

Отмена адалимумаба при достижении стойкой ремиссии у пациентов с ревматоидным артритом

Демидова Н.В.¹, Галушко Е.А.¹, Глухова С.И.¹, Савушкина Н.М.¹, Сатыбалдыев А.М.¹, Черкасова М.В.¹, Хорошко Н.В.², Маглеваний С.В.³, Гордеев А.В.¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГАОВ «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия; ³ФГАОВ «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
³117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;
³Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522;
²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991;
³6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198

Контакты: Наталья Викторовна Демидова; natasha-demidova@mail.ru

Contact: Natalia Demidova; natasha-demidova@mail.ru

Поступила 23.03.18

Цель исследования — оценить возможность постепенной отмены адалимумаба (АДА) на фоне продолжения применения метотрексата (МТ) у пациентов с ранним ревматоидным артритом (рРА).

Материал и методы. В рамках исследования РЕМАРКА (Российское исследование Метотрексата и биологических препаратов при Раннем активном Артрите) обследовано 20 больных ранним РА (17 женщин и 3 мужчин), медиана возраста — 51 [41,5; 56] год, длительности заболевания — 10 [5,5; 20] мес, DAS28 — 5,17 [4,37; 6,51]; 85% больных были серопозитивными по ревматоидному фактору и 85% — по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду.

Результаты и обсуждение. Все пациенты получали подкожно МТ в дозе 25 мг/нед. Через 12 нед после назначения МТ в связи с недостаточным эффектом к терапии был добавлен АДА по стандартной схеме. К 24-й неделе медиана DAS28 составила 3,0 [1,65; 3,73]; 85% больных достигли ремиссии или низкой активности болезни. У 3 (15%) пациентов сохранялась высокая или средняя активность заболевания после 3 мес терапии АДА, медиана DAS28 составила 4,4 [4,3; 6,1]; препарат у них был отменен в связи с отсутствием эффекта терапии. После 12 мес наблюдения низкая активность заболевания по DAS28 наблюдалась у 5 (29,4%), ремиссия по DAS28 — у 12 (70,6%) из 17 пациентов, продолжавших лечение АДА; через 24 мес у всех 17 больных отмечалась ремиссия заболевания. При достижении стойкой ремиссии (длительностью ≥ 6 мес на фоне терапии АДА) было выполнено тщательно контролируемое снижение (титрование) дозы АДА с полной отменой препарата с сохранением ремиссии заболевания к 36-му месяцу наблюдения, медиана DAS28 составила 1,6 [1,4; 2,2].

На фоне лечения АДА у одной пациентки развился пустулезный псориаз, в связи с чем препарат был отменен через 24 мес от начала наблюдения в период стойкой ремиссии заболевания. Других серьезных неблагоприятных реакций, случаев туберкулезной инфекции не зафиксировано.

Заключение. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о высокой клинической эффективности терапии. У пациентов с ранним РА и ранним назначением генно-инженерного биологического препарата возможно сохранение стойкой ремиссии после отмены АДА.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит; адалимумаб, ремиссия.

Для ссылки: Демидова НВ, Галушко ЕА, Глухова СИ и др. Отмена адалимумаба при достижении стойкой ремиссии у пациентов с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):316–320.

ADALIMUMAB DISCONTINUATION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AFTER ACHIEVING SUSTAINED REMISSION

Demidova N.V.¹, Galushko E.A.¹, Glukhova S.I.¹, Savushkina N.M.¹, Satybaldyev A.M.¹, Cherkasova M.V.¹, Khoroshko N.V.², Maglevanyi S.V.³, Gordееv A.V.¹

Objective: to assess whether adalimumab (AD) can be gradually discontinued during continuous methotrexate (MTX) use in patients with early rheumatoid arthritis (ERA).

Subjects and methods. Within the REMARCA (the Russian study of methotrexate and biological agents in early active arthritis) study, the investigators examined 20 patients (17 women and 3 men; median age, 51 [41.5; 56] years) with ERA (disease duration, 10 [5.5; 20] months; DAS28, 5.17 [4.37; 6.51]; 85% of the patients were seropositive for rheumatoid factor and 85% for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies).

