

Европейский конгресс ревматологов, Рим (10–13 июня 2015 г.), – проблемы ревматоидного артрита

Авдеева А.С.¹, Денисов Л.Н.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им.

В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Анастасия Сергеевна Авдеева;
9056249400@mail.ru

Contact: Anastasia Avdeeva;
9056249400@mail.ru

Поступила 26.10.15

10–13 июня 2015 г. в Риме проходил ежегодный 16-й Европейский конгресс ревматологов, который, несомненно, является центральным событием мировой ревматологии. В его работе приняли участие около 14 тыс. делегатов: врачей, ученых, работников здравоохранения, пациентов, представляющих более чем 100 стран мира. Были рассмотрены 4300 тезисов, 82% из них отобраны для публикации. Программа конгресса была чрезвычайно многообразна, она включала обсуждение новых данных, касающихся диагностики и лечения наиболее распространенных ревматических заболеваний, проблем их этиологии и патогенеза, персонализированной терапии и многое другое. Более подробно в данном сообщении представлены материалы, отражающие современные тенденции в лечении ревматоидного артрита.

Ключевые слова: Европейский конгресс ревматологов; EULAR; ревматоидный артрит.

Для ссылки: Авдеева АС, Денисов ЛН, Насонов ЕЛ. Европейский конгресс ревматологов, Рим (10–13 июня 2015 г.), – проблемы ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):661–70.

THE EUROPEAN CONGRESS OF RHEUMATOLOGY, ROME (10–13 JUNE 2015): PROBLEMS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Avdeeva A.S.¹, Denisov L.N.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

The 16th Annual European Congress of Rheumatology, which is indubitably the central event of international rheumatology, took place in Rome on 10–13 June 2015. It was attended by around 14,000 delegates (physicians, healthcare workers, patients) from more than 100 countries of the world. A total of 4,300 theses were considered; 82% of them were selected to be published. The program of the congress was extremely diverse; it included discussion of new data on the diagnosis and treatment of the most common rheumatic diseases, their etiology and pathogenesis, personified therapy, and many other problems. This communication presents in more detail materials reflecting current trends in the treatment of rheumatoid arthritis.

Keywords: European Congress of Rheumatology; EULAR; rheumatoid arthritis.

For reference: Avdeeva AS, Denisov LN, Nasonov EL. The European Congress of Rheumatology, Rome (10–13 June 2015): Problems of rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):661–70 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-661-670>

10–13 июня в Риме проходил ежегодный 16-й Европейский конгресс ревматологов, который, несомненно, является центральным событием мировой ревматологии. Как и предыдущие конгрессы, 16-й конгресс Европейской антиревматической лиги (EULAR) прошел с большим успехом, в его работе приняло участие около 14 тыс. делегатов: врачей, ученых, работников здравоохранения, пациентов, представляющих более чем 100 стран мира. Были рассмотрены 4300 тезисов, 82% из которых отобраны для публикации, 300 из них представлены в виде устных докладов. Научная программа включала 160 сессий и 35 симпозиумов с участием более 350 лекторов, а также большое количество постерных туров – более 40 туров с 10 выбранными постерами на каждом туре.

По традиции накануне открытия Конгресса состоялось заседание Ассамблеи EULAR. С отчетным докладом выступил президент EULAR проф. М. Cutolo. Он отметил, что важным достижением EULAR за отчетный период стало утверждение программы HORIZON-2020, и это позволило добиться повышения внимания общества к проблеме ревматических и костно-мышечных заболева-

ний; укрепление контактов с национальными обществами ревматологов европейских стран, активная работа по разработке рекомендаций и стандартов лечения различных ревматических болезней, а также указал на необходимость продолжения более тесного сотрудничества с врачами первичного звена.

На Генеральной ассамблее EULAR были номинированы и избраны на период 2015–2017 гг. на должность президента – проф. Н. Bijlsma (Нидерланды); казначей – проф. J. McInnes (Великобритания); генерального секретаря – проф. R. Jonescu (Румыния).

Утверждены вновь избранные руководители двух постоянных комитетов EULAR на 2015–2016 гг.: научные исследования в ревматологии – проф. Xavier Mariette (Франция); инструментальная диагностика костно-мышечных заболеваний – д-р Lene Terslev (Дания).

На Ассамблее были утверждены кандидатуры почетных членов EULAR 2015 г.: М. Dougados – профессор ревматологии Университета Rene Descartes (Франция), N. Damjanov – профессор внутренней медицины Белградской школы медицины (Сер-

бия), М.-А. d'Agostino — профессор ревматологии Университета Ouest-Versailles-Saint-Quentin-en-Yveline (Франция), G. Schett — директор Департамента внутренней медицины и Института клинической иммунологии Университета в Erlangen-Nuremberg (Германия).

На церемонии открытия профессору S. Bombardieri (Италия) была вручена почетная награда за заслуги в развитии ревматологии. По традиции были вручены 6 премий за лучшие тезисы в области фундаментальных исследований и 6 премий за клинические работы. Кроме того, были вручены три премии работникам службы здравоохранения и одна премия за активную работу с пациентами. Премия Edgar Stene была вручена Charlotte Secher Jensen (Дании) за ее эссе «Living the moment» («Наслаждаться моментом»). Эта премия дается за лучшее эссе, написанное пациентом, который страдает ревматическим или костно-мышечным заболеванием.

Программа конгресса была чрезвычайно многообразна, она включала обсуждение новых данных, касающихся диагностики и лечения наиболее распространенных ревматических заболеваний, проблем их этиологии и патогенеза, персонализированной терапии и многое другое. Более подробно хотелось бы остановиться на некоторых материалах, которые отражают современные тенденции в лечении ревматоидного артрита (РА).

Подходы к терапии РА в последнее время значительно изменились. Благодаря внедрению в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), новых методов лабораторной и инструментальной диагностики, совершенствованию стратегии терапии появилась возможность значительно улучшить качество жизни больных РА и результаты лечения в целом. Однако необходимо учитывать, что РА — это заболевание, характеризующееся высоким риском преждевременной смерти, вероятно связанной с длительно сохраняющимся воспалением, ведущим к накоплению коморбидной патологии. В связи с этим интерес вызывают данные L. Lu и соавт. [1], оценивших динамику смертности среди больных РА в период с 1999 по 2012 г. Группу сравнения составили люди без ревматических заболеваний, сопоставимые по полу и возрасту с основной группой. В зависимости от года установления диагноза исследуемая когорта была разделена на две группы: 1999–2005 и 2006–2012 гг. В первой группе среди больных РА отмечались значительно более высокие показатели смертности, чем во второй группе: 23,8 и 15,7 случая на 1000 человеко-лет, по сравнению с незначительным улучшением в когорте сравнения (14,1 и 11,1 на 1000 человеко-лет соответственно). Различия абсолютных показателей смертности составили 9,7 [доверительный интервал (ДИ) 7,2–12,2] и 4,7 (ДИ 2,9–6,4) случая на 1000 человеко-лет ($p < 0,01$). Таким образом, данное популяционное исследование свидетельствует, что выживаемость больных РА за последнее десятилетие значительно улучшилась.

