в США, Японии и России, но не получил одобрения Европейского медицинского агентства [145–147]. Эффективность и безопасность ТОФА доказаны в серии РПКИ [148–152] и их метаанализе [36, 153]. Хотя имеются данные об отсутствии существенного влияния ТОФА на прогрессирование деструкции суставов по сравнению с плацебо ($p=0,06$) [151], в других исследованиях его структурно-модифицирующий эффект получил более веские доказательства [152]. Основной проблемой остается безопасность препарата, поскольку

ку имеется лишь небольшой опыт его длительного применения в клинической практике, хотя по данным метаанализа РПКИ частота НР на фоне лечения ТОФА такая же, как и при лечении ГИБП [154]. Тем не менее материалы РПКИ свидетельствуют о возможности увеличения частоты тяжелых инфекций (включая туберкулез и оппортунистические инфекции), а герпетическая инфекция развивается чаще [145], чем на фоне приема ингибиторов ФНОα [155]. Учитывая существование широкого спектра ГИБП с доказанными эффективностью и безопасностью, а также прогнозируемую высокую стоимость терапии ТОФА (более высокую, чем у биоэквивалентных ГИБП), рекомендуется применять ТОФА как препарат «третьей линии», при недостаточной эффективности ГИБП. С нашей точки зрения, перспективы применения ТОФА при РА (если следовать рекомендациям EULAR) в ближайшие годы не ясны. Если возможность преодоления резистентности к ингибиторам ФНОα при назначении ТОФА доказана в РПКИ [149], то данные, касающиеся его эффективности у пациентов с недостаточным эффектом других ГИБП (АБЦ, РТМ и ТЦЗ), отсутствуют. Это, впрочем, касается и ГИБП (рекомендация 9), но можно надеяться, что данные, касающиеся замены одного ГИБП на другой (switch), будут быстро накапливаться в процессе анализа материалов национальных регистров или специальных исследований, направленных на идентификацию биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффективность того или иного ГИБП [156].

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

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

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

Эта рекомендация полностью совпадает с формулировкой в предыдущей версии, за исключением минимальных терминологических отличий, а именно — «снижение»,

а не «титрование» дозы стандартных БПВП. Эта рекомендация касается пациентов, полностью отменивших ГК и ГИБП, у которых достигнута стойкая ремиссия на фоне терапии стандартными БПВП. Однако, поскольку у пациентов с развернутым РА отмена стандартных БПВП в 70% случаев приводит к обострению заболевания [172, 173], речь идет не о полной отмене, а о снижении дозы стандартных БПВП. В то же время, по данным исследования BeST, при начале активной контролируемой терапии очень раннего РА возможно достижение полной ремиссии «без лекарств», но только у небольшого процента пациентов [174]. Подчеркивается, что специальных контролируемых исследований, посвященных отмене терапии стандартными БПВП, до сих пор не проводилось.

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

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

ванием деструкции суставов, несмотря на хороший клинический эффект, — не ясно.

