

Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА)

Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, Ю.В. Муравьев, Н.В. Демидова, Г.И. Гринева,
Д.С. Новикова, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, А.В. Смирнов, А.В. Волков,
А.С. Авдеева, Е.В. Лопарева, Ю.А. Олюнин, Г.В. Лукина, Т.В. Попкова, Е.Л. Насонов

Федеральное
государственное
бюджетное
учреждение «Научно-
исследовательский
институт
ревматологии» РАМН,
Москва

Research Institute of
Rheumatology, Russian
Academy of Medical
Sciences, Moscow

Контакты: Дмитрий
Евгеньевич Каратеев
dekar@live.ru

Contact: Dmitri
Evgenyevich Karateev
dekar@live.ru

Поступила 20.03.13

Международные рекомендации «Treat to target» (T2T) — «Лечение до достижения цели» — подчеркивают, что важнейшее значение для успеха терапии ревматоидного артрита (РА) имеет стратегия лечения. Очевидно, что для оценки эффективности такого подхода требуются специальные стратегические исследования с «адаптивным» дизайном, которые существенно отличаются от классических рандомизированных клинических исследований и находятся гораздо ближе к клинической практике. До настоящего времени имеются лишь единичные публикации по практическому применению рекомендаций T2T, существуют проблема выбора критериев эффективности, а также ряд других важных проблем, связанных с внедрением этих рекомендаций. Российское исследование РЕМАРКА призвано ответить на эти вопросы. Дизайн исследования РЕМАРКА представляет собой практическую адаптацию стратегии T2T к лечению больных активным ранним РА и РА в развернутой стадии, имеющих факторы неблагоприятного прогноза, с помощью метотрексата в подкожной форме и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Предварительный анализ показывает, что терапия по протоколу РЕМАРКА успешна у большинства пациентов. Достигнута высокая частота низкой активности РА и ремиссии при монотерапии подкожной формой метотрексата. Пациенты, нуждающиеся в подключении ГИБП, возможно, изначально являются более резистентными к терапии. Больные ранним РА имеют более высокие шансы на успешное лечение по принципам T2T, чем больные развернутым РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, лечение до достижения цели, исследование РЕМАРКА, метотрексат, генно-инженерные биологические препараты.

THE FIRST RUSSIAN STRATEGIC STUDY OF PHARMACOTHERAPY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS (REMARCA)

D.E. Karateev, E.L. Luchikhina, Yu.V. Muravyev, N.V. Demidova,
G.I. Grineva, D.S. Novikova, E.N. Aleksandrova, A.A. Novikov, A.V. Smirnov,
A.V. Volkov, A.S. Avdeyeva, E.V. Lopareva, Yu.A. Olyunin, G.V. Lukina, T.V. Popkova, E.L. Nasonov

The international recommendations «Treat to target» (T2T) underline the greatest importance of treatment strategy for the success of treating rheumatoid arthritis (RA). Evaluation of the efficiency of this approach obviously requires special strategic studies with an adaptive design, which substantially differ from classical randomized clinical trials and are much closer to clinical practice. To date, there are only single publications on the practical application of the T2T recommendations, there is a problem in the choice of effectiveness criteria and there are a number of other important problems associated with the introduction of these recommendations. The Russian study REMARCA is to answer these questions. Its design focuses on the practical adaptation of the T2T strategy to treat patients with early- and extended-stage active RA who have poor prognostic factors, by using subcutaneous methotrexate and genetically engineered biological agents (GEBA). Preliminary analysis shows that therapy according to the REMARCA protocol is successful in the majority of patients. The high rate of low RA activity and remission has been achieved during subcutaneous methotrexate monotherapy. The patients who need GEBA to be incorporated may be initially more resistant to therapy. The patients with early RA have better chances of successful T2T therapy than those with extended-stage RA.

Key words: rheumatoid arthritis, treat to target, REMARCA study, methotrexate, genetically engineered agents.

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее распространенное воспалительное ревматическое заболевание, характерной особенностью которого является прогрессирующее течение с формированием деформаций и тяжелых функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата, поражением внутренних органов, что ведет к инвалидности и сокращению продолжительности жизни больных [1–3]. За последнее десятилетие произошли серьезные изменения в подходах к ведению больных РА, которые позволили существенно улучшить результаты лечения и сделали возможным поставить новую цель — достижение клинической ремиссии [4, 5]. С 2003 г. для раз-

работки методов и стандартов ранней диагностики и лечения РА под эгидой Российской академии медицинских наук, Ассоциации ревматологов России и ФГБУ «НИИР» РАМН проводятся исследования по программе РАДИКАЛ («Ранний Артрит: Диагностика, Исход, Критерии, Активное Лечение»). Предварительные результаты, полученные в рамках программы [6, 7], свидетельствуют о наличии предпосылок к переходу терапии РА на принципиально новый уровень, таких как снижение риска инвалидности, тяжелых потенциально смертельных осложнений болезни, экономических потерь для общества, по крайней мере, в среднесрочной перспективе.

Таблица 1 Эффективность терапии МТ и ГИБП в рамках стратегии «Лечение до достижения цели»