S. Ajeagova и соавт. [2] проанализировали взаимосвязь между активностью заболевания в течение первых двух или пяти лет от начала РА с риском смерти. В исследование было включено 839 пациентов с ранним (длительность < 1 года) РА (исследование BARFOT — Better Anti-rheumatic Pharmacotherapy) [3, 4], активность заболевания оценивалась исходно, затем через 1 год, 2 года и 5 лет. Напомним, что целью исследования BARFOT было оценить влияние низкой дозы преднизолона (ПРЕД; 7,5 мг/сут в течение 2 лет) в сочетании с базисными противовоспалительными

препаратами (БПВП) на частоту развития ремиссии и прогрессирование деструкции суставов, по сравнению с пациентами, не получавшими глюкокортикоиды (ГК). Пациенты были разделены на три группы: стойкая ремиссия — ремиссия заболевания регистрировалась во всех временных точках; прерывистая ремиссия — ремиссия заболевания в нескольких временных точках; стойкая активность заболевания — ремиссия на протяжении болезни не достигалась. В течение двух лет наблюдения 185 пациентов достигли стойкой ремиссии, 193 — прерывистой ремиссии и у 427 — отмечалась постоянная активность заболевания. 202 пациента умерли в течение следующего периода наблюдения: 19,6; 25,9 и 27,2% в соответствующих группах. В группе высокой активности заболевания риск смерти был в 1,7 и 1,6 раза выше, чем в группах ремиссии. Сходные результаты были получены и после 5-летнего наблюдения. Таким образом, стойкая активность заболевания в течение первых лет от момента установления диагноза РА увеличивает риск летальности независимо от возраста, пола и проводимой терапии. Следует подчеркнуть, что при анализе отдаленных результатов (10 лет) было отмечено, что в группе пациентов, получавших ГК, отмечена тенденция к нарастанию частоты цереброваскулярных осложнений, в то время как риск кардиоваскулярных осложнений не зависел от приема ГК [5].

Анализ результатов 5-летнего наблюдения за больными, вошедшими в исследование GO-BEFORE [6], посвященное изучению эффективности комбинированной терапии метотрексатом (МТ) и голимумабом (ГЛМ) при раннем РА, продемонстрировал лучшие отдаленные результаты терапии (больший процент сохранения ремиссии заболевания, меньшее рентгенологическое прогрессирование, а также лучшие функциональные исходы) при достижении ремиссии/низкой активности заболевания в первые 6 мес от начала лечения [7].

Стратегия лечения ревматоидного артрита

Современные принципы лечения РА основаны на ранней агрессивной терапии в дебюте болезни (концепция «окна возможностей»), что позволяет в ряде случаев добиться стойкой ремиссии [8, 9]. На конгрессе были представлены новые результаты исследования CareRA (Care in early RA) [10] — проспективного двухлетнего многоцентрового клинического исследования, в которое вошли 400 пациентов с РА, имеющих факторы неблагоприятного прогноза (эрозии в суставах, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду — АЦЦП, ревматоидный фактор — РФ, высокая активность заболевания) и не получавших терапию БПВП [11, 12]. Пациенты были рандомизированы на три группы: COBRA Classic ($n=98$): МТ, сульфасалазин (СУЛЬФ) и 60 мг ПРЕД ежедневно с последующим снижением дозы до 7,5 мг/сут к 7-й неделе; COBRA Slim ($n=98$): МТ и 30 мг ПРЕД ежедневно с последующим снижением дозы до 5 мг/сут к 6-й неделе; COBRA Avant-Garde ($n=93$): МТ, лефлуномид (ЛЕФ) и 30 мг ПРЕД ежедневно с последующим снижением дозы до 5 мг/сут к 6-й неделе. Пациенты получали ПРЕД в указанной дозе до 28-й недели с полной отменой к 34-й неделе от начала исследования и продолжили терапию БПВП. Ремиссия заболевания по DAS28-СРБ (индекс активности заболевания с определением уровня С-реактивного белка) была достигнута у 64,3; 60,2 и 62,8% пациентов соответственно ($p=0,84$). Число пациентов, достигших «хорошего ответа» по критериям

EULAR, не различалось. Различия по изменению суммарного счета Sharp к 52-й неделе были не достоверны ($0,3 \pm 0,5$; $0,4 \pm 1,1$ и $0,3 \pm 0,6$ соответственно; $p=0,58$). Хотя общее число неблагоприятных реакций (НР) в сравниваемых группах не различалось, тяжелые НР (легочная инфекция и анемия) имели место только в группе COBRA Slim. По мнению авторов, COBRA Slim может рассматриваться в качестве наиболее эффективной стратегии индукции ремиссии при раннем РА, независимо от наличия прогностических факторов. В то же время в другом исследовании, проведенном в рамках программы CareRA [13], было показано, что у пациентов, не имеющих факторов риска неблагоприятного прогноза, монотерапия МТ не уступает комбинированной терапии МТ и ПРЕД (COBRA Slim) по частоте развития ремиссии (57,4 и 67,4% соответственно) и прогрессированию деструкции суставов ($0,3 \pm 0,4$ и $0,2 \pm 0,3$ соответственно). Однако снижение активности РА у пациентов, получавших комбинированную терапию, развивалось быстрее, чем фоне монотерапии МТ.

Представляют интерес данные М. Kuijper и соавт. [14], представивших результаты двухлетнего наблюдения за группой пациентов ($n=281$), исследования tREACH (Treatment in the Rotterdam Early Arthritis Cohort) [15, 16]. Напомним, что в исследовании tREACH сравнивались три схемы лечения пациентов с ранним артритом: комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ и гидроксихлорохином (ГХ) в сочетании с внутримышечным введением ГК, комбинированная терапия этими препаратами и назначение ГК внутрь, а также монотерапия МТ в сочетании с ГК внутрь. Через 2 года после начала наблюдения в группе комбинированной терапии регистрировалось более низкое значение индекса HAQ ($0,25$ и $0,63$ соответственно; $p<0,05$), достоверных различий между группами по активности заболевания, а также рентгенологическим изменениям в суставах выявлено не было ($p>0,05$). Ремиссии заболевания к двум последующим визитам достигли 51% пациентов первой группы и 47% второй группы; безлекарственная ремиссия к 24-му месяцу терапии отмечена у 20% пациентов первой и 26% второй группы; ГИБП чаще назначались больным, получающим монотерапию МТ+ГК внутрь, по сравнению с пациентами, находящимися на комбинированной терапии БПВП (47 и 28% соответственно; $p<0,05$). Таким образом, пациенты, получавшие в начале заболевания «тройную» терапию БПВП и ГК, имели меньшую потребность в назначении ГИБП и лучшие функциональные исходы по сравнению с монотерапией МТ в сочетании с ГК.

