

ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Этанерцепт при ревматоидном артрите

Д. Е. Каратеев
НИИР РАМН, Москва

Ревматоидный артрит (РА) — широко распространенное (поражено до 1,0% от общей численности населения) воспалительное заболевание суставов. Для РА характерно прогрессирующее течение с формированием деформаций суставов, развитием тяжелых функциональных нарушений и поражений внутренних органов, инвалидизацией больных, сокращением продолжительности жизни; «стоимость» болезни для общества весьма высока. Патогенез РА сложен, для многих пациентов характерно упорное течение заболевания, резистентное к целому ряду методов противовоспалительной терапии, поэтому общемедицинское и научное значение РА не уступает социальному [1].

За последние 15 лет произошли существенные изменения в подходах к лечению ревматологических больных [2]. Одним из важнейших изменений, наряду с концепциями раннего агрессивного лечения и комбинированной базисной терапии, является широкое применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которое знаменует внедрение методов молекулярной медицины в ревматологию [3,4]. Один из последних мета-анализов [5], в котором были проанализированы данные 26 исследований, проведенных в отношении 5 ГИБП (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, абатасепт, анакинра), показал, что у больных РА с неэффективностью предшествовавшей терапии к 24 и 52 неделям лечения ГИБП соотношение шансов (OR — “odds ratio”) по достижению 20% улучшения (по критериям ACR [2]) составляет 3,69 и 3,31 соответственно; по достижению 50% улучшения — 4,26 и 3,6 соответственно; по достижению 70% улучшения — 4,21 и 4,06 соответственно. Это позволяет сделать вывод, что биологическая терапия не просто эффективна у пациентов, не ответивших на метотрексат и др. базисные противовоспалительные препараты (БПВП), но и вероятность достижения значительного улучшения (ACR50 и ACR70) выше, чем вероятность умеренного улучшения (ACR20).

В течение нескольких последних лет появилось большое количество ГИБП с различным механиз-

мом действия, ряд которых зарегистрирован для лечения РА и других воспалительных артропатий, а другие проходят клинические испытания [6, 7, 8]. Тем не менее на первом месте (как по значению для успеха терапии, так и по распространенности в практике) среди биологических препаратов до настоящего времени находятся ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО—альфа). Эти препараты, блокирующие биологическую активность данного провоспалительного цитокина, который рассматривается как ключевой при целом ряде воспалительных ревматических болезней [9], обладают выраженным терапевтическим эффектом в отношении РА, анкилозирующего спондилита (АС), псориазического артрита (ПсА), ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), включая ювенильный ревматоидный артрит, болезни Крона, неспецифического язвенного колита (НЯК) и других заболеваний.

В настоящее время в мире зарегистрированы 3 препарата из группы блокаторов ФНО-альфа. Два из них по своей структуре представляют собой моноклональные антитела (МАТ), для которых специфическим антигеном является ФНО-альфа. Инфликсимаб (ИНФ) является химерным МАТ на основе мышиных и человеческих компонентов. Адалимумаб (АДА) — рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. Третий препарат — этанерцепт (ЭТН) — не относится к классу МАТ и имеет несколько иной механизм действия [10]. Он представляет собой искусственную димерную гибридную белковую молекулу (“fusion protein”), включающую рецептор ФНО (молекулярная масса 75 килодальтон), соединенную с Fc-фрагментом IgG1 человека. Рецептор к ФНО, входящий в состав ЭТН, идентичен тому, который синтезируется в норме и участвует в физиологических регуляторных механизмах. Имея в основе не МАТ, а рецептор к ФНО, ЭТН способен блокировать не только ФНО-альфа, но и другое биологически активное вещество — лимфотоксин-альфа (или ФНО-бета).

Таким образом, ЭТН не имеет аналогов среди зарегистрированных ингибиторов ФНО-альфа. Отсюда высокий интерес к этому препарату, который был впервые разрешен к применению при РА Food and Drug Administration (FDA) в США более 10 лет назад (2 ноября 1998 г.).