Авторы (исследование)	Характеристика исследования				Базовая характеристика				Результат – ремиссия, %	
	длительность, нед	план	«конечная точка»	п женщины, %	возраст, годы	РФ	АЦП	длительность	активность	или п (%)
Baker M. et al. [54] (CAMERA-II)	4	МТ+ПЗ МТ+ПЛ	Ремиссия	117	60	54±14 53±13	55 61	Н. д.	DAS28: 5.8±1,3 DAS28: 5.5±1,1	84 (72%) 73 (61%)
Montecusso C. et al. [69]	12	МТ+ПЗ МТ+ПЛ	DAS 2,4 DAS 2,4	110 110	65 63	57 [45; 67] 62 [52; 72]	Н. д. Н. д.	Н. д.	DAS28: <5 [4,2; 5,9] DAS28: 5,2 [4,4; 5,9]	
Vermeer M. et al. [56] (DREAM)	24	В начале монотерапия МТ	DAS28 <2,6	534	62	58,6±14,1	60,7	57,6	14 [8,0; 26,0] нед DAS28: 5,0±1,1	47 [59,6 – монотерапия МТ; 22,6 – МТ+СУЛЬФ; 57 – МТ + ингибиторы ФНО]
Soubrier M. et al. [60] (GUEPARD)	2, 8 и 12	В начале монотерапия МТ МТ+АДА	DAS28 <3,2	32	81	49,3±15,2 46,3±16,3	77	Н. д.	DAS28: 6,15±0,88 DAS28: 6,3±0,78	25 → 59,4 63,6 → 39,4
Deter J. et al. [63] (HT-HARD)	24 и 48	МТ+АДА/МТ МТ+ПЛ/МТ	DAS28 <2,6	87 85	70,1 67,1	47,2±12,1 52,5±14,3	63,2 69,4	52,9 52,9	DAS28: 6,2±0,8 DAS28: 6,3±0,9	47,9 → 42,4 29,5 → 36,8
Hostlev-Petersen K. et al. [62] (OPERA)	12	МТ+АДА МТ+ПЛ	DAS28-СРБ <3,2	89 91	63 69	56,2 [25,8; 77,7] 54,2 [28,3; 76,7]	70 74	60 70	88 [42; 162] дней DAS28: 5,5 [3,8; 7,8] DAS28: 5,6 [3,8; 7,3]	76 49
Kavanaugh A. et al. [61] (OPTIMA)	24	МТ+АДА МТ	DAS28 <3,2	515	74	50,7±14,5	87	84	4,0±3,6 мес DAS28: 6,0±1,1	34
Moreland L.W. et al. [67] (TEAR)	24	ЭТЦ+МТ МТ+СУЛЬФ+ГХ	DAS28 3,2	244	74	50,7±13,4	88	Н. д.	DAS28: 5,8±1,1	56,6
Leirisalo-Repo M. et al. [70] (NEO-RACO)	2 года	МТ+СУЛЬФ+ГХ МТ+ЭТЦ	DAS28 <2,6	132 255	76 69	48,8±12,7 48,6±13,0	92 91	Н. д.	DAS28: 5,8±1,1 DAS28: 5,8±1,1	59,1 52,9
De Jong P.H. et al. [68] (tREACH)	12	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ИНФ МТ+СУЛЬФ+ГК+ПЛ МТ+СУЛЬФ+ГХ+ГК* МТ+ГК**	DAS <1,6	124 49 85 89 90	70 63 72 70	49,3±12,0 47±10 46±11 53±15 54±14 54±14	87 Н. д. 60 55 53	Н. д.	DAS28: 5,8±1,1 5,5±1,0 5,6±1,4 DAS: 3,28±1,06 3,39±1,07 3,38±0,97	82 82 44 43 31
Nam J.L. et al. [51] (IDEA)	78	МТ+ИНФ МТ+ГК (пульс)	DAS <1,6	55	Н. д.	53,7±13,3 53,1±12,8	Н. д.	Н. д.	DAS28-СРБ: 4,2±1,1 DAS28-СРБ: 3,6±1,1	51,9 35,7
Heimans L. et al. [64] (IMPROVED)	4 мес и 1 год	МТ+ГК (60 мг)	DAS <1,6	610	Н. д.	Н. д.	Н. д.	Н. д.	DAS28: 5,98±0,96 DAS28: 5,91±0,93	61 30!
Van Vollenhoven R.F. et al. (Swefot)	12 мес	Монотерапия МТ МТ+СУЛЬФ+ГХ МТ+ИНФ	DAS28 <3,2	494	78 76	52±13,9 51±13,3	65 69	Н. д. Н. д.	DAS28: 5,98±0,96 DAS28: 5,91±0,93	32! 47!

Примечание. СУЛЬФ – сульфасалазин, ГХ – гидроксихлорохин, ИНФ – инфликсимаб, АДА – адалимумаб, ЭТЦ – этанерцепт, ПЗ – преднизолон, ГК – глюкокортикоиды, ПЛ – плацебо, Н. д. – нет данных. * – внутримышечно, ** – перорально; 1 – хороший эффект по критериям EULAR. Данные представлены в формате М±SD или Ме [25-й; 75-й перцентили] (здесь и в табл. 2).

Таблица 2 Эффективность терапии РА согласно протоколу «Лечение до достижения цели» по сравнению с рутинной клинической практикой

Авторы (исследование)	Характеристика исследования				Базовая характеристика				Результат – ремиссия, %	
	длительность, нед	группы сравнения	«конечная точка»	п женщины, %	возраст, годы	РФ	АЦП	длительность	активность	или п (%)
Grigor C. et al. [77] (TICORA)	18	Строгий контроль Обычная практика	DAS <2,4	55 55	71 69	51±15 54±11	75 73	Н. д.	DAS: 4,9±0,9 DAS: 4,6±1,0	65 16
Verstappen S.M. et al. [78] (CAMERA)	12 и 24	Строгий контроль Обычная практика	Ремиссия	151 148	69 66	54±14 53±15	66 62	Н. д.	DAS28: 5,7±1,0 DAS28: 5,0±1,2	12 мес – 35; 24 мес – 50 12 мес – 14; 24 мес – 37
Goekoop-Ruitermant J.P. et al. [79] (BeSt)	12	Строгий контроль Обычная практика	DAS ≤2,4	294 201	66 42	54±13 54±15	66 42	Н. д.	DAS28: 6,1±1,0 DAS28: 5,7±1,0	31 18
Schipper L.G. et al. [80] (DREAM)	12	Строгий контроль Обычная практика	DAS28 <2,6	126 126	62 61	56±13 57±14	63 74	Н. д.	DAS28: 5,0±1,2 DAS28: 4,8±1,1	55 30

