

Влияние терапии тоцилизумабом на усталость у больных ревматоидным артритом

А.С. Старкова, В.Н. Амирджанова, А.С. Авдеева, Е.Ю. Панасюк, Е.Л. Насонов

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

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

Контакты: Анна Сергеевна Старкова
lifequality@yandex.ru

Contact: Anna Sergeevna Starkova
lifequality@yandex.ru

Поступила 19.01.2012

Цель — изучить влияние терапии тоцилизумабом (ТЦЗ) на симптом усталости у больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. В исследование включено 43 больных РА, получавших терапию ТЦЗ в дозе 8 мг/кг 1 раз в 4 нед в течение 24 нед. Большинство больных были женского пола, в возрасте от 25 до 69 лет, с длительностью заболевания от 1 года до 10 лет; 86% пациентов были позитивны по ревматоидному фактору, 84% — по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, 42 и 49% соответственно имели II или III рентгенологическую стадию, 81% — II функциональный класс и 77% — высокую активность заболевания по DAS 28. Из 43 больных, включенных в исследование, у 12 (28%) была выявлена анемия со снижением уровня гемоглобина (<110 г/л). До начала терапии ТЦЗ все больные не менее 6 мес получали базисные противовоспалительные препараты, преимущественно метотрексат, в средней дозе $15,0 \pm 2,7$ мг, 59,5% больных принимали глюкокортикоиды в средней дозе $7,5 \pm 2,22$ мг/сут в пересчете на преднизолон.

Оценка усталости проводилась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) опросника RAPID-3 в сантиметрах.

Результаты. Наиболее выраженные корреляционные связи симптома усталости выявлены с уровнем депрессии ($R=0,49$), болью ($R=0,48$), активностью заболевания по DAS 28 ($R=0,47$), СОЭ ($R=0,49$) и общей оценки активности заболевания пациентом ($R=0,55$). Менее значимыми оказались взаимосвязи с числом болезненных и припухших суставов, уровнем гемоглобина и интерлейкина 6 (ИЛ 6). После первой инфузии ТЦЗ уже к 4-й неделе наблюдения выявлено достоверное уменьшение уровня усталости с 5,3 до 4,5 см. В дальнейшем он продолжал снижаться и достиг значения 2,5 см к 24-й неделе. За время терапии усталость в целом снизилась на 52%. Отмечалось достоверное снижение индексов DAS 28 (с 6,3 до 2,23), SDAI (с 41,75 до 4,55), CDAI (с 44,03 до 4,07), RAPID-3 ($p<0,01$), боли (с 6,6 до 1,2 см), СОЭ, С-реактивного белка, ИЛ 6, существенное улучшение функционального статуса по индексу HAQ (с 1,75 до 0,5 балла). Следует отметить быстрое улучшение всех показателей уже после первой инфузии препарата. Через 8 нед терапии низкая активность заболевания наблюдалась у 24,4% больных, 26,8% достигли клинико-лабораторной ремиссии. К 24-й неделе низкую активность заболевания по индексу DAS 28 имели 11,9%, а ремиссию — 71,4%.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, тоцилизумаб, усталость, визуальная аналоговая шкала

IMPACT OF TOCILIZUMAB THERAPY ON FATIGUE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS A.S. Starkova, V.N. Amirdzhanova, A.S. Avdeyeva, E.Yu. Panasyuk, E.L. Nasonov

Objective: to study the impact of tocilizumab (TCZ) therapy on fatigue symptom in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. The study covered 43 RA patients receiving therapy with TCZ in a dose of 8 mg/kg once four times for 24 weeks. Most patients were females, they were aged 25 to 69 years with a one-to-10-year history of the disease; 86% of the patients were rheumatoid factor-positive; 84% were anti-cyclic citrullinated peptide-positive; 42 and 49% had X-ray Stage II or III, respectively; 81% had Functional Class II; and 77% had high DAS 28 scores. Twelve (28%) of the 43 patients included into the study were found to have anemia with lower hemoglobin levels (< 110 g/l). Prior to TCZ therapy, all the patients had received for at least 6 months disease-modifying antirheumatic drugs, mainly methotrexate, in an average dose of 15.0 ± 2.7 mg; 59.5% of the patients had taken glucocorticoids in the average dose of 7.5 ± 2.22 mg/day, calculated with reference to prednisolone.