ЭТН обладает достаточной биодоступностью (58-76%) при подкожном введении. В связи с относительно коротким (по сравнению с МАТ) периодом полувыведения ЭТН (2,9 суток) первоначально рекомендовалось его применять в виде подкожных инъекций по 25 мг 2 раза в нед., но в настоящее время основной является схема с назначением по 50 мг 1 раз в нед., эффективность которой продемонстрирована при различных заболеваниях [11-13]. ЭТН содержит только человеческий протеин, поэтому отличается низкой иммуногенностью. Пониженная иммуногенность связана также с особенностями структуры препарата (гибридный белок из 2 компонентов, включающих рецептор к ФНО, аналогичный синтезируемому в организме человека). Это, наряду с высокой клинической эффективностью, дает возможность применения препарата в монотерапии (без БПВП), что является важным для больных, не переносящих синтетические базисные средства. Фармакокинетические характеристики ЭТН не зависят от пола, возраста пациентов, наличия сопутствующего нарушения функции почек или печеночной недостаточности, лекарственных взаимодействий [14].

ЭТН зарегистрирован в США [15] для лечения РА, АС, ПсА и кожного псориаза (с 18-летнего возраста), полиартикулярной формы ювенильного артрита (с 2-летнего возраста), в Европейском союзе [16] — для лечения РА, АС, ПсА и кожного псориаза (включая детей с 8-летнего возраста), полиартикулярной формы ювенильного артрита (с 4-летнего возраста).

Клиническая эффективность ЭТН доказана в многочисленных работах, включая рандомизированные клинические испытания (РКИ) [10]. Для ЭТН показано существенное нарастание клинического эффекта у больных с недостаточным ответом на метотрексат (МТ) при переходе на комбинацию ЭТН + МТ [17,18]. Кроме того, было продемонстрировано, что применение ЭТН с другими базисными средствами, такими как сульфасалазин [19], также дает выраженный положительный эффект в отношении ответа на терапию, функциональных нарушений, параметров качества жизни, при этом различия в эффективности становятся значимыми уже через 2 недели от начала лечения. Клиническая эффективность монотерапии ЭТН (без МТ или других БПВП) также достаточно высока. Так, монотерапия ЭТН превосходила по эффективности монотерапию сульфасалазином [19]. В исследовании L. Klareskog и соавт. [20] ЭТН в монотерапии несколько превосходил МТ, хотя и уступал комбинации обоих препаратов. В целом, комбинация ЭТН и МТ значительно превосходит по клинической эффективности монотерапию каждым из препаратов [20,21]. В ряде публикаций продемонстрировано достоверное торможение развития эрозивного процесса при РА при назначении комбинированной терапии ЭТН и БПВП [19-24], а также монотера-

пии ЭТН [20]. Результаты исследований позволили R. Landewe и соавт. [25] сделать вывод о том, что комбинированная терапия ЭТН + МТ приводит к «разобщению» активности болезни и уменьшению прогрессирования суставной деструкции.

ЭТН является одним из наиболее распространенных ГИБП в мире [26]. В соответствии с Европейским консенсусом по биологическим препаратам [27], ЭТН может применяться в качестве биологического препарата первого ряда, в том числе при раннем РА.

В настоящее время постулируется, что ИФЛ, АДА и ЭТН обладают одинаковой эффективностью при РА и других воспалительных ревматических заболеваниях [28], а различия между этими препаратами в основном связаны с режимом дозирования [8]. Эти выводы, к сожалению, не имеют серьезной доказательной базы, поскольку РКИ, напрямую сравнивавших бы разные ингибиторы ФНО-альфа, не проводились. В связи с этим большое значение имеют результаты открытых исследований, основанных на анализе регистров биологических препаратов. Данные регистра DREAM (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring), которые позволяют сравнить в клинической практике применение трех различных ингибиторов ФНО, показали, что на первом году лечения ЭТН и АДА имеют определенные преимущества в отношении динамики активности болезни, улучшения функции суставов, а также некоторым фармакоэкономическим параметрам по сравнению с ИНФ [29]. В частности, отмена препарата в течение года по различным причинам при лечении ЭТН производилась в 1,5 раза реже, чем при лечении ИНФ.