Таким образом, новые рекомендации EULAR (2013) — важный этап в развитии учения о РА; их внедрение в клиническую практику должно позволить улучшить результаты терапии этого заболевания и в целом прогноз болезни. Эксперты сформулировали основные задачи, которые предстоит решить в процессе дальнейших исследований и которые во многом совпадают с проблемами, затронутыми нами в процессе их обсуждения. К основным нерешенным проблемам относятся следующие: уточнение места ГК (с учетом механизмов действия, длительности терапии, «циркадных» ритмов и др.) в комплексном лечении РА; перспективы «индукционной» терапии с использованием не только ингибиторов ФНОα, но и других ГИБП (АБЦ, ТЦЗ и РТМ); уточнение места ТОФА, в частности возможность применения ГИБП при недостаточной его эффективности, а также применение этого препарата для преодоления резистентности к АБЦ, РТМ и ТЦЗ; тактика снижения дозы ГИБП и предикторы стойкой ремиссии после отмены ГИБП и стандартных БПВП; сравнительная эффективность комбинированной терапии МТ и стандартными БПВП по сравнению с терапией МТ и ГИБП; поиск прогностических биомаркеров эффективности и безопасности БПВП и ГИБП; роль иммуногенности ГИБП, перспективы фармакокинетических и фармакодинамических исследований ГИБП с точки зрения повышения эффективности и безопасности терапии; повышение эффективности и снижение риска НР на фоне лечения МТ; реальная эффективность монотерапии ТЦЗ. Очевидно, что для решения этих и многих других проблем необходимо объединение усилий всего ревматологического сообщества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн. Ревматология. Национальное руководство. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. с. 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Revmatoidnyi artrit. V kn. Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. p. 290–331.]
2. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2011;365(23):2205–19. DOI: 10.1056/NEJMr1004965.
3. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet. 2007;370(9602):1861–71. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60784-3.
4. Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease, 2011. Ann Rheum Dis. 2012;71 Suppl 2:i2–45. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201036.
5. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. [Nasonov EL, editor. Genno-inzhenernye biologicheskie biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita. Moscow: IMA-PRESS; 2013.]
6. Sokka T, Pincus T. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent. Lancet. 2009;374(9688):430–2. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61432-X.
7. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsm JW, et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2010;69(4):631–7. DOI: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
8. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2010;69(6):964–75. DOI: 10.1136/ard.2009.126532. Epub 2010 May 5.
9. Aletaha D, Neogri T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010;62(9):2569–81. DOI: 10.1002/art.27584.
10. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Arthritis Rheum. 2011;63(3):573–86. DOI: 10.1002/art.30129.
11. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2014;73(1):3–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204317. Epub 2013 Sep 26.
12. Mok CC, Tam LS, Chan TH, et al. Management of rheumatoid arthritis: consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology. Clin Rheumatol. 2011;30(3):303–12. DOI: 10.1007/s10067-010-1596-y. Epub 2010 Nov 3.
13. El Zorkany B, Alwahshi HA, Hammoudeh M, et al. Suboptimal management of rheumatoid arthritis in the Middle East and Africa: could the EULAR recommendations be the start of a solution? Clin Rheumatol. 2013;32(2):151–9. DOI: 10.1007/s10067-012-2153-7. Epub 2012 Dec 30.
14. Wollenhaupt J, Albrecht K, Kruger K, et al. The new 2012 German recommendations for treating rheumatoid arthritis: differences compared to the European standpoint. Z Rheumatol. 2013;72(1):6–9. DOI: 10.1007/s00393-012-1093-6.
15. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, et al. Canadian

- Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol*. 2012;39(8):1559–82. DOI: 10.3899/jrheum.110207. Epub 2011 Sep 15.
16. Национальные рекомендации по лечению ревматоидного артрита, 2013 (проект). Доступ по ссылке: www.rheumatolog.ru [Natsional'nye rekomendatsii po lecheniyu revmatoidnogo artrita, 2013 (proekt). Available from: www.rheumatolog.ru]
17. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct 25. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
18. Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):114–23. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203284. Epub 2013 Apr 16.
19. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):64–71. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201247. Epub 2012 May 5.
20. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013;381(9877):1541–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60250-0. Epub 2013 Mar 18.
21. Mierau M, Schoels M, Gonda G, et al. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology*. 2007;46(6):975–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem007>. Epub 2007 Mar 6.
22. Klarenbeek NB, Koevoets R, van der Heijde DM, et al. Association with joint damage and physical functioning of nine composite indices and the 2011 ACR/EULAR remission criteria in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(10):1815–21. DOI: 10.1136/ard.2010.149260. Epub 2011 Aug 3.
23. Koevoets R, van der Heijde D. Being in remission or in low disease activity in rheumatoid arthritis: different meaning with the use of different composite scores. *Arthritis Rheum*. 2009;60(Suppl):957.
24. Smolen JS, Han C, van der Heijde DM, et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and TNF-blockade. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):823–7. DOI: 10.1136/ard.2008.090019. Epub 2008 Jul 1.
25. Aletaha D, Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3702–11. DOI: 10.1002/art.30634.
26. Balsa A, de Miguel E, Castillo C, et al. Superiority of SDAI over DAS-28 in assessment of remission in rheumatoid arthritis patients using power Doppler ultrasonography as a gold standard. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(4):683–90. DOI: 10.1093/rheumatology/kep442. Epub 2010 Jan 4.
27. Sakellariou G, Scire CA, Verstappen SM, et al. In patients with early rheumatoid arthritis, the new ACR/EULAR definition of remission identifies patients with persistent absence of functional disability and suppression of ultrasonographic synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(7):245–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201817. Epub 2012 Oct 11.
28. Gartner M, Mandl P, Radner H, et al. Sonographic joint assessment in rheumatoid arthritis: Associations with clinical joint assessment in remission. *Arthritis Rheum*. 2013;65(8):2005–14. DOI: 10.1002/art.38016.
29. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(10):1360–4. DOI: 10.1136/ard.2008.091454.
30. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Comorbidity affects all domains of physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(2):381–8. DOI: 10.1093/rheumatology/keq334. Epub 2010 Oct 29.
31. Kiely P, Walsh D, Williams R, et al. Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity – the early RA network (ERAN). *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(5):926–31. DOI: 10.1093/rheumatology/keq406. Epub 2010 Dec 17.
32. Montag K, Gingold M, Boers A, et al. Disease-modifying antirheumatic drug usage, prescribing patterns and disease activity in rheumatoid arthritis patients in community-based practice. *Intern Med J*. 2011;41(6):450–5. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2010.02240.x. Epub 2010 Apr 12.
33. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, et al. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007;56(10):3226–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22943>.
34. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1094–9. DOI: 10.1136/ard.2008.092668. Epub 2008 Nov 25.
35. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2012;51 (приложение):1–24. [Nasonov EL. Lechenie revmatoidnogo artrita 2012: mesto metotretsata. *Rheumatology Science and Practice*. 2012;51 (prilozhenie):1–24].
36. Gaujoux-Viala C, Nam JL, Ramiro S, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib – a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013.
37. Pincus T, Yazici Y, Sokka T, et al. Methotrexate as the «anchor drug» for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(5 Suppl 31):S179–85.
38. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):26–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21519>.
39. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3432–43.
40. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363(9410):675–81. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15640-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15640-7).
41. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):39–46. DOI: 10.1136/ard.2010.137703. Epub 2010 Oct 11.
42. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1870–7. DOI: 10.1136/ard.2008.101121. Epub 2009 Jan 5.
43. Heimans L, Wevers-de Boer KV, Visser K, et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achieving remission: the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis*. 2013. Published Online First: 28 May 2013.

