

Динамика показателей, оцениваемых самим пациентом, при использовании различных генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите

А.Е. Каратеев¹, А.М. Лила^{1,2}, Т.С. Паневин¹, А.С. Потапова¹, А.С. Семашко¹, А.О. Бобкова¹, В.Н. Амирджанова¹, Е.Г. Зоткин¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

Контакты: Каратеев Андрей Евгеньевич, aekarat@yandex.ru
Contacts: Andrey Karateev, aekarat@yandex.ru

Поступила 25.04.2022
Принята 27.06.2022

Одной из принципиальных задач современной комплексной терапии ревматоидного артрита (РА) является максимально полное восстановление качества жизни пациентов. Для этого необходимо не только добиться ремиссии или низкой активности, но также успешно контролировать основные, наиболее тягостные, проявления болезни. Поэтому при оценке результатов лечения РА следует учитывать динамику не только стандартных индексов (DAS28 (Disease Activity Score 28), CDAI (Clinical Disease Activity Index), SDAI (Simplified Disease Activity Index)), но и т. н. «показателей, оцениваемых пациентом» (ПОП) – общей оценки активности заболевания пациентом (ОААЗП), боли, функциональных нарушений и утомляемости.

В настоящем обзоре рассматривается влияние одного из главных классов противоревматических средств – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – на ПОП. Приведены результаты серии рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучались изменения ПОП при использовании различных ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО- α), ингибитора ко-стимуляции Т-лимфоцитов абатацепта, ингибитора CD20 ритуксимаба и ингибиторов интерлейкина (ИЛ) 6.

Показано, что применение ГИБП в комбинации с метотрексатом (МТ) обеспечивает уменьшение ОААЗП и боли на 50–60%, функциональных нарушений по HAQ (Health Assessment Questionnaire) и утомляемости по FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) – на 15–30%. Монотерапия ГИБП (за исключением влияния тоцилизумаба на HAQ) не превосходит монотерапию МТ по влиянию на ПОП. Монотерапия тоцилизумабом обеспечивает более благоприятную динамику ОААЗП и боли, чем монотерапия ингибиторами ФНО- α . Важным преимуществом ингибиторов ИЛ-6 является быстрое достижение клинического эффекта, которое отмечается уже в первые 2 недели после первого введения препарата.

Ключевые слова: генно-инженерные биологические препараты, ревматоидный артрит, боль, нарушение функции, усталость, качество жизни

Для цитирования: Каратеев АЕ, Лила АМ, Паневин ТС, Потапова АС, Семашко АС, Бобкова АО, Амирджанова ВН, Зоткин ЕГ. Динамика показателей, оцениваемых самим пациентом, при использовании различных генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):427–437.

DYNAMICS OF PATIENT REPORTED OUTCOMES DURING THE USE VARIOUS BIOLOGICAL DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS FOR RHEUMATOID ARTHRITIS

Andrey E. Karateev¹, Alexander M. Lila^{1,2}, Taras S. Panevin¹, Alena S. Potapova¹, Anna S. Semashko¹, Anastasia O. Bobkova¹, Vera N. Amirjanova¹, Evgeniy G. Zotkin¹

One of the main tasks of modern complex therapy of rheumatoid arthritis (RA) is to improve the quality of life of patients. To do this, it is necessary not only to achieve remission or low activity, but also to successfully control the main, most painful, manifestations of the disease. Therefore, when evaluating the results of RA treatment, the dynamics of not only standard indices (DAS28 (Disease Activity Score 28), CDAI (Clinical Disease Activity Index), SDAI (Simplified Disease Activity Index)), but also the so-called “patient reported outcomes” (PRO) – a patient’s global assessment of disease activity (PGA), pain, functional disorders and fatigue.

This review examines the effect of one of the main classes of anti-rheumatic drugs - biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) on the PROs. The results of a series of randomized controlled trials are presented, in which changes in PROs were studied using various tumor necrosis factor α (TNF- α) inhibitors, abatacept T-lymphocyte co-stimulation inhibitor, rituximab CD20 inhibitor and interleukin (IL) 6 inhibitors.

The use of bDMARDs in combination with methotrexate (MTX) provides a reduction in PGA and pain by 50–60%, functional disorders according to HAQ (Health Assessment Questionnaire) and fatigue according to FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) – by 15–30%. bDMARDs monotherapy (with the exception of the effect of tocilizumab on HAQ) does not exceed MTX monotherapy in its effect on PROs. Monotherapy with tocilizumab provides more favorable dynamics of PGA and pain than monotherapy with TNF- α inhibitors. An important advantage of IL-6 inhibitors is the rapid achievement of a clinical effect, which is noted already in the first 2 weeks after the first administration of the drug.

Keywords: biological disease-modifying antirheumatic drugs, rheumatoid arthritis, pain, dysfunction, fatigue, quality of life

For citation: Karateev AE, Lila AM, Panevin TS, Potapova AS, Semashko AS, Bobkova AO, Amirjanova VN, Zotkin EG. Dynamics of patient reported outcomes during the use various biological disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022; 60(4):427–437 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-427-437

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – распространенное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся прогрессирующим деструктивным поражением суставов, хронической болью, нарастающими функциональными нарушениями и системными проявлениями, представляющими серьезную угрозу жизни. Высокая частота РА, которая в среднем составляет около 0,5–1,0 % в популяции, поражение активной трудоспособной части населения (преимущественно женщин молодого и среднего возраста) и неизбежная инвалидизация при отсутствии эффективно-го лечения доказывают, что РА является важной медицинской и социальной проблемой [1–3].

В настоящее время в арсенале ревматолога имеются весьма эффективные средства для патогенетической терапии РА: синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), среди которых центральную позицию занимает метотрексат (МТ); широкий спектр генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО- α), ингибиторы ко-стимуляции Т-лимфоцитов, CD20 и интерлейкина (ИЛ) 6; таргетные сБПВП (тсБПВП) – ингибиторы янус-киназы (иЯК). Использование этих препаратов и регулярный контроль состояния больных в соответствии с концепцией лечения до достижения цели («*treat to target*») позволяют достичь основной цели терапии РА – ремиссии или низкой воспалительной активности (НВА) – у большинства пациентов [1–3].

Так, по данным I.C. Scott и соавт. [4], наблюдавших в течение 10 лет 571 пациента в двух клинических исследованиях и 1693 пациентов в реальной клинической практике (программа TITRATE), ремиссия или ремиссия/НВА по индексу DAS28-СОЭ (Disease Activity Index 28 с определением скорости оседания эритроцитов) – DAS28 < 2,6 и DAS28 < 3,2 соответственно – на момент осмотра отмечалась в 35–58 и 49–74% случаев соответственно. В латиноамериканской когорте GLADAR, включавшей 498 больных ранним РА, через год после начала наблюдения ремиссия/НВА по DAS28-СОЭ была достигнута у 9,3 и 32,5%, через 2 года – у 24,3 и 38,9% больных соответственно [5]. В когорте греческих пациентов с РА ($n=1317$), получавших сБПВП, ГИБП или иЯК, после 12 месяцев лечения число лиц, достигших как минимум НВА по DAS28-СОЭ, составило 57% [6].

Возможность достижения цели лечения РА при регулярном контроле воспалительной активности и коррекционной терапии при недостаточной ее эффективности продемонстрирована в работе S.S. Zhao и соавт. [7]. В это исследование включены 22 934 больных РА, которым был назначен первый ГИБП или иЯК. В дальнейшем у 10 823 из них он был заменен на второй, у 5056 – на третий, у 2128 – на четвертый, у 767 – на пятый и у 292 – на шестой препарат. После назначения первого ГИБП или иЯК ремиссия по DAS28-СОЭ была достигнута у 17% пациентов, второго – у 13%, третьего-шестого – у 8–13%. НВА была достигнута у 29, 23 и 17–22% пациентов соответственно; при этом больные продолжали лечение первым препаратом в среднем 2,6 года, вторым-шестым – от 1,0 до 1,4 года.

Длительное поддержание ремиссии или НВА позволяет существенно снизить темпы рентгенологического прогрессирования РА, предотвратить инвалидизацию, уменьшить потребность в ортопедических операциях и увеличить продолжительность жизни пациентов. Однако

успехи фармакотерапии РА позволяют ставить перед ревматологами более амбициозную задачу – добиться для пациентов с РА приемлемого уровня качества жизни (определяющегося физической и социальной активностью, работоспособностью, а также хорошим общим самочувствием), максимально приближенного к состоянию здоровья представителей современной популяции, не страдающих хроническими заболеваниями [8].