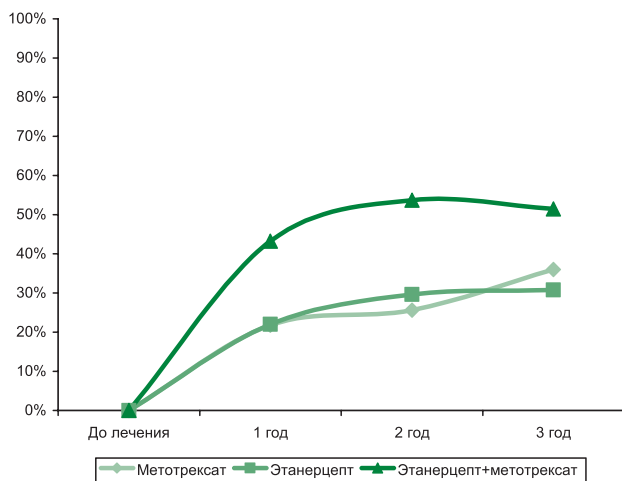
Особое внимание в последнее время уделяется возможности достижения клинической ремиссии как основной цели терапии, по крайней мере, при раннем РА [30]. Этот вопрос, несомненно, является наиболее интересным в практическом и теоретическом плане, поскольку напрямую связан с определением возможностей лекарственного воздействия на патогенез заболевания. В отношении ЭТН проведены большие международные клинические исследования, включавшие сотни больных, в которых специально изучалось развитие клинической ремиссии на фоне биологической терапии РА.

Одно из важнейших РКИ — TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with radiological patients outcome), результаты которого уже цитировались выше [20]. В это исследование были включены 682 больных РА со средней продолжительностью болезни около 6 лет, которым рандомизированно назначались монотерапия МТ, монотерапия ЭТН и комбинация ЭТН + МТ. Исследование состояло из двойной слепой и открытой фаз. Проводился рентгенологический контроль прогрессирования эрозивного процесса и сужения суставных щелей в суставах кистей и стоп, изучался ответ на терапию по динамике активности болезни, функциональных

нарушений. В результате было доказано, что эффективность комбинированной терапии ЭТН и МТ в отношении активности РА, функции (с использованием индекса HAQ), а также частоты развития ремиссии и торможения суставной деструкции была достоверно более высокой, чем при лечении только одним из препаратов [22–24], при сравнимой частоте побочных эффектов. Клиническая ремиссия при применении ЭТН+МТХ наблюдалась вдвое чаще, чем на МТ и плацебо.

Данные о развитии клинической ремиссии, определявшейся согласно рекомендациям Европейской Лиги против ревматизма (EULAR) как значение индекса DAS28 < 2,6 балла [2] при наблюдении пациентов, участвовавших в исследовании TEMPO, в течение 3 лет, представлены на рис. 1 (анализ результатов у закончивших исследо-

Рисунок 1
ДОСТИЖЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ (DAS28 < 2,6 БАЛЛА) У БОЛЬНЫХ РА, ЗАВЕРШИВШИХ ИССЛЕДОВАНИЕ TEMPO [23], В ТЕЧЕНИЕ 3 ЛЕТ НАБЛЮДЕНИЯ



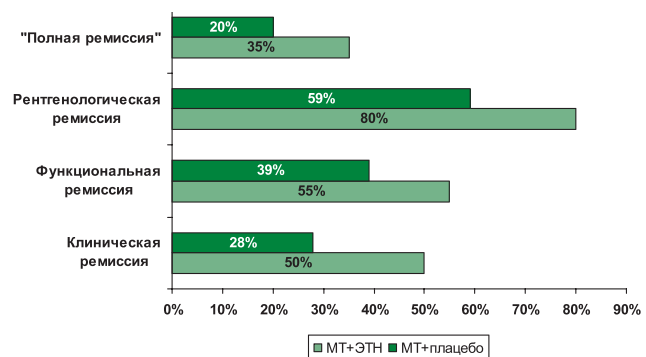
вание). В группах, находившихся на терапии МТ, ЭТН и комбинацией МТ + ЭТН, на первом году наблюдения ремиссия была получена у 21,8%, 22% и 43,2% соответственно, на втором году — у 25,6%, 29,6% и 53,7% соответственно, на третьем году — у 36%, 30,8% и 51,5% соответственно (различия между группой комбинированной терапии и другими группами достоверны) [23]. Клиническое улучшение сопровождалось торможением рентгенологического прогрессирования: «рентгенологическая ремиссия», которая определялась как отсутствие минимально значимого ухудшения (изменение общего счета по Шарпу $\leq 0,5$ балла), наблюдалась через 3 года у 76% больных на комбинации ЭТН и МТ, у 61% больных на ЭТН, что достоверно чаще, чем у больных, получавших только МТ (51%).