Results and discussion. All the patients received subcutaneous MTX 25 mg/week. Twelve weeks after beginning therapy with MTX, due to its inefficiency, ADA was added according to the standard scheme. At week 24, the median DAS28 was 3.0 [1.65; 3.73]; 85% of the patients achieved remission or low disease activity. After 3 months of ADA therapy, high or moderate disease activity remained in 3 (15%) patients; median DAS28 was 4.4 [4.3; 6.1]; the drug was discontinued in them due to ineffective therapy. After 12-month follow-up, low DAS28 scores were observed in 5 (29.4%), DAS28 remission was in 12 (70.6%) of the 17 patients who continued ADA treatment; after 24 months, all the 17 patients were noted to have remission. After achieving sustained remission (≥ 6-month duration during ADA therapy), there was a carefully controlled reduction (titration) in the dose of ADA with its complete discontinuation, by maintaining remission at 36-month follow-up; the median DAS28 was 1.6 [1.4; 2.2].

During ADA treatment, one female patient developed pustular psoriasis and therefore the drug was discontinued at 24-month follow-up during the period of sustained remission. Other serious adverse events and tuberculosis cases were not recorded.

Conclusion. Thus, the results of the study are indicative of the high clinical efficiency of the therapy. After ADA discontinuation, sustained remission can be maintained in patients with ERA and if they took biological agents early.

Keywords: early rheumatoid arthritis; adalimumab, remission.

For reference: Demidova NV, Galushko EA, Glukhova SI, et al. Adalimumab discontinuation in patients with rheumatoid arthritis after achieving sustained remission. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):316–320 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-316-320

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее распространенное воспалительное ревматическое заболевание, характерной особенностью которого является прогрессирующее течение с формированием деформаций и тяжелых функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата, поражением внутренних органов, что ведет к инвалидности и сокращению продолжительности жизни больных [1–3]. За последнее десятилетие произошли серьезные изменения в подходах к ведению больных РА, которые позволили существенно улучшить результаты лечения и поставить новую цель — достижение клинической ремиссии [4, 5]. Важнейшим фактором прогресса фармакотерапии РА стало широкое внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Эффективность комбинированной терапии РА метотрексатом (МТ) и ГИБП продемонстрирована в серии рандомизированных плацебоконтролируемых (РПКИ) [6–11] и наблюдательных исследований [12].

В последнее время вопросы оптимизации ведения больных привлекают все больше внимания [13]. В первую очередь речь идет о возможности снижения дозы и отмены ГИБП с сохранением состояния ремиссии («безбиологическая ремиссия»). Далее может стоять вопрос о полной отмене всей противоревматической терапии («безлекарственная ремиссия», или «treatment holiday») [14]. Этот вопрос принципиально решается положительно как в рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR), так и в российских рекомендациях [4, 15]. В то же время конкретная тактика оптимизации терапии не определена. Сложная тема оптимизации ведения больного РА после достижения ремиссии распадается на целый ряд более частных вопросов, каждый из которых требует специального изучения:

- возможность отмены ГИБП: ингибиторов фактора некроза опухоли α (ИФНО α) и ГИБП с иными механизмами действия;
- снижение дозы ГИБП как альтернатива полной отмене или ступень на пути к отмене ГИБП;
- повторное назначение и «прерывистое лечение» ГИБП;
- определение уровня воспалительной активности, при котором может быть решен вопрос об отмене ГИБП.

Цель исследования — оценить возможность постепенной отмены адалимумаба (АДА) на фоне продолжения терапии МТ у пациентов ранним РА.