Патогенетическая терапия РА и качество жизни

Одним из главных критериев повышения качества жизни больных РА на фоне патогенетической терапии следует считать удовлетворенность больных своим состоянием и результатами проводимого лечения. Возможность достижения данного результата показывает, например, исследование Т. Fujiwara и соавт. [9], которые наблюдали японскую когорту FRANK, включавшую 2235 пациентов с РА (2017–2020 гг.). На фоне активной терапии (72% больных получали МТ; 31% – ГИБП или тсБПВП; 40% – глюкокортикоиды) ремиссия или НВА по DAS28 были достигнуты в 81% случаев. Медиана EQ-5D составила 0,8 [0,03–1,0]. При этом варианты «очень довольны» и «удовлетворены» для таких параметров, как стоимость, эффективность лечения, повседневная деятельность и общая удовлетворенность лечением, выбирали 49%, 72%, 58% и 66% пациентов соответственно.

Ремиссия или НВА при РА ассоциируется со значительным улучшением качества жизни. Это доказывает работа М. Haridoss и соавт. [10], которые провели метаанализ 37 исследований ($n=31983$), где использовался опросник EQ-5D у пациентов с РА. Наблюдалась линейная зависимость между результатом оценки по EQ-5D и активностью болезни. Так, у пациентов с ремиссией, НВА, умеренной или высокой активностью РА (по DAS28) среднее значение индекса EQ-5D составило 0,78 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,65–0,90), 0,73 (95% ДИ: 0,65–0,80), 0,53 (95% ДИ: 0,32–0,74) и 0,47 (95% ДИ: 0,32–0,62) соответственно.

Примером эффективного влияния ГИБП на качество жизни может служить работа Т.S. Jørgensen и соавт. [11] (шведский регистр SSATG), в ходе которой оценивалось изменение индекса EQ-5D у 554 пациентов с РА на фоне применения различных ГИБП. После 6 месяцев терапии отмечалось существенное улучшение по EQ-5D (Δ): от 0,11 при использовании ритуксимаба (РТМ) или инфликсимаба (ИНФ) до 0,42 на фоне лечения тоцилизумабом (ТЦЗ). При этом ремиссия или НВА по DAS28 в среднем была достигнута у 53% больных. В работе В. Combe и соавт. [12], представляющей 10-летнее наблюдение 521 пациента с исходно ранним РА, ремиссия отмечалась у 52,4% из них (92,1% больных получали сБПВП, 33,4% – ГИБП). За 10 лет счет ментального здоровья по опроснику SF-36 (Short Form 36) повысился в среднем с 40,2 до 46,7, физического здоровья – с 36,7 до 44,6. Число больных с хорошим функциональным состоянием (HAQ (Health Assessment Questionnaire) < 0,5) составило 54,5%.

К сожалению, добиться значительного улучшения качества жизни у пациентов с РА непросто. Патогенез этого заболевания носит многофакторный характер; его основные клинические проявления возникают под влиянием сложных, до конца не изученных процессов аутоиммунного воспаления, нарушения регуляции репаративных и нейро-

физиологических процессов, психологической и социальной дезадаптации. Поэтому даже самые современные патогенетические средства не позволяют достичь терапевтического успеха во всех случаях [13–15]. Кроме того, до настоящего времени нет общепризнанных предикторов ответа на те или иные ГИБП и иЯК, и выбор препарата для базисной терапии РА носит во многом эмпирический характер. В целом ряде случаев эти факторы приводят к формированию рефрактерного к лечению (difficult-to-treat, D2T) РА, который выявляется примерно у 20% пациентов с этим заболеванием, когда последовательное использование двух и более ГИБП с разным механизмом действия и/или иЯК не обеспечивает ремиссии или НВА [15, 16].

Но даже при значительном снижении активности РА по динамике «стандартных» индексов (DAS28, CDAI (Clinical Disease Activity Index), SDAI (Simplified Disease Activity Index)) у многих пациентов остаются различные неприятные симптомы, которые существенно снижают качество жизни. Так, по данным серии исследований, около 50–60% пациентов с РА, достигших ремиссии или НВА по DAS-28, отмечают «остаточную» боль на уровне >10 мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Следует отметить, что боль существенно реже отмечается у лиц, достигших ремиссии по CDAI, SDAI и особенно по жестким критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) (Boolean) [13–15]. Кроме того, у части пациентов, находящихся в состоянии ремиссии, сохраняются функциональные нарушения (HAQ>0,5), а также ощущение усталости или повышенной утомляемости [17, 18]. Весьма показательное исследование I. Navarro-Millán и соавт. [19], изучавших состояние больных РА по материалам регистра CORRONA (США), в который включено 28 230 пациентов с этим заболеванием. Ремиссия по критериям ACR/EULAR, когда число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), общая оценка состояния здоровья пациентом (по ВАШ) ≤ 1 и уровень С-реактивного белка (СРБ) ≤ 1 мг/дл была достигнута всего в 8% случаев. При этом число лиц с выраженностью боли ≥ 2 см по ВАШ составило 14%, с выраженностью утомляемости ≥ 2 см по ВАШ – 27%.

Проблема неполного эффекта патогенетической терапии сохраняется, несмотря на применение самых современных фармакологических средств. Это показывает работа L. Carpenter и соавт. [20]. Они провели метаанализ 41 исследования ($n=18046$), в которых оценивались результаты длительного (не менее 60 мес.) лечения раннего РА в когортах до 2002 г., т. е. до начала широкого применения ГИБП, и после 2002 г. Оказалось, что активность по DAS28 и физический компонент SF-36 в когортах больных РА эпохи ГИБП были статистически значимо ниже: разница средних (РС) составила соответственно 0,86 (95% ДИ: 0,34–1,37) и 0,76 (95% ДИ: 0,25–1,27) в сравнении с когортами больных предшествующих лет. Однако выраженность основных симптомов РА в группах больных РА, лечившихся до и после 2002 г., существенно не различалась: РС для боли составила 0,24 (95% ДИ: 0,25–0,74); для утомляемости – –0,38 (95% ДИ: –0,11–0,88); для нарушения функции – –0,34 (95% ДИ: –0,15–0,84); для психического компонента SF-36 – –0,08 (95% ДИ: –0,41–0,58).

Становится очевидным, что оценка эффективности терапии РА должна включать не только определение

активности (хотя, без сомнения, это имеет принципиальное значение), но и субъективное мнение самого пациента об основных, наиболее тягостных, проявлениях болезни. Речь идет о «показателях, оцениваемых самим пациентом» (ПОП, в англоязычной литературе – PRO, patient reported outcomes). К ним относятся боль, нарушение функции, утомляемость (усталость), нарушение сна, депрессия и тревога, а также интегральный показатель самочувствия – общая оценка активности заболевания пациентом (ОА3П) [21, 22]. Необходимо отметить, что определение ПОП проводилось далеко не во всех исследованиях ГИБП и иЯК. Так, L. Kilic и соавт. [23] оценили использование ПОП в ходе 250 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) при РА, опубликованных до января 2015 г. Было показано, что нарушение функции оценивалось в 68%, ООА3П – в 49,2%, боль – в 40%, качество жизни – в 18,4%, усталость – в 14,4% работ. Однако в последние годы динамика ПОП стала обязательным компонентом изучения всех новых ГИБП и иЯК. Более того, сегодня их анализ – в частности, ООА3П – предлагается как центральный компонент оценки эффективности терапии РА [24].

Влияние различных ГИБП на показатели, оцениваемые самим пациентом

Как было отмечено выше, в настоящее время в распоряжении ревматолога имеется широкий спектр патогенетических препаратов для лечения РА. Поскольку одной из главных задач лечения этого заболевания является улучшение качества жизни пациентов, важно знать, насколько тот или иной препарат влияет на основные клинические проявления патологического процесса, относящиеся к ПОП. С этой целью нами был проведен обзор исследований эффективности ГИБП и иЯК при РА, в которых оценивалась динамика данных параметров. Рассматривались 10 основных представителей группы ГИБП – 5 ингибиторов ФНО- α , включая этанерцепт (ЭТЦ), ИНФ, адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ), цертолизумаб пэгол (ЦЗП); ингибитор CD80/CD86 (ко-стимуляции Т-лимфоцитов) абатацепт (АБЦ); ингибитор CD20 рецепторов РТМ; ингибиторы ИЛ-6 (ТЦЗ, сарилумаб (САР) и олокизумаб (ОКЗ)). Источником информации служила электронная библиотека PubMed, в которой был проведен поиск англоязычных публикаций по следующим ключевым словам: «etanercept», «infliximab», «adalimumab», «golimumab», «certolizumab», «abatacept», «rituximab», «tocilizumab», «sarilumab», «olokizumab», «rheumatoid arthritis», «pain», «function», «fatigue», «patient global assessment». Рассматривались следующие ПОП: ООА3П, выраженность боли (по ВАШ), нарушение функции (по HAQ) и утомляемость (по FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue), FAS (Fatigue Assessment Scale) или ВАШ).

