

# Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата

Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, Н.В. Чичасова

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

#### Контакты:

Евгений Львович Насонов  
nasonov@iramn.ru

#### Contact:

Evgeniy Nasonov  
nasonov@iramn.ru

Поступила 27.01.14

В нашей предыдущей публикации представлена общая характеристика основных положений новых рекомендаций EULAR (2013) и обсуждены некоторые нерешенные и дискуссионные проблемы фармакотерапии РА, требующие дальнейших исследований. Целью данной публикации является обзор современных данных, касающихся применения метотрексата (МТ), поскольку согласно рекомендациям EULAR именно «МТ следует рассматривать как основной компонент стратегии “первой линии” лечения активного РА». В контексте рекомендаций EULAR особое внимание уделено обсуждению применения МТ при раннем воспалительном (недифференцированном) артрите (НДА) и раннем РА, эффективность монотерапии МТ и комбинированной терапии, включающей, наряду с МТ, стандартные базисные противовоспалительные (БПВП) и генно-инженерные биологические (ГИБП) препараты, роль МТ в индукции и поддержании ремиссии, в том числе ремиссии без терапии ГИБП. Сделаны выводы о необходимости применения МТ у всех пациентов с ранним РА и, вероятно, у пациентов с НДА при высоком риске трансформации болезни в РА. Раннее назначение подкожной формы МТ позволяет повысить эффективность терапии РА и должно стать обязательным компонентом «интенсивной» стратегии лечения РА, независимо от применения глюкокортикоидов, других стандартных БПВП и ГИБП. У пациентов с высокой активностью болезни, которым показано назначение высокой дозы МТ или различные схемы комбинированной терапии, целесообразно сразу начинать лечение не с таблетированной, а с инъекционной формы МТ.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; метотрексат; рекомендации EULAR.

**Для ссылки:** Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8–26.

#### NEW RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS (EULAR, 2013): THE ROLE OF METHOTREXATE E.L. Nasonov, D.E. Karateev, N.V. Chichasova

In our previous publication, we reported the main provisions of the new EULAR recommendations (2013) and discussed some debating points of RA pharmacotherapy that require further research. The purpose of this article is to review the present-day knowledge concerning the use of methotrexate (MT), since according to the EULAR recommendations, “MT should be considered as the main component of the strategy of the first-line treatment of active RA”. In the context of EULAR recommendations, special priority was given to the discussion of MT administration in patients with early inflammatory (undifferentiated) arthritis (UDA) and early RA, efficacy of MT monotherapy and combined therapy, including, along with MT, the standard basic anti-rheumatic drugs (DMARDs) and genetically engineered biological drugs (GEBDs), the role of MT in the induction and maintenance of remission, including remission without treatment with GEBDs. A conclusion was drawn that administration of MT is required in all patients with early RA and probably in patients with UDA in case of high risk of the disease transformation into RA. Early administration of the subcutaneous form of MT improves the efficacy of RA treatment and should be a mandatory component of the intensive RA treatment strategies, regardless of the use of glucocorticoids and other standard DMARDs and GEBDs. In patients with high disease activity, who require administration of high dose of MT or different schemes of combined treatment, it is advisable to begin the treatment with the injectable form of MT rather than tablet one.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; methotrexate; EULAR recommendations.

**For references:** Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(1):8–26.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-8-26>

В последнее десятилетие произошел прорыв в лечении ревматоидного артрита (РА), во многом связанный с разработкой нового класса лекарственных средств – так называемых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), специфически воздействующих на важнейшие звенья иммунопатогенеза этого заболевания [1–4]. К ним относятся ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ): этанерцепт (ЭТЦ), инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ) и цертолизумаб пэгол (ЦЗП); ингибитор рецепторов интерлейкина 6 (ИЛ6) тоцилизумаб (ТЦЗ); анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ); блокатор активации

T-лимфоцитов абатацепт (АБЦ) [4, 5]. Однако совершенствование стратегии лечения РА с использованием не только ГИБП, но и стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в первую очередь метотрексата (МТ) [6, 7], остается в центре внимания современной ревматологии [8–10].

В обобщенном виде современная стратегия ведения пациентов с РА сформулирована в рамках концепции «Лечение до достижения цели» [11] и конкретизирована в первой (2010) и второй (2013) версиях рекомендаций по лечению РА, подготовленных группой экспертов Европейской антиревматической лиги (EULAR) [12, 13]. Эти подходы и

Таблица 1 Общая характеристика исследований, включавших применение МТ при раннем РА

Источник (исследование)	Характеристика	Длительность заболевания, годы	DAS28	HAQ
Van Dongen H. et al. [20] (PROMT)	РПКИ (1 год)			
	МТ (n=55)	0,9	3,0**	0,75
	ПЛ (n=55)	0,8	2,0**	0,75
Heimans L. et al. [22] (IMPROVED)	РПКИ (12 мес)			
	МТ+ПРЕД (n=387)	0,3	3,0	
	А: МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД (n=83)	0,4	3,6	
	Б: МТ+АДА (n=78)	0,4	3,6	
Villeneuve E. et al. [25] (EMPIRE)	РКИ (52 нед)	0,7	4,22	Н. д.
	ПЛ+МТ (n=55)			
	МТ+ЭТЦ (n=55)			
De Jong P.H. et al. [23, 24] (tREACH)	РКИ (3 мес)			
	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ГК в/м (n=91)	0,5	4,81	0,98
	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ГК п/о (n=93)	0,5	4,83	0,96
	МТ+ГК п/о (n=97)	0,5	4,78	1,06
Vermeer M. et al. [35, 36] (DREAM)	Открытое (Т2Т, 48 мес)			
	МТ (n=534)	0,4	5,0	0,9
	при DAS28 ≥2,6: МТ+СУЛЬФ при DAS28 ≥2,6: МТ+ингибиторы ФНОα			
Bosello S. et al. [37]	Открытое (Т2Т, 24 мес)			
	МТ (n=121)	0,6	3,0**	
	при DAS44 >2,4: МТ+ингибиторы ФНОα			
Montecucco C. et al. [39]	Открытое рандомизированное (12 мес)			
	МТ (n=110)	0,4	5,2	1,0
	МТ+ПРЕД (n=110)	0,4	5,0	1,1
Goekoop-Ruiterman Y.P.M. et al. [62] (BeSt)	Открытое (Т2Т, 10 лет)			
	МТ→СУЛЬФ→ЛЕФ→МТ+ИНФ (n=126)	0,6	4,5**	1,4
	МТ→МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД→МТ+ИНФ (n=121)	0,6	4,5**	1,4
	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД→МТ+ИНФ (n=121)	0,6	4,4**	1,4
	МТ+ИНФ (n=128)	0,6	4,3**	1,3
Bakker M. et al. [38] (CAMERA-II)	РПКИ (48 мес)			
	ПЛ+МТ (n=119)	< 1	5,5	
	ПРЕД+МТ (n=117)	< 1	5,8	
Hertland M.L. et al. [59] (CIMESTRA)	РПКИ (2 года)			
	ПЛ+МТ (n=80)	0,3	5,5	0,9
	МТ+ЦсА (n=80)	0,4	5,3	1,0
Van Eijk I.C. et al. [26] (STREAM)	РКИ (24 мес)			
	МТ, или СУЛЬФ, или ГХ (n=40; общая практика)	0,5	2,2**	0,7
	МТ+АДА (n=42; строгий контроль)	0,5	2,2**	0,5
St. Clair E.W. et al. [40] (ASPIRE)	РПКИ (2 года)			
	ПЛ+МТ (n=282)	0,9	6,7	1,5
	МТ+ИНФ 3 мг/кг (n=359)	0,8	6,6	1,5
	МТ+ИНФ 6 мг/кг (n=363)	0,9	6,7	1,5
Breedveld F.C. et al. [41] (PREMIER)	РПКИ (2 года)			
	ПЛ+МТ (n=257)	0,8	6,3	1,5
	ПЛ+АДА (n=274)	0,7	6,4	1,6
	МТ+АДА (n=268)	0,7	6,3	1,5
Detert J. et al. [45] (HIT-HARD)	РПКИ (12 мес)			
	ПЛ+МТ (n=85)	0,13	6,3	1,3
	АДА+МТ (n=87), затем монотерапия МТ	0,15	6,2	1,4
Westhovens R. et al. [51] (AGREE)	РПКИ (24 мес)			
	ПЛ+МТ (n=253)	0,56	6,2*	1,7
	АБЦ +МТ (n=256)	0,52	6,3*	1,7
Emery P. et al. [47] (COMET)	РПКИ (24 мес)			
	МТ/МТ (n=99/94)	0,7	3,4	0,8
	МТ/ЭТЦ-МТ (n=90/88)	0,8	3,3	0,7
	ЭТЦ-МТ/МТ (n=111/108)	0,8	2,6	0,6
	ЭТЦ-МТ/ЭТЦ-МТ (n=111/108)	0,7	2,7	0,6
Kavanaugh A. et al. [44] (OPTIMA)	РПКИ (6 мес)			
	ПЛ+МТ (n=517)	0,38	6,0*	1,6
	АДА+МТ (n=515)	0,33	6,0*	1,6
Yamanaka H. et al. [71] (HOPEFUL-1)	РПКИ (26 мес)			
	ПЛ+МТ (n=163)	0,3	6,6	1,1
	АДА+МТ (n=170)	0,3	6,6	1,3

Источник (исследование)	Характеристика	Длительность заболевания, годы	DAS28	HAQ
Soubrier M. et al. [70] (GUEPARD)	Открытое (T2T; 24 мес)			
	МТ (n=32)	4,4	6,1	1,4
	МТ+АДА (n=33), затем монотерапия МТ (12–52 нед; n=57)	4,4	6,3	1,69
Emery P. et al. [47] (GO-BEFORE)	РПКИ (6 мес)			
	ПЛ+МТ (n=160)	2,9	6,2	1,5
	ГЛМ100+ПЛ (n=159)	4,1	6,3	1,6
	ГЛМ50+МТ (n=159)	3,5	6,3	1,5
	ГЛМ100+ПЛ (n=159)	3,6	6,3	1,5
Tak P.P. et al. [52] (IMAGE)	РПКИ (12 мес)			
	ПЛ+МТ (n=252)	0,91	7,1	1,8
	РТМ500+МТ (n=252)	0,99	7,1	1,8
	РТМ1000+МТ (n=251)	0,92	7,0	1,7
Van Vollenhoven R.F. et al. [73] (SWEFOT)	РПКИ (12 мес)			
	МТ+СУЛЬФ+ГХ (n=130)	0,5	4,8	1,3
	МТ+ИНФ (n=128)	0,5	4,9	1,3
Moreland L.W. et al. [50] (TEAR)	РПКИ (12 мес)			
	ЭЦЦ+МТ (n=244/159)	3,5	5,8/5,9	1,1/1,1
	МТ+СУЛЬФ+ГХ (n=132/76)	4,1	5,8/5,8	1,0/1,0
	МТ/МТ+ЭЦЦ (n=255/166)	2,9	5,8/5,8	1,0/1,0
	МТ/МТ+СУЛЬФ+ГХ (n=124/75)	4,5	5,8/5,8	1,0/1,0
Horslev-Petersen K. et al. [67] (OPERA)	РПКИ (12 мес)			
	ПЛ+МТ (n=91)	0,2	5,6	Н. д.
	АДА+МТ (n=89)	0,2	5,5	Н. д.
Leirisalo-Repo M. et al. [65] (NEO-RACo)	РПКИ (24 мес)			
	ПЛ+МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД (n=49)	0,3	5,6	0,9
	ИНФ+МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД (n=50)	0,3	5,6	1,1
Nam J.R. et al. [68] (IDEA)	РПКИ (18 мес)			
	МП в/в+МТ (n=57)	0,1	3,6	
	ИНФ+МТ (n=55)	0,1	4,1	
Den Uyl D. et al. [69] (COBRA-light)	Открытое, рандомизированное (6 мес)			
	МТ+СУЛЬФ+ПРЕД 60 мг (n=81)	0,5	5,6	1,36
	МТ+ПРЕД 30 мг (n=81)	0,5	5,4	1,37
Braun J. et al. [86]	РКИ (6 мес)			
	МТ п/о (n=187)	0,4	6,3	1,38
	МТ п/к (n=188)	0,4	6,1	1,25

**Примечание.** T2T – Treat-to-Target (модификация терапии согласно стратегии «Лечение до достижения цели»), РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, ПЛ – плацебо, ПРЕД – преднизолон, СУЛЬФ – сульфасалазин, ГХ – гидроксихлорохин, Н. д. – нет данных, ГК – глюкокортикоиды, в/м – внутримышечно, п/о – перорально, в/в – внутривенно, п/к – подкожно, ЛЕФ – лефлуноמיד. **PROMPT** – Probable rheumatoid arthritis: Methotrexate versus Placebo Treatment; **IMPROVED** – Induction therapy with Methotrexate and Prednisolon in Rheumatoid or Very Early arthritic Disease; **IREACH** – Treatment in the Rotterdam Early Arthritis Cohort; **DREAM** – Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring; **CAMERA-II** – Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis; **ASPIRE** – Active Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset; **HOPEFUL-1** – Adalimumab, a Human anti-TNF monoclonal antibody, Outcome study for the Persistent Efficacy Under a Location to treatment strategies in early RA; **IMAGE** – International study in Methotrexate naive subjects investigating Rituximab Efficacy; **BeSt** (BeSt – голландский акроним для Behandel-Strategieën или «стратегии лечения»); **OPERA** – Optimised treatment algorithm in Early Rheumatoid Arthritis; **CIMESTRA** – Ciclosporine, Methotrexate and intraarticular Steroid in early Rheumatoid Arthritis; **IDEA** – The Infliximab as Induction Therapy in Early Rheumatoid Arthritis; **COMET** – Combination of Methotrexate and ETanercept; **GUEPARD** (французский акроним GUErre la PolyArthrite Rhumatoïde Debutante – Cure early RA); **TEAR** – Treatment of Early Aggressive RA; Swefot – Swedish Pharmacotherapy; **EMPIRE** – The ETanercept and Methotrexate in Patients to Induce Remission in Early arthritis. \* – DAS28-CP5, \*\* – DAS44.