Fatigue was rated in centimeters, by applying the visual analog scale of the RAPID-3 questionnaire.

Results. The fatigue symptom was found to have the most pronounced correlations with depression ($R = 0.49$), pain ($R = 0.48$), DAS 28 scores ($R = 0.47$), erythrocyte sedimentation rate (ESR) ($R = 0.49$), and total disease activity scores ($R = 0.55$). The relationships to the number of tender and swollen joints, hemoglobin and interleukin-6 (IL-6) levels turned out to be less significant. The level of fatigue significantly decreased from 5.3 to 4.5 cm after the first TCZ infusion just at 4 weeks of a follow-up. Later on, it continued to fall and reached 2.5 cm at 24 weeks. During the therapy, fatigue generally diminished by 52%. There were significant reductions in the scores of DAS 28 (from 6.3 to 2.23), SDAI (from 41.75 to 4.55), CDAI (from 44.03 to 4.07), RAPID-3 ($p < 0.01$), pain (from 6.6 to 1.2 cm), ESR, C-reactive protein, IL-6, and a considerable functional improvement in HAQ (from 1.75 to 0.5 scores). It should be noted that all the indicators rapidly improved just after the first infusion of the drug. Following 8 weeks of TCZ therapy, low disease activity was observed in 24.4% of the patients; 26.8% achieved clinical and laboratory remissions. At 24 weeks, 11.9% had low DAS 28 scores and 71.4% had a remission.

Key words: rheumatoid arthritis, tocilizumab, fatigue, visual analog scale

Усталость — один из важнейших симптомов, встречающихся у больных ревматоидным артритом (РА) наряду с болью, скованностью, ограничением функции суставов. Пациенты описывают усталость как изнеможение, не связанное с нарушением сна, приводящее к отсутствию желания участвовать в социальной и профессиональной деятельности. В свою очередь ощущение беспомощности для семьи и общества приводит больных к депрессии и существенно снижает их качество жизни (КЖ). По данным разных исследований, усталость встречается у 40–80% пациентов с РА, при этом ее этиология изучена недостаточно [1–3]. Это состояние может быть следствием длительно сохраняющегося воспалительного процесса в суставах, наличием анемии хронического воспаления, хронической боли, имеющимися нарушениями сна и депрессивными расстройствами, высоким уровнем провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкина 6 (ИЛ 6) [2, 4–7].

В 1993 г. было опубликовано первое исследование по изучению усталости при РА [4], которое показало, что 60% различий в степени усталости обусловлены демографическими, психологическими факторами и фак-

торами, связанными с активностью заболевания. В настоящее время существует несколько теорий, объясняющих появление усталости у больных РА. Одна из них связывает наличие усталости с высоким уровнем провоспалительных цитокинов, таких как ФНО α и ИЛ 6. Рецепторы к ФНО α были обнаружены в нейронах, что дало основание предполагать их участие в модуляции болевых импульсов. Несмотря на то что хроническая боль ассоциируется с повышенным уровнем ФНО α , F. Wolfe и соавт. [6] не обнаружили превосходства терапии ингибиторами ФНО α перед терапией традиционными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) относительно уменьшения усталости и сделали вывод о том, что симптомы усталости связаны с влиянием не только ФНО α , но и, возможно, других цитокинов.

Гиперпродукция ИЛ 6 рассматривается как важнейший иммунопатологический механизм воспаления, деструкции суставов и аутоиммунных реакций. Кроме того, ИЛ 6 регулирует продукцию гепсидина, который известен как белок — «хранитель ворот» депонирования железа. Повышенная абсорбция железа и задержка его в клетках ретикулоэндотелиальной системы приводит к падению уровня циркулирующего железа, а низкая связывающая способность сыворотки, несмотря на имеющиеся запасы железа, приводит к анемии хронического воспаления [8, 9].