Важнейшим фактором, определяющим прогресс в лечении РА, стало внедрение принципа активной ранней агрессивной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), среди которых ведущее место занимает метотрексат (МТ) [8–10]. МТ давно применяется для лечения РА и является «золотым стандартом» терапии. В то же время вопросы оптимизации тактики применения этого препарата продолжают активно изучаться [11–15]. Хотя в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ) и в клинической практике МТ чаще назначают перорально, в настоящее время наблюдается тенденция к более широкому использованию его подкожной формы. Теоретическим основанием для применения последней является то, что биодоступность перорального МТ переменна (20–80%), в то время как биодоступность подкожной формы значительно выше и более стабильна, особенно при назначении рекомендуемых в настоящее время высоких доз и их быстрой эскалации [16–20]. Данные клинических исследований убедительно свидетельствуют о более высокой эффективности и меньшей токсичности парентерально (в первую очередь, подкожно) вводимого МТ по сравнению с пероральной формой, что позволяет существенно снизить потребность в назначении ГИБП [21–30]. Важнейшим инновационным фактором прогресса фармакотерапии РА стало широкое внедрение терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП). Эффективность комбинированной терапии РА МТ и ГИБП продемонстрирована в серии РПКИ, их метаанализе [31–46] и подтверждена данными российских исследований [47, 48]. Особенно большой интерес представля-

ют материалы недавно проведенных исследований, подтверждающих важнейшее стратегическое значение монотерапии МТ при раннем РА в отношении индукции ремиссии, независимо от последующего назначения того или иного ГИБП [49–70] (табл. 1). В развернутом виде современные рекомендации по ведению пациентов с РА были представлены в 2010 г. в международной программе «Treat to target» («Лечение до достижения цели») [71, 72]. В программе выдвигаются четыре основных принципа и 10 рекомендаций, включающих достижение клинической ремиссии (или низкой активности) как основной цели терапии, необходимость частого (каждые 1–3 мес) контроля активности болезни с использованием валидированных комплексных показателей, тщательную оценку функции и структурных повреждений, тесное взаимодействие врача и пациента. Рекомендации, сформулированные в концепции «Лечение до достижения цели», позитивно восприняты ревматологическим сообществом. Хотя в настоящее время имеются лишь немногочисленные публикации по практическому применению рекомендаций, их результаты свидетельствуют о существенных преимуществах стратегии перед рутинным ведением пациентов (табл. 2) [73–80]. Следует особо подчеркнуть, что исследования, посвященные оценке стратегии лечения РА, существенно отличаются от стандартных РПКИ противоревматических препаратов. В последние годы вокруг оптимального протокола клинических исследований этих препаратов развернулась серьезная дискуссия. Новые возможности терапии и изменившаяся в целом парадигма лечения таких тяжелых хронических болезней, как РА, привели к изменению требований к планированию протоколов

Таблица 3 Основные варианты дизайна контролируемых клинических испытаний в области ревматологии в зависимости от цели исследования ([81, 82], с изменениями)

Тип исследования	Цель исследования	Особенности дизайна
Исследования эффективности (efficacy trials, explanatory trials)	Демонстрация эффективности метода лечения (преимущественно с целью регистрации)	Классическое двойное слепое, РПКИ с группой на активном препарате и группой сравнения
Прагматические исследования (pragmatic trials)	Сравнение методов лечения для решения вопросов, возникающих в практике (какой метод должен быть выбором, оптимальные дозировки и последовательность применения препаратов и т. д.)	
• Сравнительные исследования (comparative trials)	Сравнение конкретных препаратов	• РКИ с двумя группами на активных препаратах (superiority study, noninferiority study) • РКИ с переключением («кроссовер») • РКИ с несколькими (3 и более) группами
• Стратегические исследования (strategic trials, adaptive trials)	Сравнение препаратов, а также доз и режимов лечения Изучение возможности достижения (и сохранения) цели лечения	• Исследование с предусмотренной схемой переключения терапии при недостижении результата (например, DAS28 <2,6, или значения какого-либо биомаркера, и т. д.) • РКИ с несколькими группами и последовательным исключением терапии с худшим результатом («drop the loser») • РКИ с принятием решения о продолжении или прекращении лечения в зависимости от раннего ответа на терапию («stoporgo»)

Примечание. РКИ – рандомизированное клиническое исследование.

соответствующих клинических исследований (табл. 3). Очевидно, что исследования с «прагматическим дизайном» гораздо ближе к клинической практике, чем классические РПКИ, хотя и уступают им в отношении уровня доказательности [81, 82]. Поэтому «стратегические» исследования с «адаптивным дизайном», основанным на принципах «Лечение до достижения цели», имеют огромное практическое значение. Существует проблема выбора критериев эффективности, в первую очередь клинической ремиссии. В частности, недостаточно данных о практическом применении нового ее определения с помощью индекса SDAI вместо традиционного индекса DAS28 [83]. Не определено место индексов, основанных на самооценке («self-reported») больными своего состояния (RAPID3), в стратегии активного контроля [84, 85]. Необходимо оценить перспективы применения инструментальных методов: магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвукового исследования (УЗИ) суставов [86, 87], а также современных иммунологических и иммуногенетических биомаркеров как инструментов мониторинга и прогнозирования эффективности терапии в рамках стратегии «персонализированной» терапии РА [88, 89]. Требуется определить значение новой стратегии лечения в отношении снижения кардиоваскулярного риска [90], а также остеопоротических переломов у больных РА. Открытым является вопрос об оптимизации глюкокортикоидной и симптоматической (анальгетической) терапии при РА, поскольку имеющиеся данные, касающиеся применения этих препаратов, весьма противоречивы [91]. Не ясен вопрос о поддерживающей терапии (в частности, о возможности отмены ГИБП) у пациентов после достижения ремиссии, о способах достижения «безлекарственной» ремиссии [92].