система доказательств уже легли в основу рекомендаций многих национальных ревматологических ассоциаций, в том числе США [14], Канады [15] и России [16]. В нашей предыдущей публикации представлена общая характеристика основных положений новых рекомендаций EULAR (2013) и обсуждены некоторые нерешенные и дискуссионные проблемы фармакотерапии РА, требующие дальнейших исследований [17]. Целью данной публикации является обзор современных данных, касающихся применения МТ, поскольку согласно рекомендациям EULAR именно «МТ следует рассматривать как основной компонент стратегии “первой линии” лечения активного РА» (пункт 4).

Следует особо подчеркнуть, что не только разработка новых противоревматических препаратов, но и изменившаяся в целом парадигма лечения РА привели к суще-

ственному изменению требований к планированию протоколов клинических исследований [18, 19]. «Стратегические» исследования с «адаптивным дизайном», основанные на принципах «Лечение до достижения цели», ключевым компонентом которых является применение именно МТ (монотерапия или комбинированная терапия с другими БПВП и ГИБП), дополняют результаты, полученные в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ) фазы III, и послужили основанием для дальнейшего совершенствования рекомендаций по лечению РА.

В контексте рекомендаций EULAR 2013 г. особое внимание будет уделено обсуждению следующих аспектов применения МТ на ранней стадии заболевания:

- МТ при раннем воспалительном (недифференцированном) артрите (НДА) и раннем РА;

**Таблица 2** Эффективность МТ при раннем воспалительном (недифференцированном) артрите

Источник (исследование)	Группы пациентов	Результаты
Van Dongen H. et al. [20] (PROMPT)	МТ (n=45) ПЛ (n=38)	Ремиссия (DAS44 <1,6; 12 мес) • 27% vs 24% (p>0,05) АЦЦП-субтип • 97% vs 63 % (p<0,001)
Kudo-Tanaka E. et al. [21]	МТ (n=15) ПЛ (n=15)	Развитие РА • 16,7% vs 77,8% (p<0,001)
Heimans L. et al. [22] (IMPROVED)	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД (n=83) МТ+ АДА (n=78)	Ремиссия (DAS <1,6; 12 мес) • 25% vs 41% (p<0,01)
Van Eijk I.C. et al. [26] (STREAM)	МТ, или СУЛЬФ, или ГХ (n=40) (общая практика) МТ+АДА (n=42) (строгий контроль)	Ремиссия (DAS44 <1,6; 24 мес) 12 мес • 54% vs 65% 24 мес • 66% vs 49% (p>0,05)
Villeneuve E. et al. [25] (EMPIRE)	МТ+ЭТЦ (n=55) МТ+ПЛ (n=55)	Ремиссия (52 нед) 31% vs 29% (p=0,835)
De Jong P.H. et al. [23] (tREACH)	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ГК в/м (n=91) МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД п/о (n=93) МТ+ПРЕД п/о (n=97)	Ремиссия (DAS <1,6; 3 мес) 44% vs 43% vs 31% (нд)

*Примечание.* АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

- эффективность монотерапии МТ и комбинированной терапии, включающей, наряду с МТ, стандартные БПВП и ГИБП;
- роль МТ в индукции и поддержании ремиссии, в том числе ремиссии без терапии ГИБП.

Базовые характеристики пациентов, включенных в соответствующие исследования, суммированы в табл. 1.

В рекомендациях отмечается, что «*после постановки диагноза РА лечение заболевания с использованием БПВП должно начинаться как можно раньше, при «наличии клинически очевидного синовита по крайней мере одного сустава» (пункт 1).* При этом «*лечение должно быть направлено на достижение ремиссии или низкой активности» (пункт 2).* В связи с этим особый интерес представляют данные исследований, в которых изучалась эффективность МТ при НДА [20–23], в аспекте как замедления прогрессирования НДА в РА (фактически речь идет о профилактике развития РА), так и возможности индуцировать ремиссию на самой ранней стадии воспалительного артрита (табл. 2).

Данные исследования **PROMPT (PRObable rheumatoid arthritis: Methotrexate versus Placebo Treatment)** свидетельствуют о том, что лечение МТ снижает риск прогрессирования «вероятного» РА в «достоверный» РА [20]. В исследовании было включено 110 пациентов с НДА, которые соответствовали диагнозу «вероятного» РА по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1958 г. Часть пациентов получали МТ (стартовая доза 15 мг/нед) с последующим увеличением дозы (максимальная доза 30 мг/нед) при сохранении активности заболевания (значение индекса DAS >2,4), другие получали ПЛ. Через 12 мес лечение было отменено, продолжительность наблюдения за пациентами составила 30 мес. Через 30 мес РА развился у 30% пациентов в группе МТ и у 53% пациентов в группе ПЛ. Однако в группе ПЛ у всех пациентов развитие РА имело место в течение первого года наблюдения, а в группе МТ – только у половины пациентов (p=0,04), у остальных же – после прекращения приема препарата. При этом зна-

чимое прогрессирование деструкции суставов чаще наблюдалось в группе ПЛ, чем МТ (p=0,046). Среди пациентов, у которых выявлялись АЦЦП, достоверный РА развился у 93% пациентов, а в группе МТ – только у 67% пациентов (p<0,001). Таким образом, впервые установлено, что раннее назначение МТ позволяет снизить воспалительную активность, замедлить прогрессирование деструкции суставов и предотвратить развитие РА у пациентов с НДА при прогностически неблагоприятном АЦЦП-позитивном субтипе заболевания.

Сходные данные получены E. Kudo-Tanaka и соавт. [21]. Среди 30 пациентов с НДА, которым был назначен МТ (в сочетании с ГК <10 мг/сут), через 400 дней РА развился у 16,7% пациентов, а на фоне ПЛ – у 77,8% пациентов (p<0,0001).

Материалы исследования **IMPROVED (Induction therapy with Methotrexate and Prednisolon in Rheumatoid Or Very Early arthritic Disease)** [22] свидетельствуют о высокой эффективности МТ при НДА и раннем РА. В исследование вошли пациенты с ранним РА (<2 лет; критерии ACR 1987 г.) и пациенты с НДА (часть из них соответствовали критериям ACR 2010 г.). Все пациенты получали МТ (25 мг/нед) в сочетании с ГК (стартовая доза 60 мг/сут с быстрой отменой по 7,5 мг/нед в течение 7 нед, а затем по 7,5 мг/нед – 4 мес). Через 4 мес клиническая ремиссия была достигнута у 61% пациентов с РА (критерии ACR/EULAR 2010 г.), у 58% с РА (критерии ACR 1987 г.) и 65% пациентов с НДА. Примечательно, что частота ремиссии была выше у АЦЦП-позитивных (66%), чем у АЦЦП-негативных (51%) пациентов (p<0,001). Однако исходное значение индекса DAS28 было ниже у первых, чем у вторых (3,2 против 3,6; p<0,001). Частота развития ремиссии (критерии ACR/EULAR 2011 г.) была одинаковой как при РА (26%), так и при НДА (24%; p=0,45). У 90% пациентов отсутствовали признаки деструкции суставов. Независимыми предикторами ремиссии были мужской пол, низкий суставной счет, значение индексов DAS28 и HAQ, низкий индекс массы тела и выявление АЦЦП. Эти данные в

определенной степени совпадают с материалами исследования PROMPT, в котором отмечена более низкая эффективность монотерапии МТ при АЦЦП-негативном субтипе РА. Однако обращает на себя внимание высокая частота развития нежелательных реакций (НР) – 56%, причем тяжелых НР – у 3% пациентов, что, вероятнее всего, связано с приемом высоких доз ГК.

В исследовании tREACH (Treatment in the Rotterdam Early Arthritis Cohort) сравнивали три схемы лечения пациентов с ранним воспалительным артритом: комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ и ГХ в сочетании с внутримышечным введением ГК, комбинированной терапии этими препаратами и перорально принимаемыми ГК и монотерапии МТ с пероральным приемом ГК [23, 24]. Через 3 мес отмечена тенденция (статистически не достоверная) к более высокой эффективности комбинированной терапии, по сравнению с монотерапией МТ. Частота ремиссии ( $DAS < 1,6$ ) составила в сравниваемых группах 44; 41 и 34% ( $p > 0,05$ ). Кроме того, в группах, получавших комбинированную терапию, среднее значение DAS через 3 мес было ниже (1,86 и 1,82), чем в группе монотерапии МТ ( $p = 0,021$  и  $p = 0,007$  соответственно). Однако через 12 мес достоверных различий по динамике индекса DAS, HAQ и частоте ремиссии в сравниваемых группах отмечено не было ( $p > 0,05$ ) [24].

В исследовании EMPIRE (The Etanercept and Methotrexate in Patients to Induce Remission in Early arthritis) [25] сравнивалась эффективность комбинированной терапии МТ и ЭТЦ и монотерапии МТ у пациентов с ранним воспалительным артритом, имеющим маркеры неблагоприятного прогноза (РФ, антитела к цитруллинированным белкам – АЦБ – или общий эпитоп). Через 52 нед развитие ремиссии (отсутствие болезненных и припухших суставов) отмечено у 32,5% пациентов, леченных ЭТЦ и МТ, и у 28,1% пациентов, получавших монотерапию МТ ( $p = 0,522$ ).

Однако в исследовании STREAM [26] не обнаружено достоверных различий в эффективности терапии у пациентов, получающих стандартные БПВП в рамках рутинной клинической практики, и пациентов, получавших контролируемую монотерапию МТ или комбинированную терапию МТ и АДА.

Примечательно, что раннее назначение других противовоспалительных препаратов (короткий курс в виде монотерапии), таких как ГК [27–29] и ИНФ [30], не предотвращало прогрессирование НДА в РА, а эффект АБЦ [31] сходен с таковым у МТ (исследование ADJUST).

**Несмотря на противоречивость результатов, в настоящее время МТ является единственным препаратом, на фоне лечения которым отмечено снижение риска развития и прогрессирования РА на самых ранних стадиях заболевания.**

В соответствии с рекомендациями «у пациентов, не получавших БПВП (DMARD-naïve), независимо от назначения ГК, следует применять монотерапию или комбинированную терапию стандартными БПВП» (пункт 6). Следует еще раз подчеркнуть, что во всех исследованиях, посвященных оценке эффективности фармакотерапии РА, единственным стандартным БПВП, с монотерапией которым сравнивалась эффективность других методов лечения раннего РА, являлся именно МТ. Другие стандартные БПВП – ЛЕФ и СУЛЬФ – рассматриваются в качестве альтернативы МТ только у пациентов, имеющих противопоказания к назначению МТ (пункт 5). Однако контроли-

руемые исследования, касающиеся эффективности моно- или комбинированной терапии ЛЕФ и СУЛЬФ при раннем РА в рамках стратегии «Лечение до достижения цели», отсутствуют. В то же время данные метаанализов подтвердили эффективность монотерапии МТ при раннем РА и не выявили преимуществ комбинированной терапии МТ и другими стандартными БПВП по сравнению с монотерапией МТ [32–34]. Рассмотрим основные исследования, касающиеся доказательной базы этой рекомендации (табл. 3).

В открытое «стратегическое» исследование DREAM (Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring) [35, 36] вошли 534 пациента с очень ранним (в среднем 14 нед) активным (индекс DAS28 в среднем 5,0) РА. Лечение начиналось с назначения МТ (15 мг/нед) с быстрой эскалацией дозы до 25 мг/нед. При недостаточной эффективности монотерапии МТ ( $DAS28 > 2,6$ ) в схему лечения последовательно включали СУЛЬФ (3000 мг/сут), АДА и ИНФ на фоне продолжающейся терапии МТ. Через 6 мес у 47% пациентов достигнута ремиссия ( $DAS28 < 2,6$ ), низкая или умеренная активность имела место у 19,4 и 29,1% пациентов, а через 12 мес – у 51; 14,7 и 24,9% соответственно. Через 6 мес хороший эффект по критериям EULAR отмечен у 57,6% пациентов, умеренный – у 28,3% пациентов, через 12 мес – у 67,9 и 23,9% пациентов соответственно. Высокая активность через 6 мес сохранялась только у 4,2% пациентов, а через 12 мес – у 2,3%. Отсутствие эффекта в эти сроки отмечено у 14,1 и 8,2% больных соответственно. Ремиссия по критериям ACR/EULAR (2010) развилась у 32,0% пациентов через 6 мес и у 46,4% через 12 мес. Среднее время до достижения ремиссии на фоне лечения было 25,3 нед. Клинически значимое прогрессирование деструкции суставов (модифицированный метод Шарпа/ван дер Хейде) выявлено только у 26% пациентов. В целом развитие ремиссии имело место у 59,3% больных на фоне монотерапии МТ, у 22,6% получающих комбинированную терапию МТ и СУЛЬФ и 5,7% – МТ и ГИБП (5,3% – АДА, 0,4% – ИНФ). Через 3 года ремиссия ( $DAS28 < 2,6$ ) имела место у 61,7% пациентов, по критериям ACR/EULAR – у 25,3% пациентов. Примечательно, что у 70,5% пациентов ремиссия имела место на фоне терапии МТ и СУЛЬФ, в том числе монотерапии МТ (43,1%), и только у 16,6% больных, получающих МТ + ингибиторы ФНО $\alpha$ . Низкие дозы ГК ( $< 10$  мг/сут) получали менее 6% пациентов.