- DOI:10.1136/annrheumdis-2013-203243.
44. Baker M, Jacobs JWG, Welsing PMJ, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2012;156(5):329–39. DOI: 10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00004.
45. Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, et al. Implementation of a Threat-to-Target Strategy in very Early Rheumatoid Arthritis. Results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Remission Induction Cohort Study. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):2865–72. DOI: 10.1002/art.30494.
46. Vermeer M, Kuper H.H., Bernelot Moens H.J., et al. Sustained beneficial effects of a protocolized treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: three year results of the DREAM remission induction cohort. *Arthritis Care Res.* 2013;65(8):1219–26. DOI: 10.1002/acr.21984.
47. Horslev-Petersen K, Hertland ML, Junker P, et al. Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA study; an investigator-initiated, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2013 Mar 7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202735.
48. Detert J, Bastian H, Listing J, et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT-HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):844–50. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201612. Epub 2012 Jun 27.
49. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus H, et al. TEAR: treatment of early aggressive RA; A randomized, double-blind, 2-year trial comparing immediate triple DMARD versus MTX plus etanercept to step-up from initial MTX monotherapy. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):2824–35. DOI: 10.1002/art.34498.
50. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med.* 2013;369(4):307–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1303006. Epub 2013 Jun 11.
51. Wevers-de Boer K, Visser K, Heimans L, et al. Remission induction therapy with methotrexate and prednisolone in patients with early rheumatoid and indifferntiated arthritis (the IMPROVED study). *Ann Rheum Dis.* 2012;71(9):1472–7. DOI:10.1136/annrheumdis-2011-200736.
52. Leirisalo-Repo M, Kautinen H, Laasonen L, et al. Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2 year results from an investigator-initiated, randomized, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study). *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):851–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201365. Epub 2012 Jun 30.
53. Rantalaiho V, Kautanen H, Korpela M, et al. Targeted treatment with a combination of traditional DMARDs produces excellent clinical and radiographic long-term outcomes in early rheumatoid arthritis regardless of initial infliximab. The 5-year follow-up results of a randomized clinical trial, the NEO-RACo trial. *Ann Rheum Dis.* 2013 Oct 28. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203497.
54. Nam JR, Villeneuve E, Hensor EME, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroids, followed by treat-to-target: a double-blind, randomized, controlled trial in new-onset, treatment-naïve, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan 1;73(1):75–85. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203440. Epub 2013 Aug 2.
55. De Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):72–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201162. Epub 2012 Jun 7.
56. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1100–4. DOI: 10.1136/ard.2008.093690. Epub 2008 Dec 5.
57. Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomi E, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31; 5:CD000951. doi: 1002/14651858.CD000951.pub2.
58. Burmester G, Kivitz A, Kupper H, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of different doses of methotrexate in combination with adalimumab: results from the CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:72.
59. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1105–12. DOI: 10.1136/ard.2008.099861. Epub 2008 Dec 3.
60. Насонов ЕЛ, Амирджанова ВН, Беневоленская ЛИ и др. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. Москва: Алмаз; 2006. 118 с. [Nasonov EL, Amirdzhanova VN, Benevolenskaya LI i dr. Lechenie revmatoidnogo artrita. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Almaz; 2006. 118 p.]
61. Van der Heijde DM, van Riel PL, Nuver-Zwart IH, et al. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1989;1(8646):1036–8. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(89)92442-2.
62. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet.* 1999;353(9149):259–66. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)09403-3.
63. Sharp JT, Strand V, Leung H, et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis. Results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(3):495–505. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200003)43:3%3C495:AID-ANR4%3E3.0.CO;2-U.
64. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Int Med.* 1999;159(21):2542–50. DOI: http://dx.doi.org/10.1001/archinte.159.21.2542.
65. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis.* 1999;58(4):220–5. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.58.4.220.
66. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, et al. Systemic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2011 Nov 1;108(9):1362–70. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.06.054. Epub 2011 Aug 17.
67. Wéslake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(2):295–307. DOI: 10.1093/rheumatology/kep366. Epub 2009 Nov 27.
68. Попкова ТВ, Герасимова ЕВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):70–9. [Popkova TV, Gerasimova EV, Novikova DS, Nasonov EL. Methotrexate and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(6):70–9.]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1297.
69. Wasko MC, Dasgupta A, Hubert H, et al. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(2):334–42. DOI: 10.1002/art.37723.
70. Ostensen M, Forger F. Management of RA medications in preg-