Важные в практическом и теоретическом плане данные были получены в многоцентровом международном исследовании COMET («Combination of Methotrexate and Etanercept») [31–34], которое было проведено на большой группе больных ранним РА.

Хорошо известно и обосновано, что именно на раннем этапе болезни можно ожидать наилучших результатов терапии, хотя и темпы прогрессирования деструкции суставов также максимальны в дебюте РА [1,3, 4,6, 7]. В данное РКИ было включено 542 больных ранним (до 2 лет) активным РА, ранее не получавших метотрексат. Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе пациенты были рандомизированы на 2 группы: 1) 274 больных получали комбинацию МТ (назначался в начальной дозе 7,5 мг/нед с постепенным повышением до 20 мг/нед) и ЭТН 50 мг/нед; 2) 268 больных получали МТ (с таким же режимом дозирования) и плацебо. Продолжительность первого этапа лечения составила 52 нед. Основной конечной точкой исследования было достижение клинической ремиссии по критериям EULAR (то есть, индекс активности DAS28 $\leq 2,6$ балла). В анализ безопасности были включены все 542 пациента, в анализ эффективности лечения — 528 (265 на комбинации МТ+ЭТН, 263 на МТ+плацебо), в анализ рентгенологического прогрессирования — 476 больных (246 на комбинации МТ+ЭТН, 230 на МТ+плацебо). До начала исследования 21% больных получали БПВП (но не МТ и не ГИБП), 49% — ГК и 74% — НПВП. Группы, получавшие терапию МТ+ЭТН либо МТ+плацебо в рамках исследования, исходно не различались по ключевым параметрам.

В настоящее время опубликованы данные по первому этапу исследования [31]. К 52 нед. лечения стойко низкая активность РА была достигнута у 41% больных на МТ и у 64% — на комбинации ЭТН и МТ, клиническая ремиссия (DAS28 $\leq 2,6$ балла) развилась у 28% и 50% пациентов соответственно (рис. 2). Нормализация функционального состоя-

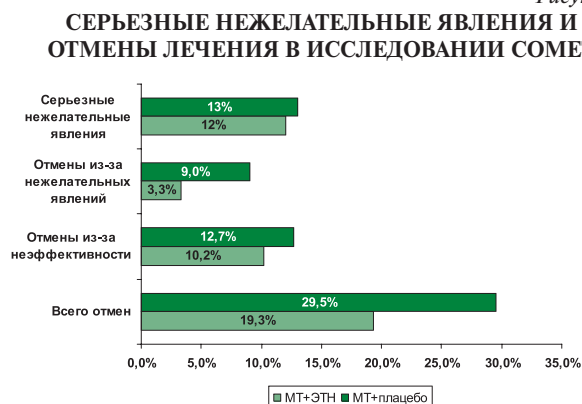
Рисунок 2
ДОСТИЖЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ (ПО DAS28), «ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РЕМИССИИ» (ПО HAQ), «РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ» И ДОСТИЖЕНИЕ «ПОЛНОЙ РЕМИССИИ» В ИССЛЕДОВАНИИ COMET К 52 НЕДЕЛЕ ЛЕЧЕНИЯ [31, 32]



ния (значение индекса HAQ < 0,5 балла, что авторы обозначают как «функциональная ремиссия») наблюдалась у 39% больных на МТ и у 55% — на

комбинированной терапии. Отсутствие рентгенологического прогрессирования (определялось как изменение общего счета Шарпа менее чем на 0,5 балла, авторы назвали это термином «рентгенологическая ремиссия») в течение 52 нед. наблюдения было отмечено у 80% пациентов, получавших ЭТН и МТ, и только у 59% больных, получавших МТ и плацебо. Все различия были статистически достоверны. У значительной группы больных ранним РА оказалось возможным достижение «полной ремиссии» (сочетание клинической ремиссии, нормализации функции и отсутствия прогрессирования). «Полная ремиссия» наблюдалась к концу 1-го года исследования у 35% больных на комбинированной терапии ЭТН и МТ (против 20% на плацебо и МТ). Частота серьезных нежелательных явлений (НЯ), частота отмен препаратов из-за НЯ и неэффективности, а также общая частота отмен препаратов были выше у пациентов, получавших МТ и плацебо, чем у больных, получавших активную терапию ЭТН и МТ (рис. 3). Не наблюдалось ни одного случая туберкулеза. Это последнее обстоятельство подчеркивает ранее продемонстрированную во многих исследованиях [10] высокую безопасность и хорошую переносимость ЭТН.