В исследовании S. Bosello и соавт. [37], в которое были включены пациенты с ранним РА, проводилось лечение МТ (максимальная доза 20 мг/нед) и, при необходимости ( $DAS44 > 2,4$ ), комбинированная терапия МТ и ингибиторами ФНО $\alpha$ . Через 12 мес ремиссии или низкой активности достигли 60,3% больных на монотерапии МТ (24,8% по критериям ACR/EULAR) и 39,7% на комбинированной терапии МТ и ингибиторами ФНО $\alpha$ . Единственным предиктором ремиссии явилось раннее начало терапии ( $< 3$  мес от начала болезни).

В РПКИ CAMERA-II (Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis) изучали «вклад» низких доз ГК (10 мг ПРЕД) в эффективность «интенсивной» стратегии терапии МТ при раннем РА [38]. В исследование были включены пациенты с активным РА, которые были разделены на две группы: МТ + ПРЕД и МТ + ПЛ. Длительность исследования составила 2 года. Через год эффект (ACR20/50/70) имел место у 70/56/27% пациентов первой группы и у 66/43/26% пациентов второй группы ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 3** Эффективность монотерапии и комбинированной терапии МТ по данным стратегических исследований при раннем РА

Источник (исследование)	Протокол (число больных)	Результаты	
		эффективность, %	динамика активности
Vermeer M. et al. [35] (DREAM)	(n=534) Монотерапия МТ при DAS28 $\geq 2,6$ : МТ+СУЛЬФ при DAS28 $\geq 2,6$ МТ+ингибиторы ФНО $\alpha$	Ремиссия (DAS28 <2,6; 12 мес) 59,3 – монотерапия МТ  22,6 – МТ+СУЛЬФ  5,7 – МТ+ингибиторы ФНО $\alpha$	
Bosello S. et al. [37]	(n=121) Монотерапия МТ при DAS >2,4 МТ + ингибиторы ФНО $\alpha$	Ремиссия (DAS28 <2,6; 12 мес) Ремиссия – 46,3 • Монотерапия МТ – 60,3 • МТ+ингибиторы ФНО $\alpha$ – 39,7	
Montecucco C. et al. [39]	МТ (n=110) МТ+ПРЕД (n=110)	Ремиссия (12 мес) DAS28 <2,6 27,8 vs 44,8 (p=0,02) SDAI 16 vs 30,8 (p=0,01)	
Bakker M. et al. [38] (CAMERA-II)	ПЛ+МТ (n=119) ПРЕД+МТ (n=117)	Ремиссия (48 мес) DAS28 <2,6 61 vs 72 (p=0,089) ACR20: 66 vs 70 (p=0,45) ACR50: 43 vs 56 (p=0,037) ACR70: 26 vs 27 (p=0,82)	
Mottonen T. et al., Rantalaiho V. et al. [55–58] (FIN-RACo)	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ГК СУЛЬФ $\pm$ ГХ 2 года (n=195)  5 лет (n=160) 11 лет (n=138)	ACR: 37 vs 18 (p=0,003) DAS28: 68 vs 41 (p<0,001)  ACR: 28 vs 22 (нд) ACR: 27 vs 19 (p=0,017)	DAS28: 2 vs 3,13 (p=0,005)  DAS28: 2,28 vs 2,8 (p=0,048) DAS28: 2,5 vs 2,8 (нд)
Hertland M.L. et al. [59–61] (CIMESTRA)	МТ+ЦсА+в/с ГК (n=80) МТ + в/с ГК (n=80) 1 год 2 года 5 лет	ACR: 35 vs 28 (нд) ACR: 41 vs 35 (нд) ACR: 60 vs 52 (нд) DAS28: 80 vs 76 (нд)	DAS28: 2,1 vs 2,4 (нс) DAS28: 2,0 vs 2,2 DAS28: 1,84 vs 1,95
Goekoop-Ruiterman Y.P.M. et al.; Markusse I.M. et al. [62–64] (BeST)	МТ (последовательная) (n=126) МТ (step-up) (n=121) протокол COBRA (n=121) МТ+ИНФ (n=121) 1 год 10 лет	DAS44: 50 vs 46 vs 57 vs 56 (нд) Безлекарственная ремиссия: 14 vs 15 vs 15 vs 14 (нд)	
Leirisalo-Repo M. et al. [65]; Rantalaiho V. et al. [66] (NEO-RACo)	МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД + в/с ГК (n=49) МТ+СУЛЬФ+ГХ+ПРЕД + в/с ГК+ИНФ (n=50) 2 года  5 лет	ACR: 66 vs 53 (нд) DAS28: 82 vs 83 (нд) ACR: 60 vs 61 (нд) DAS28: 84 vs 89 (нс)	
Horslev-Petersen K. et al. [67] (OPERA)	МТ+АДА+ в/с ГК (n=91) МТ+в/с ГК+ПЛ (n=89)	Через 1 год ACR/EULAR (Boolean): 48 vs 30 (p=0,014) DAS28 <3,2: 74 vs 49 (p=0,0008) DAS28 <2,6: 74 vs 49 (p=0,001) SDAI <3,3: 57 vs 36 (p=0,007)	DAS28-CPB: 2,0 vs 2,6 (p=0,009)
Nan J.R. et al. [68] (IDEA)	МТ+ИНФ (n=55) МТ+в/в МП (n=57)	Через 78 нед DAS44: 47,7 vs 50 (нд) DAS28: 54,3 vs 65,3 (нд) ACR/EULAR: 15,7 vs 15,9 (нд) SDAI: 37,6 vs 49,4 (нд)	
Den Uyl D. et al. [69] (COBRA-LIGHT)	МТ+ПРЕД 60 мг+СУЛЬФ (n=81) МТ+ПРЕД 30 мг (n=81)	Через 26 нед DAS44: 49 vs 41 (нд) Ремиссия ACR/EULAR (Boolean): 16 vs 20% (нд)	DAS28: 1,62 vs 1,78 (нд)
Moreland L.W. et al. [50] (TEAR)	МТ+ЭТЦ (сразу) (n=244) МТ+СУЛЬФ+ГХ (сразу) (n=132) МТ→ЭТЦ (step-up) (n=255) МТ→СУЛЬФ+ГХ (step-up) (n=124)	56,5 59,1 52,9 56,5 (p>0,05 во всех случаях)	

**Примечание.** ЦсА – циклоспорин А, в/с – внутрисуставной, нд – различия недостоверны.

**Таблица 4** Эффективность комбинированной терапии ГИБП и МТ по сравнению с монотерапией МТ при раннем РА по данным РПКИ фазы III–IV

Источник (исследование)	Группы	Эффективность по DAS28, %		Эффект по ACR20/50/70, %	Ремиссия по критериям ACR/EULAR	
		<2,6 (ремиссия)	<3,2 (низкая активность)		Boolean	SDAI
<b>ИНФ</b>						
St. Clair E.W. et al. [40] (ASPIRE)	ПЛ + МТ (n=240)	12 мес 15,0		53,5/32,1/21,2		
	ИНФ 3 мг + МТ (n=302)	21,2 (p=0,065)		62,4/45,6/32,5		
	ИНФ 6 мг + МТ (n=300)	31,0 (p<0,001)		66,2/50,4/37,2		
<b>АДА</b>						
Breedveld F.C. et al. [41] (PREMIER)	ПЛ + МТ (n=257)	12 мес 21		63/46/28		
	АДА 40 мг (n=268)	23		54/41/26		
	АДА 40 мг + МТ (n=268)	43 (p<0,001)		73/62/46		
Bejarano V. et al. [43] (PROWD)	ПЛ + МТ (n=73)	36,1				
	АДА 40 мг + МТ (n=75)	48,0 (p=0,145)				
Kavanaugh A. et al. [44] (OPTIMA)	ПЛ + МТ (n=517)	17	26	57/34/17		30
	АДА 40 мг + МТ (n=515)	34 (p<0,001)	47 (p<0,001)	70/62/35		48
Detert J. et al. [45] (HIT-HARD)	ПЛ + МТ (n=85)	29,5		67,6/47,7/26,8		
	АДА 40 мг + МТ (n=87)	47,9 (p=0,021)		79,0/63,8/48,0		
Takeuchi T. et al. [42] (HOPEFUL-1)	ПЛ+МТ (n=163)	14,4	31,3	54,6/38,7/22,7		
	АДА 40 мг + МТ (n=163)	31,0	13,5	75,4/64,3/47,4		
Burmester G. et al. [46] (CONCERTO)	МТ 2,5 мг + АДА	28	43			11
	МТ 5 мг + АДА	32	44			22
	МТ 10 мг + АДА	37	57			28
	МТ 20 мг + АДА	45	69			30
<b>ГЛМ</b>						
Emery P. et al. [47] (GO-BEFORE)	ПЛ + МТ (n=160)	28,1		49,4/29,4/15,6		
	ГЛМ 50 мг + МТ (n=159)	38,4		61,6/40,3/23,9		
	ГЛМ 100 мг + МТ (n=159)	37,7		61,6/36,5/29		
	ГЛМ 100 мг + ПЛ (n=159)	25,2 (p>0,05)		82/37,2/13,8		
<b>ЭТЦ</b>						
Emery P. et al. [48, 49] (COMET)	ПЛ + МТ (n=263)	28	41			
	ЭТЦ 50 мг + МТ (n=256)	50 (p<0,001)	64 (p<0,0001)			
<b>АБЦ</b>						
Westhovens R. et al. [51] (AGREE)	ПЛ + МТ (n=253)	23,3		Н.д./42,3/27,2		
	АБЦ + МТ (n=256)	41,4 (p<0,001)		Н.д./57,4/42,6		
<b>РТМ</b>						
Tak P.P. et al. [52] (IMAGE)	ПЛ + МТ (n=232)	13	20	64/42/25		
	РТМ 500 мг + МТ (n=239)	25 (p<0,001)	40	77/59/42		
	РТМ 1000 мг + МТ (n=244)	31 (p<0,001)	43	80/65/47		
<b>ТЦЗ</b>						
Burmester G.R. et al. [53] (FUNCTION)	ПЛ + МТ (n=287)	15,0		65,2/43,2/25,4	10	16,4
	ТЦЗ 4 мг + МТ (n=288)	31,9		73,6/47,9/34,7	16,7	22,6
	ТЦЗ 8 мг (n=292)	38,7		70,2/47,6/30,1	14,2	22,6
	ТЦЗ 8 мг + МТ (n=290)	44,8		74,5/56,9/38,6	18,4	28,5
(p<0,0001 по сравнению с монотерапией МТ во всех случаях)						

Через 2 года различия в эффективности (ACR20/50) в сравниваемых группах отсутствовали, но эффект по ACR70 был выше в группе комбинированной терапии МТ + ГК (38%), чем МТ + ПЛ (19%; p=0,002). Частота ремиссии составила 72 и 61% (p>0,05), но на фоне МТ и ГК она развивалась быстрее (через 5 мес), чем на фоне монотерапии МТ (через 11 мес; p<0,001). Комбинированная терапия МТ + ГК в большей степени снижала скорость прогрессирования деструкции суставов, чем монотерапия МТ. Потребность в назначении ЦсА и ингибиторов ФНОα (16% про-

тив 42%; p<0,001), а также необходимость в переключении с перорального приема МТ на подкожное его введение (22% против 50%; p<0,001) была ниже у пациентов, получающих МТ и ГК, чем монотерапию МТ.

В исследование С. Montecusso и соавт. [39] вошло 220 пациентов с ранним РА (длительность <1 года), которые были разделены на две группы: 110 пациентов получали монотерапию МТ, еще 110 пациентов – МТ (максимально 25 мг/нед) в сочетании с низкими дозами ПРЕД (12,5 мг/сут в течение 2 нед, а затем 6 мг/сут). Через 12 мес

низкая активность заболевания в целом по группе имела место у 77,9% пациентов независимо от применения ПРЕД: у 75,5% на монотерапии МТ и у 80,2% на фоне комбинированной терапии МТ и ПРЕД ( $p=0,44$ ). Однако частота ремиссии ( $DAS28 < 2,6$ ) была выше в группе пациентов, получавших МТ и ПРЕД (44,8%), по сравнению с монотерапией МТ (27,8%;  $p=0,02$ ). Ремиссия по SDAI имела место в сравниваемых группах у 30,8 и 16% пациентов соответственно ( $p=0,01$ ).

В рекомендациях констатируется, что «если при применении стратегии “первой линии” цель лечения не достигнута, при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза следует использовать другую стратегию лечения стандартными БПВП, а при наличии факторов неблагоприятного прогноза следует рассмотреть возможность назначения ГИБП» (пункт 8).

Изучению сравнительной эффективности монотерапии МТ и комбинированной терапии МТ и ГИБП при раннем РА посвящено несколько ширококомасштабных РПКИ фазы III (табл. 4). Критериями включения пациентов были длительность РА  $< 2$  лет,  $DAS28 > 3,2$ , увеличение СОЭ и/или уровня С-реактивного белка (СРБ), обнаружение ревматоидного фактора (РФ) и/или АЦЦП или эрозий при рентгенологическом исследовании суставов, отсутствие приема МТ и других стандартных БПВП. Во всех протоколах лечение МТ начинали с дозы 7,5 мг/нед с быстрой (в течение 8 нед) эскалацией дозы до 20 мг/нед.

В многоцентровом международном РПКИ ASPIRE (Active Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset) [40] пациенты с ранним РА были рандомизированы в одну из трех групп: ИНФ 3 мг/кг в сочетании с МТ, ИНФ 6 мг/кг + МТ и ПЛ + МТ. У пациентов, получавших ИНФ в дозе 6 мг/кг, отмечалась более высокая частота ремиссий ( $p < 0,001$ ), в то время как при применении ИНФ в дозе 3 мг/кг различия с монотерапией МТ были статистически не достоверны ( $p=0,065$ ).