- nant patients. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(7):382–90. DOI: 10.1038/nrrheum.2009.103. Epub 2009 Jun 9.
71. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewe R, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease modifying antirheumatic drugs: A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1004–9. DOI: 10.1136/ard.2009.127225. Epub 2010 May 6.
72. Van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*. 2012;379(9827):1712–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60027-0. Epub 2012 Mar 29.
73. Klarenbeek NB, Guler-Yuksel M, van der Kooij SM, et al. The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):1039–46. DOI: 10.1136/ard.2010.141234. Epub 2011 Mar 17.
74. De Jong PHPD, Hazes JM, Luime JJ, et al. Randomized comparison of triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72 Suppl 3:113.
75. Roux CH, Breuil V, Valerio L, et al. Etanercept compared to intraarticular corticosteroid injection in rheumatoid arthritis: double-blind, randomized pilot study. *J Rheumatol*. 2011;38(6):1009–11. DOI: 10.3899/jrheum.100828. Epub 2011 Mar 16.
76. Dernis E, Ruysen-Witrand A, Mouterde G, et al. Use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis – practical modalities of glucocorticoid therapy: recommendations for clinical practice based on data from the literature and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2010;77(5):451–7. DOI: 10.1016/j.jbspin.2009.12.010. Epub 2010 May 14.
77. Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(3):285–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.038638>. Epub 2005 Aug 17.
78. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(12):1560–7. Epub 2007 Jul 27.
79. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs – a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013; submitted.
80. Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1010–4. DOI: 10.1136/ard.2009.127332.
81. Dixon WG, Bansback N. Understanding the side effects of glucocorticoid therapy: shining a light on a drug everyone thinks they know. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1761–4. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-202021
82. Volkman ER, Rezaei S, Tarp S, et al. We still don't know how to taper glucocorticoids in rheumatoid arthritis, and we can do better. *J Rheumatol*. 2013;40(10):1646–9. DOI: 10.3899/jrheum.130019.
83. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allart CF, et al. Patients preferences for treatment: report from a randomized comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis (BeST trial). *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1227–32. DOI: 10.1136/ard.2006.068296.
84. Vastesager N, Xu S, Aletaha D, et al. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(9):1114–21. DOI: 10.1093/rheumatology/kep155. Epub 2009 Jul 9.
85. Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1333–7. DOI: 10.1136/ard.2009.121160. Epub 2010 May 24.
86. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, et al. Bioavailability of high dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(4):645–8.
87. Dalrymple JM, Stamp LK, O'Donnell JL, et al. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(11):3299–308. DOI: 10.1002/art.24034.
88. Dervieux T, Zablocki R, Kremer J. Red blood cell methotrexate polyglutamates emerge as a function on dosage intensity and route of administration during pulse methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(12):2337–45. DOI: 10.1093/rheumatology/keq216. Epub 2010 Aug 16.
89. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL, et al. Effects of changing from oral to subcutaneous methotrexate on red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(12):2540–7. DOI: 10.3899/jrheum.110481. Epub 2011 Oct 1.
90. Hamilton RA, Kremer JM. Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Brit J Rheumatol*. 1997;36(1):86–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/36.1.86>.
91. Rozin A, Scharfira D, Balbir-Gurman A, et al. Relapse of rheumatoid arthritis after substitution of oral for parental administration of methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(8):756–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.8.756>.
92. Bingman SJ, Buch MH, Lindsay S, et al. Parenteral methotrexate should be given before biological therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(8):1009–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keg246>.
93. Węgrzyn J, Adeleine P, Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(10):1232–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.011593>.
94. Moitra RK, Ledingham JM, Hull RG, et al. Caveats to the use of parental methotrexate in the treatment of rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(2):256–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh471>. Epub 2005 Jan 5.
95. Osman A, Mulherin D. Is parental methotrexate worth trying. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(4):432. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.4.432>.
96. Burbage G, Gupta R, Lim K. Intramuscular methotrexate in inflammatory rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(12):1156. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.12.1156>.
97. Rutkowska-Sak L, Rell-Bakalarska M, Lisowska B. Oral vs. subcutaneous low-dose methotrexate treatment in reducing gastrointestinal side effects. *Rheumatologia*. 2009;47:207–11.
98. Linde L, Hetland ML, Ostergaard M. Drug survival and reasons for discontinuation of intramuscular methotrexate: a study of 212 consecutive patients switching from oral methotrexate. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(2):102–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740500343294>.
99. Муравьев ЮВ, Денисов ЛН, Алексеева АВ и др. Открытое контролируемое рандомизированное 24-недельное сравнительное исследование инъекционной и таблетированной лекарственных форм метотрексата при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2011;(5):58–61. [Muravyev YV, Denisov LN, Alekseyeva AV, et al. 24-week open-label controlled randomized comparative study of the injectable and tableted formulations of methotrexate in

- rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2011;(5):58–61.]
100. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):73–81. DOI: 10.1002/art.23144.
101. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al. Are switching from oral to subcutaneous methotrexate or additional of cyclosporine to methotrexate useful steps in tight control treatment strategy for rheumatoid arthritis? A post hoc analysis of the CAMERA study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1849–52. DOI: 10.1136/ard.2009.124065. Epub 2010 May 28.
102. Mainman H, McClaren E, Heycock C, et al. When should we use parental methotrexate? *Clin Rheumatol*. 2010;29(10):1093–8. DOI: 10.1007/s10067-010-1500-09.
103. Scott D, Claydon P, Ellis C, Buchan S. A retrospective study of the effect of switching from oral to subcutaneous (SC) methotrexate (MTX): the Methotrexate Evaluation of Norwich Treatment Outcomes in RA (MENTOR) study. Glasgow, UK: British Soc Rheumatology; 2012. P. 221.
104. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25. [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–25.] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-637>.
105. Crespo C, Brosa M, Galvan J, et al. Pharmacoeconomic analysis of Metoject in the treatment of rheumatoid arthritis in Spain. *Reumatol Clin*. 2010;6(4):203–11. DOI: 10.1016/j.reuma.2009.11.001. Epub 2010 Apr 24.
106. Schipper LG, Kievit W, den Broeder A, et al. Treatment strategy aiming at remission in early rheumatoid arthritis patients: starting with methotrexate monotherapy is cost-effective. *Rheumatology*. 2011;50:1329–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker084>.
107. Fitzpatrick R, Scott DG, Keary I. Cost-minimization analysis of subcutaneous methotrexate versus biologic therapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have had an insufficient response or intolerance to oral methotrexate. *Clin Rheumatol*. 2013;32(11):1605–12. DOI: 10.1007/s10067-013-2318-z. Epub 2013 Jul 9.
108. GUIPCAR Group. Update of the clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid (Spain): Spanish Society of Rheumatology; 2011 Dec. 367 p.
109. Hassanzaden R, Nangan C, France J, et al. Subcutaneous methotrexate to cut costs. *J Rheumatology*. 2012;39:1764–5. DOI: 10.3899/jrheum.120091.
110. Morel J, Duzanski MO, Cantagrel A, et al. Prospective follow-up of tocilizumab treatment in 1100 patients with refractory rheumatoid arthritis: tolerance data from the french registry (registry-roactemra). *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:456.
111. Hishitani Y, Ogata A, Shima Y, et al. Retention of tocilizumab and anti-tumour necrosis factor drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(4):253–9. DOI: 10.3109/03009742.2012.762037. Epub 2013 Mar 7.
112. Horak P, Skacelova M, Hejduk K, et al. Abatacept and its use in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) in the Czech Republic – data from the ATTRA registry. *Clin Rheumatol*. 2013;32(10):1451–8. DOI: 10.1007/s10067-013-2303-6. Epub 2013 Jun 2.
113. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2625–32. DOI: 10.1002/art.27555.
114. Godot S, Gottenberg JE, Paternotte S, et al. Safety of surgery after rituximab therapy in 133 patients with rheumatoid arthritis: Data from the AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013. DOI: 10.1002/acr.22056. [Epub ahead of print 10 Jun 2013].
115. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):28–38. DOI: 10.1002/art.37711.
116. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1390–400. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21778>.
117. Насонов ЕЛ. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите. В кн.: Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Насонов ЕЛ, редактор. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2011. С. 55–93. [Nasonov EL. Primenenie rituksimaba pri revmatoidnom artrite. V kn.: Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab. Nasonov EL, editor. Moscow: IMA-PRESS; 2011. P. 55–93.]
118. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):909–20. DOI: 10.1136/ard.2010.144998. Epub 2011 Mar 6.
119. Strangfeld A, Pattloch D, Herzer P, et al. Risk of cancer recurrence or new tumors in RA patients with prior malignancies treated with various biologic agents. *Arthritis Rheum*. 2013; (ACR 2013 Abstract online: <https://www2.rheumatology.org/apps/MyAnnualMeeting/Abstract/36584>).
120. Bredermeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low- versus high-doses rituximab for rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Aug 07. DOI: 10.1002/ard.22116.
121. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1613–20. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203090. Epub 2013 May 16.
122. Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1605–12. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203091. Epub 2013 May 16.
123. Emery P, Sebba A, Huizinga TWJ. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1897–904. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203485.
124. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1914–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201544. Epub 2012 May 14.
125. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):88–96. DOI: 10.1136/ard.2008.105197.
126. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1162–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.068064>.