Целью исследования J.W. Bijlsma и соавт. [17] было оценить эффективность тоцилизумаба (ТЦЗ) в отношении индукции и поддержания ремиссии у пациентов с очень ранним (длительность заболевания около 3,5 нед) РА (U-ACT-EARLY Strategy study), не получавших ранее БПВП. В исследование вошли 317 пациентов, рандомизированных на три группы: комбинированная терапия ТЦЗ+МТ, монотерапия ТЦЗ, монотерапия МТ. Ремиссия заболевания была достигнута у 86% пациентов в группе комбинированной терапии в среднем за 9,9 нед, 84% на фоне монотерапии ТЦЗ за 12,7 нед и 44% в группе МТ; длительность сохранения ремиссии составила 61; 65 и 49 нед соответственно ($p=0,008$). По мнению авторов, у пациентов с очень ранним РА применение ТЦЗ как в виде монотерапии, так и в комбинации с МТ позволяет быстро добиться стойкой ремиссии заболевания и, возможно, прекратить лечение в самом начале болезни. Следует, однако, подчеркнуть, что

при большей давности заболевания результаты лечения могут существенно отличаться. Так, в исследовании FUNCTION [18] сравнивалась эффективность 4 схем лечения: ТЦЗ 8 мг/кг в комбинации с МТ, ТЦЗ 4 мг/кг в комбинации с МТ, монотерапия ТЦЗ 8 мг/кг и монотерапия МТ (максимальная доза 20 мг/сут через 8 нед перорально). Включены 1162 пациента с ранним (длительность <2 лет), активным (DAS28-СОЭ $>3,2$, среднее значение индекса 6,7) РА, не получавших МТ и ГИБП. У данной категории больных только комбинированная терапия ТЦЗ (8 мг/кг) и МТ превосходила монотерапию МТ, по всем показателям эффективности в качестве которых учитывалось количество больных, достигших 20%, 50% и 70% улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR), а также число пациентов, достигших ремиссии по критериям ACR/EULAR. По мнению авторов, эти данные подтверждают эффективность ТЦЗ в виде монотерапии и комбинированной терапии, которая по крайней мере не уступает эффективности монотерапии МТ. При этом авторы обращают внимание на то, что МТ при проведении монотерапии использовался в неадекватной дозе (максимально 20 мг/сут) и в таблетированной, а не в более эффективной подкожной форме. Следует также подчеркнуть, что в настоящее время представлены данные, касающиеся только динамики DAS28, которая в принципе не приемлема для оценки эффективности ТЦЗ из-за более выраженного влияния препарата на лабораторный, а не на клинические компоненты этого индекса [19]. Кроме того, общая частота НР у пациентов, получавших комбинированную терапию ТЦЗ и МТ (86%) и монотерапию ТЦЗ (84%), была существенно выше, чем монотерапии МТ (44%; $p<0,001$). Таким образом, вопрос о наиболее эффективной стратегии терапии раннего РА и о реальной эффективности монотерапии ТЦЗ, по сравнению с комбинированной терапией ТЦЗ и МТ, остается открытым.

Данные о преимуществах комбинированной терапии МТ и ГИБП по сравнению с монотерапией ГИБП (включая ТЦЗ) подтверждается материалами метаанализа T.S. Jorgensen и соавт. [20]. В целом вероятность развития эффекта ACR50 на фоне комбинированной терапии МТ и ГИБП была значительно выше, чем при монотерапии ГИБП: отношение шансов (ОШ) 1,36; 95% ДИ 1,24–1,49. При этом вероятность прерывания лечения из-за НР на фоне комбинированной терапии МТ и ГИБП была такая же, как и при монотерапии ГИБП (ОШ=1,17; 95% ДИ 0,94–1,44; $p=0,16$).

Данные о высокой эффективности цертолизумаба пэгзола (ЦЗП) были продемонстрированы Р. Емегу и соавт. [21, 22] (исследование C-EARLY). В исследование было включено 879 пациентов с ранним РА, не получавших ранее БПВП: 660 больным была инициирована комбинированная терапия ЦЗП+МТ и 219 – плацебо (ПЛ) + МТ. Через 52 нед в группе ЦЗП регистрировался больший процент устойчивой ремиссии и низкой активности заболевания (с 40-й до 52-й недели): 28,9 и 43,8% по сравнению с группой ПЛ: 15,0 и 28,6% соответственно ($p<0,05$). Рентгенологическое прогрессирование отсутствовало у 70,3% пациентов в группе ЦЗП и у 49,7% в группе ПЛ ($p<0,05$).

Серия публикаций посвящена анализу данных исследования AVERT (Assessing Very Early Rheumatoid arthritis Treatment), целью которого было оценить возможность индукции ремиссии у пациентов с ранним (длительность болезни <2 лет) активным (DAS28-СРБ $>3,2$) РА, имею-

Сравнительная эффективность и безопасность комбинированной терапии МТ и ГИБП по сравнению с монотерапией МТ

Длительность терапии	Группы пациентов	Ремиссия/НР	Число РПКИ	ГИБП+МТ, %	ПЛ+МТ, %	Обобщенная оценка
6 мес	Без МТ	DAS28-CPБ	6	43 (4,6)	25 (3,5)	17 (PP)*
		DAS28-COЭ	6	39 (6,5)	21 (3,3)	18 (PP)
		НР	4	2,1	1,5	1,43 (ОШ)
	Резистентные к МТ	DAS28-CPБ	3	24 (6,2)	9 (3,9)	15 (PP)
		DAS28-COЭ	6	16 (4,4)	3 (0,7)	13 (PP)
		НР	7	3,2	1,7	1,94 (ОШ)
1 год	Без МТ	DAS28-CPБ	5	54 (5,9)	34 (5,5)	20 (PP)
		DAS28-COЭ	6	43 (4,8)	22 (3,5)	21 (PP)
		НР	11	3,2	2,8	1,6 (ОШ)
	Резистентные к МТ	DAS28-CPБ	2	29 (5,5)	6 (4,1)	22 (PP)
		DAS28-COЭ	0	—	—	—
		НР	2	2,0	1,2	1,5 (ОШ)

Примечание. *PP — различия риска.

сих факторы риска неблагоприятного прогноза (АЦЦП — 100%, РФ — 95%) [23, 24]. Пациенты были рандомизированы на три группы: комбинированная терапия подкожно абатацептом (АБЦ) и МТ, монотерапия АБЦ и монотерапия МТ. Через 12 мес у пациентов, которые достигли низкой активности (DAS28-CPБ <3,2), терапия была отменена. На фоне комбинированной терапии АБЦ и МТ частота ремиссии составила 60,9%, а на фоне монотерапии МТ — 43,1% (ОШ=2,01; 95% ДИ 1,18–3,43; $p=0,01$), а на фоне монотерапии АБЦ — 45,2%. Через 18 мес ремиссия (DAS28-CPБ) сохранялась у 18,5% пациентов, получавших комбинированную терапию АБЦ и МТ, у 12,1% на фоне монотерапии АБЦ и у 9,5% при монотерапии МТ. Частота ремиссии по индексу SDAI (<3,3) в сравниваемых группах составила 10,9; 8,8 и 6,9%, а по критериям ACR/EULAR — 9,2; 6,9 и 3,4% соответственно ($p>0,05$ во всех случаях). Частота развития ремиссии (DAS28-CPБ <2,6) через 12 мес на фоне комбинированной терапии АБЦ и МТ зависела от длительности заболевания: 33% при длительности РА <3 мес, 14,7% — 3–6 мес и 10,2% — свыше 6 мес [25]. Среди больных, достигших ремиссии через 12 мес, она сохранялась через 18 мес после прекращения лечения у 18 из 73 (24,7%) пациентов, получавших комбинированную терапию АБЦ и МТ, у 14 из 50 (28%) на монотерапии АБЦ и у 9 из 53 (17%) на монотерапии МТ. Примечательно, что, несмотря на ухудшение после прерывания лечения, состояние пациентов сохранялась на более высоком уровне, чем до начала терапии, в течение 6 мес наблюдения. При этом эффективность комбинированной терапии АБЦ и МТ была выше у пациентов, серопозитивных по IgM АЦЦП до начала терапии, чем у IgM АЦЦП-негативных пациентов, а у больных с сероконверсией (исчезновение АЦЦП на фоне лечения у пациентов с исходно повышенным уровнем) частота ремиссии (по критериям ACR/EULAR) была выше, чем у больных со стойким повышением титров АЦЦП [25].