В РПКИ PREMIER [41] у пациентов с ранним РА сравнивалась эффективность монотерапии АДА (40 мг 1 раз в 2 нед), монотерапии МТ (7,5–20 мг в неделю) и комбинированной терапии АДА и МТ. Ремиссия через 1 год отмечена у 43% пациентов, получавших комбинированную терапию АДА + МТ, у 23% на монотерапии АДА и у 21% на монотерапии МТ, а через 2 года – у 49, 25 и 25% пациентов соответственно. Комбинированная терапия АДА и МТ была эффективнее монотерапии АДА и монотерапии МТ ( $p < 0,001$ ), в то время как эффективность монотерапии АДА и монотерапии МТ не различались ( $p > 0,05$ ).

В исследовании HOPEFUL-1 (Adalimumab, a Human anti-TNF monoclonal antibody, Outcome study for the Persistent Efficacy Under a Location to treatment strategies in early RA) пациенты получали комбинированную терапию АДА и МТ или монотерапию МТ [42]. Особенностью протокола являлось применение очень низкой дозы МТ (6–8 мг/нед). Эффективность комбинированной терапии АДА и МТ была достоверно выше, чем монотерапии МТ, по всем параметрам эффективности терапии, включая частоту ремиссии по  $DAS28$ -СОЭ,  $DAS28$ -СРБ, SDAI и CDAI.

Исследование GO-BEFORE – многоцентровое РПКИ, в котором изучалась эффективность комбинированной терапии ГЛМ и МТ у пациентов с ранним РА, не получавших ранее МТ [47]. Пациенты были рандомизированы на 4 группы: МТ + ПЛ (группа 1), ГЛМ 100 мг + ПЛ

(группа 2), ГЛМ 50 мг + МТ (группа 3) и ГЛМ 100 мг + МТ (группа 4). ГЛМ назначали 1 раз в 4 нед, подкожно, средняя доза МТ составила 20 мг. Через 24 нед эффективность терапии (ACR50) в группе 1 (29,4%) не отличалась от групп 3 и 4 (38,4%;  $p=0,053$ ). Различий в эффективности между монотерапией МТ и ГЛМ не выявлено: эффект по ACR50 имел место у 29,4 и 33,1% пациентов соответственно ( $p > 0,05$ ). Отмечена тенденция к более высокой эффективности комбинированной терапии ГЛМ 50 мг (61,6%) и ГЛМ 100 мг (61,6%) в комбинации с МТ по сравнению с монотерапией МТ (49,4%;  $p=0,028$ ).

В исследовании AGREE [49] установлено, что комбинированная терапия АБЦ + МТ превосходит по эффективности монотерапию МТ, в том числе по частоте развития ремиссии по критериям EULAR, эффекту по критериям ACR и значимому улучшению индекса HAQ. Через 2 года число пациентов, достигших ремиссии ( $DAS28 < 2,6$ ), увеличилось по сравнению с первым годом с 26,9 до 44,5%, с низкой активностью ( $DAS28 < 3,2$ ) – с 43,2 до 60,4%, а с эффектом по ACR70 – с 31,7 до 49,8%.

Изучению эффективности РТМ при раннем РА посвящено РПКИ IMAGE (International study in Methotrexate naïve subjects investiGating Rituximab Efficacy) [52]. Пациенты были рандомизированы на три группы: МТ + ПЛ, РТМ500 + МТ и РТМ1000 + МТ. Через 52 нед эффективность терапии в группах пациентов, получавших РТМ, была достоверно выше, чем в группе монотерапии МТ, по всем основным клиническим параметрам. Анализ результатов двухлетнего наблюдения свидетельствует о длительном сохранении и нарастании эффективности комбинированной терапии РТМ и МТ по сравнению с монотерапией МТ.

В РПКИ FUNCTION включено 1157 пациентов с ранним РА, которые были рандомизированы на 4 группы: комбинированная терапия ТЦЗ 8 мг/кг + МТ, монотерапия ТЦЗ 8 мг/кг, комбинированная терапия ТЦЗ 4 мг/кг + МТ и монотерапия МТ [53]. Установлено, что комбинированная терапия ТЦЗ в дозах 8 и 4 мг/кг с МТ эффективнее монотерапии МТ по всем анализируемым параметрам эффективности.

Таким образом, более высокая эффективность комбинированной терапии МТ и ГИБП по сравнению с монотерапией МТ не вызывает сомнения. В то же время, по данным метаанализа [54] 15 РПКИ, включавших 4200 пациентов, посвященного сравнению эффективности комбинированной терапии МТ и стандартными БПВП и МТ и ГИБП (ИНФ, АДА, ЭТЦ) при раннем РА (длительность  $< 3$  лет), оказалось, что по ACR20/50/70 эти варианты лечения в одинаковой степени превосходят по эффективности монотерапию МТ: отношение шансов (ОШ) 3,08 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,91–10,43] – при использовании комбинации МТ и БПВП и ОШ 8,61 (95% ДИ 3,55–20,86) – при лечении ингибитором ФНО $\alpha$  в сочетании с МТ. Отмечено замедление рентгенологического прогрессирования деструкции суставов через год у больных РА как при сочетанном применении МТ и стандартных БПВП, так и при лечении ингибиторами ФНО $\alpha$  в комбинации с МТ по сравнению с монотерапией МТ: -1,2% (95% ДИ от -1,36 до -1,01%) и -0,84% (95% ДИ от -1,23 до -0,45%) соответственно. Данные о сходной эффективности комбинированной терапии МТ и стандартными БПВП и МТ + ГИБП или монотерапии МТ в комбинации с ГК при очень раннем РА подтверждены в серии недавних исследований (см. табл. 3).



В «стратегическое» исследование BeST (BeSt – голландский акроним для Behandel-Strategieën, или «стратегии лечения») было включено 508 пациентов с ранним (медиана времени от установления диагноза до включения в исследование составляла 2 нед) активным РА [62]. Больные были разделены на 4 группы: 1-я – последовательная монотерапия МТ, затем СУЛЬФ, затем ЛЕФ и ИНФ в комбинации с МТ; 2-я – «step-up» комбинированная терапия МТ, затем СУЛЬФ, ГХ, ПРЕД и ИНФ и МТ; 3-я – комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ, ГХ и ПРЕД (протокол COBRA); 4-я – индукционная терапия МТ и ИНФ. Через 1 год число пациентов, у которых достигался адекватный клинический эффект (счет DAФ44  $\geq$ 2,4), было больше в 3-й (71%) и 4-й (74%) группах по сравнению с 1-й (53%) и 2-й (64%) группами (1-я группа по сравнению с 3-й –  $p=0,004$ ; 1-я по сравнению с 4-й –  $p=0,001$ ). Однако уже через 2 года лечения низкая активность (DAS44  $<$ 2,4) была достигнута в группах 1–4 с одинаковой частотой: соответственно у 75; 81; 78 и 82% пациентов ( $p>0,05$ ) [63]. Через 10 лет наблюдения у 53% пациентов имела место ремиссия, а у 15% – безлекарственная ремиссия. При этом достоверных различий в отношении клинической эффективности лечения в зависимости от первоначальной стратегии фармакотерапии не отмечено [64].

В многоцентровом РПКИ NEO-RACo [65, 66] сравнивалась эффективность «тройной» терапии МТ (25 мг/нед), СУЛЬФ (2 г/сут), ГХ (35 мг/кг/сут) и ИНФ (3 мг/кг) с комбинированной терапией МТ, СУЛЬФ, ГХ и ПЛ. Через 24 мес

частота ремиссии составила в 1-й группе 70%, а во 2-й группе – 54% ( $p=0,08$ ), а длительная ремиссия имела место у 31 и 40% пациентов соответственно ( $p=0,4$ ). Прогрессирование деструкции суставов (счет Шарпа) было немного ниже в 1-й группе (-0,2), чем во 2-й (+1,4;  $p=0,05$ ).

Исследование OPERA (OPTimised treatment algorithm in Early Rheumatoid Arthritis) [67] было посвящено изучению эффективности комбинированной терапии АДА + МТ по сравнению с монотерапией МТ у пациентов с ранним РА, не получавших БПВП. В исследование были включены пациенты с очень ранним ( $<$ 6 мес) РА, которые были рандомизированы на две группы: МТ + ПЛ и МТ + АДА. У пациентов, получавших монотерапию МТ, допускалось добавление СУЛЬФ и ГХ в стандартных дозах при DAS28  $>$ 3,2 через 3 мес. Особенностью протокола была возможность проведения внутрисуставных инъекций триамцинолона в припухшие суставы (максимально 4 сустава и не более 4 мл за визит). Ранее, по данным той же группы авторов (исследование CIMESTRA – C!closporine, MEthotrexate and intraarticular STerroid in early Rheumatoid Arthritis), у пациентов с ранним РА агрессивная монотерапия МТ в комбинации с внутрисуставным введением триамцинолона позволяет эффективно контролировать активность заболевания и тормозит прогрессирование деструкции суставов в течение 5 лет наблюдения [59–61] (см. табл. 3). Через 12 мес частота развития низкой активности (DAS  $<$ 3,2) в сравниваемых группах достоверно не различалась и составила соответственно 81 и 84% ( $p>0,05$ ). Однако частота ремиссии

**Таблица 5** Эффективность «раннего» и «отсроченного» назначения ГИБП и стандартных БПВП, у пациентов, получающих терапию МТ

Исследование (источник)	Группы	Ремиссия (DAS28 $<$ 2,6), %
Emery P. et al. [48, 49] (COMET)	<i>Первый этап:</i>	<i>1 год:</i>
	ЭТЦ+МТ (n=263)	50
	ПЛ+МТ (n=256)	28
	<i>Второй этап:</i>	<i>2 года:</i>
	ЭТЦ-МТ/ЭТЦ-МТ (n=108)	57
	ЭТЦ-МТ/ЭТЦ (n=108)	50
	МТ/ЭТЦ (n=88)	58
МТ/МТ (n=94)	35	
Soubrier M. et al. [70] (GUEPARD)	<i>Первый этап:</i>	<i>12 нед:</i>
	АДА + МТ	36,4
	ПЛ+МТ	12,5
	<i>Второй этап:</i>	<i>52 нед:</i>
	АДА-МТ/АДА-МТ	37,7
ПЛ-МТ/АДА-МТ	39,4	
Takeuchi T. et al. [42]; Yamanaka H. et al. [71] (НОPEFUL-1)	<i>Первый этап:</i>	<i>26 нед:</i>
	АДА+МТ (n=163)	31
	ПЛ+АДА (n=163)	14,4
	<i>Второй этап:</i>	<i>52 нед:</i>
	АДА-МТ/АДА-МТ	37,7
ПЛ+МТ/АДА+МТ	37,4	

**Таблица 6** Сравнение эффективности комбинированной терапии БПВП и ГИБП у пациентов, получающих терапию МТ, в исследовании TEAR [50]

Группы	Значения DAS28		Ремиссия (DAS28 $<$ 2,6), %*
	исходно	102 нед*	
ЭТЦ+МТ (n=244)	5,8 $\pm$ 1,1	3,0 $\pm$ 1,4	56
МТ+СУЛЬФ+ГХ (n=132)	5,8 $\pm$ 1,1	2,9 $\pm$ 1,5	59
МТ/МТ+ЭТЦ (n=255)	5,8 $\pm$ 1,1	3,0 $\pm$ 1,4	52,9
МТ/МТ+СУЛЬФ+ГХ (n=124)	5,8 $\pm$ 1,1	2,8 $\pm$ 1,3	56,5

*Примечание.* \* –  $p>0,05$  во всех случаях.

(DAS28 <2,6, SDAI <3,3 и по критериям ACR/EULAR) была достоверно выше в группе комбинированной терапии АДА + МТ, чем монотерапии МТ, и составила 49% против 74% ( $p < 0,0011$ ), 40% против 63% ( $p = 0,0028$ ) и 31% против 48% ( $p = 0,02$ ).

В 78-недельном многоцентровом РПКИ **IDEA** (The **In**fliximab as **In**duction Therapy in **E**arly Rheumatoid Arthritis) [68] пациенты были рандомизированы на две группы: 57 получали МТ + ИНФ (3 мг/кг по стандартной схеме) и 55 пациентов – МТ и одну внутривенную инфузию 250 мг метилпреднизолона (МП). Если через 6 нед эффективность комбинированной терапии МТ + ИНФ была выше, чем МТ + МП (DAS44 ремиссия 18,3% против 7,1%;  $p = 0,09$ ), то уже через 14 нед (31% против 34,8% соответственно;  $p = 0,161$ ) и в конце исследования, через 78 нед (50% против 47,7% соответственно;  $p = 0,7$ ), эти различия отсутствовали. Сходные данные при использовании для оценки эффективности терапии других критериев ремиссии (DAS28, SDAI, ACR/EULAR), а также индексы HAQ и RAQoL. Обращает на себя внимание тот факт, что в группе пациентов, получавших ИНФ, у 25% отмечена стойкая ремиссия, позволившая отменить этот ингибитор ФНО $\alpha$ .

**Принципиальное значение имеют данные нескольких РКИ и «стратегических» исследований, свидетельствующих о том, что «step-up» терапия (пошаговая интенсификация лечения) МТ и стандартными БПВП или ГИБП при недостаточной эффективности монотерапии МТ столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ и ГИБП начиная с дебюта болезни** (табл. 5, 6).