Анемия встречается примерно у половины больных РА [10]. Согласно исследованию E. Nap и соавт. [10] наличие анемии у пациента с РА является предиктором снижения физического и психологического функционирования. Однако по данным L.C. Pollard и соавт. [2], M.E. Escobar и соавт. [11] четкой связи между уровнем анемии и симптомом усталости выявлено не было.

Терапия БПВП и ингибиторами ФНО α приводит к уменьшению усталости у больных РА, что, по-видимому, связано прежде всего с уменьшением воспалительной активности заболевания [1, 6]. Однако L.C. Pollard и соавт. [2] полагают, что связь активности заболевания и усталости вторична, а роль ключевого фактора они отводят наличию хронической боли в суставах.

Целью нашего исследования было изучение влияния терапии ТЦЗ на симптом усталости у больных РА.

Материал и методы

В исследование включено 43 больных с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г., наблюдавшихся в клинике ФГБУ «НИИР» РАМН с 2009 по 2010 г. в рамках 24-недельного исследования IV фазы «Локальное Открытое многоцентровое исследование оценки качества жизни пациентов с умеренной или высокой активностью Ревматоидного артрита и Неадекватным ответом на базисные препараты при добавлении к терапии Тоцилизумаба» — ЛОРНЕТ. Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Большинство больных были женского пола, в возрасте от 25 до 69 лет, с длительностью заболевания от 1 года до 10 лет, 86% пациентов позитивны по ревматоидному фактору (РФ) и 84% — по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП); 77% имели высокую активность заболевания по DAS 28; 42 и 49% соответственно имели II или III рентгенологическую ста-

Таблица 1 Общая характеристика больных

Показатель	Значение
Возраст, годы, М \pm σ	49,1 \pm 11,2
Пол, м.ж.	10:33
Длительность РА, годы, М \pm σ	5,6 \pm 4,74
Рентгенологическая стадия, п (%):	
I	1 (2)
II	18 (42)
III	21 (49)
IV	3 (7)
Функциональный класс, п (%):	
I	8 (19)
II	35 (81)
РФ+, п (%)	31 (86)
АЦЦП+, п (%)	36 (84)
ЧПС 28*	12 [8; 18]
ЧБС 28*	13 [8; 17]
СОЭ, мм/ч*	40 [30; 70]
СРБ, мг/л*	32,8 [19,7; 73,5]
DAS 28 (М \pm SD)	6,3 \pm 0,85
Умеренная активность, п (%)	10 (23)
Высокая активность п, (%)	33 (77)
Наличие анемии п, (%)	12 (28%)
Усталость (ВАШ)*	5,3 [4,0; 7,0]
Боль (ВАШ)*	66 [1; 74]
ГК, п (%)	26 (60,5)
Средняя доза ГК, мг/сут	7,5 \pm 2,22
Предшествующая терапия БПВП, п (%):	
метотрексат	35 (83,3)
лефлуномид	6 (14,3)
сульфасалазин	1 (2,3)
гидроксихлорохин	3 (7)
комбинация двух БПВП	4 (9,5)
Метотрексат, средняя доза, мг/нед	15,0 \pm 2,7

Примечание. * — данные представлены в виде медианы (Ме) [25-го; 75-го перцентилей].