Необходимость совершенствования стратегии фармакотерапии РА подчеркивается материалами метаанализа Р. Mehta и соавт. [26], в который было включено 15 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ), посвященных сопоставлению эффективности и безопасности комбинированной терапии МТ и ГИБП и монотерапии МТ у пациентов с ранним РА, и 9 РПКИ — у

пациентов с неэффективностью предшествующей терапии МТ (см. таблицу). Как видно из таблицы, частота достижения ремиссии была выше у пациентов, не получавших ранее БПВП, чем у резистентных к терапии, но большинство пациентов, получавших комбинированную терапию МТ и ГИБП, не достигали ремиссии. Кроме того, риск развития тяжелых инфекционных осложнений на фоне комбинированной терапии выше, чем при монотерапии МТ.

Отмена терапии генно-инженерными биологическими препаратами при достижении ремиссии заболевания

Важной проблемой современной ревматологии является поддержание ремиссии без применения ГИБП и «безлекарственной» ремиссии [27].

М. Ghiti Moghadam и соавт. [28] оценили возможность отмены ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) при достижении ремиссии/низкой активности заболевания. В исследование было включено 817 пациентов с РА, получавших ингибиторы ФНО α по крайней мере 1 год и находившихся в состоянии ремиссии/низкой активности заболевания в течение 6 мес. У 531 пациента терапия была прекращена, у остальных — продолжалась. Через 6 мес обострение заболевания отмечено у 29,3% пациентов, прекративших, и у 9,7% — продолживших терапию ГИБП, через год — у 40,8 и 14,4% соответственно. Относительный риск развития обострения заболевания после прекращения терапии ингибиторами ФНО α составил 3,19 (95% ДИ 2,26–4,5).

М. V. Hernandez и соавт. [29] провели ретроспективный анализ данных испанского регистра, оценив результаты терапии 3161 пациента, получавшего ГИБП >3 мес. Из анализа были исключены больные, получавшие ритуксимаб (РТМ). 1,8% больных прекратили терапию в связи с достижением стойкой ремиссии заболевания, в остальных случаях терапия была прекращена по другим причинам (развитие НР, отсутствие эффекта, беременность и др.). По данным многофакторного анализа, независимыми предикторами отмены ГИБП в связи с ремиссией являлись женский пол, меньшая длительность заболевания, а также более старший возраст начала заболевания.

Сходные данные были получены S. Desouches и соавт. [30]. Авторы исследовали предикторы сохранения ремиссии после отмены ГИБП. В анализ было включено

53 пациента с РА, находившихся в состоянии ремиссии на фоне терапии ГИБП >1 года. Через 7 мес после отмены ГИБП ремиссия сохранялась у 34, через 18 мес — у 12 больных. Обострение заболевания развивалось в среднем через 11,8 мес после отмены терапии. По данным многофакторного анализа, предикторами обострения заболевания являлись: проводимая терапия ГК [относительный риск (ОР) 13,78], большая длительность заболевания (ОР=2,18). Прием МТ, напротив, снижал риск обострения РА на фоне отмены ГИБП.

Т. Okano и соавт. [31] проанализировали возможность уменьшения дозы адалимумаба (АДА) у больных с низкой активностью путем увеличения интервала между инъекциями до 4 нед. В исследование было включено 68 больных РА (данные исследования KABUKI); 29 пациентов достигли низкой активности заболевания после 24 нед терапии АДА. Затем все больные с низкой активностью болезни были рандомизированы на две группы: продолжавшие терапию АДА с интервалом в 2 (n=16) или 4 (n=13) нед. К 48-й неделе наблюдения обострение заболевания регистрировалось у одного пациента из группы с увеличенным интервалом введения. Достоверных различий между группами по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и рентгенографии кистей и стоп выявлено не было. Предложенная схема терапии позволяет уменьшить дозу ГИБП, а также поддерживать ремиссию/низкую активность заболевания у большей части больных.

J.B. Galloway и соавт. [32] оценили возможность снижения дозы ингибиторов ФНО α на 33 и 66% в группе из 227 пациентов с РА со стабильно низкой активностью заболевания (исследование OPTTIRA) Доза препарата была снижена на 33% в течение первых 6 мес, на 66% в течение последующих 6 мес с дальнейшей полной отменой. Обострение заболевания наблюдалось у 14% больных контрольной группы, 13% пациентов при снижении дозы на 33% и у 37% больных при ее снижении на 66%. Риск развития обострения был гораздо выше при снижении дозы препарата на 2/3 (ОШ=4,1; 95% ДИ 1,3–14,5). Терапия была прекращена у 47 пациентов, ремиссия после отмены ингибиторов ФНО α сохранялась у 21 (45%) больного. Результаты исследования свидетельствуют, что снижение дозы ингибиторов ФНО α на 1/3 позволяет сохранить хороший эффект терапии и не сопровождается высоким риском обострения заболевания.

По данным исследования RETRO (REduction of Therapy in patients with Rheumatoid arthritis in Ongoing remission) [33], целью которого было изучение возможности сохранения ремиссии после полной отмены или снижения дозы ГИБП, увеличение концентрации АЦЦП явилось единственным достоверным биомаркером, ассоциирующимся с риском развития обострения [34].

Терапия метотрексатом и другими стандартными базисными противовоспалительными препаратами

Ряд работ был посвящен терапии стандартными БПВП. F. Espinosa и соавт. [35] провели метаанализ РПКИ, касающихся эффективности монотерапии МТ и ЛЕФ (9 исследований, включающих около 1990 пациентов). Терапия МТ и ЛЕФ оказалась более эффективной по сравнению с ПЛ; после 52 нед лечения ЛЕФ чаще, чем МТ, обеспечивал 20% улучшение по критериям ACR (ОШ=1,21) и реже вызывал НР (инфекционные и желудочно-кишечные). Авторы не смогли проанализировать влияние препара-

тов на функциональный статус и уровень острофазовых показателей. Следует, однако, подчеркнуть, что 8 из 9 исследований, включенных в метаанализ, были выполнены до 2000 г. и в них вошли пациенты, получавшие МТ в дозе более низкой, чем рекомендуемая в настоящее время. Поэтому результаты метаанализа не могут повлиять на современную позицию в отношении МТ как «золотого стандарта» фармакотерапии РА [8, 36, 37].