Рисунок 3



Дополнительно проведенный анализ данных исследования СОМЕТ показал, что лечение комбинацией МТ+ЭТН достоверно уменьшало нетрудоспособность у работающих больных РА. Даже при пессимистическом прогнозе больные, получающие ЭТН, могут потерять на 22 рабочих дня в год меньше, чем больные, получающие только МТ [32].

Исследование СОМЕТ особенно интересно тем, что оно демонстрирует большие возможности терапии ГИБП на ранней стадии болезни. При лечении комбинацией ЭТН и МТ была достигнута клиническая ремиссия у 50% больных, «функциональная ремиссия» у 55% и «рентгенологическая ремиссия» у 80% больных, включая состояние «полной ремиссии» у 35% пациентов.

В большом открытом 5-летнем исследовании [33] 549 больных РА получали ЭТН без других БПВП, при этом к моменту публикации на этой терапии осталось 66% больных. Авторы отмечают

длительное сохранение хороших уровней ответа на терапию у большинства пациентов. Так, ответ на лечение ЭТН согласно критериям ACR20, ACR50 и ACR70 через 3 года составил 78%, 51% и 27% соответственно. Уменьшение нарушений функции (по индексу HAQ) на фоне лечения ЭТН также характеризовалось стабильностью на протяжении 3 лет. Частота отмен ЭТН в связи с недостаточной эффективностью и непереносимостью составила 11% и 13% соответственно. Особенно следует отметить отсутствие случаев туберкулеза среди получавших терапию пациентов. Эти данные подчеркивают результаты регистровых наблюдений [10], которые демонстрируют минимальный риск развития туберкулезной инфекции при лечении ЭТН среди всех ингибиторов ФНО.

У пациентов на ЭТН не отмечалось потребности в повышении дозы препарата с течением времени. Специально посвященное этому вопросу исследование DART [34], в которое были включены 739 больных РА, получавших различные ингибиторы ФНО, продемонстрировало, что повышение дозы при лечении ЭТН требовалось в несколько раз реже, чем при лечении другими препаратами, что может положительно сказываться на стоимости лечения.

Таким образом, ЭТН обладает явным и глубоким воздействием на ревматоидное воспаление, что выражается, в частности, в высокой частоте клинических ремиссий на фоне его применения в комбинации с МТ (у половины пациентов при раннем РА и у 43% при более длительно текущем заболевании в течение 1 года лечения), а также в возможности достижения «полной ремиссии», включающей помимо отсутствия активности нормализацию функции и торможение прогрессирования деструкции суставов.

Терапия ЭТН характеризуется глубиной ремиссии при ее достижении (не только клиническая ремиссия, но и «функциональная ремиссия», а также «рентгенологическая ремиссия»), отсутствием необходимости в повышении дозировки препарата с течением времени, возможностью длительного эффективного применения в виде монотерапии и повторного назначения при прерывании курса (в связи с его низкой иммуногенностью), хорошим профилем безопасности, особенно в отношении туберкулезной инфекции.