Материал и методы

Обследовано 20 больных ранним РА, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) / EULAR 2010 г., наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все больные были включены в первое российское стратегическое исследование фармакотерапии РА — РЕМАРКА (Российское исследование МетотрексаТа и биологических препаратов при Раннем аКтивном Артрите) [16]. Большинство больных были серопозитивны по IgM ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), имели высокую активность воспалительного процесса, I или II рентгенологическую стадию, II или III функциональный класс (табл. 1). В этой группе было 17 женщин и 3 мужчин, медиана возраста — 51 год, длительности болезни — 10 мес.

Все пациенты получали подкожно МТ (методжект) по 25 мг/нед без достаточного терапевтического эффекта в течение 3 мес. В качестве первого ГИБП всем больным был назначен АДА (Хумира, Abbvie) 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед. Клинические и лабораторные показатели анализировались непосредственно перед назначением АДА (через 3 мес после начала лечения МТ), затем через 6 (n=20), 12 (n=17), 24 (n=17) и 36 (n=17) мес после начала лечения МТ. Для оценки эффективности терапии использовали индексы активности DAS28, CDAI и SDAI [17]. Функциональный статус оценивался с помощью опросника HAQ [18]. Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ и IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческого набора реагентов (Axis-Shield, Великобритания; верхняя граница нормы — 5,0 Ед/мл).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, результаты представлены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

До начала терапии АДА медиана числа болезненных суставов (ЧБС) составляла 8 [3; 10], числа припухших суставов (ЧПС) — 6 [3; 8,5], уровня СРБ — 8,7 [5,3; 15,4] мг/л, СОЭ — 28 [12; 43,5] мм/ч, DAS28 — 4,7 [3,9; 5,5], SDAI — 20,1 [10,1; 24,5] и CDAI — 19 [9,0; 24,4]. На фоне лечения АДА по группе в целом отмечалось достоверное снижение всех индексов активности, и к 24-й неделе наблюдения медиана DAS28 составила 3 [1,6; 3,7], SDAI — 5 [1,3; 9,8], CDAI — 4,8 [1,1; 8,9] ($p < 0,05$). Ремиссия заболевания к 24-й неделе была достигнута у 8 больных, низкая активность — у 5, умеренная — у 6, высокая активность сохранялась у одного пациента. У трех из наших больных была первичная

Таблица 1 Исходная характеристика пациентов

Показатель	Значение
Пол, м/ж, n	3/17
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	51 [41,5; 56,0]
Длительность заболевания, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [6,5; 20,0]
IgM РФ-позитивные, n (%)	17 (85)
АЦЦП-позитивные, n (%)	17 (85)
Уровень СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	39,1 [10,0; 55,5]
DAS28, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	5,2 [4,4; 6,51]
SDAI, Me [25-й; 75-й перцентили]	23,7 [18,5; 42,2]
CDAI, Me [25-й; 75-й перцентили]	21,5 [16,4; 38,0]
HAQ, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,4 [0,7; 1,7]
Рентгенологическая стадия (I/II/III/IV), %	15/75/0/10
Функциональный класс (I/II/III/IV), %	10/60/30/0

Примечание. СРБ — С-реактивный белок.

неэффективность АДА. Она проявлялась отсутствием клинического ответа на лечение и сохранением высокой или средней активности заболевания, DAS28 был равен соответственно 6,2; 4,39 и 4,34.

Через 12 мес от начала наблюдения медиана DAS28 составила 2,2 [1,6; 2,7], SDAI — 2,2 [1,6; 5,5] и CDAI — 2,0 [1,3; 3,8]. За время наблюдения отмечалось значимое снижение HAQ. Его среднее значение уменьшилось с $1,375 \pm 0,715$ до $0,465 \pm 0,55$ балла ($p < 0,05$).

Пациентам, у которых отмечались стойкая ремиссия и благоприятные показатели функционального статуса (DAS28 $\leq 2,6$, CDAI $< 2,8$, SDAI $< 3,3$, HAQ $\leq 0,5$) в течение 6 мес и более, было выполнено титрование дозы АДА. В зависимости от эффекта терапии через год после начала наблюдения больные были разделены на две группы: 1-я группа — с постепенной отменой АДА, в которую вошли 10 больных со стойкой ремиссией заболевания по трем индексам активности и HAQ, и 2-я группа, в которой терапия не менялась, — ее составили 7 пациентов с сохранением низкой активности заболевания по индексам DAS28, SDAI и CDAI. Увеличение промежутков между введениями АДА осуществлялось поэтапно: 1) 40 мг 1 раз в 3 нед в течение 6 мес; 2) 40 мг 1 раз в 4 нед в течение 6 мес и 3) отмена.