Таблица 2 Коэффициенты корреляции усталости с лабораторными, клиническими показателями и индексом активности заболевания ($p < 0,5$)

	ЧПС	ЧБС	Общая оценка активности врачом	СОЭ	Гемоглобин	ИЛ 6	СРБ	DAS 28	Боль	ОАЗП	Депрессия
Усталость (R)	0,12	0,22	0,40	0,49	-0,33	-0,36	0,20	0,47	0,48	0,55	0,49

дию, 81% – II функциональный класс (ФК). Из 43 больных, включенных в исследование, у 12 (28%) была выявлена анемия со снижением уровня гемоглобина < 110 г/л. До начала терапии тоцилизумабом (ТЦЗ) все больные получали БПВП, преимущественно метотрексат в средней дозе $15,0 \pm 2,7$ мг/нед, 60,5 % больных принимали глюкокортикоиды (ГК) в средней дозе $7,5 \pm 2,22$ мг/сут в пересчете на преднизолон без достаточного эффекта. Всем больным проводились инфузии ТЦЗ 1 раз в 4 нед в дозе 8 мг/кг на протяжении 24 нед на фоне продолжения стабильной предшествующей терапии.

Оценка усталости проводилась при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) опросника RAPID-3 в сантиметрах, где значение 0 см соответствовало отсутствию усталости, а 10 см – максимально выраженной степени усталости. Оценку симптомов и лабораторных показателей проводили по стандартным методикам с подсчетом числа болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС), оценкой боли, общей оценкой активности заболевания пациентом (ОАЗП) по ВАШ в миллиметрах (0 мм – отсутствие боли / активности заболевания, 100 мм – очень сильная боль / максимальная активность заболевания), продолжительности утренней скованности в минутах, определением СОЭ, уровня С-реактивного белка (СРБ), РФ, гемоглобина, индексов активности DAS 28 [12], RAPID-3 [13], SDAI [14] и CDAI [15]. Функциональную недостаточность оценивали по индексу HAQ, оценку депрессии проводили по шкале депрессии опросника EQ-5D.

Для статистической обработки использовался стандартный пакет Statistica 6.0. Корреляционные взаимосвязи оценивались при помощи метода Пирсона.

Результаты

Учитывая наличие множества теорий патогенеза усталости при РА, первым шагом было выделение тех факторов, которые вносят наиболее значительный вклад в уровень усталости путем вычисления корреляционных взаимосвязей с клиническими и лабораторными показателями, различными индексами активности и ОАЗП.

Наиболее выраженные взаимосвязи симптома усталости выявлены с уровнем депрессии ($R=0,49$), болью ($R=0,48$), DAS 28 ($R=0,47$), СОЭ ($R=0,49$) и ОАЗП ($R=0,55$), менее значимыми оказались взаимосвязи с ЧПС, ЧБС, уровнями гемоглобина и ИЛ 6 (табл. 2).

Перед началом терапии ТЦЗ по шкале «депрессии» опросника EQ-5D 58% пациентов испытывали умеренную тревогу, 42% не отмечали тревоги и депрессии. К 24-й неделе доля больных без симптомов депрессии увеличилась до 69% ($p=0,02$).

После первой инфузии ТЦЗ уже к 4-й неделе исследования отмечалось достоверное уменьшение уровня усталости с 5,3 до 4,5 см. В дальнейшем он продолжал снижаться и достиг значения 2,5 см к 24-й неделе наблюдения (табл. 3). За время терапии усталость пациентов в целом снизилась на 52%. Частота выявления этого симптома зависела от активности заболевания. Так, у пациентов, достигших ремиссии к 24-й неделе, было отмечено снижение уровня усталости на 67%, у больных с низкой активностью заболевания – на 48,8%, а со средней – на 38,8%.