Ряд оцениваемых препаратов в последние годы применялись в качестве активного контроля для более новых ГИБП и иЯК. Однако для изучения влияния ГИБП на ПОП мы выбирали те работы, которые использовались в качестве доказательства собственной эффективности этих лекарств и в которых они сравнивались с плацебо и/или сБПВП.

Инфликсимаб

ИНФ был первым из ГИБП, который начал использоваться в нашей стране для лечения РА. В целом он зарекомендовал себя как эффективное патогенетическое

средство, позволяющее успешно контролировать активность и прогрессирование РА [25]. Однако данные по его эффективности в отношении ПОП ограничены. Мы рассмотрели 187 публикаций и один метаанализ, в которых упоминалось влияние ИНФ на основные симптомы РА. В двух из этих работ проводилось сравнение эффективности ИНФ в комбинации с МТ в отношении функциональных нарушений (НАQ) и качества жизни (SF-36). Было показано, что применение ИНФ в дозе 3 мг/кг 1 раз в 8 нед. при наблюдении до 54 нед. обеспечивает статистически более значимое улучшение по индексу НАQ в сравнении с плацебо, однако это отличие относительно невелико (примерно 10–15%). Например, в исследовании ATTRACT динамика НАQ в группе ИНФ+МТ составила 0,4 (22,2%), в группе МТ+плацебо – 0,1 (5,8%) [26]. В исследовании ASPIRE число больных, достигших минимального клинически значимого улучшения (МКЗУ) по НАQ, составило в группе ИНФ+МТ 76%, в группе МТ – 65% [27]. Более полных данных по эффективности ИНФ в отношении боли, утомляемости и ООАЗП в доступных публикациях найти не удалось.

Этанерцепт

ЭТЦ, в отличие от других ингибиторов ФНО- α , представляет собой не моноклональное антитело (МАТ), а растворимый рецептор данного цитокина [28]. Мы рассмотрели 43 статьи, посвященные изучению эффективности ЭТЦ при РА. В 5 из них были представлены оригинальные работы, в которых оценивалось влияние этого препарата на ПОП. М.Е. Weinblatt и соавт. [29] провели сравнение ЭТЦ+МТ и МТ+плацебо у 89 больных РА. Через 24 нед. в группе ЭТЦ отмечалась статистически значимо лучшая динамика ПОП, чем в группе плацебо. Так, выраженность ООАЗП по ВАШ снизилась в среднем с 6,0 до 2,0 см и с 6,0 до 4,0 см ($p=0,003$), боли по ВАШ – с 5,0 до 1,8 см и с 5,6 до 4,4 см ($p=0,001$), оценка по НАQ – с 1,5 до 0,8 и с 1,5 до 1,1 ($p<0,001$) соответственно. В работе L.W. Moreland и соавт. [30] сравнивалась эффективность ЭТЦ в дозе 10 и 25 мг 2 раза в неделю и плацебо ($n=234$). Динамика ПОП была более значимой в группах активной терапии: ООАЗП изменилась на 31, 46 и 3%; выраженность боли – на 39, 53 и 22%; НАQ – на 39, 39 и 2% (во всех случаях $p<0,05$).

Весьма показательным здесь является исследование СОМЕТ, в котором в течение 52 нед. сравнивались результаты применения ЭТЦ+МТ и МТ ($n=528$) и представлен анализ динамики основных ПОП. Так, снижение боли по ВАШ составило в среднем 41,9 и 31,4 мм ($p<0,001$), оценка по НАQ – 1,02 и 0,72 ($p<0,001$), утомляемости по ВАШ – 29,6 и 19,7 мм ($p<0,001$), EQ-5D – 0,34 и 0,29 ($p=0,011$); число пациентов с НАQ $\leq 0,5$ составило 55% и 39% ($p<0,001$) соответственно [31].

В 2-летнем исследовании ТЕМРО ($n=688$) проводилось сравнение ЭТЦ 25 мг 2 раза в неделю + МТ, монотерапии ЭТЦ и МТ. Результат был статистически значимо лучше в группе комбинированной терапии: при этом эффект монотерапии ЭТЦ и МТ статистически значимо не различался: так, через 2 года ООАЗП по ВАШ составляла в среднем 2,8, 3,8 и 4,0 см, интенсивность боли по ВАШ – 24,8, 33,9 и 36,4 мм, оценка по НАQ – 0,7, 1,0 и 1,1 [32].

В РКИ АРРЕАЛ сравнивалось действие ЭТЦ в дозе 50 мг/нед. + МТ и БПВП (преимущественно лефлуномида) + МТ ($n=300$). Через 16 нед. число пациентов с НАQ $\leq 0,5$ составило в группе ЭТЦ 51,8%, в контроле – 39,0% ($p=0,048$),

число пациентов с МКЗУ по FACIT-F составило 28 и 10,4% соответственно ($p=0,001$). Также в группе ЭТЦ отмечалось более значимое уменьшение уровня тревоги и депрессии (по шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)), улучшение ментального и физического компонентов по SF-36 [33].

Адалимуаб

АДА – один из наиболее широко используемых ГИБП в мире. В ряде исследований изучался лечебный потенциал АДА при РА в отношении контроля ПОП. Так, среди 36 публикаций, в которых представлены описания исследований АДА при РА, как минимум 3 содержат подробное представление динамики ПОП. Наиболее масштабным из них является 2-летнее РКИ PREMIER ($n=799$). Согласно плану исследования, были сформированы три группы пациентов, получавших комбинацию АДА в дозе 40 мг/2 нед. + МТ, монотерапию АДА и МТ. Начиная с 12 недель и до конца периода наблюдения отмечалось статистически значимое преимущество комбинированной терапии АДА+МТ в сравнении с монотерапией МТ в отношении динамики ПОП, при этом эффект монотерапии АДА и МТ существенно не различался. Так, к 104-й неделе значение ООАЗП снизилось в среднем с 66,8 до 9,4 мм, с 67,8 до 19,8 мм и с 63,0 до 12,9 мм; боли – с 62,5 до 9,6 мм, с 64,6 до 19,6 мм и с 59,6 до 12,5 мм; НАQ – с 1,5 до 0,3, с 1,6 до 0,6 и с 1,5 до 0,5; FACIT-F – с 28,4 до 43, с 26,2 до 40,8 и с 29,0 до 42,5 соответственно [34].

В 52-недельном РКИ E.C. Keystone и соавт. [35] 619 больных РА получали АДА 40 мг/2 нед. + МТ, АДА 20 мг/нед. + МТ или МТ+плацебо. К концу периода наблюдения динамика ООАЗП составила в среднем 27,2, 24,7 и 11,4 мм, боли – 28,2, 27,9, 12,6 мм, оценки по НАQ – 0,56, 0,6 и 0,24 соответственно (различия статистически значимы). Аналогичные результаты были показаны в РКИ ARMADA (сравнение АДА в дозах 80, 40 и 20 мг/2 нед. с плацебо у 271 пациента с РА, получавшего МТ) [36].

Метаанализ 3 РКИ ($n=1526$), проведенный S. Yount и соавт. [37], показал, что применение АДА 40 мг/2 нед. + МТ имеет статистически значимое преимущество по динамике утомляемости в сравнении с МТ+плацебо – в среднем на 3–7 баллов по шкале FACIT-F.