В целом, применение комбинации ингибиторов ФНО-альфа и МТ у больных активным ранним РА, не получавшим до этого МТ, продемонстрировало высокую способность вызывать клиническую ремиссию. Данные международных исследований позволяют обосновать назначение комбинации ингибитора ФНО-альфа и БПВП в клинической практике в качестве терапии первого ряда у больных активным тяжелым ранним РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е. Л. Ревматоидный артрит как обще-медицинская проблема. Тер. архив, 2004, 5, 5-7
2. Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. М., ГЭОТАР-МЕДИА, 2008, 720 с.
3. Каратеев Д. Е. Современная медикаментозная терапия ревматоидного артрита. Леч. врач, 2007, 2, 40-6
4. Каратеев Д. Е. Фармакотерапия раннего ревматоидного артрита. Фарматека, 2006, 6, 92-7
5. Venkateshan S. P., Sidhu S., Malhotra S., Pandhi P. Efficacy of Biologicals in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Pharmacology, 2009, 83, 1-9
6. Насонов Е. Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита — взгляд в 21 век. Клин. мед., 2005, 6, 8-12
7. Насонов Е. Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов. Тер. архив, 2007, 5, 5-8
8. Bingham C. O. Emerging Therapeutics for Rheumatoid Arthritis. Bull. NYU Hosp. Joint Dis., 2008, 66, 3, 210-5
9. Насонов Е. Л. Фактор некроза опухоли- α — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. Клин. фармакол. терапия, 2001, 1, 64-70
10. Насонов Е. Л. Эффективность и безопасность ингибиторов фактора некроза опухоли- α при ревматоидном артрите. Русс. мед. ж., 2008, 16, 24, 1602-9
11. Keystone E. C., Schiff M.H., Kremer J.M., et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum., 2004, 50, 2, 353-63
12. Van der Heijde D., Da Silva J.C., Dougados M. et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis., 2006, 65, 12, 1572-7
13. Van de Kerkhof P.C., Segaert S, Lahfa M. et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. Br. J. Dermatol., 2008, 159, 5, 1177-85
14. Zhou H. Clinical pharmacokinetics of etanercept: a fully humanized soluble recombinant tumor necrosis factor receptor fusion protein. J. Clin. Pharmacol., 2005, 45, 5, 490-7
15. http://www.enbrel.com/pdf/enbrel_pi.pdf
16. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Enbrel/H-262-PI-en.pdf>
17. Moreland L.W., Schiff M.H., Baumgartner S.W. et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. Ann. Intern. Med., 1999, 130, 478-86
18. Weinblatt M.E., Kremer J.M., Bankhurst A.D., 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, 253-9
19. Combe B., Codreanu C., Fiocco U., et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. Ann. Rheum. Dis., 2006, 65, 1357-62
20. Klareskog L., van der Heijde D., de Jager J.P., et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. Lancet, 2004, 363, 675-81
21. Van der Heijde D., Burmester G., Melo-Gomes J., et al. The safety and efficacy of adding etanercept to methotrexate or methotrexate to etanercept in moderately active rheumatoid arthritis patients previously treated with monotherapy. Ann. Rheum. Dis., 2008, 67, 182-8
22. Van der Heijde D., Klareskog L., Rodriguez-Valverde V, et al. 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, 1063-74
23. Van der Heijde D., Klareskog L., Landewe R., et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 2007, 56, 3928-39
24. Van der Heijde D., Burmester G.R., Melo-Gomes J.R., et al. Inhibition of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with moderately active rheumatoid arthritis previously treated with monotherapy. Ann. Rheum. Dis., published online 2008, doi:10. 1136/ard. 2008. 094375
25. Landewe R., van der Heijde D., Klareskog L., et al. Disconnect between inflammation and joint destruction after treatment with etanercept and methotrexate with radiographic and patients outcomes. Arthritis Rheum., 2006, 54, 3119-25
26. Roundtree A. K., Kallen M. A., Lopez-Olivo M. A. et al. Poor reporting of search strategy and conflict of interest in over 250 narrative and systematic reviews of two biologic agents in arthritis: a systematic review. J. Clin. Epidemiol., 2009, 62, 2, 128-37
27. Furst D.E., Keystone E.C., Kirkham B. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. Ann. Rheum. Dis., 2008, 67, suppl 3, iii2-25
28. Nixon R., Bansback N., Brennan A. The efficacy of inhibiting tumour necrosis factor α and interleukin in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis and adjusted indirect comparisons. Rheumatology, 2007, 46, 1140-7
29. Kievit W., Adang E.M., Fransen J., et al. The effec-

- tiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. Ann. Rheum. Dis., 2008, 67, 9, 1229-34*
30. Smolen J. S., Aletaha D., Machold K. P. Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2005, 19, 163-77
 31. Emery P., Breedveld F.C., Hall S., et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*, 2008, 372, 375-82
 32. Anis A., Zhang W., Emery P., et al. Work-related outcome in early active rheumatoid arthritis: results from the COMET trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, 67 (suppl. II), 79
 33. Klareskog L., Gaubitz M., Rodriguez-Valverde V. et al. A long-term, open-label trial of the safety and efficacy of etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis not treated with other disease modifying antirheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65, 1578-84
 34. Moots R., Kekow J., Cerinic M. et al. Dose Escalation accounts for differences in cost of care in 739 patients with rheumatoid arthritis (RA) treated with anti-TNF Agents (ATAs): Results From The DART Study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, 67 (suppl II), Abstr. FRI0139

Поступила 10.04.09