Интересные данные, касающиеся предикторов эффективности терапии МТ, представлены А. Levitsky и соавт. [38]. Авторы проанализировали материалы исследования SWEFOT (Swedish Pharmacotherapy), целью которого было сравнить эффективность комбинированной терапии МТ, СУЛЬФ и ГХ по сравнению с комбинированной терапией МТ и инфликсимабом (ИНФ) у пациентов с ранним РА, с недостаточным эффектом монотерапии МТ [39, 40]. Для прогнозирования эффективности монотерапии МТ авторы определяли сывороточную концентрацию ингибитора апоптоза (протоонкогена) сурвивина (survivin), который является сывороточным биомаркером широкого спектра злокачественных новообразований [41]. Установлено, что эффективность монотерапии МТ ниже у сурвивин-позитивных пациентов, чем у сурвивин-негативных, но снижение концентрации сурвивина ассоциируется с «хорошим и стабильным» эффектом монотерапии МТ. Интересно, что у сурвивин-позитивных пациентов эффективность комбинированной терапии МТ, СУЛЬФ и ГХ была выше, чем МТ и ИНФ. Эти данные могут иметь очень важное значение для совершенствования стратегии фармакотерапии РА. Совсем недавно было показано, что увеличение концентрации сурвивина является прогностическим маркером развития РА в популяции, особенно при наличии общего (shared) эпитопа и увеличении концентрации АЦЦП (ОР=16,21) [42].

Новый механизм действия МТ выявлен S. Cregan и соавт. [43]. В опытах *in vitro* было установлено, что МТ в терапевтических концентрациях ингибирует миграцию, инвазию и реорганизацию цитоскелета синовиальных фибробластов, полученных при биопсии синовиальной ткани у пациентов с РА с использованием артроскопии. Следует напомнить, что, по современным представлениям, синовиальные фибробласты играют фундаментальную роль в деструкции костной ткани при РА [44]. Кроме того, предварительные результаты свидетельствуют о том, что МТ обладает способностью нормализовать метилирование ДНК в CD14+ моноцитах, выделенных из периферической крови пациентов с РА, т. е. его противовоспалительный и антидеструктивный эффект опосредуется эпигенетическими механизмами, что соответствует данным других авторов, свидетельствующих о влиянии МТ на эпигенетические дефекты функции Т-регуляторных клеток, характерные для РА [45, 46].

I. Hollan и соавт. [47] наблюдали снижение концентрации синдекана-1 (syndecan) в сыворотках пациентов с РА на фоне лечения МТ, но не ингибиторами ФНО α . Напомним, что синдекан 1 является мембранным гепарансульфат протеогликаном, регулирующим активность гепаринсвязывающих факторов роста и хемокинов, участвующих в развитии злокачественных новообразований, атеросклероза, заживлении ран и др. В предыдущих исследованиях получены данные о важной роли гиперэкспрессии синдекана 1 в развитии сосудистого воспаления и атеросклеротических бляшек.

Особое значение могут иметь материалы исследования CATCH (Canadian Early Arthritis Cohort) [48], в котором было установлено, что у пациентов с ранним РА прием МТ ассоциируется с достоверным снижением концентрации мочевой кислоты ($p=0,042$), что коррелирует с положительной динамикой индекса DAS28. Эти данные расширяют представления о механизмах кардиопротективного действия МТ, не зависящего от его противовоспалительной активности [36].

Серия исследований посвящена роли терапии МТ в снижении потребности в протезировании крупных суставов у пациентов с РА. S. Asai и соавт. [49] ретроспективно проанализировали 155 пациентов с РА (310 протезированных коленных суставов) и показали, что потребность в протезировании у пациентов, получавших МТ (в комбинации с ингибиторами ФНО α), была достоверно ниже, чем у пациентов, не получавших МТ ($p=0,035$). T. Kawasaki и соавт. [50] сообщают, что за период с 2009 по 2014 г. у пациентов с РА существенно (на 30%) снизилась потребность в протезировании суставов по сравнению с 2000–2005 гг. Это ассоциировалось со снижением применения ГК (с 82,8 до 57,9%), увеличением частоты применения МТ (с 31 до 73,7%), а также ГИБП (с 0 до 31,6%). Сходные данные получены J. Widdifield и соавт. [51], которые установили, что в Канаде прием МТ (ОШ=0,97) и других БПВП (ОШ=0,98) в течение первого года от начала РА ассоциируется с более длительным промежутком времени до проведения протезирования суставов.

В исследовании L. Dolan и соавт. [52] «переключение» с перорального на подкожный путь введения МТ позволяло более эффективно контролировать активность заболевания и снижать частоту НР. По данным этого открытого исследования, у 50% пациентов при переводе с пероральной на подкожную форму МТ удалось добиться низкой активности заболевания и отказаться от назначения ГИБП. Эти данные подкрепляют рекомендации Ассоциации ревматологов России о необходимости более широкого применения подкожной формы МТ, поскольку это позволяет улучшить результаты лечения РА в целом и снизить потребность в назначении ГИБП [9].

Интересный анализ проведен P. Studenic и соавт. [53], которые обнаружили связь между нарушением функции почек и эффективностью МТ. Увеличение концентрации креатинина и снижение клубочковой фильтрации сопровождалось повышением эффективности лечения по SDAI. По мнению авторов, оценка функции почек может иметь большое значение для оптимизации дозы МТ, поскольку при ее нарушении возможны аккумуляция МТ и нарастание риска НР. В то же время эти данные могут свидетельствовать о целесообразности применения более высокой, чем рекомендуемая (25 мг/нед), дозы МТ для достижения оптимального эффекта у пациентов с нормальной функцией почек.

Определение ремиссии ревматоидного артрита с использованием различных индексов и методов визуализации

P. Conigliaro и соавт. [54] ретроспективно проанализировали результаты терапии 298 пациентов с РА, получавших ингибиторы ФНО α в комбинации с БПВП или в виде монотерапии в реальной клинической практике с использованием различных индексов активности. Через 6 мес ремиссия заболевания регистрировалась у 18–24% пациен-

тов, низкая активность болезни – у 33–45%; через 1 год – у 21–26 и 31–42%; через 2 года – у 15–17 и 24–31% соответственно. Достоверных различий в частоте ремиссии, оцениваемой с использованием индексов DAS28, SDAI и CDAI, авторы не выявили. По DAS28 низкая активность заболевания после 12 и 24 мес терапии регистрировалась у меньшего числа пациентов, чем по CDAI ($p<0,05$). Достоверных различий в частоте низкой активности заболевания по индексам DAS28 и SDAI установлено не было. Таким образом, на фоне терапии ингибиторами ФНО α частота ремиссии/низкой активности заболевания, оцененная с использованием индексов DAS28 и SDAI, достоверно не различается, а использование CDAI может привести к переоценке результатов лечения.