Цертолизумаб пэгол

ЦЗП – Fab-фрагмент МАТ(IgG) к ФНО- α , соединенный с полиэтиленгликолем [38]. Специальная оценка динамики ПОП представлена в 3 из 70 публикаций, посвященных изучению применения ЦЗП у больных РА. В ходе РКИ FAST4WARD ($n=220$) сравнивалась монотерапия ЦЗП 400 мг/нед. и плацебо у больных с неэффективностью предшествующей терапии БПВП. Через 24 нед. динамика ООАЗП по ВАШ составила 0,7 и 0 см, боли – 20,6 и 1,7 мм, оценки по НАQ – 0,36 и 0,13 соответственно (во всех случаях $p<0,001$). МКЗУ утомляемости по опроснику FAS было достигнуто у 46% больных, получавших ЦЗП, и у 17% в группе плацебо ($p<0,001$) [39]. В исследовании RAPID-1 проводилось сравнение ЦЗП 400 мг + МТ, ЦЗП 200 мг + МТ (через 2 нед.) и МТ+плацебо ($n=982$). Через 52 нед. МКЗУ по ООАЗП было достигнуто у 54,8, 51,5 и 11,1%; по боли – у 54,2, 51,8 и 14,1%; по утомляемости (по шкале FAS) – у 48,6, 48,9 и 12,6%; по оценке по НАQ – у 50,4, 46,9 и 12,6% больных соответственно (по всем параметрам $p<0,001$) [40].

Аналогичные результаты в отношении ПОП были получены в близком по плану исследовании RAPID-2 ($n=619$): по всем параметрам активная терапия позволяла достичь МКЗУ более чем у 50%, плацебо – лишь примерно у 10% пациентов. ЦЗП также обеспечивал более благоприятную динамику физического и ментального компонентов SF-36. Важно отметить, что существенное и статистически значимое отличие от плацебо было отмечено уже через 7 дней после первого введения ЦЗП [41].

Голимумаб

Голимумаб (ГЛМ) – полностью человеческое МАТ к ФНО- α . В системе PubMed представлены 75 публикаций, в которых обсуждается эффективность ГЛМ при РА. В четырех оригинальных масштабных работах представлены данные о влиянии этого препарата на ПОП. В ходе исследования GO-FORWARD ($n=449$) пациенты с РА получали ГЛМ 100 мг/4 нед. + МТ, ГЛМ 50 мг/4 нед. + МТ, ГЛМ 100 мг/4 нед. + плацебо и МТ+плацебо. Было показано, что уменьшение функциональных нарушений по НАQ оказалось более значимым в группах, получавших комбинированную терапию, в сравнении с монотерапией ГЛМ и МТ: $-0,38$, $-0,38$, $-0,25$ и $-0,13$ соответственно [42]. Данные о динамике других ПОП в этой работе представлены не были.

Зато этот вопрос весьма подробно изучался в другом, более позднем, исследовании ГЛМ – GO-AFTER. В ходе этого РКИ оценивалась эффективность ГЛМ в дозе 100 и 50 мг/4 нед. + МТ, в сравнении с МТ+плацебо у 461 пациента с РА, получавшего ранее без эффекта или плохо переносившего другие ингибиторы ФНО- α . При использовании комбинации ГЛМ+МТ результаты были значительно лучше, чем при монотерапии МТ. Так, через 24 нед. динамика ООАЗП составила соответственно 35,6, 34,3 и 4,5%; боли – 37,2, 27,1 и 6,1%; оценки по НАQ – 14,3, 13,3 и 0%; оценки по FACIT-F – 6,5 и 3 балла. По всем параметрам различия были статистически значимыми [43].

В РКИ GO-BEFORE ($n=637$) сравнивался эффект ГЛМ 100 мг/4 нед. + МТ, ГЛМ 50 мг/4 нед. + МТ, ГЛМ 100 мг/4 нед. + плацебо и МТ+плацебо у пациентов с ранним РА, не получавших ранее МТ. Результаты этой работы были близки данным GO-AFTER. Так, динамика ООАЗП через 24 нед. составила 51,6, 49,6, 34,7 и 36,7%; боли – 51,6, 52,2, 38,3 и 44,4%; оценки по НАQ – 48,6, 43,7, 31,1 и 36,9% соответственно. Комбинация ГЛМ+МТ была значимо эффективнее, чем монотерапия МТ, при этом результат монотерапии ГЛМ и МТ существенно не различался [44].

Статистически значимое преимущество ГЛМ+МТ в сравнении с монотерапией МТ по влиянию на динамику НАQ также было продемонстрировано в РКИ GO-FORTH ($n=261$) [45].

Абатацепт

АБЦ занимает особое место среди ГИБП, не ингибирующих ФНО- α . Этот препарат эффективен у больных РА, высоко позитивных по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. Кроме того, на фоне лечения АБЦ реже возникают кардиоваскулярные и инфекционные осложнения. В библиотеке PubMed имеется 115 публикаций, в которых представлены материалы исследований АБЦ при РА. Точные данные по влиянию АБЦ на ПОП изложены в 5 работах.

В РКИ AIM сравнивалась эффективность АБЦ 10 мг/кг/4 нед. + МТ и МТ+плацебо у 625 пациентов с РА. Через 12 мес. комбинированная терапия обеспечивала более значимую динамику ПОП: так, ООАЗП снизилась в среднем на 35,8 и 24,2 мм, боль – на 35,8 и 23,2 мм, оценка по НАQ – на 0,68 и 0,50 соответственно (различия статистически значимы) [46].

В исследовании ASSURE сравнивалась эффективность АБЦ и плацебо на фоне продолжающейся терапии БПВП у 1231 пациента с РА. Через 12 мес. АБЦ демонстрировал статистически значимое преимущество по влиянию на ПОП: снижение ООАЗП составило 27,2 и 17,4 мм; боли – 26,3 и 16,4 мм; оценки по НАQ – 0,46 и 0,25 [47].

Большой интерес представляет РКИ ATTEST – прямое сравнение АБЦ и ингибитора ФНО- α ИНФ. В ходе этой работы 431 больной РА получал АБЦ+МТ, ИНФ+МТ или МТ+плацебо в течение 6 мес. АБЦ и ИНФ не различались по эффективности и статистически значимо превосходили плацебо: клинически значимое улучшение НАQ было отмечено у 61,5, 58,8 и 40,9% больных соответственно [48]. Близкие данные по динамике НАQ были получены в РКИ ATTAIN ($n=317$), в ходе которого сравнивалась эффективность АБЦ+сБПВП и плацебо+сБПВП у пациентов с РА, не ответивших на ингибиторы ФНО- α или плохо переносивших эти препараты [49].

В открытое исследование ARRIVE включены 1046 пациентов с РА, получавших ранее без достаточного эффекта ингибиторы ФНО- α и «переключенных» на АБЦ. Через 6 мес. клинически значимое улучшение по НАQ отмечалось у 47% из них [50].

Ритуксимаб

Ингибитор CD20 РТМ – один из наиболее популярных ГИБП для лечения РА в России, обладающий длительным периодом действия (≥ 6 мес.). Мы рассмотрели 162 публикации, посвященные изучению эффективности РТМ при РА. В четырех работах была четко представлена динамика отдельных ПОП при использовании этого препарата.

В РКИ REFLEX сравнивалась эффективность РТМ+МТ и МТ+плацебо у 517 пациентов с РА, получавших без достаточного эффекта ингибиторы ФНО- α . Через 6 мес. на фоне комбинированной терапии РТМ+МТ отмечалось статистически более значимое улучшение ПОП: снижение ООАЗП на 26,0 и 5,3 мм; боли – на 23,4 и 2,5 мм; оценки по НАQ – на 0,4 и 0,1 [51]. В исследовании DANCER оценивались результаты применения РТМ в дозах 1000 и 2000 мг (на курс) и плацебо у 465 больных РА, получавших сБПВП. Было показано, что динамика НАQ и FACIT-F через 24 нед. была статистически значимо лучше у больных, получавших РТМ в обеих дозировках, в сравнении с плацебо: 0,49, 0,43 и 0,16 и 28,0%, 20,0% и 4,0% соответственно [52]. Близкие данные были получены к 24-й неделе наблюдения и в РКИ SERENE, в ходе которого 512 пациентов с РА получали РТМ 2000 мг, РТМ 1000 мг или плацебо в комбинации с МТ [53].

Недавно были опубликованы данные РКИ AMARA, в ходе которого РТМ в комбинации с лефлуномидом сравнивался с лефлуномидом + плацебо. Через 6 мес. было отмечено преимущество РТМ в отношении физической и ментальной составляющей SF-36, но не динамики НАQ (0,16 и 0,16 соответственно) и FACIT-F (12,3 и 5,26 соответственно) ($p=0,11$) соответственно [54].