Таким образом, проведение исследований по практическому применению стратегии «Лечение до достижения цели» у больных РА с последовательным применением МТ и ГИБП с разными механизмами действия (ингибиторы

ФНО α , блокаторы костимуляции Т-лимфоцитов, ингибиторы интерлейкина 6 и анти-В-клеточная терапия) и активным мониторингом процесса достижения ремиссии в сочетании с изучением широкого спектра иммунологических и инструментальных методов исследования является чрезвычайно актуальным.

Все это вместе взятое послужило основанием для разработки протокола исследования **РЕМАРКА** (Российское исследование Метотрексата и биологических препаратов при Раннем активном Артрите; **REMARCA** – russian acronym: **R**ussian **I**nvEstigation of **M**ethotrexate and biologics in **e**aRly **a**ctive inflammatory **A**rthritis). Цель исследования – определить эффективность и безопасность комбинированной терапии МТ в подкожной форме и ГИБП при использовании стратегии «Лечение до достижения цели» у больных с активным ранним РА и РА в развернутой стадии, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза. В рамках исследования планируется:

- сравнить различные индексы активности в качестве методов определения ремиссии в российской популяции;
- определить, позволит ли назначение подкожной формы МТ в сочетании с оптимизацией режима его дозирования повысить частоту (а возможно, и скорость) наступления ремиссии;
- определить, сохраняется ли (и как долго) ремиссия после отмены ГИБП, насколько эффективно повторное их назначение;
- изучить значение достижения ремиссии в отношении снижения риска кардиоваскулярной патологии и остеопоротических переломов.

Объектом исследования являются больные РА с давностью болезни ≤ 3 лет, удовлетворяющие критериям включения и исключения, разработанным для проведения настоящего исследования. План исследования представлен на рис. 1. Диагноз РА основывается на критериях Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. [93]

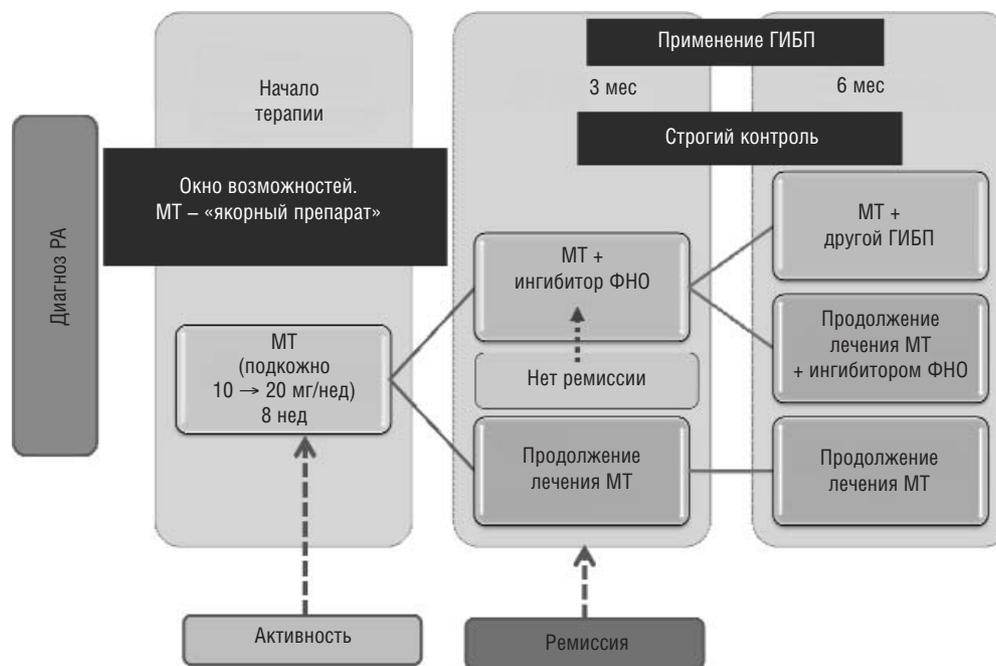


Рис. 1. Протокол исследования РЕМАРКА

и ACR и Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г. [94]. При включении в исследование больные РА стратифицируются на две группы: больные ранним РА (длительность симптомов <6 мес) и больные развернутым РА. Все больные при включении должны быть старше 18 лет и подписать информированное согласие об участии в исследовании.

Для включения в группу больных развернутым РА требуются:

1. Диагноз РА (по критериям ACR 1987 г.) [92].
2. Длительность болезни >6 мес, но <3 лет.
3. Высокая активность РА: SDAI ≥ 11 , число припухших суставов (ЧПС) ≥ 3 , СОЭ (по Вестергрену) ≥ 28 мм/ч или уровень С-реактивного белка (СРБ) ≥ 10 мг/л.
4. Недостаточный эффект предшествующей терапии (включая любой БПВП, кроме МТ подкожно в дозе ≥ 20 мг/нед) в анамнезе или отсутствие терапии БПВП в анамнезе.

Для включения в группу больных ранним РА необходимо наличие следующих критериев:

1. Диагноз РА (по критериям ACR/EULAR 2010 г.) [93].
2. Длительность симптомов <6 мес.
3. Высокая активность РА: SDAI ≥ 11 , ЧПС ≥ 3 , СОЭ (по Вестергрену) ≥ 28 мм/ч или СРБ ≥ 10 мг/л.
4. Наличие неблагоприятных прогностических факторов: обнаружение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), IgM ревматоидного фактора (РФ), эрозий по данным стандартной рентгенографии, высокая активность и значение индекса HAQ.

5. Отсутствие терапии БПВП до включения в исследование.

Критерии исключения:

1. Латентный туберкулез (по данным скрининга).
2. Вирусные гепатиты В, С и ВИЧ-инфекция.
4. Онкологические заболевания в течение последних 5 лет.
5. Демиелинизирующие заболевания нервной системы.
6. Тяжелая застойная сердечная недостаточность (III–IV функциональный класс по NYHA).
7. Активная бактериальная или вирусная инфекция.
8. Аллергические реакции на белковые препараты в анамнезе.
9. Беременность и кормление грудью.