К 24-му месяцу наблюдения в обеих группах у всех больных по трем индексам активности регистрировалась ремиссия заболевания, достоверных различий между группами по уровню острофазовых показателей не выявлено (табл. 2).

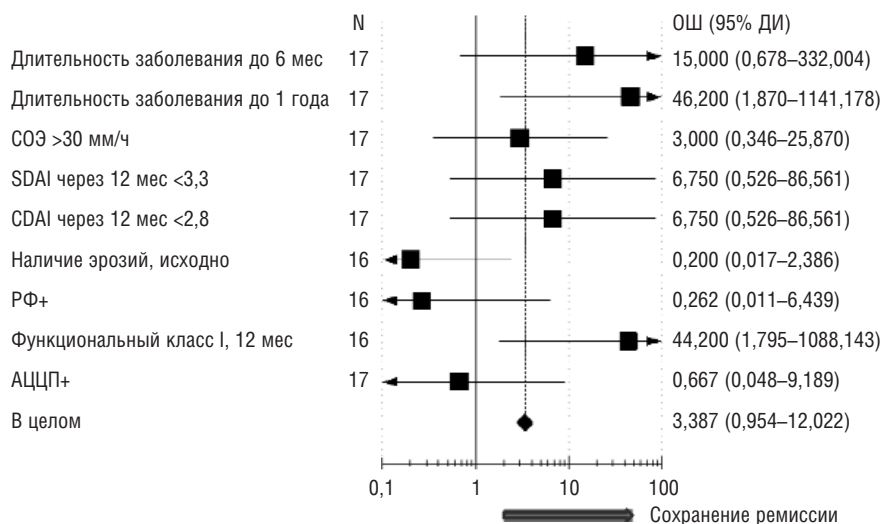
Через год после отмены АДА все пациенты сохраняли ремиссию заболевания, а во 2-й группе один пациент имел низкую активность заболевания и 6 — ремиссию по DAS28, SDAI и CDAI. В обеих группах отмечалось отсутствие прогрессирования деструкции суставов.

Длительность заболевания и «глубина» ремиссии заболевания влияли на сохранение ремиссии после прекращения терапии АДА (см. рисунок). Длительность заболевания до 1 года и улучшение функционального класса до I в течение первого года наблюдения (ОШ 46,2; 95% ДИ 1,870–1141,178; $p = 0,019$ и ОШ 44,2; 95% ДИ 1,795–1088,143; $p = 0,02$) были определены как предикторы сохранения длительной ремиссии после отмены АДА. В качестве прогностических маркеров отмены АДА также следует выделить значения индексов активности: SDAI $< 3,3$ и CDAI $< 2,8$ после 12 мес наблюдения, т. е. достижение стойкой ремиссии. Позитивность по РФ и наличие эрозий исходно снижали вероятность отмены АДА.

Таблица 2 Динамика индексов активности и острофазовых показателей в группах больных в зависимости от проводимой терапии, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Срок, мес	Отмена АДА	Продолжение терапии АДА
DAS28, баллы	24	1,6 [1,3; 1,9]	1,9 [1,6; 2,0]
	36	1,5 [1,4; 2,2]	1,8 [1,4; 1,9]
SDAI, баллы	24	0,8 [0,04; 1,5]*	2,1 [1,1; 2,2]*
	36	0,06 [0,05; 0,2]*	1,3 [0,3; 2,1]*
CDAI, баллы	24	0,25 [0; 1,0]*	1,5 [1,0; 2,0]*
	36	0 [0; 0]*	1,0 [0,05; 2,0]*
СОЭ, мм/ч	24	6 [4; 12]	7 [5; 12]
	36	5 [3; 8]	5,5 [2; 10]
Уровень СРБ, мг/л	24	1,3 [1,1; 4,2]	1,3 [0,4; 2,7]
	36	1,05 [0,5; 2,0]	0,7 [0,7; 1,4]
HAQ, баллы	24	0 [0; 0,125]	0,375 [0,125; 0,5]
	36	0 [0; 0]*	0,25 [0,125; 0,5]*