Тоцилизумаб

Интерлейкин 6 – основная «мишень» ТЦЗ – играет ключевую роль в развитии иммунного воспаления, хронической боли, усталости и психоэмоциональных нарушений при РА, т. е. «отвечает» за развитие основных симптомов заболевания. Соответственно, блокада мембранного рецептора ИЛ-6 (МИЛ6р) или связывание растворимого рецептора ИЛ6 (рИЛ6р) в сыворотке крови оказывает выраженное и быстрое противовоспалительное и анальгетическое действие [55]. Это было показано в нескольких клинических испытаниях ТЦЗ, представленных в библиотеке PubMed.

Из 63 публикаций, в которых описаны исследования ТЦЗ при РА, нами были выбраны 7 публикаций, представляющих влияние этого препарата на ПОП.

Так, в РКИ TOWARD 1220 пациентов с РА получали ТЦЗ 8 мг/кг/4 нед. или плацебо в комбинации с сБПВП. Через 24 нед. динамика ПОП в группе ТЦЗ была более благоприятной, чем при использовании плацебо: индекс HAQ уменьшился на 0,5 и 0,2; FACIT-F – на 8,0 и 3,6 соответственно ($p < 0,001$ в обоих сравнениях). Отмечалось также аналогичное статистически значимое различие по динамике физического и ментального компонентов SF-36 [56]. Динамика боли в этой публикации не обсуждалась. Более полная информация о влиянии проводимой терапии на ПОП представлена в РКИ OPTION, в котором сравнивались результаты применения ТЦЗ в дозе 8 или 4 мг/кг + МТ и МТ+плацебо у 623 больных РА. Через 24 нед. отмечались статистически значимые различия динамики ООАЗП (32,7, 28,8 и 17,8 мм), боли (41,6, 38,3 и 32,7 мм), HAQ (0,55, 0,52 и 0,34), FACIT-F (8,5, 8,0 и 4,0 соответственно), а также физического и ментального компонентов SF-36 [57]. Еще более значимые различия по уменьшению функциональных нарушений при использовании комбинации ТЦЗ 8 мг/кг + МТ и ТЦЗ 4 мг/кг в сравнении с МТ наблюдались в РКИ RADIATE ($n=499$), в котором принимали участие пациенты с РА, не ответившие на ингибиторы ФНО- α . После 24 нед. лечения отмечалось уменьшение HAQ соответственно на 0,39, 0,31 и 0,05 [58].

Одно из главных преимуществ ТЦЗ – быстрое снижение интенсивности наиболее тягостных симптомов РА, было продемонстрировано в РКИ ROSE. В этой работе 619 пациентов с РА получали ТЦЗ 8 мг/кг + сБПВП или с-БПВП+плацебо. Через 24 нед. динамика FACIT-F составила 8,43 и 5,89 (о других ПОП на этом сроке наблюдения не сообщалось). Однако наиболее интересная часть данной работы (с точки зрения настоящего обзора) касается сравнения эффекта ТЦЗ и плацебо через 7 дней после первого введения, когда ТЦЗ обеспечивал более значимое в сравнении с плацебо уменьшение ООАЗП (-16,2 и +0,8 мм) и боли (-12,2 и +1,4 мм), но не оценки по HAQ (-0,5 и -0,7 соответственно) [59].

РКИ AMBITION ($n=673$) привлекает внимание сравнением эффективности монотерапии ТЦЗ и МТ. Через 24 нед. ТЦЗ демонстрировал преимущество по влиянию на активность РА. Он статистически значимо чаще, чем МТ, обеспечивал 20%-е, 50%-е и 70%-е улучшение по критериям ACR. Однако динамика ПОП была не столь велика. Так, снижение ООАЗП составило 34,5 и 30,7 мм, боли – 31,9 и 29,8 мм (в обоих случаях отличие статистически не значимо); оценка по HAQ – 0,7 и 0,5 ($p < 0,05$) [60]. Близкие данные были получены в РКИ SAMURAI ($n=306$)

[61] и SATORI ($n=125$) [62] при сравнении результатов монотерапии ТЦЗ и сБПВП. Через 52 нед. МКЗУ HAQ было отмечено у 68 и 40% пациентов в первом и у 67 и 34% во втором РКИ соответственно ($p < 0,001$).

Сарилумаб

САР – полностью человеческое МАТ, фармакологическое действие которого связано с блокадой рИЛ6р и МИЛ6р [63]. Исследования, в которых оценивалась эффективность САР при РА, представлены в 23 публикациях библиотеки PubMed. Пять из них являются РКИ, в которых на большом клиническом материале описывается влияние САР на ПОП.

В ходе РКИ MOBILITY 1197 пациентов с РА получали САР 200 мг/2 нед., 150 мг/2 нед. или плацебо в комбинации с МТ. Через 24 нед. на фоне применения САР в обеих дозировках динамика ПОП была статистически значимо более благоприятной, чем в контрольной группе: ООАЗП уменьшалась на 32,9, 28,3 и 15,7 мм; боль – на 31,8, 28,5 и 15,4 мм; HAQ – на 0,6, 0,6 и 0,3 соответственно [64]. Аналогичные данные были получены в РКИ TARGET при сравнении эффекта САР 200 мг/2 нед., 150 мг/2 нед. или плацебо у 546 пациентов с РА, получавших различные сБПВП. Через 24 нед. динамика ПОП у больных, получавших САР в обеих дозировках, была статистически значимо лучше, чем в группе плацебо: ООАЗП снижалась на 31,3, 29,6 и 19,8 мм; боль – на 33,7, 31,9 и 21,3 мм; оценка по HAQ – на 0,6, 0,5 и 0,3 соответственно [65]. Примерно такой же результат был показан в ходе 52-недельного РКИ KAKENASI при сравнении эффекта САР 200 мг/2 нед., 150 мг/2 нед. или плацебо в комбинации с МТ у 243 пациентов с РА [66].

Большой интерес представляет РКИ MONARCH – прямое сравнение монотерапии САР 200 мг/2 нед. и монотерапии ингибитором ФНО- α АДА у 369 пациентов с РА. Через 24 нед. САР демонстрировал преимущество по влиянию на динамику таких ПОП, как ООАЗП (33,3 и 24,8 мм соответственно), боль (36,2 и 27,4 мм соответственно); HAQ (0,61 и 0,43 соответственно; по всем сравнениям $p < 0,001$), но не FACIT-F – 10,2 и 8,4 соответственно ($p = 0,06$). САР был статистически значимо эффективнее в отношении физического, но не ментального компонентов SF-36 [67].

Важные данные были получены в РКИ HARUKA при сравнении монотерапии САР 200 мг/2 нед. и комбинации САР 150 мг/2 нед. или 200 мг/2 нед. и сБПВП (не МТ) у 61 пациента с РА. Через 24 нед. динамика ПОП на фоне монотерапии САР и комбинированной терапии была сопоставима: ООАЗП уменьшалась на 32,7, 34,8 и 29,9 мм; боль – на 35,8, 37,5 и 37,2 мм; оценка по HAQ – на 0,4, 0,3 и 0,5 соответственно [68].

Олокизумаб

ОКЗ – новый представитель группы ингибиторов ИЛ-6, гуманизированное моноклональное антитело (IgG4), которое непосредственно связывает данный цитокин в плазме крови [69]. Эффективность ОКЗ была подтверждена в РКИ CREDO 1, в ходе которого проводилось сравнение комбинации ОКЗ 64 мг/2 нед. + МТ, ОКЗ 64 мг/4 нед. + МТ и МТ+плацебо у больных РА, получавших без достаточного эффекта МТ ($n=428$). Через 24 нед. ОКЗ при назначении каждые 2 или 4 нед. обеспечивал статистически более

значимое улучшение ПОП в сравнении с плацебо. Так, динамика ООАЗП составила 32,1, 36,3 и 19,4 мм, боли – 34,5, 37,1 и 21,4 мм, оценки по НАQ – 0,55, 0,65 и 0,28, оценки по FACIT-F – 8,5, 10,6 и 3,7 соответственно. Столь же значимыми были различия по физической и ментальной составляющим SF-36. Важно отметить, что статистически значимое улучшение ПОП в сравнении с плацебо отмечалось уже через 2 нед. после первой инъекции ОКЗ: динамика ООАЗП составила 9,3, 10,5 и 5,6 мм; боли – 12,1, 14,3 и 5,7 мм; оценки по НАQ – 0,2, 0,2 и 0,12 соответственно [70].

Сравнение эффекта различных ГИБП

Согласно представленным данным, все ГИБП, используемые для лечения РА, существенно снижают выраженность наиболее тягостных проявлений этого заболевания. Динамика ПОП оценивалась для всех препаратов этой группы, за исключением ИНФ, данные по которому в определенной степени ограничены (рис. 1–4).