В многоцентровое международное РПКИ **COMET** (COmbination of METhotrexate and etanercept) [48, 49] включены пациенты с ранним активным (92% DAS28 >5,1) РА, не получавших МТ. Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе пациенты были рандомизированы на две группы. В первую вошли пациенты, получавшие ЭТЦ (50 мг/нед) и МТ (стартовая доза 7,5 мг/нед), а во вторую – только МТ. В зависимости от эффекта (число болезненных – ЧБС – и припухших – ЧПС – суставов) доза МТ в обеих группах увеличивалась до 20 мг/нед в течение 8 нед. Продолжительность этой фазы исследования составила 52 нед. К окончанию первой фазы исследования ремиссия имела место у 50% пациентов, получавших комбинированную терапию ЭТЦ + МТ, и у 28% пациентов, получавших монотерапию МТ ( $p < 0,0001$ ), а низкая активность – соответственно у 64 и 41% пациентов ( $p < 0,001$ ). Хороший/умеренный ответ по критериям EULAR имел место у 94% получавших комбинированную терапию и 80% пациентов, получавших монотерапию ( $p < 0,001$ ). Среди пациентов, получавших комбинированную терапию, у которых имел место хороший/умеренный ответ по критериям EULAR к 12-й неделе, у 94% эффект сохранялся и через 24 нед. При этом среди пациентов, не ответивших на комбинированную терапию через 12 нед, у 54% развился хороший/умеренный эффект по критериям EULAR через 24 нед, а у 27% – клиническая ремиссия. Среди пациентов с высокой активностью отсутствие рентгенологического прогрессирования имело место у 80% в группе комбинированной терапии и у 59% получавших монотерапию МТ ( $p < 0,0001$ ). На втором этапе исследования пациенты были разделены на 4 группы. Пациенты группы I продолжали получать комбинированную терапию ЭТЦ и МТ (ЭТЦ-МТ/ЭТЦ-МТ); пациенты группы II получали

монотерапию ЭТЦ вместо комбинированной терапии ЭТЦ и МТ (ЭТЦ-МТ/ЭТЦ); пациенты группы III – комбинированную терапию ЭТЦ и МТ вместо монотерапии МТ (МТ/ЭТЦ-МТ); пациенты группы IV продолжали получать монотерапию МТ (МТ/МТ). Через 2 года частота ремиссии (DAS28 <2,6) была выше у пациентов групп I (ЭТЦ-МТ/ЭТЦ-МТ) и III (МТ/ЭТЦ-МТ), чем в группе IV (МТ/МТ);  $p < 0,01$ . Однако достоверных различий в отношении эффективности между пациентами с ранним (ЭТЦ-МТ/ЭТЦ-МТ) и отсроченным (МТ/ЭТЦ-ММ) назначением ЭТЦ не отмечено. Число пациентов, у которых имели место все три компонента ремиссии (DAS28 <2,6, отсутствие рентгенографического прогрессирования деструкции суставов и нормальные значения индекса HAQ), было сходным в первых трех группах (39; 32 и 36% соответственно) и выше, чем у пациентов, получавших монотерапию МТ (18%).

Сходные данные были получены в исследовании **GUEPARD** (французский акроним **GU**erir la **P**olyArthrite **R**humatoide **D**ebutante – Cure early RA) [70]. Пациенты с ранним активным РА (длительность заболевания  $\leq 6$  мес, DAS28  $\geq 5,1$ ) были рандомизированы на две группы: монотерапия МТ и комбинированная терапия МТ + АДА. При недостаточной эффективности монотерапии МТ (максимальная доза 20 мг/нед) пациентам назначали АДА. Через 12 нед эффективность терапии в группе пациентов, получавших комбинированную терапию АДА + МТ, была достоверно выше, чем у пациентов, получавших монотерапию МТ. Однако через 52 нед эти различия нивелировались. Не отмечено статистически значимых различий между группами и по динамике деструкции суставов.

В РПКИ **HOPEFUL-1** после завершения первой фазы исследования [42] все пациенты продолжали получать комбинированную терапию МТ + АДА в течение последующих 26 нед [71]. Различий по эффективности между пациентами, получавшими «раннюю» и «отсроченную» терапию АДА на фоне МТ, не выявлено.

Особый интерес представляет РКИ **TEAR** (Treatment of Early Aggressive RA), целью которого было сравнение эффективности «тройной» терапии стандартными БПВП (МТ + СУЛЬФ + ГХ) и комбинированной терапии ЭТЦ + МТ у пациентов с ранним РА [50] (см. табл. 6). Пациенты с ранним (3,6 мес) активным РА были рандомизированы на 4 группы: МТ + ЭТЦ; тройная терапия БПВП; эскалационная терапия (МТ, затем ЭТЦ) и эскалационная терапия (МТ, затем тройная терапия стандартными БПВП). Интенсификация лечения проводилась в тех случаях, когда через 6 мес монотерапии МТ индекс DAS28 был  $> 3,2$ . Через 2 года статистически достоверных различий в отношении эффективности терапии в сравниваемых группах выявлено не было. Только скорость развития эффекта была выше у пациентов, получавших вначале МТ + ЭТЦ или МТ и тройную терапию БПВП ( $p < 0,0001$  в обоих случаях). Ранее назначение комбинированной терапии ЭТЦ + МТ ассоциировалось с более выраженным подавлением прогрессирования деструкции суставов по сравнению с комбинированной терапией МТ и стандартными БПВП ( $p = 0,018$ ), независимо от времени назначения (раннее или отсроченное) препаратов. При более детальном анализе полученных данных оказалось, что примерно 30% пациентов, включенных в исследование, хорошо отвечают на монотерапию МТ и не нуждаются в эскалации терапии. Принципиальное значение имеет тот факт, что эффектив-

ность терапии через 104 нед у пациентов, ответивших на монотерапию МТ, была сходной с таковой у пациентов, получавших тройную терапию МТ + СУЛЬФ + ГХ или МТ + ЭТЦ [72].

Представляет интерес РКИ Swefot (Swedish Pharmacotherapy), целью которого было сравнить эффективность комбинированной терапии МТ + СУЛЬФ + ГХ и комбинированной терапии МТ + ИНФ у пациентов с ранним РА с недостаточным эффектом монотерапии МТ [73, 74]. В исследование вошли пациенты с ранним РА (длительность заболевания <1 года), которым был назначен МТ (доза до 20 мг/нед). Через 3–4 мес пациенты, достигшие низкой активности РА (DAS28 >3,2), были рандомизированы на две группы: СУЛЬФ 2 г/сут и ГХ 400 мг/сут (группа А) и ИНФ 3 мг/кг (группа Б). Через 12 мес эффективность терапии в группе Б была достоверно выше, чем в группе А. Эффект по ACR20 имел место у 42 и 28% больных ( $p=0,02$ ), по ACR50 – у 48 и 34% ( $p=0,02$ ), по ACR70 – у 28 и 15% пациентов ( $p=0,01$ ) соответственно. При этом хороший эффект по критериям EULAR отмечен у 47% пациентов, получавших МТ + ИНФ, и только у 32% больных, леченных МТ и стандартными БПВП ( $p=0,01$ ), а хороший/умеренный эффект – у 71 и 51% пациентов соответственно ( $p=0,02$ ). Однако через 2 года наблюдения достоверных различий эффективности в сравниваемых группах отмечено не было. Число пациентов с хорошим эффектом терапии по критериям EULAR в группе А через 18 мес составило 29%, а через 24 мес – 31%, в группе В – 38 и 40% ( $p>0,05$ ). Несмотря на отсутствие достоверных клинических различий в эффективности, выраженность деструкции суставов была существенно ниже у пациентов, получавших ИНФ (4,0), чем БПВП (7,23;  $p=0,009$ ).

С нашей точки зрения, в рекомендации 8 отсутствует важный раздел, касающийся **оптимизации терапии МТ с использованием подкожной формы препарата** [6, 75]. Установлено, что биодоступность инъекционного вводимого МТ выше, чем таблетированного, особенно при назначении рекомендуемых высоких доз МТ и их быстрой эскалации [76–79]. Например, при использовании дозы МТ 25 мг/нед при приеме таблеток его биодоступность составляет 0,64 от таковой при парентеральном введении [75]. Данные клинических исследований свидетельствуют о более высокой эффективности и меньшей токсичности инъекционной формы МТ по сравнению с таблетированным МТ [80–92]. Рассмотрим материалы некоторых из них.

Р.К. Moitra и соавт. [80] проанализировали результаты парентерального применения МТ у 102 пациентов, которые ранее получали таблетированный МТ в течение 30,3 мес (от 3 до 135 мес). В группе пациентов (44%), у которых парентеральное назначение МТ было связано с недостаточной эффективностью его таблетированной формы, у 47,7% отмечено нарастание клинического эффекта и снижение СОЭ. У пациентов, которым МТ был назначен парентерально из-за плохой переносимости (28,7%), у 72,4% отмечено исчезновение НР.

Принципиальное значение имеют данные многоцентрового РПКИ, в которое было включено 384 пациента с активным (средний индекс DAS28 >6,0) ранним (2,0–3,5 мес) РА, не получавших ранее МТ [86]. Больные были разделены на две группы. В первую группу вошли пациенты, которым был назначен перорально МТ (15 мг/нед), во вторую – подкожно МТ (15 мг/нед). Через 16 нед пациентам с

неэффективностью таблетированного МТ (отсутствие эффекта по ACR20) назначали МТ подкожно в той же дозе (15 мг/нед), а пациентам, не ответившим на подкожное введение МТ, увеличивали дозу препарата до 20 мг/нед. Установлено, что вводимый подкожно МТ более эффективен, чем таблетированная форма препарата. Через 24 нед эффект по ACR20 отмечен у 78% пациентов, получавших МТ подкожно, и у 70% принимавших таблетированную форму ( $p<0,05$ ), а по ACR70 – у 41 и 33% пациентов соответственно ( $p<0,05$ ). Различия в эффективности подкожной и таблетированной форм МТ были достоверны уже через 16 нед (85% против 78%;  $p<0,05$ ). Через 16 нед только 52 (14%) пациента были расценены как не ответившие на терапию подкожно вводимым МТ. Эффект по ACR20 отмечен у 30% пациентов, принимавших МТ перорально (15 мг/нед), после «переключения» на подкожное его введение (также 15 мг/нед). Увеличение дозы подкожно вводимого МТ с 15 до 20 мг/нед позволило добиться эффекта по ACR20 у 23% пациентов, у которых отсутствовал эффект при приеме таблетированного МТ.

Эффективность «переключения» с перорального приема на подкожное введение МТ подтверждена в исследовании CAMERA [87]. Напомним, что CAMERA представляет собой двухлетнее рандомизированное открытое проспективное исследование, план которого соответствовал стратегии «Лечение до достижения цели», а именно – назначение МТ перорально (7,5 мг/нед) с быстрой эскалацией дозы (по 5 мг/нед) до достижения клинической ремиссии или максимальной дозы (30 мг/нед). Ремиссия определялась при ЧПС=0, и наличии двух из следующих критериев: ЧБС<5, СОЭ<20 мм/ч, ВАШ<20 мм. Если на фоне приема максимально переносимой дозы перорального МТ не удавалось достигнуть ремиссии, пациентам назначался МТ подкожно в той же дозе. Среди 151 пациента, включенного в исследование, 57 нуждалось в назначении подкожной формы МТ (в 21 случае в связи с НР, в 35 случаях – из-за недостаточной эффективности). До назначения подкожной формы МТ значение индекса DAS28 в целом по группе составило 3,9, ЧБС – 4, ЧПС – 4, средняя доза перорально принимаемого МТ – 28 мг/нед. Через 1 мес после «переключения» с таблетированной формы МТ на подкожную у пациентов отмечено снижение индекса DAS28 (в среднем на 0,3 единицы;  $p<0,05$ ). Это не зависело от того, назначался ли МТ подкожно из-за НР или из-за недостаточной эффективности таблетированного МТ. Индекс DAS28 продолжал снижаться на 0,5 единицы в течение последующих 4 мес лечения ( $p<0,01$ ). При этом у 63% пациентов этот эффект был более выражен, чем в предшествующий период на фоне приема таблетированного МТ. Примечательно, что при неэффективности подкожной формы МТ назначение ЦсА не приводило к достоверной положительной динамике активности заболевания.

В. Nameed и соавт. [85] наблюдали две группы пациентов с РА. В первую вошли 40 пациентов (32 – позитивные по РФ, у 15 из них выявлялись эрозии в суставах), у которых на фоне приема таблетированного МТ сохранялась активность РА. При назначении МТ подкожно в той же дозе у пациентов наблюдалось достоверное снижение активности РА ( $p<0,006$ ). Во вторую группу вошли 68 пациентов (48 серопозитивных по РФ, 28 – с эрозиями в суставах), у которых на фоне приема таблетированного МТ развились гастроэнтерологические НР. При «переключении» на подкожное введение МТ отмечено выраженное

Таблица 7 Сравнительная эффективность монотерапии МТ и ГИБП

Источник (исследование)	Протокол	Результаты
Bathon J.M. et al. [100]; Genovese M.C. et al. [101] (ERA)	ПЛ + 3ТЦ (25 мг 2 раза в неделю) ПЛ + МТ (средняя доза 19 мг/нед)	ACR20: 72% vs 59% ACR50: 49% vs 42% ACR70: 29% vs 24% ( $p > 0,05$ во всех случаях)
Breedveld F.C. et al. [41] (PREMIER)	ПЛ + МТ ПЛ + АДА	DAS28 <2,6: 21% vs 23% ACR20: 63% vs 54% ACR50: 46% vs 41% ACR70: 28% vs 26% ( $p > 0,05$ во всех случаях)
Emery P. et al. [47] (GO-BEFORE)	ПЛ + МТ ПЛ + ГЛМ	DAS28 <2,6: 28,1% vs 25,2% ACR20: 49% vs 82% ACR50: 29% vs 37,1% ACR70: 15,6% vs 13,8% ( $p > 0,005$ во всех случаях)
Jones G. et al. [113] (AMBITION)	ПЛ + ТЦ3 8 мг ПЛ + МТ	DAS28: 34% vs 12% ACR20: 70% vs 53% ACR50: 44% vs 34% ACR70: 28% vs 12%
Burmester G.R. et al. [53] (FUNCTION)	ПЛ + ТЦ3 8 мг ПЛ + МТ	DAS28: 38,7% vs 15% ( $p < 0,0001$ ) ACR20: 70,2% vs 65,2% ACR50: 47,6% vs 43,2% ACR70: 30,1% vs 25,4% ( $p > 0,05$ во всех случаях) Ремиссия ACR/EULAR (Boolean): 14,2% vs 10% ( $p > 0,05$ ) SDAI <3,3: 22,6% vs 16,4% ( $p > 0,05$ )

снижение индекса DAS28 (с 4,1 до 3,0;  $p = 0,0001$ ) при отсутствии гастроэнтерологических НР. Развитие ремиссии отмечено у 15 из 108 пациентов.