127. Burmester GR, Rigby W, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab (TCZ) in combination and monotherapy versus methotrexate (MTX) in MTX-naïve patients (pts) with early rheumatoid arthritis (RA): clinical and radiographic outcomes from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl):OP041.
128. Smolen JS, Alethaha D. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of remission: the role of acute phase reactant. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):43–52. DOI: 10.1002/art.27740.
129. Takeuchi T, Kaneko Y, Atsumi T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in RA patients with inadequate response to methotrexate: 24-week results from a randomized controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:62.
130. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):43–50. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201282. Epub 2012 May 5.
131. Emery P, Kvien TK, Combe B, et al. Combination etanercept and methotrexate provides better disease control in very early (≤ 4 months) versus early rheumatoid arthritis (> 4 months and < 2 years): post hoc analyses from the COMET study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):989–92. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201066. Epub 2012 Mar 8.
132. Van Riel PL, Taggart AJ, Sany J, et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(11):1478–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.043299>. Epub 2006 Feb 7.
133. Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, et al. Clinical, radiographic, and immunogenetic effects after 1 year of tocilizumab (TCZ)-based treatment strategy with and without methotrexate (MTX) in RA: the ACT-RAY study. *EULAR Congress THU093*. Berlin; 2012.
134. Soubrier M, Puechal X, Sibilia J, et al. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(11):1429–34. DOI: 10.1093/rheumatology/kep261. Epub 2009 Sep 9.
135. Fleischmann R, van Vollenhoven RF, Smolen JS, et al. Long-term outcomes of early rheumatoid arthritis patients initiated with adalimumab plus methotrexate compared with methotrexate alone following a targeted treatment approach. *Arthritis Rheum*. 2012;64(Suppl):S335–6.
136. Smolen JS, Fleischmann RM, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: outcomes and predictors in early rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab plus methotrexate, methotrexate alone, or methotrexate plus subsequent adalimumab. *Arthritis Rheum*. 2011;63(Suppl):S665.
137. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls T, et al. Validation of methotrexate-first strategy in early poor prognosis rheumatoid arthritis. Results from a randomized, double-blind, 2-year trial. *Arthritis Rheum*. 2013, May 06. DOI: 10.1002/art.38012.
138. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3381–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21405>.
139. Kavanaugh A, Emery P, Fleischmann RM, et al. Withdrawal of adalimumab in early rheumatoid arthritis patients who attained stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate: results of a phase 4, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51 Suppl 3:iii27.
140. Emery P, Hammoudeh M, Fitzgerald O, et al. Assessing maintenance of remission with reduced dose etanercept plus methotrexate, methotrexate alone, or placebo in patients with early rheumatoid arthritis who achieved remission with etanercept and methotrexate: the PRIZE study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:399.
141. Van Vollenhoven RF, Franck-Larsson K, Leirisalo-Repo M, et al. In rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity on methotrexate plus etanercept, continuation of etanercept at 50 mg or 25 mg weekly are both clinically superior to discontinuation: results from a randomized, 3-arm, double-blind study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:434.
142. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Панасюк ЕЮ. Ингибция интерлейкина 6 — новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(4):416–27. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Panasyuk EY. Interleukin 6 inhibition: new possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(4):416–27.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1254>.
143. Насонов ЕЛ, Денисов ЛН, Станислав МЛ. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: ингибиторы малых молекул. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(2):66–75. [Nasonov EL, Denisov LN, Stanislav MI. New aspects of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: small molecule inhibitors. *Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(2):66–75.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1276>.
144. Scott LJ. Tofacitinib: a review of its use in adult patients with rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2013;73(8):857–74. DOI: 10.1007/s40265-013-0065-8.
145. European Medical Agency. Xeljanz. 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002542/smops/Negative/human_smop_000501.jsp&mid=WC0b01ac058001d127 (accessed 25 May, 2014).
146. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). [Updated 2013 July 22–25]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001851.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
147. Pfizer. Pfizer Receives CHMP Negative Opinion Regarding Marketing Authorization In Europe For Rheumatoid Arthritis Treatment XELJANZ (tofacitinib citrate). 2013. Available from: <http://press.pfizer.com/press-release/pfizer-receives-chmp-negative-opinion-regarding-marketing-authorization-europe-rheumat> (accessed 25 May 2013).
148. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):508–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1112072.
149. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690, 550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9865):451–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61424-X. Epub 2013 Jan 5.
150. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):495–507. DOI: 10.1056/NEJMoa1109071.
151. Van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690, 550) in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate: 12-month data from a 24-month Phase 3 randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):559–70. DOI: 10.1002/art.37816.
152. Lee EB, Fleischmann RM, Hall S, et al. Radiographic, clinical and functional comparison of tofacitinib monotherapy versus methotrexate in methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(Suppl):S1049.