Эффективность ГИБП в отношении боли, нарушения функции и утомляемости показана в серии метаанализов [71–73]. Согласно этим работам, использование ГИБП

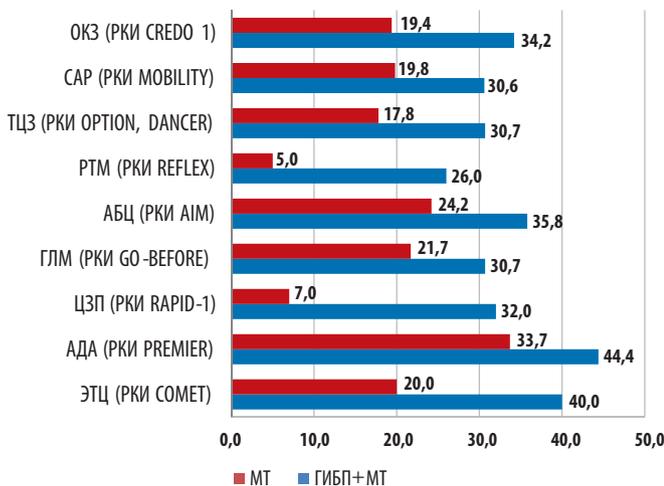


Рис. 1. Динамика общей оценки активности заболевания пациентом (ВАШ) при использовании различных генно-инженерных биологических препаратов в комбинации с метотрексатом: сравнение с монотерапией метотрексатом по данным РКИ. ОКЗ – олокизумаб; САР – сарилумаб; ТЦЗ – тоцилизумаб; РТМ – ритуксимаб; АБЦ – абатацепт; ГЛМ – голимумаб; ЦЗП – цертолизумаб пэгол; АДА – адалимумаб; ЭТЦ – этанерцепт

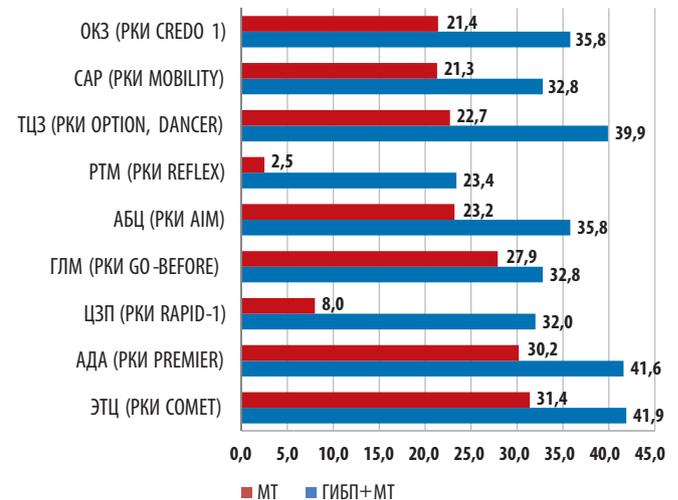


Рис. 2. Динамика боли (ВАШ) при использовании различных генно-инженерных биологических препаратов в комбинации с метотрексатом: сравнение с монотерапией метотрексатом по данным РКИ. ОКЗ – олокизумаб; САР – сарилумаб; ТЦЗ – тоцилизумаб; РТМ – ритуксимаб; АБЦ – абатацепт; ГЛМ – голимумаб; ЦЗП – цертолизумаб пэгол; АДА – адалимумаб; ЭТЦ – этанерцепт

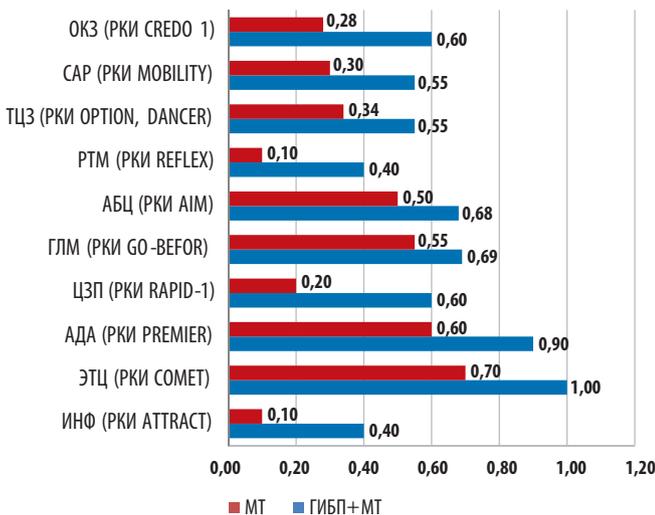


Рис. 3. Динамика функциональных нарушений (НАQ) при использовании различных генно-инженерных биологических препаратов в комбинации с метотрексатом: сравнение с монотерапией метотрексатом по данным РКИ. ОКЗ – олокизумаб; САР – сарилумаб; ТЦЗ – тоцилизумаб; РТМ – ритуксимаб; АБЦ – абатацепт; ГЛМ – голимумаб; ЦЗП – цертолизумаб пэгол; АДА – адалимумаб; ЭТЦ – этанерцепт; ИНФ – инфликсимаб

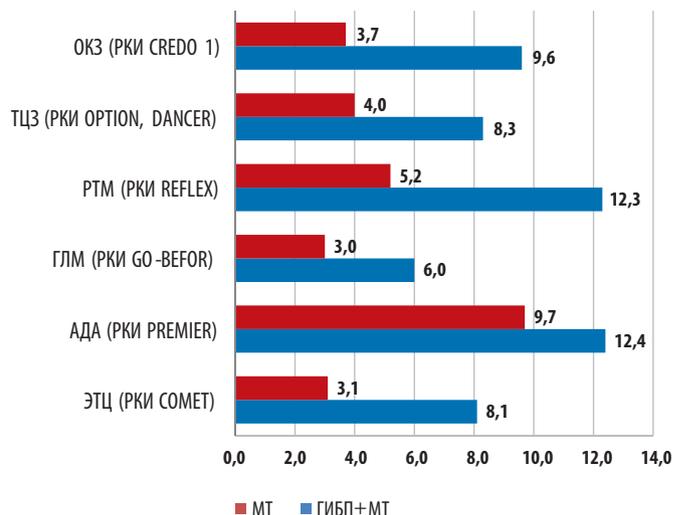


Рис. 4. Динамика усталости (FACIT-F) при использовании различных генно-инженерных биологических препаратов в комбинации с метотрексатом: сравнение с монотерапией метотрексатом по данным РКИ. ОКЗ – олокизумаб; ТЦЗ – тоцилизумаб; РТМ – ритуксимаб; ГЛМ – голимумаб; АДА – адалимумаб; ЭТЦ – этанерцепт

сопровождается статистическим значимым снижением (примерно на 50–60%) выраженности ООАЗП и боли; в меньшей степени эти препараты влияют на функциональную недостаточность и утомляемость (уменьшение на 25–30% от исходного уровня).

Следует учесть, что во всех РКИ, оценивающих действие ГИБП на ПОП, допускалось применение симптоматических обезболивающих средств (в основном нестероидных противовоспалительных препаратов), а 40–50% пациентов принимали также глюкокортикоиды.

По данным РКИ, практически все ГИБП более эффективны при их использовании в комбинации с МТ; в качестве монотерапии их эффект в отношении основных симптомов РА при оценке через 24–52 нед. примерно соответствует результатам монотерапии МТ. Правда, монотерапия ТЦЗ более эффективно, чем монотерапия МТ, снижает активность РА (она, в частности, чаще позволяет добиваться 20%-го, 50%-го и 70%-го улучшения по критериям ACR), однако не имеет преимуществ по влиянию на динамику ООАЗП и боли (РКИ AMBITION).

По данным J.P. Jansen и соавт. [71], которые провели метаанализ 17 РКИ АДА, ЦЗП, ЭТЦ, ГЛМ, ИНФ, АБЦ, анакинры и ТЦЗ с прямым сравнением влияния этих препаратов на ПОП, монотерапия ТЦЗ была более эффективна, чем монотерапия ингибиторами ФНО- α . Так, различие между ними по динамике ООАЗП в среднем составило 10,3 мм (95% ДИ: 0,8–20,4 мм), боли – 11,1 мм (95% ДИ: 0,1–21,3 мм). Динамика HAQ на фоне использования разных ГИБП существенно не различалась.