По данным исследования **CATCH** (Canadian Early Arthritis Cohort), назначение МТ подкожно при раннем РА в качестве первого БПВП ассоциируется с более выраженным снижением индекса DAS28 в течение первого года лечения ( $p < 0,01$ ), чем прием таблетированного МТ [91].

Все эти данные свидетельствуют о хороших перспективах применения парентеральной (подкожной) формы МТ в отношении не только улучшения исходов РА [6, 16, 75, 93, 94], но и снижения стоимости фармакотерапии, в том числе за счет уменьшения потребности в назначении дорогостоящих ГИБП [95–98].

Ни для одного ГИБП (за исключением ТЦ3) не была продемонстрирована более высокая эффективность монотерапии по сравнению с монотерапией МТ [99] (табл. 7). МТ повышает эффективность ингибиторов ФНО $\alpha$  (ИНФ и АДА) за счет разных механизмов, в том числе в связи с подавлением иммуногенности этих моноклональных антигенов [46, 102]. Наряду с материалами РПКИ, данные открытых наблюдательных исследований [103, 104] и национальных регистров [105–111], а также их метаанализ [112] свидетельствуют о более высокой эффективности комбинированной терапии МТ и ингибиторами ФНО $\alpha$  по сравнению с монотерапией этими препаратами.

Имеется только два исследования, в которых установлено, что монотерапия ТЦ3 более эффективна, чем монотерапия МТ [113, 114], но исследование японских авторов было открытым, а МТ использовался в низкой дозе [114]. У пациентов, резистентных к МТ, монотерапия ТЦ3 более эффективна, чем монотерапия АДА (исследование ADACTA), по крайней мере в отношении отдельных клинических параметров активности РА [115]. Однако недавно было показано, что при раннем РА **только комбинированная**

**терапия МТ и ТЦ3 (8 мг/кг) более эффективна, чем монотерапия МТ**, в отношении всего спектра клинических, структурных и функциональных нарушений [53]. Монотерапия ТЦ3 (8 мг/кг) и комбинированная терапия ТЦ3 (4 мг/кг) и МТ оказалось эффективнее монотерапии МТ только в отношении частоты ремиссии (DAS28-СОЭ <2,6). При этом, как уже отмечалось, поскольку различия в динамике клинических параметров активности РА были статистически не достоверны, это, как полагают, в основном связано с выраженным подавлением ТЦ3 острофазовых лабораторных маркеров воспаления [116]. Сходные данные о более высокой эффективности комбинированной терапии ТЦ3 + МТ, по сравнению с монотерапией ТЦ3, получены в исследовании SURPRISE [117]. Имеются предварительные данные о том, что у пациентов, получавших комбинированную терапию ТЦ3 и МТ, достигнутый эффект может сохраняться после отмены МТ [118]. Однако и в этом случае эффективность комбинированной терапии МТ и ТЦ3 по некоторым важным параметрам была выше, чем монотерапии ТЦ3 [119].

**Все это вместе взятое послужило основанием рекомендовать использовать все ГИБП (включая ТЦ3) не в виде монотерапии, а в комбинации с МТ, если нет серьезных оснований для отмены МТ.**

Согласно **пункту 12** рекомендаций *«у пациентов, находящихся в состоянии ремиссии после отмены ГК, следует рассмотреть возможность прекращения лечения ГИБП, особенно если они применялись в комбинации с БПВП»*.

Согласно материалам недавно опубликованных обзоров и метаанализов открытых и контролируемых исследований (табл. 8), у пациентов, достигших ремиссии на фоне комбинированной терапии ингибиторами ФНО $\alpha$  и МТ, ремиссия может сохраняться на фоне монотерапии только МТ или при применении более низких доз ГИБП, особенно при раннем РА [120–122].

**Таблица 8** Эффективность поддерживающей терапии МТ по сравнению с комбинированной терапией МТ + ГИБП у пациентов с ранним РА

Источник (исследование)	Протокол	Результаты		
Smolen J.S. et al. [123]; Kavanaugh A. et al. [124] (OPTIMA)	ПЛ + МТ АДА + МТ	DAS28-CPБ <3,2: 81% vs 91% (p=0,04) SDAI<11: 84% vs 92% (p=0,07) DAS28-CPБ <2,6: 66% vs 86% (p=0,001) SDAI<3,3: 51% vs 62% (p=0,1)		
Smolen J.S. et al. [128] (PRESERVE*)	ЭТЦ50 + МТ ЭТЦ25 + МТ ПЛ + МТ	DAS28 <3,2: 82,6% vs 79% vs 42,6% (p=0,001) DAS28 <2,6: 66,7% vs 57,2% vs 25,9% SDAI<11: 83,6% vs 82,0 vs 54,3% SDAI<3,3: 37,8 vs 31,3 vs 11,7 Эффект по критериям ACR: ACR20: 75,5% vs 74,6% vs 48,7% ACR50: 62,5% vs 57,2% vs 25,9% ACR70: 35,5% vs 31,3% vs 11,2% p<0,001 во всех случаях при сравнении ЭТЦ + МТ и ПЛ + МТ Эффект по критериям EULAR: Хороший: 77% vs 75,6% vs 39% Умеренный/хороший: 90,5% vs 88% vs 61,9% HAQ<0,5: 59,7% vs 53,2% vs 41,6%		
Detert J. et al. [45] (HIT-HARD)	АДА + МТ ПЛ + МТ Через 24 нед все пациенты получали монотерапию МТ в течение следующих 24 нед	24 нед	48 нед	
		DAS28 <2,6: 47,9% vs 29,5% (p=0,021)	42,4% vs 36,8% (p=0,47)	
		ACR20: 79% vs 67,6% (p=0,01)	66,0% vs 74,9% (p=0,21)	
		ACR50: 63,8% vs 48,7% (p=0,049)	52,6% vs 51,4% (p=0,88)	
		ACR70: 48% vs 26,8% (p=0,006)	40,5% vs 34,0% (p=0,40)	
Emery P. et al. [126, 127] (PRIZE)	ЭТЦ25 + МТ ПЛ + МТ ПЛ	DAS28 <2,6: 63% vs 38,5% vs 23,1% (p <sub>1-2</sub> =0,0001; p <sub>1-3</sub> =0,001; p <sub>2-3</sub> =0,05) DAS28 <3,2: 88,9% vs 69,2% vs 46,2% (p <sub>1-2</sub> =0,0086, p <sub>1-3</sub> =0,001, p <sub>2-3</sub> =0,0084) Ремиссия ACR/EULAR (Boolean): 67,7% vs 46,0% vs 22,6% (p <sub>1-2</sub> =0,0001; p <sub>1-3</sub> =0,0001, p <sub>2-3</sub> =0,0066) ACR50: 79,4% vs 74,5% vs 49,2% (p <sub>1-2</sub> =0,5, p <sub>1-3</sub> =0,0005, p <sub>2-3</sub> =0,0036) ACR70: 73,0% vs 61,9% vs 40% (p <sub>1-2</sub> =0,1, p <sub>1-3</sub> =0,0002, p <sub>2-3</sub> =0,01)		
Horslev-Petersen K. et al. [125] (OPERA)	МТ + ПЛ МТ + АДА Через год все пациенты получали монотерапию МТ в течение следующего года	Через 1 год	Через 2 года	
		DAS28-CPБ <3,2: 76% vs 80% (p=0,65)	84% vs 83% (p=1,0)	
		DAS28-CPБ <2,6: 49% vs 74% (p=0,001)	69% vs 66% (p=0,79)	
		CDAI<2,8: 41% vs 61% (p=0,01)	55% vs 57% (p=0,87)	
		SDAI<3,3: 36% vs 57% (p=0,007)	54% vs 50% (p=0,66)	
		Ремиссия ACR/EULAR (Boolean 28 суставов): 30% vs 48% (p=0,017)	44% vs 45% (p=1,00) 44% vs 42% (p=0,91)	
		Ремиссия ACR/EULAR (Boolean 40 суставов): 30% vs 48% (p=0,017)		
Durez P. et al. [129] (TOMERA)	ТЦЗ 8 мг/мес МТ 20 мг/нед Через 6 мес все пациенты получали монотерапию МТ	6 мес	12 мес	18 мес
		SDAI<3,3: 75% vs 16,7% (p=0,006)	53,3% vs 36,4% (p=0,5)	53,8% vs 40/0% (p=0,7)
		DAS28-CPБ <2,6: 76,5% vs 41,7% (p=0,1)	87,5% vs 69,2% (p=0,4)	84,6% vs 80% (p=1,0)
		Ремиссия ACR/EULAR (Boolean): 64,7% vs 15,4% (p=0,01)	31,3% vs 16,7% (p=0,7)	50% vs 20% (p=0,2)
		HAD<0,5: 82,4% vs 41,7% (p=0,046)	78,6% vs 40% (p=0,1)	50% vs 72,7% (p=0,4)

**Примечание.** \* – PRESERVE – A Prospective, Randomized Etanercept Study to Evaluate Reduced dose Etanercept + MTX v full dose Etanercept + MTX v MTX alone for efficacy and radiographic endpoints in a moderate RA population); в исследовании PRESERVE вошли пациенты с развернутым РА.

Особый интерес представляет анализ результатов второй фазы исследования **OPTIMA** (A Multicentre, Randomized, Double Period, Double-Blind Study to Determine the Optimal Protocol for Treatment Initiation With Methotrexate and Adalimumab Combination Therapy in Patients with Early Rheumatoid Arthritis) [44, 123, 124], касающейся возможности сохранения эффекта терапии после отмены АДА у пациентов, достигших ремиссии заболевания. Среди 466 пациентов, получавших комбинированную терапию АДА и МТ, 207 (44%) пациентов достигли низкой активности (DAS28 <3,2) заболевания. Эти больные были разделены на две группы: в группу 1 вошли пациенты, у которых АДА был отменен, и они продолжали получать монотерапию МТ, в то время как паци-

енты группы 2 продолжали получать комбинированную терапию АДА + МТ. По исходной характеристике (до включения в исследование) сравниваемые группы пациентов не различались. Исходы заболевания (через 78 нед) в сравниваемых группах пациентов существенно не различались, хотя у пациентов, продолжавших получать комбинированную терапию АДА + МТ, наблюдалась тенденция к менее выраженному прогрессированию деструкции суставов.

Целью исследования **HIT-HARD** была оценка эффективности индукционной терапии АДА в комбинации с МТ по сравнению с монотерапией МТ [45]. В исследование были включены пациенты с ранним активным РА, которые не получали МТ. Общая длительность исследова-

ния составила 48 нед. Больные были рандомизированы на две группы: группа 1 получала МТ (15 мг/нед подкожно) в комбинации с АДА, а группа 2 – монотерапию МТ (15 мг/нед подкожно). Через 24 нед пациенты обеих групп получали монотерапию МТ. Через 24 нед частота ремиссии (DAS28 <2,6), эффект по ACR50 и ACR70 были выше в группе пациентов, получавших комбинированную терапию АДА + МТ (47; 65,6 и 47,1% соответственно), чем монотерапию МТ (30,6; 49,4 и 35,3% соответственно;  $p=0,03-0,007$ ). После переключения на монотерапию МТ соответствующие показатели составили в группе изначально комбинированной терапии 43,8; 54 и 41%, в группе монотерапии – 36,8; 48,2 и 35,3% ( $p>0,05$ ). Однако через 48 нед прогрессирование деструкции суставов (общий счет Шарпа) было меньше (6,3) в группе пациентов, вначале получавших комбинированную терапию АДА и МТ, чем у получавших монотерапию МТ в течение всего периода исследования ( $p=0,03$ ). Полученные данные не поддаются однозначной трактовке. С одной стороны, они могут свидетельствовать о недостаточной эффективности монотерапии МТ для поддержания ремиссии после завершения индукционной терапии АДА и МТ и, таким образом, несколько расходятся с данными, полученными в исследовании OPTIMA. С другой стороны, обращают на себя внимание недостатки этого исследования, а именно – небольшое число пациентов, возможно недостаточная доза МТ (15 мг/нед), жесткая рандомизация, не позволившая выделить группу пациентов, у которых монотерапия МТ может оказаться достаточной для поддержания ремиссии.

Важные результаты получены в ранее рассмотренном исследовании OPERA [67, 125], целью которого было оценить, влияет ли индукционная комбинированная терапия МТ + АДА (в течение первого года) на отдаленный исход у пациентов с РА (в течение следующего года) после отмены АДА. В течение этого периода все пациенты получали монотерапию МТ, а возобновление лечения АДА имело место только у пациентов, у которых отмечалось обострение активности заболевания (DAS28 >3,2). Установлено, что, независимо от индукционной терапии АДА, у пациентов, получавших монотерапию МТ, сохраняется низкая активность заболевания.