F. Lamers-Karnebeek и соавт. [55] оценили роль УЗИ для прогнозирования обострения заболевания после отмены ингибиторов ФНО α . Авторы представили результаты 9-месячного наблюдения за 248 пациентами с РА, которые достигли низкой активности заболевания на фоне терапии ингибиторами ФНО α и прекратили лечение ГИБП (данные исследования POET – Potential Optimisation of Expediency of TNF- α). Обострение регистрировалось у 43% пациентов; артрит более чем одного сустава по данным УЗИ на момент отмены ГИБП выявлялся у 156 больных. Предикторами обострения РА являлись: большая длительность заболевания, серопозитивность по РФ и АЦЦП, а также наличие артрита более чем одного сустава по данным УЗИ (ОР=1,77; 95% ДИ 1,16–2,7). Вероятно, использование УЗИ в сочетании с клиническими и лабораторными методами позволяет более надежно оценивать статус пациента и более корректно определять состояние ремиссии по сравнению с рутинной оценкой активности.

Длительность сохранения эффекта генно-инженерных биологических препаратов

Термин ««выживаемость» терапии» включает в себя длительность сохранения эффекта того или иного препарата. M.G. Avila и соавт. [56] проанализировали «выживаемость» терапии различными ГИБП в группе из 222 пациентов. Самый низкий риск прекращения терапии как в связи со снижением эффективности, так и в результате развития НР наблюдался у этанерцепта (ЭТЦ): ОР=0,57 и ОР=0,48 соответственно. Установлено также, что большая длительность заболевания, предшествующая терапия более чем двумя БПВП и ГИБП ассоциировались с уменьшением выживаемости ГИБП.

Y. Hattori и соавт. [57] проанализировали «выживаемость» терапии АДА у 476 пациентов с РА. Пятилетняя «выживаемость» АДА составила 46%; 116 пациентов прекратили терапию в связи с недостаточной эффективностью. Факторами риска прекращения терапии в течение первого года являлись: исходное значение DAS28 >4,65 (ОР=1,61), а также предшествующая терапия ГИБП (ОР=2,4); прием МТ, напротив, был связан с более низким риском прекращения лечения (ОР=0,26). НР отмечены у 73 пациентов, основным фактором риска развития НР являлась предшествующая терапия ГИБП (ОР=2,5).

Вероятно, «выживаемость» ГИБП в значительной мере зависит от их потенциальной иммуногенности (способности индуцировать нежелательный иммунный ответ с образованием антихимерных и античеловеческих антител, направленных против новых чужеродных эпитопов), что может приводить к снижению эффективности терапии, а

также развитию тяжелых инфузионных и других НР. Для оценки иммуногенности ГИБП необходимо учитывать уровень препарата в сыворотке крови, а также наличие антител к лекарственным антигенам (АЛА) [58, 59]. V. Ruiz-Esquide и соавт. [60] проанализировали взаимосвязь уровня ТЦЗ в сыворотке крови с активностью заболевания в группе из 82 пациентов с РА. Среднее значение DAS28 составило $2,5 \pm 1,1$; 54,3% пациентов находились в состоянии ремиссии. В группе больных с низким уровнем препарата в сыворотке крови (<1 мкг/мл) регистрировались более высокий уровень СРБ, а также более высокая активность заболевания, по сравнению с пациентами с нормальным уровнем препарата в сыворотке крови. Также авторы установили, что уровень ТЦЗ $>3,5$ мкг/мл ассоциировался с достижением ремиссии заболевания.

Н.В. Hammer и соавт. [61] проанализировали взаимосвязь уровня АДА в сыворотке крови с УЗИ-признаками воспалительной активности. В исследование было включено 20 пациентов с РА, получавших АДА в течение 6 мес. В зависимости от уровня препарата в сыворотке крови все больные были разделены на две группы: с уровнем АДА >3 мкг/мл и <3 мкг/мл. В группе больных с низким уровнем препарата регистрировалась достоверно более высокая воспалительная активность по данным УЗИ (изменение суммарных показателей энергетического доплера и серой шкалы) через 3 и 6 мес терапии по сравнению с пациентами, имевшими адекватный уровень АДА ($p<0,05$). Достоверных различий между группами по уровню острофазовых показателей и индексу DAS28 авторы не установили.

Сходные результаты были получены D. Orpis и соавт. [62] при оценке ультразвуковых изменений суставов в группе из 52 пациентов с РА, получающих ингибиторы ФНО α . Авторы продемонстрировали взаимосвязь между активным воспалением суставов по данным энергетического доплера и низким уровнем препаратов в сыворотке крови.

В ретроспективном исследовании В. Paredes и соавт. [63] изучали влияние модификации схемы терапии ГИБП (изменение дозы или кратности введения) на уровень препарата в сыворотке крови и выработку АЛА. Из 283 пациентов с РА, получавших ингибиторы ФНО α , в исследуемой группе терапия была оптимизирована у 54 больных. Уровень препарата в сыворотке крови и наличие АЛА определяли до начала изменения режима введения и во время последующего доступного визита в течение первых 2 лет наблюдения. Авторы не выявили достоверного повышения активности заболевания и уровней острофазовых показателей после модификации терапии по сравнению с исходным визитом; тем не менее обострения заболевания регистрировались у 35,2% пациентов. У 5 (9,25%) больных во время последующего визита были выявлены АЛА, что ассоциировалось с развитием обострения и значимым снижением уровня лекарственного препарата в сыворотке крови. Авторы пришли к выводу о необходимости модификации терапии при достижении стойкой ремиссии/низкой активности заболевания, которую более целесообразно проводить путем уменьшения дозы лекарственного препарата, а не увеличения интервалов введения. Таким образом, оценка иммуногенного потенциала ГИБП позволяет выявить группу пациентов с первичной и вторичной неэффективностью терапии и своевременно оптимизировать лечение.

В исследовании D. Denarie и соавт. [64] было показано, что на фоне лечения ИНФ применение МТ приводит к

исчезновению АЛА и увеличению биоактивности ФНО α , что коррелирует с эффективностью комбинированной терапии.

M. L'Ami и соавт. [65] в процессе двухлетнего проспективного наблюдения изучили влияние сопутствующей терапии МТ на частоту развития ремиссии у пациентов, получавших АДА или ЭТЦ. Установлено, что в группе АДА шанс достигнуть стойкой ремиссии у пациентов, получавших МТ, достоверно выше, чем у тех, кто его не получал (ОР=2,3; 95% ДИ 1,4–3,9; $p<0,001$), а для ЭТЦ этот показатель составляет 1,1 ($p=0,535$). Отмена АДА имела место у 63% пациентов, не получавших, и только у 31% пациентов, получавших МТ ($p<0,01$). Отмена ЭТЦ также достоверно чаще имела место на фоне монотерапии (48%), чем на фоне комбинированной терапии с МТ (38%; $p=0,015$). Таким образом, МТ существенно улучшает результаты лечения АДА и ЭТЦ, повышая вероятность развития стойкой ремиссии и «выживаемость» терапии.

Безопасность терапии ревматоидного артрита

Большое число работ было посвящено анализу причин отмены терапии ингибиторами ФНО α , а также НР, развивающимся на фоне применения ГИБП.