Примечание. * — $p < 0,05$ между группами с поэтапной отменой АДА и продолжением терапии.



Влияние различных факторов на возможность отмены ГИБП у больных с ремиссией РА

Обсуждение

Основным выводом из полученных нами данных является то, что при достижении стойкой ремиссии заболевания (соответствующие значения DAS28, SDAI, CDAI, HAQ и отсутствие прогрессирования деструкции суставов) возможна постепенная отмена ГИБП. Результаты исследования свидетельствуют об успешной (без обострения) отмене АДА с сохранением ремиссии более 12 мес, что также ранее было продемонстрировано на больших контингентах пациентов.

В настоящее время в литературе широко обсуждается и наиболее изучен вопрос возможности отмены иФНОα. Систематический обзор [19] включил данные избранных по принятым авторами критериям 10 публикаций (из 270 рассмотренных) и показал большой разброс исходных параметров и результатов: частота успешной (без обострения) отмены иФНОα составляла от 24 до 81% случаев при средней длительности сохранения ранее достигнутого эффекта от 15 нед до 17 мес. В одном из самых крупных РКИ OPTIMA [20] оценивали эффективность и возможность отмены АДА у больных ранним РА. В исследовании изначально было рандомизировано 1032 больных РА. На втором этапе через 1 год у 66% пациентов сохранялась ремиссия (по DAS28) после отмены АДА и у 86% без отмены препарата ($p < 0,05$). В исследовании HIT HARD [21], в которое было включено 172 больных ранним (<1 года) РА, не по-

лучавших ранее базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), проводилась рандомизация в две группы: либо МТ 15 мг/нед + АДА 40 мг/2 нед, либо МТ 15 мг/нед + плацебо. К концу 24-й недели лечения ремиссии по индексу DAS28 достигли 47,9% больных, получавших МТ + АДА и 29,5% — МТ + плацебо ($p < 0,05$). После 24 нед лечения АДА был отменен (обе группы оставались на МТ до 48 нед). К 48-й неделе частота ремиссии уменьшилась у пациентов, получавших МТ + АДА (до 42,4%), и увеличилась (до 36,8%) на фоне монотерапии МТ ($p < 0,05$). Рентгенологическое прогрессирование оставалось достоверно менее выраженным в группе комбинированной терапии. В небольшом шведском исследовании, проведенном по открытому рандомизированному протоколу [22] у 31 больного РА, находившегося в ремиссии ($\text{DAS28-COЭ} < 2,6$) на фоне комбинации АДА + МТ, продолжали прежнюю комбинированную терапию либо назначали монотерапию МТ. Через 28 нед ремиссия сохранялась у 94% больных, получавших комбинированную терапию, и у 33% больных, переведенных на монотерапию МТ ($p = 0,001$).

Результаты отмены ГИБП в реальной практике разноречивы. По данным японского регистра [23], у 46 из 1037 больных (4,4%), достигших клинической ремиссии на фоне терапии с применением ГИБП, предпринималась попытка отмены ГИБП с сохранением терапии МТ или другими синтетическими БПВП. Частота обострения РА после отмены ГИБП составила 67,4% через 1 год и 78,3% через 2 года. В то же время в американском регистре CORRONA [24] из 717 больных, у которых были отменены ГИБП, у 73,4% улучшение сохранялось > 12 мес и у 42,2% — 24 мес. Слабые стороны этого исследования — во-первых, то, что учитывалось не только сохранение низкой активности заболевания или ремиссии, но и просто снижение активности РА, а во-вторых, определенные сложности в трактовке ведения больных: например, 41,8% получали монотерапию иФНОα и т. д. Более высокая частота сохранения эффекта после отмены ГИБП была ассоциирована с меньшей длительностью болезни (в обоих регистрах), а также с исходно более низкой активностью заболевания и применением МТ (в регистре CORRONA).

