

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

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

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

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

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев;
dekar@live.ru

Contact: Dmitry Karateev;
dekar@live.ru

Поступила 09.10.14

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

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

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

Результаты. У 49 (37,7%) больных монотерапии подкожной формой МТ было достаточно для достижения целей терапии, ГИБП назначили 81 (62,3%) пациенту. Через 6 и 12 мес у пациентов, которым была продолжена монотерапия подкожной формой МТ, низкая активность/ремиссия по индексу SDAI наблюдались достоверно чаще, чем у больных РА, которым проводилась комбинированная терапия МТ и ГИБП. Сходные результаты получены при использовании для оценки динамики активности индексов DAS28 и CDAI.

При раннем РА к 6-му и 12-му месяцам наблюдения выявлено статистически достоверно более выраженное снижение числа болезненных суставов, а также индексов активности SDAI и CDAI, чем при развернутом РА; частота достижения ремиссии к 12-му месяцу по индексу SDAI была выше при раннем РА: 45,7 и 28,3% соответственно ($p=0,047$).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Исследование РЕМАРКА (Российское исследование МетотрексаАта и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем аКтивном Артрите; REMARCA — Russian acronym: Russian invEstigation of MethotrexАte and biologics in eaRly aCtive inflammatory Arthritis) имеет своей целью определение эффективности и безопасности комбинированной терапии метотрексатом (МТ) в подкожной форме и ГИБП при использовании стратегии «Лечение до достижения цели» у больных с активным ранним и развернутым РА, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза [10]. Настоящая публикация посвящена анализу клинических результатов этого исследования, в которое вошла большая группа пациентов с ранним и развернутым РА, наблюдавшихся не менее 12 мес.

Материал и методы

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

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

Результаты

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

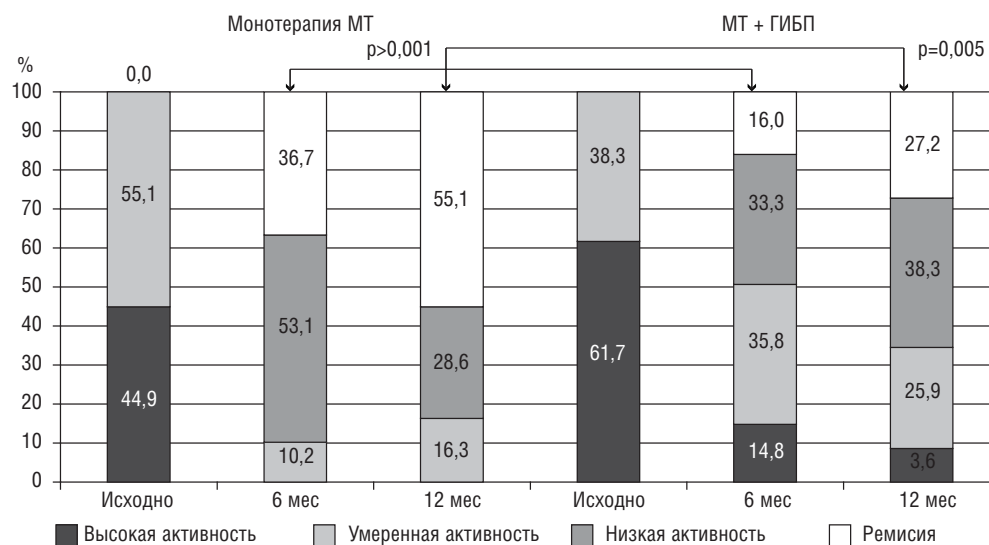
Примечание. * – тест Манна–Уитни.

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

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

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

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



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

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

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

Обсуждение

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Прозрачность исследования

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

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

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

- istics and disputable problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):609–22. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>.
20. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR 2013): место метотрексата. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):8–26. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):8–26. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-8-26>.
 21. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):477–94. [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian public organization «Association of rheumatologists of Russia» – 2014 (part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477–94. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-477-494>.
 22. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(приложение):1–24. [Nasonov EL. Treatment of rheumatoid arthritis 2012: methotrexate place. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(Suppl):1–24. (In Russ.)]
 23. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58:73–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23144>.
 24. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomized, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at dose ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1549–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205228>.
 25. Detert J, Bastian H, Listing J, et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT-HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:844–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201612>.
 26. Kavanaugh A, Klareskog L, van der Heijde D, et al. Improvements in clinical response between 12 and 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis on etanercept therapy with or without methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1444–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.094524>.
 27. Kavanaugh A, Keystone E, Feng JY, Hooper M. Is a 12-week trial sufficient to evaluate clinical responses to etanercept of methotrexate in early RA? *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1201–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq036>.
 28. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EMA, et al. A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: the EMPIRE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204882>.
 29. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL, et al. Effect of changing from oral to subcutaneous methotrexate on red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(12):2540–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.110481>.
 30. Soubrier M, Puechal X, Sibilia J, et al. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1429–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep261>.
 31. Yamanaka H, Ishiguro N, Takeuchi T, et al. Recovery of clinical but not radiographic outcome by the delayed addition of adalimumab to methotrexate-treated Japanese patients with early rheumatoid arthritis: 52-week results of the HOPEFUL-1 trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(5):904–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/key465>.
 32. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus H, et al. TEAR: treatment of early aggressive RA; A randomized, double-blind, 2-year trial comparing immediate triple DMARD versus MTX plus etanercept to step-up from initial MTX monotherapy. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2824–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.34498>.
 33. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, et al. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis. Results from a two-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1985–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.38012>.
 34. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *New Engl J Med*. 2013;369(4):307–18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1303006>.
 35. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008;372:375–82. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61000-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61000-4).
 36. Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis. A two-year, double-blind, randomized study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:674–82. DOI: [10.1002/art.272668](http://dx.doi.org/10.1002/art.272668).
 37. Gaujoux-Viala C, Mitrovic S, Barnetche T, et al. Efficacy of glucocorticoids for early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73 (Suppl 1). DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-eular5840>.
 38. Dixon WG, Bansback N. Understanding the side effects of glucocorticoid therapy: shining a light on a drug everyone thinks they know. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1761–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202021>.
 39. Volkman ER, Rezai S, Tarp S, et al. We still don't know how to taper glucocorticoids in rheumatoid arthritis, and we can do better. *J Rheumatol*. 2013;40:10. DOI: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.130019>.