153. Kawalec P, Mikrut A, Wisniewska N, Pilc A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor. In the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(10):1414–24. DOI: 10.1007/s10067-013-2329-9.
154. Salgado E, Maneiro JR, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Safety profile of protein kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013, Apr 18. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-203116.
155. Winthrop KL, Baddley JW, Chen L, et al. Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. *JAMA*. 2013;309(9):887–95. DOI: 10.1001/jama.2013.1099.
156. Buch MH, Pavitt S, Parmar M, Emery P. Creative trial design in RA: optimizing patient outcomes. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(3):183–94. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.5. Epub 2013 Feb 5.
157. Yoshida K, Yoon-Kyoung Sung, Kavanaugh A, et al. Biologic discontinuation studies: a systematic review of methods. *Ann Rheum Dis*. 2013, May 30. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203302.
158. Tanaka Y, Hirata S, Saleem B, Emery P. Discontinuation of biologics in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(4 Suppl 78):S22–7. Epub 2013 Oct 3.
159. Kavanaugh A, Smolen JS. The when and how of biologics withdrawal in rheumatoid arthritis: learning from large randomized controlled trials. *Clin Exp Rheumatol*. 2013; 31(4 Suppl 78):S19–21. Epub 2013 Oct 3.
160. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, et al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1286–91. DOI: 10.1136/ard.2009.121491. Epub 2010 Apr 1.
161. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis*. 2013, 25 May. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204016.
162. Chatzidionysiou K, Turesson C, Telesman A, et al. A multicenter, randomized, controlled, open-label pilot study of the feasibility of discontinuation of adalimumab in rheumatoid arthritis patients in stable clinical remission. *Arthritis Rheum*. 2012;64(Suppl):S336.
163. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9870):918–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61811-X. Epub 2013 Jan 17.
164. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet*. 2013 Oct 25. pii: S0140-6736(13)61751-1. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61751-1.
165. Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Guler-Yuksel M, et al. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: exploratory analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(2):315–9. DOI: 10.1136/ard.2010.136556. Epub 2010 Nov 10.
166. Fautrel B, Gandjbakhch F, Foltz V, et al. Targeting the lowest efficacious dose for rheumatoid arthritis patients in remission: clinical and structural impact of a stepdown strategy trial based on progressive spacing of TNF-blocker injections (STRASS trial). *Ann Rheum Dis*. 2013;2 Suppl 3:72.
167. Nampei A, Nagayama Y. Discontinuation of tocilizumab after attaining remission in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:877.
168. Aguilar-Lozano L, Castillo-Ortiz JD, Vargas-Serafin C, et al. Sustained clinical remission and rate of relapse after tocilizumab withdrawal in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(7):1069–73. DOI: 10.3899/jrheum.121427.
169. Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S, et al. Abatacept biologic-free remission study in established rheumatoid arthritis — ORION study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:613.
170. Batticciotto A, Varisco V, Antivalle M, et al. Dose reduction in patients with rheumatoid arthritis responding to the standard rituximab regimen. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl):877.
171. Brocq O, Millasseau E, Albert C, et al. Effect of discontinuing TNFalpha antagonist therapy in patients with remission of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2009;76(4):350–5. DOI: 10.1016/j.jbspin.2008.11.009. Epub 2009 Apr 11.
172. Ten Wolde S, Breedveld FC, Hermans J, et al. Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1996;347(8998):347–52. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)90535-8.
173. O'Mahony R, Richards A, Deighton C, et al. Withdrawal of DMARDs in patients with Rheumatoid Arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1823–6. DOI: 10.1136/ard.2008.105577. Epub 2009 Feb 17.
174. Van der Woude D, Visser K, Klarenbeek NB, et al. Sustained drug-free remission in rheumatoid arthritis after DAS-driven or non-DAS-driven therapy: a comparison of two cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(6):1120–8. DOI: 10.1093/rheumatology/ker516. Epub 2012 Feb 15.
175. Gonzalez A, Maradit KH, Crowson CS, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis*. 2008;67(1):64–9. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.059980. Epub 2007 May 21.
176. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):692–701. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.21675.
177. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*. 2002;359(9313):1173–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08213-2.
178. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(2):295–307. DOI: 10.1093/rheumatology/kep366. Epub 2009 Nov 27.
179. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):518–31. DOI: 10.1093/rheumatology/keq316. Epub 2010 Nov 11.
180. Kavanaugh A. Guidelines for RA therapy-avoiding hamartia. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(9):505–6. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.138.
181. Aletaha D, Funovits J, Breedveld FC, et al. Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment. *Arthritis Rheum*. 2009;60(5):1242–9. DOI: 10.1002/art.24433.
182. Kelly C, Malik S, Gerting H, Hamilton J. Identification and treatment of comorbidity in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumatol*. 2012;8:557–68. DOI: http://dx.doi.org/10.2217/ijr.13.49