Всем больным, включенным в исследование, назначается терапия МТ подкожно (Методжект) в начальной дозе 10 мг/нед и с быстрой эскалацией дозы до 20–30 мг/нед (в зависимости от переносимости). Через 3 мес от начала лечения МТ оценивается эффективность терапии. В случае достижения ремиссии (SDAI <3,3) или «хорошего» терапевтического «ответа» (снижение SDAI на 17 баллов от первоначального значения) лечение остается без изменений и больные продолжают получать монотерапию МТ. При отсутствии этого эффекта или непереносимости подкожно вводимого МТ принимается решение об изменении терапии путем проведения консилиума. При недостаточной эффективности к терапии МТ добавляется ингибитор ФНО α (АДА, цертолизумаб пэгол) или АБЦ, в особых случаях – другие ГИБП. В случае недостаточной эффективности «первого» ГИБП он заменяется на препарат другого класса (ритуксимаб, тоцилизумаб). При развитии стойкой (≥ 6 мес)

ремиссии решается вопрос об отмене ГИБП с сохранением терапии МТ. При обострении после отмены ГИБП терапия тем же препаратом возобновляется. В рамках протокола принято решение не форсировать назначение ГК и применять их преимущественно внутрисуставно. Только при наличии особых показаний, а также если больные получали перорально низкие дозы ГК до включения в исследование, допускается продолжение приема этих препаратов. При непереносимости подкожной формы МТ возможно назначение других БПВП (лефлуноomid, СУЛЬФ). Больные могут применять нестероидные противовоспалительные препараты и парацетамол по требованию. Все противоревматические препараты назначают в зарегистрированных дозах с обязательным тщательным контролем безопасности терапии согласно российским рекомендациям [4]. Терапия сопутствующих заболеваний в соответствии с показаниями может применяться без ограничений.

В рамках протокола РЕМАРКА, помимо стандартных клиничко-лабораторных методов, планируется серия дополнительных инструментальных и лабораторных исследований в динамике. Рентгенологическое исследование суставов (индекс Шарпа/ван дер Хейде) проводится на рентгенодиагностическом комплексе EVOLUTION 80F (Stephanix, Франция), двухэнергетическая рентгеновская денситометрия на аппарате Discovery-A (HOLOGIC, США). Для МРТ использовали МР-томограф «O-scan» 0,31 Т (Esaote, Италия), программы X-Bone, T1-взвешенный режим и режим T2 STIR. Оцениваются изменения в костях и суставах запястий и в пястно-фаланговых суставах. Верификация отека костного мозга и синовита основана на выявлении на МР-томограммах высокой интенсивности МР-сигнала в режиме STIR и снижения интенсивности МР сигнала в T1-взвешенном режиме. Остеит (эрозия) определялись как краевые дефекты костной ткани в суставах различной степени выраженности. УЗИ суставов проводится на УЗИ-сканерах GE Logic 9 и ESAOTE MyLabTwice с использованием линейных датчиков 10–13, 12–15 и 13–18 МГц в серой шкале и режиме энергетического доплера. Оцениваются лучезапястный, межзапястный, II, III пястно-фаланговые, II, III проксимальные межфаланговые, коленный (супрапателлярный, латеральный и медиальный завороты), II, V пястно-фаланговые суставы доминирующей конечности. Верификация синовита осуществляется в режимах серой шкалы и энергетического доплера согласно критериям OMERACT. Помимо абсолютных значений в серой шкале, проводится полуколичественная оценка в В-режиме и энергетическом доплере от 0 до 3 баллов. Помимо выраженности синовита определяется наличие эрозий, а также вовлечение сухожилий (тендовагиниты) – в режиме серой шкалы (выпот) и энергетического доплера (воспаление). В рамках программы иммунологического мониторинга планируется исследование следующих биомаркеров: сывороточная концентрация СРБ и IgM РФ, основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgM и IgA) иммунонефелометрическим методом (BN ProSpec, Siemens, Германия) и высокочувствительный тест с латексным усилением (СРБ); количественное определение АЦЦП в сыворотке крови электрохемилюминесцентным методом (Cobas e411, Roche, Швейцария) и методом иммуноферментного анализа (ИФА; Axis-Shield, Великобритания); концент-

Таблица 4 Характеристика включенных в исследование РЕМАРКА больных с ранним (группа А, n=72) и развернутым (группа Б, n=60) РА

Показатель	Группа	Средняя	SD
Длительность болезни, годы	А	3,88*	1,68
	Б	40,25	58,75
Возраст, годы	А	51,11	14,25
	Б	51,43	13,77
DAS28	А	5,53	1,32
	Б	5,21	1,22
CDAI	А	29,67	13,08
	Б	27,5	12,8
SDAI	А	34,01	15,7
	Б	30,01	13,5
HAQ	А	1,55	0,61
	Б	1,27	0,73
СРБ, г/л	А	31,99	39,12
	Б	29,1133	29,3
РФ, ЕД/мл	А	399,9	1105,3
	Б	153,6	197,21
АЦЦП, ЕД/мл	А	263,57	192,76
	Б	149,27	83,56
	Б	144,64	81,19

Примечание. * p<0,05; SD – стандартное отклонение.