Преимущество ингибиторов ИЛ-6 по влиянию на ООАЗП и боль в сравнении с ингибиторами ФНО- α было подтверждено прямым сравнением САР и АДА (РКИ MONARCH). Следует также отметить быстрый эффект ингибиторов ИЛ-6: для ТЦЗ и ОКЗ клинически значимое улучшение основных ПОП отмечалось уже через 1–2 нед. после первого введения препаратов.

Заключение

Современная патогенетическая терапия РА, основанная на применении комбинации ГИБП и сБПВП, позволяет достичь принципиальной цели лечения – вос-

становления нормального самочувствия, физической и психической активности больных. ГИБП, особенно в сочетании с МТ, эффективно снижают выраженность ООАЗП, боли, функциональных нарушений и утомляемости. Однако хороший результат лечения достигается далеко не во всех случаях: так же, как ремиссия и низкая активность, значительное уменьшение ПОП отмечается примерно у половины пациентов. Поэтому индивидуальный подбор терапии РА с использованием ГИБП должен основываться на комплексной оценке ответа на лечение – с учетом динамики как индексов активности, так и ПОП.

Применение ингибиторов ИЛ-6 имеет определенное преимущество, позволяя более быстро добиваться значимого уменьшения симптомов РА, чем при использовании других ГИБП. Поэтому наличие выраженной хронической боли и утомляемости может считаться одним из критериев выбора ингибиторов ИЛ-6 для базисной терапии РА.

Вместе с тем, требуются дальнейшие исследования в направлении персонализации терапии ГИБП при РА путем выявления ранних предикторов ответа на лечение, в т. ч. ПОП, а также совершенствование комплексной терапии этого заболевания для устранения тягостных симптомов и улучшения качества жизни пациентов.

Прозрачность исследования

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 статью.

Работа выполнена в рамках фундаментальной научной тематики «Разработка персонализированной программы лечения рефрактерного ревматоидного артрита на основе изучения молекулярно-генетических и молекулярно-биологических предикторов. Создание и апробация регистра пациентов с ревматоидным артритом, резистентных к базисной противовоспалительной терапии» FURS-2022-008 (номер государственного задания 1021051503137-7).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):557-571. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and international guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):557-571 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-557-571
2. Sparks JA. Rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2019;170(1): ITC1-ITC16. doi: 10.7326/AITC201901010
3. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
4. Scott IC, Ibrahim F, Panayi G, Cope AP, Garrood T, Vincent A, et al.; TITRATE Programme Investigators. The frequency of remission and low disease activity in patients with rheumatoid arthritis, and their ability to identify people with low disability and normal quality of life. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(1):20-26. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.12.006
5. Gamboa-Cárdenas RV, Ugarte-Gil MF, Loreto M, Sacnun MP, Saurit V, Cardiel MH, et al. Clinical predictors of remission and low disease activity in Latin American early rheumatoid arthritis: Data from the GLADAR cohort. *Clin Rheumatol*. 2019;38(10): 2737-2746. doi: 10.1007/s10067-019-04618-x
6. Thomas K, Lazarini A, Kaltsonoudis E, Drosos A, Papalopoulos I, Sidiropoulos P, et al. Treatment patterns and achievement of the treat-to-target goals in a real-life rheumatoid arthritis patient cohort: Data from 1317 patients. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720X20937132. doi: 10.1177/1759720X20937132
7. Zhao SS, Kearsley-Fleet L, Bosworth A, Watson K; BSRBR-RA Contributors Group, Hyrich KL. Effectiveness of sequential biologic and targeted disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Mar 31; keac190. doi: 10.1093/rheumatology/keac190

8. Mucke J, Krusche M, Burmester GR. A broad look into the future of rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720X221076211. doi: 10.1177/1759720X221076211
9. Fujiwara T, Kondo M, Yamada H, Haraguchi A, Fujimura K, Sakuraba K, et al. Factors affecting patient satisfaction related to cost and treatment effectiveness in rheumatoid arthritis: Results from the multicenter observational cohort study, FRANK Registry. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):53. doi: 10.1186/s13075-022-02746-5
10. Haridoss M, Bagepally BS, Natarajan M. Health-related quality of life in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis of EuroQoL (EQ-5D) utility scores from Asia. *Int J Rheum Dis*. 2021;24(3):314-326. doi: 10.1111/1756-185X.14066
11. Jørgensen TS, Turesson C, Kapetanovic M, Englund M, Turkiewicz A, Christensen R, et al. EQ-5D utility, response and drug survival in rheumatoid arthritis patients on biologic monotherapy: A prospective observational study of patients registered in the south Swedish SSATG registry. *PLoS One*. 2017;12(2):e0169946. doi: 10.1371/journal.pone.0169946
12. Combe B, Rincieval N, Berenbaum F, Boumier P, Cantagrel A, Dieude P, et al. Current favourable 10-year outcome of patients with early rheumatoid arthritis: Data from the ESPOIR cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(11):5073-5079. doi: 10.1093/rheumatology/keab398
13. Strand V. Patient-reported outcomes and realistic clinical endpoints for JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18(3):193-205. doi: 10.1080/1744666X.2022.2049242
14. Taylor PC, Woods M, Rycroft C, Patel P, Blanthorn-Hazell S, Kent T, et al. Targeted literature review of current treatments and unmet need in moderate rheumatoid arthritis in the United Kingdom. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(11):4972-4981. doi: 10.1093/rheumatology/keab464
15. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):363-271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
16. Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА, Зоткин ЕГ, Лиля АМ. Труднолечимый ревматоидный артрит. Какой он? *Современная ревматология*. 2021;15(5):7-11. [Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA, Zotkin EG, Lila AM. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis. What is it? *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):7-11 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-7-11
17. Berghea F, Berghea CE, Zaharia D, Trandafir AI, Nita EC, Vlad VM. Residual pain in the context of selecting and switching biologic therapy in inflammatory rheumatic diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:712645. doi: 10.3389/fmed.2021.712645
18. Michaud K, Pope J, van de Laar M, Curtis JR, Kannowski C, Mitchell S, et al. Systematic literature review of residual symptoms and an unmet need in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(11):1606-1616. doi: 10.1002/acr.24369
19. Navarro-Millán I, Chen L, Greenberg JD, Pappas DA, Curtis JR. Predictors and persistence of new-onset clinical remission in rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(2):137-143. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.02.002
20. Carpenter L, Barnett R, Mahendran P, Nikiphorou E, Gwinnutt J, Verstappen S, et al. Secular changes in functional disability, pain, fatigue and mental well-being in early rheumatoid arthritis. A longitudinal meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(2):209-219. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.08.006
21. Jones B, Flurey CA, Proudman S, Ferreira RJO, Voshaar M, Hoogland W, et al. Considerations and priorities for incorporating the patient perspective on remission in rheumatoid arthritis: An OMERACT 2020 special interest group report. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(5):1108-1112. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.07.010
22. Espinoza G, Maldonado G, Narvaez J, Guerrero R, Citera G, Rios C. Beyond rheumatoid arthritis evaluation: What are we missing? *Open Access Rheumatol*. 2021;13:45-55. doi: 10.2147/OARRR.S298393
23. Kilic L, Erden A, Bingham CO 3rd, Gossec L, Kalyoncu U. The reporting of patient-reported outcomes in studies of patients with rheumatoid arthritis: A systematic review of 250 articles. *J Rheumatol*. 2016;43(7):1300-1305. doi: 10.3899/jrheum.151177
24. Strand V, Kaine J, Alten R, Wallenstein G, Diehl A, Shi H, et al. Associations between Patient Global Assessment scores and pain, physical function, and fatigue in rheumatoid arthritis: A post hoc analysis of data from phase 3 trials of tofacitinib. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):243. doi: 10.1186/s13075-020-02324-7
25. Амирджанова ВН, Кайгородцева ЕЮ, Горячев ДВ, Лукина ГВ, Позднякова ЕС, Сигидин ЯА, и др. Российский регистр Инфликсимаба. Влияние терапии на функциональное состояние больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2010;48(6):23-30. [Amirdzhanova VN, Kaigorodtseva EYu, Goryachev DV, Lukina GV, Pozdnyakova ES, Sigidin YA, et al. Russian registry of Infliximab. Impact of therapy on the functional status of patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(6):23-30 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-819
26. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al.; Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study group. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1594-1602. doi: 10.1056/NEJM200011303432202
27. Strand V, Singh JA. Improved health-related quality of life with effective disease-modifying antirheumatic drugs: Evidence from randomized controlled trials. *Am J Manag Care*. 2008;14(4):234-254.
28. Каратеев ДЕ. Этанерцепт (обзор международных исследований). *Научно-практическая ревматология*. 2009;47(5):52-57. [Karateev DE. Etanercept (review of international studies). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(5):52-57 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2009-589
29. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med*. 1999;340(4):253-259. doi: 10.1056/NEJM199901283400401
30. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):478-486. doi: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00004
31. Kekow J, Moots RJ, Emery P, Durez P, Koenig A, Singh A, et al. Patient-reported outcomes improve with etanercept plus methotrexate in active early rheumatoid arthritis and the improvement is strongly associated with remission: The COMET trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):222-225. doi: 10.1136/ard.2008.102509
32. Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al.; TEMPO Study Investigators. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(4):1063-1074. doi: 10.1002/art.21655
33. Bae SC, Gun SC, Mok CC, Khandker R, Nab HW, Koenig AS, et al. Improved health outcomes with etanercept versus usual DMARD therapy in an Asian population with established rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:13. doi: 10.1186/1471-2474-14-13
34. Strand V, Rentz AM, Cifaldi MA, Chen N, Roy S, Revicki D. Health-related quality of life outcomes of adalimumab for patients with early rheumatoid arthritis: Results from a randomized multicenter study. *J Rheumatol*. 2012;39(1):63-72. doi: 10.3899/jrheum.101161
35. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid

- arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: A randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(5):1400-1411. doi: 10.1002/art.20217
36. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: The ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):35-45. doi: 10.1002/art.10697
 37. Yount S, Sorensen MV, Cella D, Sengupta N, Grober J, Chartash EK. Adalimumab plus methotrexate or standard therapy is more effective than methotrexate or standard therapies alone in the treatment of fatigue in patients with active, inadequately treated rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(6):838-846.
 38. Насонов ЕЛ, Амирджанова ВН. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита: фокус на цертолизумаба пэгол. *Научно-практическая ревматология.* 2011;49(1):40-49. [Nasonov EL, Amirdzhanova VN. New aspects of the pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: A focus on certolizumab pegol. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(1):40-49 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-866
 39. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: The FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):805-811. doi: 10.1136/ard.2008.099291
 40. Strand V, Mease P, Burmester GR, Nikaï E, Coteur G, van Vollenhoven R, et al. Rapid and sustained improvements in health-related quality of life, fatigue, and other patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: Results from the RAPID 1 randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(6):R170. doi: 10.1186/ar2859
 41. Strand V, Smolen JS, van Vollenhoven RF, Mease P, Burmester GR, Hiepe F, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate provides broad relief from the burden of rheumatoid arthritis: Analysis of patient-reported outcomes from the RAPID 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):996-1002. doi: 10.1136/ard.2010.143586
 42. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, et al.; GO-FORWARD Study. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: The GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):789-796. doi: 10.1136/ard.2008.099010
 43. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J, et al.; GO-AFTER study investigators. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet.* 2009;374(9685):210-221. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60506-7
 44. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha 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(8):2272-2283. doi: 10.1002/art.24638
 45. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, et al.; GO-FORTH study group. Clinical efficacy, radiographic progression, and safety through 156 weeks of therapy with subcutaneous golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior methotrexate therapy: Final results of the randomized GO-FORTH trial. *Mod Rheumatol.* 2016;26(4):481-490. doi: 10.3109/14397595.2015.1109762
 46. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;144(12):865-876. doi: 10.7326/0003-4819-144-12-200606200-00003
 47. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2807-2816. doi: 10.1002/art.22070
 48. Schiff M, Keiserman M, Codding C, Songcharoen S, Berman A, Naviager S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: A phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(8):1096-1103. doi: 10.1136/ard.2007.080002
 49. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker JC, Aranda R, Teng J, et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(4):547-554. doi: 10.1136/ard.2007.074773
 50. Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, Rodriguez-Valverde V, Durez P, Zhou X, et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a wash-out after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: The ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(11):1708-1714. doi: 10.1136/ard.2008.099218
 51. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al.; REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2793-2806. doi: 10.1002/art.22025
 52. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al.; DANCER Study Group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: Results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(5):1390-1400. doi: 10.1002/art.21778
 53. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ, et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: A randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naïve with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1629-1635. doi: 10.1136/ard.2009.119933
 54. Behrens F, Koehm M, Rossmanith T, Alten R, Aringer M, Backhaus M, et al. Rituximab plus leflunomide in rheumatoid arthritis: A randomized, placebo-controlled, investigator-initiated clinical trial (AMARA study). *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(11):5318-5328. doi: 10.1093/rheumatology/keab153
 55. Насонов ЕЛ. Применение тоцилизумаба при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2011;49(6):46-56. [Nasonov EL. Use of tocilizumab for rheumatoid arthritis: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(6):46-56 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2011-521
 56. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):2968-2980. doi: 10.1002/art.23940
 57. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al.; OPTION Investigators. Effect

- of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): A double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008;371(9617):987-997. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60453-5
58. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: Results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(11):1516-1523. doi: 10.1136/ard.2008.092932
 59. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf HS, Lepley DM, Devenport JN, et al. Early effects of tocilizumab in the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis: A one-week sub-study of a randomised controlled trial (Rapid Onset and Systemic Efficacy [ROSE] Study). *Clin Exp Rheumatol*. 2013; 31(3):358-364.
 60. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):88-96. doi: 10.1136/ard.2008.105197
 61. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): Evidence of clinical and radiographic benefit from an x-ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1162-1167. doi: 10.1136/ard.2006.068064
 62. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): Significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol*. 2009;19(1):12-19. doi: 10.1007/s10165-008-0125-1
 63. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Эффективность и безопасность сарилумаба (полностью человеческие моноклональные антитела к рецептору интерлейкина 6) при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(5):564-577. [Nasonov EL, Lila AM. The efficacy and safety of sarilumab, fully human monoclonal antibodies against interleukin 6 receptor, in rheumatoid arthritis: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(5):564-577 (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2019-564-57
 64. Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz AJ, Rell-Bakalarska M, Martinova R, Fiore S, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: Results of a phase III study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(6):1424-1437. doi: 10.1002/art.39093
 65. Fleischmann R, van Adelsberg J, Lin Y, Castelar-Pinheiro GD, Brzezicki J, Hrycaj P, et al. Sarilumab and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(2):277-290. doi: 10.1002/art.39944
 66. Tanaka Y, Wada K, Takahashi Y, Hagino O, van Hoogstraten H, Graham NMH, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: Results of a randomized, placebo-controlled phase III trial in Japan. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):79. doi: 10.1186/s13075-019-1856-4
 67. Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NM, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): A randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):840-847. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210310
 68. Kameda H, Wada K, Takahashi Y, Hagino O, van Hoogstraten H, Graham N, et al. Sarilumab monotherapy or in combination with non-methotrexate disease-modifying antirheumatic drugs in active rheumatoid arthritis: A Japan phase 3 trial (HARUKA). *Mod Rheumatol*. 2020;30(2):239-248. doi: 10.1080/14397595.2019.1639939
 69. Насонов ЕЛ, Лисицына ТА, Зонова ЕВ, Кузькина СМ. Влияние олокизумаба на исходы, оцениваемые пациентом с ревматоидным артритом: результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования III фазы (CREDO 1). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):62-69. [Nasonov EL, Lisitsyna TA, Zonova EV, Kuzkina SM. The effect of olokizumab on rheumatoid arthritis patient's reported outcomes: Results of a double-blind randomized placebo-controlled multicenter phase III trial (CREDO 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021; 59(1):62-69 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-62-69
 70. Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, Ivanova M, Korneva E, Krechikova DG, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: Efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(4):469-479. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219876
 71. Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F, Ogale S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs – A systematic review and network meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:102. doi: 10.1186/1477-7525-12-102
 72. Almeida C, Choy EH, Hewlett S, Kirwan JR, Cramp F, Chalder T, et al. Biologic interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(6):CD008334. doi: 10.1002/14651858.CD008334.pub2
 73. Barra L, Ha A, Sun L, Fonseca C, Pope J. Efficacy of biologic agents in improving the Health Assessment Questionnaire (HAQ) score in established and early rheumatoid arthritis: A meta-analysis with indirect comparisons. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(3):333-341.

Каратеев А.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Лиля А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Паневин Т.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>

Потапова А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8627-5341>

Семашко А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6862-2645>

Бобкова А.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9958-8988>

Амирджанова В.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>

Зоткин Е.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>