В нашей группе пациентов частота сохранения ремиссии после отмены АДА оказалась выше, но в целом была сопоставима с данными зарубежных контролируемых исследований и проспективных наблюдений в рамках регистров. Это можно объяснить использованием более высокой дозы МТ (25 мг/нед), а также оценкой «глубины» ремиссии заболевания по трем индексам активности (DAS28 , SDAI и CDAI) и HAQ. Определение уровня воспалительной активности, позволяющего решить вопрос о возможности отмены ГИБП, имеет важнейшее значение для получения благоприятного результата. Эмпирически представляется логичным, что чем ниже будет воспалительная активность, тем более стойким должен быть эффект терапии. Ряд исследований касались этого важного вопроса. Исследование NOPEFUL-2 [25] включало 220 больных РА, находившихся на комбинированной терапии АДА + МТ. В рам-

ках открытого протокола у 114 больных АДА был отменен (переход на монотерапию МТ), а у 106 — продолжена комбинированная терапия. Среди больных, у которых в начале исследования наблюдалась низкая активность заболевания, при отмене АДА она сохранялась достоверно реже, чем в группе без отмены АДА (80 и 97% соответственно; $p < 0,01$). В то же время в группе больных с ремиссией по $\text{DAS28-CРБ} (\leq 2,0)$, частота ее сохранения суммарно составила 93%. В исследовании HONOR [26] 75 больных, достигших ремиссии ($\text{DAS28-COЭ} < 2,6$) на фоне терапии МТ + АДА (не получавших глюкокортикоиды), были разделены на две группы на основе согласия пациента: продолжившие комбинированную терапию ($n = 23$) и согласившиеся на отмену АДА ($n = 52$). Через 1 год при оценке ремиссии по DAS28 частота ее сохранения в группе комбинированной терапии (83%) была достоверно выше ($p = 0,01$), чем в группе с отменой АДА (48%). В то же время при использовании индекса SDAI различия были недостоверны (70 и 60% соответственно). При использовании более жесткой границы ремиссии по $\text{DAS28} (< 1,98)$ различия между группами с отменой и без отмены АДА также были недостоверны. В исследовании К. Yoshida и соавт. [23] более низкие значения индекса активности CDAI, соответствующие ремиссии ($< 2,8$), были ассоциированы с более низким риском обострения после отмены ГИБП. Все эти данные приводят к выводу о том, что возможность отмены ГИБП во многом зависит от «глубины» ремиссии.

На основе полученных к настоящему времени результатов формируется мнение, что у пациентов с большей глубиной ремиссии более вероятно успешное снижение дозы, а в некоторых случаях — и полная отмена ГИБП [27]. Это подтверждено нашей работой. Данные настоящего исследования позволяют заключить, что уменьшение дозы препарата с полной отменой может быть осуществимо без определения его концентрации в крови. Нашим исследованием мы подтвердили алгоритм ведения пациентов с ремиссией, предложенный J.S. Smolen и соавт. [28], основанный на принципах тщательного контроля активности болезни и подразумевающий первоначально снижение дозы ГИБП после достижения ремиссии, а затем, при отсутствии рецидива, — полную отмену ГИБП.

Таким образом, у большинства пациентов с ранним РА при ранней индукции ремиссии возможно ее сохранение после отмены ГИБП при условии, что ГИБП использовался в комбинации с МТ в адекватной терапевтической дозе.

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 статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL,

- Nasonova VA, editors. *Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology: National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. P. 290–331 (In Russ.).]