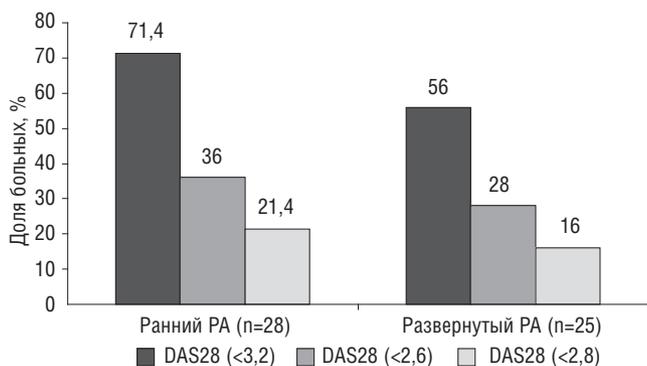


Рис. 2. Эффективность терапии подкожной формой МТ (Методжект) через 3 мес

рация IgA РФ и антител к цитруллинированному виментину (АМЦВ) методом ИФА (ORGENTEC Diagnostika, Германия); концентрация 27 цитокинов в сыворотке крови (ИЛ1β, ИЛ1Ra, ИЛ2, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ13, ИЛ15, ИЛ17, Eotaxin, FGF-basic, G-CSF, GM-CSF, ИФНγ, IP10, MCP1, MIP1α, MIP1β, PDGF bb, RANTES, ФНОα, VEGF) с использованием мультиплексной технологии xMAP (Bio-Plex Array System, BIO-RAD, США); уровень матриксной металлопротеиназы 3 (ММП 3) методом ИФА (INVITRO-

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 290–331.
- Klareskog L., Cartina A.I., Paget S. Rheumatoid arthritis. Lancet 2009;373:659–72.
- Scott D.L., Wolfe F, Huizinga T.W.J. Rheumatoid arthritis. Lancet 2010;376:1094–108.
- Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред.

GEN, США). У всех пациентов проведена оценка традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2007) с определением суммарного риска развития кардиоваскулярных осложнений по шкале SCORE, электрокардиографии (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ и артериального давления, эхокардиографию (ЭхоКГ), дуплексное сканирование экстракраниального отдела сонных артерий, мультиспиральную компьютерную томографию сердца с определением коронарного кальциевого индекса по шкале А. Agatston. По показаниям планируется выполнение стресс-ЭхоКГ и коронароангиографии.

В настоящее время в исследование включено 132 пациента с РА: 103 (78%) женщины и 29 (22%) мужчин; 81% РФ-позитивных, 66% АЦЦП-позитивных, с ранним (n=72) и развернутым (n=60) РА (табл. 4). Как видно из табл. 4, пациенты, включенные в исследование РЕМАРКА, по основным характеристикам не отличались от пациентов, вошедших в протоколы исследований других авторов (см. табл. 1). В предварительный анализ включено 53 пациента (динамика через 3 мес) и 26 пациентов (динамика 6 мес). В целом низкая активность РА по DAS28 достигнута у 34 (64%) и ремиссия по DAS28 – у 17 (32%) больных. Монотерапия МТ была эффективна у 26 (49%) больных, назначение ГИБП потребовалось 27 (51%) пациентам (рис. 2). Непосредственные результаты у пациентов с «хорошим» эффектом монотерапии МТ были лучше (низкая активность по DAS28 – 69%, ремиссия по DAS28 – 38,5%), чем у больных, которым потребовалось назначение ГИБП (59 и 26% соответственно). У больных с ранним РА частота ремиссии была выше (35,7%), а потребность в ГИБП – ниже (28%), чем у больных с большей длительностью болезни (46,4 и 56% соответственно). В рамках кардиологического протокола обследовано 62 пациента с достоверным диагнозом РА: 46 (74%) женщин и 16 (26%) мужчин; средний возраст 56 лет. По предварительным результатам, у половины пациентов с ранним РА отмечается высокий кардиоваскулярный риск, что требует назначения соответствующей терапии.

Таким образом, предварительные результаты свидетельствуют о том, что ранняя агрессивная монотерапия подкожно вводимым МТ в рамках протокола РЕМАРКА является перспективным подходом в отношении индукции ремиссии у пациентов с активным РА, что соответствует материалам других исследований (см. табл. 2). Больные с ранним РА имеют более высокие шансы достигнуть ремиссии, чем больные с развернутым РА. Можно предположить, что пациенты, нуждающиеся в назначении ГИБП, принадлежат к более тяжелому прогностически неблагоприятному субтипу РА, резистентному к проводимой терапии.

- Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
- Каратеев Д.Е. Низкая активность и ремиссия при ревматоидном артрите: клинические, иммунологические и морфологические аспекты. Науч-практич ревматол 2009;5:4–12.
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Тюрина Л.Н. и др. Ранняя диагностика ревматоидного артрита в клинической практике на современном этапе (результаты наблюдений за Московской когортой больных ранним артритом в рамках