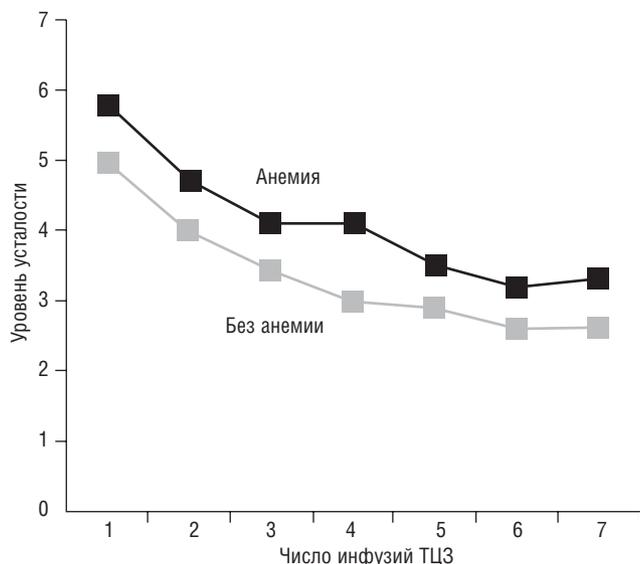
Отмечалось достоверное уменьшение индексов DAS 28 (с 6,3 до 2,23), SDAI (с 45,0 до 4,4), CDAI (с 41,5 до 3,6), RAPID-3 (с 15,6 до 4,0) ($p < 0,01$), связанное со снижением уровня боли, лабораторных показателей острофазового ответа, существенным улучшением функционального статуса по индексу HAQ (с 1,75 до 0,5 балла; $p < 0,01$). Следует отметить быстрое улучшение всех показателей уже после первой инфузии препарата.

Через 8 нед терапии низкая активность заболевания наблюдалась у 24,4% больных, 26,8% достигли клинико-лабораторной ремиссии. К 24-й неделе низкую активность заболевания имели 11,9% пациентов, а ремиссию – 71,4%. Таким образом, цель, согласно международным рекомендациям Treat to target, к 24-й неделе терапии ТЦЗ была достигнута у 82,3% больных.

У 42% пациентов к 24-й неделе функциональный индекс HAQ был $< 0,5$ балла, т. е. достиг популяционных показателей, а клинико-функциональная ремиссия одновременно по двум показателям – DAS 28 и HAQ – наблюдалась у 37% больных.

Таблица 3 Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне терапии ТЦЗ, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	До лечения	4-я неделя	8-я неделя	24-я неделя	p (0-24 нед)
Усталость	5,3 [4,0; 7,0]	4,5 [2,5; 6,0]	3,5 [2,0; 5,0]	2,5 [0,0; 7,5]	$< 0,01$
DAS 28	6,56 [4,0; 7,0]	4,1 [3,6; 4,6]	3,10 [2,06; 3,5]	2,23 [0,49; 4,45]	$< 0,01$
СОЭ, мм/ч	40 [30; 70]	10 [6; 16]	6 [4; 10]	4 [3; 8]	$< 0,01$
СРБ, мг/л	33,5 [17,8; 56,6]	0,8 [0,4; 3,9]	0,5 [0,17; 0,9]	0,4 [0,15; 0,9]	$< 0,01$
ИЛ 6, пг/мл	171,3 [83,98; 462,3]	165 [107; 333,6]	97 [36,7; 208,5]	33,5 [21,5; 91,6]	$< 0,01$
Боль, мм	66 [51; 74]	36 [22; 55]	30 [14; 39]	12 [4; 32]	$< 0,01$
HAQ	1,75 [1,25; 2,25]	1,125 [0,75; 1,625]	0,875 [0,5; 1,375]	0,5 [0; 1]	$< 0,01$
CDAI	44,03 [35,7; 56,6]	22,7 [16,1; 29,3]	14,8 [7,6; 20,9]	4,07 [2,3; 10,8]	$< 0,01$
SDAI	41,75 [31,05; 53,1]	21,5 [16,1; 29,3]	14,5 [7,5; 20,8]	4,55 [2,25; 10,7]	$< 0,01$
RAPID 3	15,6 [11,5; 18,85]	9,7 [7,7; 12,7]	8,25 [5,2; 12,3]	4,0 [2,3; 7,0]	$< 0,02$



Динамика уровня усталости в группах больных с анемией и без анемии ($p > 0,05$)

Для изучения влияния анемии на симптом усталости пациенты были разделены на две группы: I — с нормальным уровнем гемоглобина (110 г/л, $n=31$) и II — с наличием анемии ($n=12$). Через 24 нед терапии ТЦЗ анемия сохранялась лишь у 2 пациентов II группы.