2. Klareskog L, Cartina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2009;373:659–72. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60008-8

3. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376:1094-108. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4
4. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
5. Каратеев ДЕ. Низкая активность и ремиссия при ревматоидном артрите: клинические, иммунологические и морфологические аспекты. Научно-практическая ревматология. 2009;47(5):4-12 [Karateev DE. Low activity and remission in rheumatoid arthritis. Clinical, immunological and morphological aspects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(5):4-12 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2009-582
6. Ma MHY. A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumour necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2010;49:91-8. doi: 10.1093/rheumatology/kep331
7. Wiens A, Venson R, Pharm D, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy*. 2010;30:339-53. doi: 10.1592/phco.30.4.339
8. Schmitz S, Adams R, Walsh C, et al. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatment: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:225-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200228
9. Aaltonen KJ, Vikki LM, Malmiaara A, et al. Systemic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2012;7:e 30275.
10. Nam JL, Wintrop KL, van Vollenhoven RF, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systemic literature rewire informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis*. 2010;69: 976-86. doi: 10.1136/ard.2009.126573
11. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumor necrosis factor agents: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:266-71. doi: 10.1136/ard.2010.132134
12. Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ, Лучихина ЕЛ и др. Эффективность и безопасность лечения адалимумабом больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: результаты российского национального исследования. Терапевтический архив. 2012;(8):22-8 [Karateev DE, Nasonov EL, Luchikhina EL, et al. Efficacy and safety of adalimumab treatment in patients with active rheumatoid arthritis with resistance to standard therapy: the results of the Russian national study. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2012;(8):22-8 (In Russ.)].
13. Каратеев ДЕ. Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2015;9(1):84-92 [Karateev DE. Treatment strategy for rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):84-92 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-84-92
14. Hirata S, Tanaka Y. Combination therapy for early rheumatoid arthritis: a treatment holiday perspective. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(1):115-22. doi: 10.1586/17512433.2015.984689. Epub 2014 Nov 25.
15. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with systemic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2013. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
16. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117-25 [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117-25 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637
17. Aletaha D, Nell V, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):R796-806. doi: 10.1186/ar1740. Epub 2005 Apr 7.
18. Амирджанова ВН. Шкалы боли и HAQ в оценке пациента с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2006;44(2):60-5 [Amirjanova VN. Pain scales and HAQ in assessing a patient with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006;44(2):60-5 (In Russ.)].
19. Navarro-Millan I, Sattui SE, Curtis JR. Systematic review of tumor necrosis factor inhibitor discontinuation studies in rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. 2013 Nov;35(11):1850-61.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.09.015
20. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet*. 2014 Jan 25;383(9914):321-32. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61751-1
21. Detert J, Bastian H, Listing I, 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 Jun;72(6):844-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201612. Epub 2012 Jun 27.
22. Chatzidionysiou K, Turesson C, Telesman A, et al. A multicentre, randomised, controlled, open-label pilot study on the feasibility of discontinuation of adalimumab in established patients with rheumatoid arthritis in stable clinical remission. *RMD Open*. 2016 Jan 14;2(1):e000133. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000133
23. Yoshida K, Kishimoto M, Radner H, et al. Low rates of biologic-free clinical disease activity index remission maintenance after biologic disease-modifying anti-rheumatic drug discontinuation while in remission in a Japanese multicentre rheumatoid arthritis registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Feb;55(2):286-90. doi: 10.1093/rheumatology/kev329
24. Kavanaugh A, Lee SJ, Curtis JR, et al. Discontinuation of tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis in low-disease activity: persistent benefits. Data from the Corona registry. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1150-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206435
25. Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, et al. Adalimumab discontinuation in patients with early rheumatoid arthritis who were initially treated with methotrexate alone or in combination with adalimumab: 1 year outcomes of the HOPEFUL-2 study. *RMD Open*. 2016 Feb 18;2(1):e000189. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000189
26. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):389-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204016
27. Avci AB, Feist E, Burmester GR. Biologicals in rheumatoid arthritis: current and future. *RMD Open*. 2015;5;1(1):e000127. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000127
28. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 May;11(5):276-89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8