- программы РАДИКАЛ). Тер арх 2008;5:8–13.
7. Федоренко Е.В., Лукина Г.В., Сигидин Я.А. и др. Сравнительная эффективность современных методов терапии раннего ревматоидного артрита (предварительные результаты). Науч-практич ревматол 2009;5:36–40.
 8. Pincus T., Cronstein B., Braun J. Methotrexate – the anchor drug – an introduction. Clin Exp Rheumatol 2010;28:S1–S2.
 9. Насонов Е.Л. Метотрексат. Перспективы применения в медицине. М.: Филоматис, 2005; 196 с.
 10. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. Науч-практич ревматол 2012;51(Прил.):1–24.
 11. Visser K., Katchhamart W., Losa E. et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systemic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. Ann Rheum Dis 2009;68:1086–93.
 12. Kuriya B., Arkema E.V., Bykerk V.P., Keystone E.C. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. Ann Rheum Dis 2010;69:1298–304.
 13. Gaujoux-Viala C., Smolen J.S., Landewe R. et al. Current evidence for management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systemic literature review informing EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2010;69:1004–9.
 14. Salliot C., van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systemic literature research. Ann Rheum Dis 2009;68:1100–4.
 15. Katchamat W., Trudeau J., Phumethum V., Bombardier C.E. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis 2009;68:1105–12.
 16. Hoekstra M., Haagsma C., Neef C. et al. Bioavailability of high dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2004;31:645–8.
 17. Dalrymple J.M., Stamp L.K., O'Donnell J.L. et al. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2008;58:3299–308.
 18. Dervieux T., Zablocki R., Kremer J. Red blood cell methotrexate polyglutamates emerge as a function on dosage intensity and rout of administration during pulse methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2010;49:2337–45.
 19. Stamp L.K., Barclay M.L., O'Donnell J.L. et al. Effects of changing from oral to subcutaneous methotrexate on red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2011;38:2540–7.
 20. Hamilton R.A., Kremer J.M. Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. Brit J Rheumatol 1997;36:86–90.
 21. Rozin A., Scharpira D., Balbir-Gurman A. et al. Relapse of rheumatoid arthritis after substitution of oral for parental administration of methotrexate. Ann Rheum Dis 2002;61:756–7.
 22. Bingman S.J., Buch M.H., Lindsay S. et al. Parental methotrexate should be given before biological therapy. Rheumatology 2003;42:1009–10.
 23. Węgrzyn J., Adeleine P., Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2004;63:1232–4.
 24. Moitra R.K., Ledingham J.M., Hull R.G. et al. Caveats to the use of parental methotrexate in the treatment of rheumatic disease. Rheumatology 2005;44:256–7.
 25. Osman A., Mulherin D. Is parental methotrexate worth trying. Ann Rheum Dis 2001;60:432.
 26. Burbage G., Gupta R., Lim K. Intramuscular methotrexate in inflammatory rheumatic disease. Ann Rheum Dis 2001;60:1156.
 27. Rutkowska-Sak L., Rell-Bakalarska M., Lisowska B. Oral vs. Subcutaneous low-dose methotrexate treatment in reducing gastrointestinal side effects. Rheumatologia 2009;47:207–11.
 28. Braun J., Kastner P., Flaxenberg P. et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. Arthr Rheum 2008;58:73–81.
 29. Bakker M.F., Jacobs J.W.G., Welsing P.M.J. et al. Are switching from oral to subcutaneous methotrexate or additional of cyclosporine to methotrexate useful steps in tight control treatment strategy for rheumatoid arthritis? A post hoc analysis of the CAMERA study. Ann Rheum Dis 2010;69:1849–52.
 30. Bykerk V.P., Rowe D.S., Thorne C. et al. Increased remission rates in patients receiving early optimal doses of parental methotrexate vs other therapeutic strategies from a nationwide early rheumatoid cohort. Ann Rheum Dis 2010;69(Suppl 3):65.
 31. Nixon R.M., Bansback N., Brennan A. Using mixed treatment comparison and meta-regression to perform indirect comparisons to estimate efficacy of biologic treatment in rheumatoid arthritis. Stat Med 2007;26:1237–54.
 32. Ma M.H.Y. A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumour necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. Rheumatology 2010;49:91–8.
 33. Gartlehner G., Hansen R.A., Jonas B.L. et al. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. J Rheumatol 2006;3:2398–407.
 34. Alonso-Ruiz A., Pijoan J.I., Ansuategui E. et al. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analysis of efficacy and safety. BMC Musculoskeletal Disorders 2008;9:52.
 35. Kristensen L.E., Christensen R., Biddal H. et al. The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomized controlled trials on established rheumatoid arthritis: a systemic literature review. Scand J Rheumatol 2007;36:411–7.
 36. Wiens A., Venson R., Pharm D. et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Pharmacotherapy 2010;30:339–53.
 37. Schmitz S., Adams R., Walsh C. et al. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatment: a Bayesian approach. Ann Rheum Dis 2012;71:225–30.
 38. Aaltonen K.J., Vikki L.M., Malmiaara A. et al. Systemic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in the treatment of rheumatoid arthritis. PLoS ONE 2012;7:e30275.
 39. Singh J.A., Christensen R., Wells G.A. et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. The Cochrane Library. Wiley & Sons, Ltd, 2009;4.
 40. Nam J.L., Wintrop K.L., van Vollenhoven R.F. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systemic literature rewrites informing the EULAR recommendations for the management of RA. Ann Rheum Dis 2010;69:976–86.
 41. Salliot C., Finckh A., Katchamart W. et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumor necrosis factor agents: a meta-analysis. Ann Rheum Dis 2011;70:266–71.
 42. Bergman G.J., Hochberg M.C., Boers M. et al. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. Semin Arthr Rheum 2010;39:425–41.
 43. Devine E.B., Alfonso-Cristancho R., Sullivan S.D. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparison

- son approach. *Pharmacotherapy* 2011;31:39–51.
44. Gallego-Galisteo M., Villa-Rubio A., Alergre-del Rau E. et al. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther* 2011 (on line).
 45. Turksta E., Ng S.-K., Scuffham P.A. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1885–97.
 46. Guyot P., Taylor P., Christensen R. et al. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis. *Arthr Res Ther* 2011;13:R204.
 47. Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л., Лучихина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность лечения адалимумабом больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: результаты Российского национального исследования. *Тер арх* 2012;8:22–8.
 48. Панасюк Е.Ю., Амирджанова В.Н., Авдеева А.С. и др. Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом (по данным многоцентрового исследования ЛОРНЕТ). *Науч-практич ревматол* 2013;52:104–10.
 49. Goekoop-Ruiterman Y.P.M., de Vries-Bouwstra J.K., Allaart C.F. et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study). *Arthr Rheum* 2005;52:3381–90.
 50. Van Vollenhoven R.F., Ernestam S., Geborek P. et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial: 1-year results of a randomized trial). *Lancet* 2009;374:459–66.
 51. Nam J.L., Villeneuve E., Hensor E.M.A. et al. Inhibition of structural damage with two intensive treatment strategies using methotrexate or high dose intravenous steroid followed by Treat to Target in DMARD naive rheumatoid arthritis (the IDEA study) – a preliminary report. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl 3):106.
 52. Leririsalo-Repo M., Kautiainen H., Laasonen L. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on addition of infliximab to the FIN-RACO DMARD combination therapy for initial six months in patients with early active rheumatoid arthritis. The NEO-RACO study. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl II):50.
 53. Verstappen S.M.M., Jacobs J.W.G., vander Veen M.J. et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA), open-label strategy trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443–9.
 54. Baker M., Jacobs J.W.G., Welsing P.M.J. et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2012;156:329–39.
 55. Hetland M.L., Stengaard-Pedersen K., Junker P. et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethason compared with methotrexate and intramuscular bethamethason in early active rheumatoid arthritis. An investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthr Rheum* 2006;54:1401–9.
 56. Vermeer M., Kuper H.H., Hoekstra M. et al. Implementation of a Treat-to-Target strategy in very early rheumatoid arthritis. Results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Remission Induction Cohort Study. *Arthr Rheum* 2011;63:2865–72.
 57. Vermeer M., Kuper H.H., Bernelot Moens H.J. et al. Sustained beneficial effects of a protocolized treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: three year results of the DREAM remission induction cohort. *Arthr Care Res* 2013;Feb 12;doi:10.1002/acr.2198.
 58. Bosello S., Fedele A.L., Peluso G. et al. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcome: clinical ACR remission and radiographic non-progression. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1292–5.
 59. Wevers-de Boer K., Visser K., Heimans L. et al. Remission induction therapy with methotrexate and prednisolone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVE study). *Ann Rheum Dis* 2012;71:1472–7.
 60. Soubrier M., Puechal X., Sibilia J. et al. Evaluation of strategies (initial methotrexate monotherapy vs. its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. *Rheumatology* 2009;48:1429–34.
 61. Kavanaugh A., Fleischmann R., Emery P. et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomized, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:64–71.
 62. Horslev-Petersen K., Hertland M.L., Junker P. et al. Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA study; an investigator-initiated, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2013, March 7;doi:10.1136/annrheumdis-2012-202735.
 63. Detert J., Bastian H., Listing J. et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT-HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis* 2012;June 27; doi:10.1136/annrheumdis-1011-201612.
 64. Heimans L., Wevers-de Boer K.V.C., Visser K. et al. Remission after one year follow up of the IMPROVED-study, a randomized clinical trial aiming at remission in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl 3): 329.
 65. 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.
 66. Emery P., Breedveld F., van der Heijde D. et al. Two-year clinical and radiological results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2010;62:674–82.
 67. Moreland L.W., O'Dell J.R., Paulus H. et al. TEAR: treatment of early aggressive RA; A randomized, double-blind, 2-year trial comparing immediate triple DMARD versus MTX plus etanercept to step-up from initial MTX monotherapy. *Arthr Rheum* 2012;64:2824–35.
 68. De Jong P.H., Hazes J.M., Barendregt P.J. et al. Induction therapy with combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy; first results of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis* 2013;72:72–8.
 69. Montecucco C., Todoerti M., Sakellariou G. et al. Low-dose oral prednisolone improves clinical and ultrasonographic remission rates in early rheumatoid arthritis: results of a 12-month open-label randomized study. *Arthr Res Ther* 2012;14:R112.
 70. Leirisalo-Repo M., Kautiainen H., Laasonen L. et al. Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2-year results from an investigator-initiated, randomized, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACO Study). *Ann Rheum Dis* 2012;June 30; doi:10.1136/annrheumdis-2012-201365.
 71. Van Vollenhoven R.F., Ernestam S., Geborek P. et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomized trial. *Lancet* 2009;374:459–66.
 72. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlma J.W.J. et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–7.

73. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964–75.
74. Jurgens M.S., Welsing P.M.J., Jacobs J.W.G. Overview and analysis of treat-to-target trials in rheumatoid arthritis reporting remission *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(Suppl 73):S56–S63.
75. Schoels M., Knevel R., Aletaha D. et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systemic literature search. *Ann Rheum Dis* 2010;69:638–43.
76. Schipper L.G., van Hulst L.T., Grop R. et al. Meta-analysis of a tight control strategies in rheumatoid arthritis: protocolized treatment has additional value with respect to the clinical outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:2154–60.
77. Grigor C., Capell H., Stirling A. et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263–9.
78. Verstappen S.M., Jacobs J.W., van der Veen M.J. et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. *Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial)*. *Ann Rheum Dis* 2011;63:573–86.
79. Goekoop-Ruiterman Y.P., de Vries-Bouwstra J.K., Kerstens P.J. et al. DAS-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:65–9.
80. Schipper L.G., Vermeer M., Kuper H.H. et al. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. *Ann Rheum Dis* 2012;71:845–50.
81. Schwartz D., Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Chron Dis* 1967;20:637–48.
82. Buch M.H., Pavitt S., Parmar M., Emery P. Creative trial design in RA: optimizing patient outcomes. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:183–94.
83. Felson D., Smolen J., Wells G. et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis in clinical trials. *Arthr Rheum* 2011;63:573–86.
84. Pincus T. Can RAPID3, an index without formal joint counts and laboratory tests, serve to guide rheumatologists in tight control in tight control of rheumatoid arthritis in usual clinical care? *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2009;67:254–66.
85. Pincus T., Castrejon I., Bergman M.J., Yazici Y. Treat-to-target; not as simple as it appears. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(Suppl 73):S10–S20.
86. Szkudlarek M., Wakefield R.J., Backhaus M., Terslev L. The discriminatory capacity of ultrasound in rheumatoid arthritis: active vs inactive, early vs advanced, and more. *Rheumatology* 2012;51:vii6–vii9.
87. Tan T.K., Ostergaard M., Conaghan P.G. Imaging tools in rheumatoid arthritis: ultrasound vs magnetic resonance imaging. *Rheumatology* 2012;51:vii36–vii42.
88. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний *Тер арх* 2010;5:5–9.
89. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонализированной медицины. *Тер арх* 2012;5:5–9.
90. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Кардиоваскулярные проблемы ревматологии. *Науч-практич ревматол* 2004;4:4–9.
91. Ouellet-Hellstrom R., Herrinton L., Liu L. et al. Changes in cotherapies after initiation of disease-modifying antirheumatic drug therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Care Res. (Hoboken)* 2011;63:1415–24.
92. Tanaka Y. New stage of RA treatment: is TNF inhibitor-free remission a possible treatment goal. *Ann Rheum Dis* 2012;Dec 19 [Epub. ahead of print].
93. Arnett F.C., Edworth S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1988;31:315–24.
94. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580–8.