J.E. Gottenberg и соавт. [66] проанализировали НР, развивающиеся на фоне терапии РТМ ($n=1980$), АБЦ ($n=1024$) и ТЦЗ ($n=1503$) по данным французских регистров (AIR, ORA и REGATE). За период наблюдения зарегистрировано 309 случаев серьезных инфекций на фоне терапии РТМ (4,5 случая на 100 пациенто-лет), 102 на фоне применения АБЦ (3,5 на 100 пациенто-лет) и 55 при использовании ТЦЗ (5,2 на 100 пациенто-лет). Было выявлено три случая туберкулезной инфекции на фоне применения РТМ, два – на фоне АБЦ и ни одного при использовании ТЦЗ. Также регистрировались злокачественные новообразования: 85 случаев на фоне терапии РТМ, 40 – АБЦ и 10 – ТЦЗ. Таким образом, профиль безопасности РТМ, ТЦЗ и АБЦ сходен с профилем безопасности ингибиторов ФНО α и характеризуется низким риском реактивации латентной туберкулезной инфекции. В целом следует отметить, что результаты большинства исследований свидетельствуют об отсутствии нарастания частоты инфекционных осложнений и злокачественных новообразований на фоне терапии ГИБП по сравнению с терапией синтетическими БПВП, а также по сравнению с популяцией в целом.

Y. Ozguler и соавт. [67] проанализировали возможность повторного назначения ГИБП в группе пациентов с ревматическими заболеваниями, у которых на фоне применения ингибиторов ФНО α развивалась активная туберкулезная инфекция ($n=21$). ГИБП были повторно назначены 13 больным (6 – ЭТЦ, 1 – АДА, 1 – голимумаб, 5 – РТМ) после окончания противотуберкулезной терапии или на фоне лечения изониазидом. Рецидив туберкулезной инфекции имел место у одного пациента. Авторы пришли к выводу о возможности возобновления терапии ингибиторами ФНО α у пациентов, которые ранее перенесли активный туберкулез.

Интерес вызывают данные L. Fang и соавт. [68], проанализировавших возможность назначения АДА пациентам с вирусным гепатитом В. В исследование было включено 10 пациентов с РА, позитивных по HbsAg и с нормальными уровнями печеночных трансаминаз. Всем больным были назначены АДА + МТ в сочетании с лами-

вудином. Исходно у трех больных регистрировалась повышенная вирусная нагрузка, у остальных пациентов данный показатель был в пределах нормы. Реактивация вирусного гепатита регистрировалась у одного пациента с исходно повышенной вирусной нагрузкой, у остальных 9 больных уровни печеночных трансаминаз и показатели вирусной нагрузки оставались без изменения в течение 52 нед наблюдения. Представленные данные свидетельствуют о возможности назначения АДА больным, позитивным по HbsAg, при неэффективности терапии синтетическими БПВП. Однако необходимо проведение дальнейших исследований на больших группах пациентов.

Таким образом, на конгрессе было представлено достаточно много новых данных, которые позволяют оптими-

зировать терапию такого распространенного ревматического заболевания, как РА.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Lu L, Choi HK, Schoenfeld SR, et al. Improved survival in rheumatoid arthritis: a general population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):137. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3507
2. Ajeganova S, Hafström I, Svensson B, et al. Failure to achieve early remission augments risk of mortality in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):140. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.5125
3. Svensson B, Schaufelberger C, Telemann A, Theander J. Remission and response to early treatment of RA assessed by the Disease Activity Score. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39:1031–6. doi: 10.1093/rheumatology/39.9.1031
4. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, et al.; for the BARFOT Study Group. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: A two-year randomised trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3360–70. doi: 10.1002/art.21298
5. Ajeganova S, Svensson B, Hafström I, on behalf of the BARFOT Study Group. Low-dose prednisolone treatment of early rheumatoid arthritis and late cardiovascular outcome and survival: 10-year follow-up of a 2-year randomised trial. *BMJ Open*. 2014;4:e004259. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004259
6. Emery P, Roy M, Fleischmann RM, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: Twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60:2272–83. doi: 10.1002/art.24638
7. Emery R, Fleischmann R, Xu S, et al. Treatment target status at 6 months and long-term outcomes at 5 years: analysis of methotrexate-naïve patients with rheumatoid arthritis in the GO-BEFORE trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):711. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3647
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: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492–509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573
9. 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. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. 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: 10.14412/1995-4484-2014-477-494
10. Verschueren P, de Cock D, Corluy L, et al. Remission induction with DMARD combinations and glucocorticoids is not superior to remission induction with MTX monotherapy and glucocorticoids: week 52 results of the high-risk group from the CARERA trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):139. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.4018
11. Verschueren P, de Cock D, Corlue L, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:27–34. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205489
12. Verschueren P, de Cock D, Corlue L, et al. Patients lacking classical poor prognostic markers might also benefit from a step-down glucocorticoid bridging scheme in early rheumatoid arthritis: week 16 results from the randomized multicenter CareRA trial. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:29. doi: 10.1186/s13075-015-0611-8
13. De Cock D, Corluy L, Joos R, et al. Low-risk patients also benefit from remission induction treatment in early rheumatoid arthritis: week 52 results from the CARERA trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):236. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3984
14. Kuijper T, Luime J, de Jong P, et al. Tapering DMARDs in the TREACH trial – flare rates, sustained remission and radiological progression. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):76. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.5218
15. 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;72:72–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201162
16. De Jong PH, Hazes JM, Han HK, et al. Randomized comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1331–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204788
17. Bijlsma JW, Welsing PM, Woodworth TG, et al. Rapid and sustained remission in early rheumatoid arthritis (RA) treated to target with tocilizumab, methotrexate, or their combination: the U-ACT- Early Strategy Study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):77. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2287
18. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2015. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207628
19. Smolen JS, Aletaha D. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of remission: the role of acute phase reactants. *Arthritis Rheum*. 2011;62:43–52. doi: 10.1002/art.27740
20. Jorgensen TS, Tarp S, Furst DE, et al. Added-value of combining methotrexate with a biological agent compared to biological monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):239. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3396