В среднем перед терапией ТЦЗ уровень усталости у пациентов с анемией был выше (6,0 [3,0; 7,0]), чем в группе без анемии (5,0 [3,0; 7,0]), однако значимых различий не наблюдалось ($p > 0,05$). К 24-й неделе терапии в обеих группах усталость достоверно снижалась (с 6,0 [3,0; 7,0] до 2,5 [0,5; 4,0] у больных с анемией и с 5,0 [3,0; 7,0] до 2,0 [0,5; 4,0] у пациентов без анемии; см. рисунок). Таким образом, терапия ТЦЗ уменьшала уровень усталости у пациентов с РА независимо от наличия или отсутствия анемии.

Обсуждение

Усталость при РА — многокомпонентный синдром, связанный со многими причинами: длительным сохранением боли в суставах, скованностью, активностью заболевания и связанной с ней анемией хронического воспаления. Нарушение функции суставов существенно ухудшает КЖ больных, делая выполнение пациентами обычных действий в повседневной жизни весьма затруднительным или почти невозможным, увеличивая бремя на семью и общество в целом. Все эти факторы вызывают у больных ощущение тревоги и депрессии.

Первым этапом нашей работы было выявление тех показателей, которые существенно влияют на симптомы усталости. Путем корреляционного анализа нами были выделены основные из них: активность заболевания, боль,

депрессия, СОЭ.

По данным международных исследований, активность заболевания является одним из ключевых факторов, участвующих в развитии усталости. Так, М.Е. Escobar и соавт. [11] выявили корреляционную взаимосвязь усталости с DAS 28 ($R=-0,31$), ЧПС ($R=-0,12$), ЧБС ($R=-0,22$). В нашем исследовании корреляция уровня усталости с ЧПС, ЧБС, СРБ оказалась существенно ниже ($R=0,12$; $R=0,22$; $R=0,20$ соответственно), а с СОЭ и оценкой активности заболевания пациентом — более высокой ($R=0,49$ и $R=0,55$ соответственно), что может быть связано с большей чувствительностью индекса DAS 28-СОЭ и влиянием боли на усталость, которое было ранее показано в работах В.А. Нуусег и соавт. [16]. Кроме боли, по данным этих исследователей, предикторами усталости являлись пол и симптомы депрессии. Корреляционная взаимосвязь усталости и боли у наших больных также имеет место, она сходна с таковой по активности заболевания ($R=0,49$; $p < 0,5$).

Как показывают международные исследования, усталость нельзя объяснить только наличием анемии. Так, по данным исследования М.Е. Escobar и соавт. [11], которые оценивали усталость при помощи опросника усталости FACIT, корреляции усталости с уровнем гемоглобина обнаружено не было ($p=0,22$; $R=-0,11$). Похожие результаты были получены и в нашем исследовании ($R=-0,33$; $p < 0,5$).

ТЦЗ, ингибируя рецепторы к ИЛ 6, способен быстро уменьшать активность заболевания, нормализуя уровень гемоглобина, блокируя синтез гепсидина, способствуя снижению пролиферации синовиоцитов [17–24]. Воздействие на все перечисленные выше показатели приводит к уменьшению уровня усталости.

Полученные нами данные еще раз подтвердили, что ТЦЗ быстро, уже к 4-й неделе, снижает активность заболевания, улучшает функцию суставов, уменьшает болевой синдром.

Влияние ТЦЗ на усталость было продемонстрировано в одном из последних исследований — ROSE [25], в котором было выявлено существенное ее уменьшение в группе больных, получавших ТЦЗ, по сравнению с группой контроля, на 8-й и 24-й неделях.

Уже после первой инфузии препарата (4-я неделя) нами отмечено существенное уменьшение уровня усталости, которое продолжалось на протяжении всего периода терапии.

Результаты нашего исследования показали, что наиболее важными факторами, обуславливающими появление усталости у больных РА, являются показатели активности заболевания.