Целью многоцентрового РКИ PRIZE [126, 127] была оценка возможности поддержания ремиссии (с использованием низких доз ЭТЦ или на фоне монотерапии МТ) и безлекарственной ремиссии у пациентов с ранним РА, достигнутой на фоне индукционной комбинированной терапии МТ + ЭТЦ. В исследование включено 306 пациентов с ранним РА (длительность заболевания 6,5 мес) с умеренной/высокой активностью заболевания (DAS28 >3,2), которые впервые начали получать комбинированную терапию МТ (до 25 мг/нед) и ЭТЦ (50 мг/нед). На втором этапе исследования пациенты, достигшие ремиссии (DAS28 <2,6), были рандомизированы на три группы (1:1:1): МТ в комбинации с низкой дозой ЭТЦ (МТ + ЭТЦ25), монотерапия МТ и ПЛ. Через 39 нед эффективность поддерживающей терапии МТ + ЭТЦ25 (критерии: DAS28 низкая активность, ACR ремиссия, DAS28 стойкая ремиссия) была выше, чем у пациентов, получавших монотерапию МТ. Однако по критерию ACR50/70 монотерапия МТ не уступала комбинированной терапии МТ + ЭТЦ25. При этом монотерапия МТ была эффективнее ПЛ по всем анализируемым

критериям эффективности терапии РА. Примечательно, что во всех трех группах не отмечено прогрессирования деструкции суставов по данным рентгенологического исследования.

В РКИ PRESERVE (A Prospective, Randomized Etanercept Study to Evaluate Reduced dose Etanercept + MTX v full dose Etanercept + MTX v MTX alone for efficacy and radiographic endpoints in a moderate RA population) [128] оценивалась возможность поддержания ремиссии у пациентов с РА с использованием низких доз ЭТЦ в комбинации с МТ. В исследование вошли пациенты с умеренной активностью РА (DAS28 составлял 3,3–5,1), у которых на фоне комбинированной терапии ЭТЦ (50 мг/нед) и МТ через 36 нед была достигнута низкая активность (DAS28 <3,2) или ремиссия (DAS28 <2,6), заболевания. Пациенты были рандомизированы на три группы. В первую группу вошли пациенты, получавшие стандартную дозу ЭТЦ (50 мг/нед); во вторую группу – низкую дозу ЭТЦ (25 мг/нед) в комбинации со стабильной дозой МТ; в третью группу – монотерапию МТ и ПЛ. Через 52 нед низкая активность заболевания сохранялась у 82,6% пациентов, получавших стандартную дозу ЭТЦ, у 79,1% пациентов – низкую дозу ЭТЦ и у 42,6% – монотерапию МТ ( $p<0,0001$ ), а ремиссия – у 66,7; 60,2 и 29,4% пациентов соответственно ( $p<0,001$ ). Эти данные свидетельствуют о высокой эффективности монотерапии МТ или комбинированной терапии МТ + ЭТЦ, но в меньших дозах, в отношении поддержания ремиссии. Следует подчеркнуть, что, в отличие от предыдущих исследований, включавших пациентов с ранним РА, в исследование PRESERVE вошли пациенты с развернутой стадией РА, страдающие заболеванием около 8 лет.

Материалы исследования TOMERA [129] также свидетельствуют о нарастающей во времени эффективности монотерапии МТ в отношении поддержания ремиссии у пациентов, получивших индукционную монотерапию ТЦЗ.

В пункте 14 рекомендаций указывается, что *«при подборе терапии необходимо учитывать не только активность заболевания, но и прогрессирование деструкции суставов, наличие коморбидных заболеваний и безопасность терапии»*. Следует отметить, что, хотя конкретные рекомендации, касающиеся ведения пациентов с коморбидными заболеваниями в рамках стратегии «Лечение до достижения цели», не сформулированы, данные ряда исследований свидетельствуют о существенном снижении риска сердечно-сосудистой патологии [130–132], общей летальности [133] и низкой частоте инфекционных осложнений [134] на фоне лечения МТ.

Таким образом, новые рекомендации EULAR (2013) укрепили позиции МТ в качестве «золотого стандарта» фармакотерапии РА и ключевого компонента стратегии «Лечение до достижения цели». Современная тактика применения МТ (быстрая эскалация дозы, прием фолиевой кислоты и особенно применение подкожной формы МТ) позволяет повысить эффективность терапии на всех стадиях болезни и снизить потребность в назначении ГИБП. Это особенно актуально, если иметь в виду отсутствие реальной доказательной базы, касающейся эффективности других стандартных БПВП (в том числе ЛЕФ) при раннем РА и комбинированной терапии этими препаратами в рамках стратегии «Лечение до достижения цели».

**Заключение**

Лечение МТ следует проводить всем пациентам с ранним РА и, вероятно, пациентам с НДА при высоком риске трансформации болезни в РА. Монотерапия МТ – перспективный подход в отношении поддержания ремиссии, индуцированной комбинированной терапией МТ и ингибиторами ФНО $\alpha$ , а также, вероятно, другими ГИБП. Раннее назначение подкожного введения МТ позволяет повысить эффективность терапии РА и должно стать обязательным компонентом «интенсивной» стратегии лечения РА, независимо от применения ГК, других стандартных БПВП и ГИБП. У пациентов с высокой активностью болезни, которым показаны назначение высокой дозы МТ или различные схемы

комбинированной терапии, целесообразно сразу начинать лечение не с таблетированной, а с инъекционной формы МТ.

**Прозрачность исследования**

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн. Ревматология. Национальное руководство. Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. с. 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Revmatoidnyi artrit. V kn. Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. p. 290–331.]
2. Сигидин ЯА, Лукина ГВ. Обобщенный анализ результатов генно-инженерной биологической терапии – поиски новых закономерностей. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):476–80. [Sigidin YA, Lukina GV. Generalized analysis of the results of genetically engineered biological therapy: searches for new patterns. Rheumatology Science and Practice. 2013;51(5):476–80.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/npr20135476-480>.
3. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet. 2007;370(9602):1861–71. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60784-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60784-3).
4. Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease, 2011. Ann Rheum Dis. 2012;71 Suppl 12:i2–45. DOI: [10.1136/annrheumdis-2011-201036](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201036).
5. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, editor. Genno-inzhenernyye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.]
6. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2012;51 (приложение):1–24. [Nasonov EL. Lechenie revmatoidnogo artrita 2012: mesto metotreksata. Rheumatology Science and Practice. 2012;51 (приложение):1–24.]
7. Pincus T, Gibson KA, Castrejon I. Update on methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis. Bull Hosp Jt Dis. 2013;71 Suppl 1:S9–19.
8. Sokka T, Pincus T. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent. Lancet. 2009;374(9688):430–2. DOI: [10.1016/S0140-6736\(09\)61432-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61432-X).
9. Pincus T, Castrejon I. Evidence that the strategy is more important than the agent to treat rheumatoid arthritis. Data from clinical trials of combinations of non-biologic DMARDs, with protocol-driven intensification of therapy for tight control or treat-to-target. Bull Hosp Jt Dis. 2013;71 Suppl 1: S33–40.
10. Lerisalio-Repo M. What is the best treatment strategy for early RA? Best Prac Res Clin Rheumatol. 2013;27(4):523–36. DOI: [10.1016/j.berh.2013.10.002](https://doi.org/10.1016/j.berh.2013.10.002). Epub 2013 Oct 7.
11. Smolen JS, Aletaha D, Bijlma JW, et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2010;69(4):631–7. DOI: [10.1136/ard.2009.123919](https://doi.org/10.1136/ard.2009.123919). Epub 2010 Mar 9.
12. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2010;69(6):964–75. DOI: [10.1136/ard.2009.126532](https://doi.org/10.1136/ard.2009.126532). Epub 2010 May 5.
13. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. 2013 Oct 25. DOI: [10.1136/annrheumdis-2013-204573](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573).
14. Singh JA, Furst D, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 May;64(5):625–39. DOI: [10.1002/acr.21641](https://doi.org/10.1002/acr.21641).
15. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biological disease-modifying antirheumatic drugs. J Rheumatol. 2012;39(8):1559–82. DOI: [10.3899/jrheum.110207](https://doi.org/10.3899/jrheum.110207). Epub 2011 Sep 15.
16. Национальные рекомендации по лечению ревматоидного артрита, 2013 (проект). Доступ по ссылке: [www.rheumatolog.ru](http://www.rheumatolog.ru) [Natsional'nye rekomendatsii po lecheniyu revmatoidnogo artrita, 2013 (proekt). Available from: [www.rheumatolog.ru](http://www.rheumatolog.ru)]
17. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные вопросы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609–22. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: general characteristics and disputable problems. Rheumatology Science and Practice. 2013;51(6):609–22.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>.
18. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. J Chronic Dis. 1967;20(8):637–48. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681\(67\)90041-0](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681(67)90041-0).
19. Buch MH, Pavitt S, Parmar M, Emery P. Creative trial design in RA: optimizing patient outcomes. Nat Rev Rheumatol. 2013;9(3):183–94. DOI: [10.1038/nrrheum.2013.5](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.5). Epub 2013 Feb 5.
20. Van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2007;56(5):1424–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22525>.
21. Kudo-Tanaka E, Matsushita M, Tsuji S, et al. Prevention of development of rheumatoid arthritis (RA) in patients with undifferentiated arthritis (UA) by very early therapeutic intervention of methotrexate (MTX). Ann Rheum Dis. 2013;72 Suppl 3:244.
22. Heimans L, Wevers-de Boer KV, Visser K, et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed at achiev-

- ing remission: the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis.* 2013. Published Online First: 28 May 2013. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-203243.
23. De Jong PH, Hazes JM, Barendregt PJ, et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than methotrexate monotherapy: first results of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):72–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201162. Epub 2012 Jun 7.
  24. De Jong PH, Hazes JM, Luime JJ, et al. Randomized comparison of triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(1):72–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201162. Epub 2012 Jun 7.
  25. A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis. The EMPIRE trial. *Ann Rheum Dis* 2014, march 13. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204882.
  26. Van Eijk IC, Nielen MM, van der Horst-Bruinsma I, et al. Aggressive therapy in patients with early arthritis results in similar outcome compared with conventional care: the STREAM randomized trial. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(4):686–94. DOI: 10.1093/rheumatology/ker355. Epub 2011 Dec 13.
  27. Bos W, Dijkmans B, Boers M, et al. Effect of dexamethason on autoantibody levels and arthritis development in arthralgia patients: a randomized trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69(3):571–4. DOI: 10.1136/ard.2008.105767. Epub 2009 Apr 9.
  28. Verstappen S, McCoy MJ, Roberts C, et al. The beneficial effects of a 3-week course of intramuscular glucocorticoid injections in patients with very early inflammatory polyarthritis: results of the STIVEA trial. *Ann Rheum Dis* 2010;9(3):503–9. DOI: 10.1136/ard.2009.119149. Epub 2009 Oct 12.
  29. Machold KP, Landewe R, Smolen J, et al. The stop arthritis very early (SAVE) trial, an international multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):495–502. DOI: 10.1136/ard.2009.122473.
  30. Salem B, Mackie S, Quinn M, et al. Does the use of tumor necrosis factor antagonist therapy in poor prognosis, undifferentiated arthritis prevent progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(8):1178–80. DOI: 10.1136/ard.2007.084269. Epub 2008 Jan 30.
  31. Emery P, Durez P, Dougados M, et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):510–6. DOI: 10.1136/ard.2009.119016. Epub 2009 Nov 23.
  32. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1105–12. DOI: 10.1136/ard.2008.099861. Epub 2008 Dec 3.
  33. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewe R, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1004–9. DOI: 10.1136/ard.2009.127225. Epub 2010 May 6.
  34. Gaujoux-Viala C, Nam JL, Ramiro S, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan 7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204577.
  35. Vermeer M, Kuper HH, 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. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):2865–72. DOI: 10.1002/art.30494.
  36. Vermeer M, Kuper HH, Bernelot Moens HJ, 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. *Arthritis Care Res.* 2013;65(8):1219–26. DOI: 10.1002/acr.21984.
  37. Bosello S, Fedele AL, 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(7):1292–5. DOI: 10.1136/ard.2010.142729. Epub 2011 Apr 22.
  38. Baker M, Jacobs JWG, Welsing PMJ, et al. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2012;156(5):329–39. DOI: 10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00004.
  39. Montecucco C, Todoerti M, Sakellariou G, et al. Low-dose oral prednisolon improves clinical and ultrasonographic remission rates in early rheumatoid arthritis: results of a 12-month open-label randomized study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R112. DOI: 10.1186/ar3838.
  40. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3432–43. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.20568.
  41. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):26–37. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.21519.
  42. Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, et al. Adalimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis; the HOPEFUL 1 study. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jan 11. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202433.
  43. Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, et al. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in the patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(10):1467–74. DOI: 10.1002/art.24106.
  44. Kavanaugh A, Fleischmann RM, 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 randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(1):64–71. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201247. Epub 2012 May 5.
  45. 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.* 2013;72(6):844–50. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201612. Epub 2012 Jun 27.
  46. Burmester G, Kivitz A, Kupper H, et al. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of different doses of methotrexate in combination with adalimumab: results from the CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:72.
  47. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2272–83. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.24638.
  48. Emery P, Breedveld FC, 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(9636):375–82. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61000-4. Epub 2008 Jul 16.



49. Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(3):674–82. DOI 10.1002/art.272668.
50. Moreland LW, O'Dell JR, 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. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):2824–35. DOI: 10.1002/art.34498.
51. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1870–7. DOI: 10.1136/ard.2008.101121. Epub 2009 Jan 5.
52. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):39–46. DOI: 10.1136/ard.2010.137703. Epub 2010 Oct 11.
53. Burmester GR, Rigby W, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab (TCZ) in combination and monotherapy versus methotrexate (MTX) in MTX-naive patients (pts) with early rheumatoid arthritis (RA): clinical and radiographic outcomes from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl):OP041.
54. Ma MHY. A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumour necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2010;49(1):91–8. DOI: 10.1093/rheumatology/kep331.
55. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early arthritis: a randomised trial. *Lancet.* 1999;353(9164):1568–73. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)08513-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)08513-4).
56. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, et al. Retardation of joint damage by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2072–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20351>.
57. Rantalaiho V, Korpela M, Hannonen P, et al. The good initial response to therapy with a combination of traditional disease-modifying antirheumatic drugs is sustained over time. The eleven-year results of the Finish rheumatoid arthritis combination therapy trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60(5):1222–31. DOI: 10.1002/art.24447.
58. Rantalaiho V, Korpela M, Laasonen L, et al. Early combination disease-modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: the 11-year results of the Finish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):R122. DOI: 10.1186/ar3060. Epub 2010 Jun 24.
59. Hertland ML, Stengaard-Petersen K, Junker P, et al. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethason in early active rheumatoid arthritis: an investigator-initiated, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(5):1401–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21796>.
60. Hertland ML, Stengaard-Petersen K, Junker P, et al. Radiographic progression and remission rates in early rheumatoid arthritis – MRI bone oedema and anti-CCP predict radiographic progression in the 5-year extension of the double-blind randomized CIMESTRA trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1789–95. DOI: 10.1136/ard.2009.125534. Epub 2010 May 5.
61. Hertland ML, Stengaard-Petersen K. The CIMESTRA study: intra-articular glucocorticoids and systemic DMARDs in the treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(4 Suppl 73):S44–9. Epub 2012 Oct 16.
62. Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3381–90.
63. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007;146(6):406–415. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00005>.
64. Markusse IM, Akdemir G, van den Broek M, et al. 10 year of treat-to-target therapy in rheumatoid arthritis patients (the BeST study): clinical and radiological outcome. *Arthritis Rheum.* 2013;65 (Suppl):S620.
65. Leirisalo-Repo M., Kautanen 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.* 2013;72(6):851–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201365. Epub 2012 Jun 30.
66. Rantalaiho V, Kautanen H, Korpela M, et al. Targeted treatment with a combination of traditional DMARDs produces excellent clinical and radiographic long-term outcomes in early rheumatoid arthritis regardless of initial infliximab. The 5-year follow-up results of a randomized clinical trial, the NEO-RACo trial. *Ann Rheum Dis.* 2013 Oct 28. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203497.
67. Horslev-Petersen K, Hertland ML, 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 Mar 7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202735.
68. Nam JR, Villeneuve E, Hensor EME, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroids, followed by treat-to target: a double-blind, randomized, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan 1;73(1):75–85. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203440. Epub 2013 Aug 2.
69. Den Uyl D, ter Wee M, Boers M, et al. A non-inferiority trial of an attenuated combination strategy («COBRA-light») compared to the original COBRA strategy: clinical results after 26 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2013 March 19. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202818.
70. Soubrier M, Puechal X, Sibilia J, et al. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(11):1429–34. DOI: 10.1093/rheumatology/kep261. Epub 2009 Sep 9.
71. Yamanaka H, Ishiguro N, Takeuchi T, et al. Recovery of clinical but not radiographic outcome by the delayed addition of adalimumab to methotrexate-treated Japanese patients with early rheumatoid arthritis: 52-week results of the HOPEFUL-1 trial. *Rheumatology.* 2014 Jan 17. DOI:10.1093/rheumatology/key465.
72. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, et al.; TEAR trial investigators. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis. Results from a two-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):1985–94. DOI 10.1002/art.38012.
73. Van Vollenhoven RF, 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(9688):459–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60944-2.
74. Van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslund K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomized, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet.* 2012;379(9827):1712–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60027-0. Epub 2012 Mar 29.
75. Yazici Y, Bata Y. Parenteral methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Jt Dis.* 2013;71 Suppl 1:46–8.

76. 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(4):645–8.
77. Dalrymple JM, Stamp LK, O'Donnell JL, et al. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(11): 3299–08. DOI: 10.1002/art.24034.
78. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL, 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(12):2540–7. DOI: 10.3899/jrheum.110481. Epub 2011 Oct 1.
79. Schiff MH, Simon LS, Freundlich B, et al. Drug exposure limitations of oral methotrexate (MTX) at doses >15 mgs may be overcome by using a subcutaneous MTX auto-injector in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum*. 2013;65 (Suppl):S337–8.
80. Moitra RK, Ledingham JM, Hull RG, et al. Caveats to the use of parental methotrexate in the treatment of rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(2):256–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh471>. Epub 2005 Jan 5.
81. Osman A, Mulherin D. Is parental methotrexate worth trying. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(4):432. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.4.432>.
82. Burbage G, Gupta R, Lim K. Intramuscular methotrexate in inflammatory rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(12):1156. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.12.1156>.
83. 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.
84. Linde L, Hetland ML, Ostergaard M. Drug survival and reasons for discontinuation of intramuscular methotrexate: a study of 212 consecutive patients switching from oral methotrexate. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(2):102–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740500343294>.
85. Hameed B, Jones H, Hunt K. Subcutaneous methotrexate is superior to oral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68 (Suppl 3):S84.
86. 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. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):73–81. DOI: 10.1002/art.23144.
87. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, 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(10):1849–52. DOI: 10.1136/ard.2009.124065. Epub 2010 May 28.
88. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25. [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–25.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-637>.
89. Mainman H, McClaren E, Heycock C, et al. When should we use parental methotrexate? *Clin Rheumatol*. 2010;29(10):1093–8. DOI: 10.1007/s10067-010-1500-09.
90. Scott D, Claydon P, Ellis C, Buchan S. A retrospective study of the effect of switching from oral to subcutaneous (SC) methotrexate (MTX): the Methotrexate Evaluation of Norwich Treatment Outcomes in RA (MENTOR) study. Glasgow, UK: British Soc Rheumatology; 2012. P. 221.
91. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE, et al. Subcutaneous delivery of methotrexate is associated with improved treatment survival compared to oral administration for the initial treatment of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65 (Suppl):S627.
92. Roads E, Buchan S, Li C. GEMS audit: an evaluation of routine use of subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;66 (Suppl):S613.
93. Mouterde G, Baillet A, Gaujoux-Viala C, et al. Optimizing methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Joint Bone Spine*. 2011;78(6):587–92. DOI: 10.1016/j.jbspin.2011.01.010.
94. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1094–9. DOI: 10.1136/ard.2008.092668. Epub 2008 Nov 25.
95. Crespo C, Brosa M, Galvan J, et al. Pharmacoeconomic analysis of Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis in Spain. *Reumatol Clin*. 2010;6(4):203–11. DOI: 10.1016/j.reuma.2009.11.001. Epub 2010 Apr 24.
96. Schipper LG, Kievit W, den Broeder A, et al. Treatment strategy aiming at remission in early rheumatoid arthritis patients: starting with methotrexate monotherapy is cost-effective. *Rheumatology*. 2011;50:1329–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker084>.
97. Fitzpatrick R, Scott DG, Keary I. Cost-minimization analysis of subcutaneous methotrexate versus biologic therapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have had an insufficient response or intolerance to oral methotrexate. *Clin Rheumatol*. 2013;32(11):1605–12. DOI: 10.1007/s10067-013-2318-z. Epub 2013 Jul 9.
98. Hassanzaden R, Nangan C, France J, et al. Subcutaneous methotrexate to cut costs. *J Rheumatology*. 2012;39:1764–5. DOI: 10.3899/jrheum.120091.
99. Emery P, Sebba A, Huizinga TWJ. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1897–904. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203485.
100. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. Comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1586–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200011303432201>.
101. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcome. *Arthritis Rheum*. 2002;46(6):1443–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10308>.
102. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1914–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201544. Epub 2012 May 14.
103. Pope JE, Haraoui B, Thorne JT, et al. The Canadian Methotrexate and etanercept Outcome Study: a randomized trial of discontinuing methotrexate after 6 months or etanercept and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug 26. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203684.
104. Kameda H, Kanbe K, Sato E, et al. Continuation of methotrexate resulted in better clinical and radiographic outcomes than discontinuation upon starting etanercept in patients with rheumatoid arthritis: 52-week results from JESMR study. *J Rheumatol*. 2011;38(8):1585–92. DOI: 10.3899/jrheum.110014.
105. Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, et al. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2006;54(6):1786–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21830>.
106. Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gulfe A, et al. Predictors of response to anti-TNF therapy according to AR and EULAR criteria in patients with established RA: results from South Swedish

- Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(7):495–9. DOI:10.1093/rheumatology/ken002.
107. Kristensen LE, Saxne T, Nilsson JA, Geborec P. Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from six-year observational study in South Sweden. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(6):R174. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2084>.
  108. Hertland ML, Christensen IJ, Tarp U, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2010;62:22–32. DOI: 10.1002/art.27227.
  109. Iannone F, Gremese E, Atzeni F, et al. Long-term retention of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor therapy in large Italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from GISEA registry: an appraisal of predictors. *J Rheumatol*. 2012;39:1179–84. DOI: 10.3899/jrheum.111125.
  110. Aga A-B, Lie E, Uhling T, et al. Time trends in disease activity, response and remission rates in rheumatoid arthritis during the past decade: results from the NOR-DMARD study 2000–2010. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov 27. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204020.
  111. Soliman MM, Ashcroft DM, Watson KD, et al. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):583–9. DOI: 10.1136/ard.2010.139774.
  112. Blum MA, Koo D, Doshi JA. Measurement and rates of persistence with adherence to biologics for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Clin Ther*. 2011;33(7):901–13. DOI:10.1016/j.clinthera.2011.06.001.
  113. 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. DOI: 10.1136/ard.2008.105197.
  114. 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 randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(9):1162–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.068064>.
  115. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013;381(9877):1541–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60250-0. Epub 2013 Mar 18.
  116. Smolen JS, Aletaha D. Interleukin – 6 receptor inhibitor with tocilizumab and attainment remission: the role of acute phase reactant. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):43–52. DOI: 10.1002/art.27740.
  117. Takeuchi T, Kaneko Y, Atsumi T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in RA patients with inadequate response to methotrexate: 24-week results from a randomised controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:62.
  118. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):43–50. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201282. Epub 2012 May 5.
  119. Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, et al. Clinical, radiographic, and immunogenetic effects after 1 year of tocilizumab (TCZ)-based treatment strategy with and without methotrexate (MTX) in RA: the ACT-RAY study. *EULAR Congress THU093*. Berlin; 2012.
  120. Tanaka Y, Hirata S. Is it possible to withdraw biologics from therapy in rheumatoid arthritis? *Clin Ther*. 2013;35(12):2028–35. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.10.008. Epub 2013 Nov 28.
  121. Navaro-Millan I, Sattui SE, Curtis JR. Systemic review of tumor necrosis factor inhibitor discontinuation studies in rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. 2013 Nov;35(11):1850–61.e1. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.09.015. Epub 2013 Oct 22.
  122. Yoshida K, Yoon-Kyoung Sung, Kavanaugh A, et al. Biologic discontinuation studies: a systematic review of methods. *Ann Rheum Dis*. 2013, May 30. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203302.
  123. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet*. 2014 Jan 25;383(9914):321–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61751-1. Epub 2013 Oct 26.
  124. Kavanaugh A, Emery P, Fleischmann RM, et al. Withdrawal of adalimumab in early rheumatoid arthritis patients who attained stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate: results of a phase 4, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51 Suppl 3:iii27.
  125. Horslev-Petersen K, Hertland ML, Junker P, et al. Very high rates are achieved by methotrexate and intraarticular glucocorticoids independent of induction therapy with adalimumab; year 2 clinical results of an investigator-initiated randomized, controlled clinical trial of early, rheumatoid arthritis (OPERA). *Arthritis Rheum*. 2013;65 (Suppl):S1148.
  126. Emery P, Hamouden M, FitzGerald M, et al. Induction of remission in patients with up to 12 months of moderate-to-severe rheumatoid arthritis symptoms treated with etanercept plus methotrexate over 52 weeks. *Arthritis Rheum*. 2012;64 (Suppl.):S1077.
  127. Emery P, Hammoudeh M, Fitzgerald O, et al. Assessing maintenance of remission with reduced dose etanercept plus methotrexate, methotrexate alone, or placebo in patients with early rheumatoid arthritis who achieved remission with etanercept and methotrexate: the PRIZE study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:399.
  128. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013; 381(9870):918–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61811-X. Epub 2013 Jan 17.
  129. Durez P, Depresseux G, Nzeusseu Toukar A, et al. Rate or remission by tocilizumab or methotrexate induction therapy in early active rheumatoid arthritis: results of the TOMERS trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 3:623.
  130. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, et al. Systemic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011 Nov 1;108(9):1362–70. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.06.054. Epub 2011 Aug 17.
  131. Weslake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Rheumatology*. 2010;49(2):295–307. DOI: 10.1093/rheumatology/kep366. Epub 2009 Nov 27.
  132. Попкова ТВ, Герасимова ЕВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(6):70–9. [Popkova TV, Gerasimova EV, Novikova DS, Nasonov EL. Methotrexate and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):70–9.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1297>.
  133. Wasiko MC, Dasgupta A, Hubert H, et al. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(2):334–42. DOI: 10.1002/art.37723.
  134. McLean-Tooke A, Aldridge C, Waugh A, et al. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk – what is the evidence? *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(8):867–71. DOI: 10.1093/rheumatology/kep101. Epub 2009 May 15.