21. Emery P, Bingham CO, Burmester GR, et al. The first study of certolizumab pegol in combination with methotrexate in DMARD-naïve early rheumatoid arthritis patients led to sustained clinical response and inhibition of radiographic progression at 52 weeks: the C-EARLY randomized, double-blind, controlled phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):712. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1493
22. Emery P, Bingham CO, Burmester GR, et al. Improvements in patient-reported outcomes and workplace and household productivity following 52 weeks of treatment with certolizumab pegol in combination with methotrexate in DMARD-naïve early rheumatoid arthritis patients: results from the C-EARLY randomized, double-blind, controlled phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):712. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1499
23. Emery P, Burmester GR, Bykerk V, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b multicenter, randomized, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12 months, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:19–26. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206106
24. Burmester G, Furst DE, Combe BG, et al. Stringent criteria for low disease activity and remission after 12 month of treatment, and after treatment withdrawal, with abatacept monotherapy, abatacept with methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66(Suppl):2468 (abst).
25. Bykerk VP, Burmester GR, Combe BG, et al. On drug and drug-free remission by baseline disease duration in the AVERT trial: abatacept versus methotrexate comparison in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):477. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2071
26. Mehta P, Davy K, Williamson R, et al. Meta-analysis of randomised controlled trials of biologics in DMARD-naïve and DMARD-inadequate responder subjects with rheumatoid arthritis: efficacy and safety. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):239. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2358
27. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8
28. Ghti Moghadam M, Vonkeman HE, Ten Klooster PM, et al. Randomized trial of stopping tnf-inhibitors in rheumatoid arthritis patients with stable remission or low disease activity in the Netherlands. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):709. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2388
29. Hernandez MV, Gomez-Puerta JA, Canete JD, et al. Biologic DMARDs in patients with rheumatoid arthritis on a Spanish registry: predictors of therapy discontinuation due to remission. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):464. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2729
30. Desouches S, Avenel G, Kozyreff M, et al. Experience of spacing and withdrawal of biological agents in rheumatoid arthritis patients in remission: identification of relapse predictive factors. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):470. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3533
31. Okano T, Inui K, Tada M, et al. Medication interval of adalimumab for rheumatoid arthritis patients might be extended after the achievement of low disease activity – KABUKI study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):471. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2609
32. Galloway JB, Kingsley G, Ma M, et al. Optimising treatment with TNF inhibitors in rheumatoid arthritis with different dose tapering strategies: the OPTTIRA trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):706. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.4684
33. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, et al. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis*. 2015. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206439
34. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, et al. RETRO – study of reduction of therapy in patients with rheumatoid arthritis in ongoing remission. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):668. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.5961
35. Espinosa F, Arce-Salinas CA, Alfaro-Lara R. Systematic review and meta-analysis on the efficacy of leflunomide vs. methotrexate as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):739. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3431
36. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(прил. 1):64–76 [Nasonov EL. Methotrexate for rheumatoid arthritis – 2015: new facts and ideas. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(Suppl 1):64–76 (In Russ.)].
37. 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]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
38. Levitsky A, Erlandsson M, van Vollenhoven RF, et al. Serum survivin predicts treatment response in active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):224. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3151
39. Van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomized trial. *Lancet*. 2009;374:459–66. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60944-2
40. 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;379:1712–20. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60027-0
41. Gu YJ, Jin SD, Wang F, et al. Clinicopathological significance of PI3K, Akt and survivin expression in gastric cancer. *Biomed Pharmacother*. 2014;68:471–5. doi: 10.1016/j.biopha.2014.03.010
42. Chun-Lai T, Murad S, Erlandsson MC, et al. Recognizing rheumatoid arthritis: oncoprotein survivin opens new possibilities: a population-based case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e468. doi: 10.1097/MD.0000000000000468
43. Cregan S, Creevey K, McGarry T, et al. The role of epigenetics in determining the clinical response to methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):897. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1825
44. Neumann E, Lefevre S, Zimmermann B, et al. Rheumatoid arthritis progression mediated by activated synovial fibroblasts. *Trends Mol Med*. 2010;16:458–468. doi: 10.1016/j.molmed.2010.07.004
45. Cribbs AP, Kennedy A, Penn H, et al. Treg cell function in rheumatoid arthritis is compromised by CTLA-4 promoter methylation resulting in a failure to activate the indoleamine 2,3-deoxygenase pathway. *Arthritis Rheum*. 2014; 66:2344–54. doi: 10.1002/art.38715
46. Cribbs AP, Kennedy A, Penn H, et al. Methotrexate restores regulatory T cell function through demethylation of the FoxP3 upstream enhancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67:1182–92. doi: 10.1002/art.39031
47. Hollan I, Vuong TT, Reine TM, et al. Anti-rheumatic therapy reduces syndecan-1 shedding in rheumatoid arthritis (RA). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):1011. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3266
48. Lee JJ, Bykerk VP, Dresser GK, et al. Does methotrexate lower serum uric acid levels? Data from the CATCH cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):248. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2595
49. Asai S, Takahashi N, Funahashi K, et al. Effects of concomitant methotrexate on the long-term outcome of knee joint destruction

- in patients with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):220. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1337
50. Kawasaki T, Okumura N, Mimura T, et al. Hip joint protection and falling numbers of total hip arthroplasties in cases of rheumatoid arthritis: does medication work? *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):1069. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3712
51. Widdifield J, Moura C, Wang Y, et al. The influence of drug exposures on joint surgeries in rheumatoid arthritis patients: cross-provincial comparisons. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):72. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.4981
52. Dolan L, Joshi A. A true to life study on effects of switching from oral to subcutaneous methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):1065. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1058
53. Studenic P, Alasti F, Smolen JS, et al. Kidney function and effectiveness of methotrexate treatment in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):453. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.5293
54. Conigliaro P, Triggianese P, Sunzini F, et al. Treatment targets with first line biological agents in early and longstanding rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):467. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.6397
55. Lamers-Karnebeek FBG, Jansen T, van Riel P, et al. Ultrasonography as predictor for flare in rheumatoid arthritis patients with low disease activity: nine month results from POET-US-study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):140. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.5185
56. Avila MG, Alonso A, Lopez Lasanta M, et al. Long-term follow-up study of biological therapy discontinuation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):475. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.4078
57. Hattori Y, Kaneko A, Kida D, et al. Retention rate and discontinuation due to efficacy and safety in Japanese patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab therapy: a multicenter study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):472. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1098
58. Jani M, Barton A, Warren R, et al. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology.* 2014;53:213–22. doi: 10.1093/rheumatology/ket260
59. Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Иммуногенность ингибиторов фактора некроза опухоли α при лечении ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2012;53(прил. 4):22–7 [Aleksandrova EN, Nasonov EL. Immunogenicity inhibitors of tumor necrosis factor α in the treatment of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;53(Suppl 4):22–7 (In Russ.)].
60. Ruiz-Esqueda V, Zufferey P, Yagü e J, et al. Relationship between clinical remission and serum levels of tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):77. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3444
61. Hammer HB, Bolstad N, Warren DJ, et al. Patients with low serum adalimumab concentrations display poor ultrasonographic response to treatment; results of a follow-up study of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):461. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1328
62. Opris D, Borangiu A, Gudu T, et al. Does serum drug level correlates with ultrasound evaluation in patients with rheumatoid arthritis treated with TNF antagonists? *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):702. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2844
63. Paredes B, Plasencia C, Pascual-Salcedo D, et al. Influence of optimization of biological therapies on immunogenicity in a cohort of rheumatoid arthritis with low disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):458. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.5515
64. Denarie D, Rinaudo M, Thomas T, et al. Methotrexate reduced TNF bioactivity by anti-infliximab antibody prevention in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):459. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3296
65. L'Ami M, Kneepkens E, Kriekaert C, et al. The effect of methotrexate in treatment with adalimumab and etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):708. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2689
66. Gottenberg JE, Morel J, Ravaud P, et al. Tolerance of rituximab, abatacept and tocilizumab in common practice: analysis of the 3 registries of the French society of rheumatology (AIR, ORA AND REGATE). *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):78. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3807
67. Ozguler Y, Hatemi G, Ugurlu S, et al. Restarting biologics in patients who developed tuberculosis during anti TNF- α treatment. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):472. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2512
68. Fang L, Liao Z, Lin Z, et al. Safety of adalimumab therapy in HbsAg carriers with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):464. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.6487