Терапия ТЦЗ позволяет не только быстро нормализовать иммунологические маркеры воспаления, активность заболевания, но и значительно уменьшить уровень усталости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tehlirian C.V., Bathon J.M. Rheumatoid arthritis: Clinical and laboratory manifestations. In: Klippel J.H., Stone J.H., Crofford L.J., White P.H. (eds). *Primer on the Rheumatic diseases*. 13th ed. NY: Springer, 2008;114–21.
2. Pollard L.C., Choy E.H., Khoshaba B., Scott L. Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain not disease activity. *Rheumatology* 2006;45:885–9.
3. Kirwan J.R., Minnock P., Adebajo A. et al. Patient perspective: Fatigue as a recommended patient center outcome measure in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:1174–7.
4. Belza B.L. Comparison of self reported fatigue in rheumatoid arthritis and controls. *J Rheumatol* 1995;2:639–43.
5. Davis M.C., Zautra A.J., Younger J. et al. Chronic stress and regulation of cellular markers of inflammation in rheumatoid arthritis: implications for fatigue. *Brain Behav Immunol* 2008;22:24–32.
6. Wolfe F., Michaud K., Pincus T. Fatigue, rheumatoid arthritis and anti tumor necrosis factor therapy: an investigation in 24.831 patients. *J Rheumatol* 2004;31:2115–20.
7. Mathew A.J., Antony J., Eremenco S. et al. Health related quality of life in rheumatoid arthritis patients in South India. *Singapore Med J* 2007;50:800–3.
8. Raj D.S.C. Role of Interleukin 6 in the anemia of chronic disease. *Sem Arthr Rheum* 2009;38(5):382–8.
9. Галушко Е.А. Анемия хронического заболевания. *Науч-практич ревматол* 2009;3(Прил. 3):70–7.
10. Han E., Rahman M.U., Doyle M.K. et al. Association of anemia and physical disability among patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:2177–82.
11. Escobar M.E., Gerhardt C., Roesler E. et al. Anemia versus disease activity as cause of fatigue in rheumatoid arthritis. *Acta Rumatol Port* 2010;35:2–8.
12. Smolen J.S., Breedveld F.C., Eberal G. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthr Rheum* 1995;38(1):38–43.
13. Pincus T., Bergman M.J., Yazici Y. RAPID3 – An index of physical function, pain, and global status as «vital signs» to improve care for people with chronic rheumatic diseases. *Bull of the NYU Hosp Joint Dis* 2009;67(2):211–25.
14. Aletaha D., Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum* 2005;23(Suppl. 39):100–8.
15. Международные индексы оценки активности, функционального статуса и качества жизни больных ревматическими заболеваниями. *М.*, 2007;13–6.
16. Hyuser B.A., Parker J.C., Thoreson R. Predictors of subjective fatigue among individuals with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1998;41:2230–7.
17. Yoshida K., Tokuda Y., Oshikawa H et al. An observational study of tocilizumab and TNF- α inhibitor use in a Japanese community hospital: different remission rates, similar drug survival and safety. *Rheumatology* 2011;50:20932099 doi:10.1093/rheumatology/ker295
18. Takeuchi T., Tanaka Y., Amano K. et al. Clinical, radiographic and functional effectiveness of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients – REACTION 52-week study. *Rheumatology* 2011;50(10):1908–15.
19. Smolen J.S., Beaulieu A., Rubbert-Rot A. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with Tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:987–97.
20. Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L. et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthr Rheum* 2008;58:2968–80.
21. Emery P., Keystone E., Tony H.P. et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor biological: results from a 24-week multicentre randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516–23.
22. Nishimoto N., Hashimoto J., Miyasaka N. 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 randomized controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2006;65:59.
23. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K. 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;19:12–9.
24. Jones G., Sebba A., Gu J. 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.
25. Yusuf Y., Curtis J.R., Ince A. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with moderate to severe active ra and a previous inadequate response to DMARDs: The ROSE Study. *Arthr Rheum* 2010;62(Suppl.):S754 [1808].