

Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1)

Насонов Е.Л.^{1,4}, Мазуров В.И.², Каратеев Д.Е.¹, Лукина Г.В.^{1,3},
Жилиев Е.В.³, Амирджанова В.Н.¹, Муравьев Ю.В.¹, Чичасова Н.В.⁴

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия;
²ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия;
³Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;
⁴Кафедра ревматологии ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ³117049, Москва, Ленинский проспект, 8; ⁴119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;
²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia;
³N.I. Pirogov Municipal Clinical Hospital No1, Moscow, Russia;
⁴Rheumatology Department I.M. Sechenov First Moscow Medical University, Moscow, Russia
³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015;
³8, Leninsky prospekt, Moscow, 117049; ⁴8, build. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов; sokrat@iramn.ru

Contact: Eugeny Nasonov; sokrat@iramn.ru

Поступила 25.08.14

Представлены новые рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (АРР) по лечению ревматоидного артрита (РА), адаптирующие современную концепцию фармакотерапии этого заболевания – «Лечение до достижения цели». Согласно рекомендациям основная цель фармакотерапии РА – достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания. Для реализации этой цели терапия базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) должна назначаться всем пациентам с РА как можно раньше, а эффективность терапии – тщательно контролироваться и модифицироваться в зависимости от активности заболевания. Акцентируется внимание на применении метотрексата (МТ) в качестве «золотого стандарта» фармакотерапии РА и ключевого компонента стратегии «Лечение до достижения цели». Раннее назначение МТ (в том числе в форме для подкожного введения) должно стать обязательным компонентом лечения РА на всех стадиях болезни. При недостаточной эффективности или плохой переносимости МТ (включая подкожную форму препарата) или комбинированной терапии МТ и стандартными БПВП следует назначить генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), включающие ингибиторы фактора некроза опухоли α , ингибиторы рецепторов интерлейкина 6 (тоцилизумаб), анти-В-клеточные препараты (ритуксимаб) и блокаторы активации Т-лимфоцитов (абатацепт). Терапия тофацитинибом (ингибитор JAK) оправдана у пациентов, резистентных к стандартным БПВП и ГИБП. Все ГИБП и тофацитиниб предпочтительнее применять в комбинации с МТ (или другими БПВП).

Ключевые слова: ревматоидный артрит; стратегия «Лечение до достижения цели»; базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты; метотрексат.

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477–494.

PROJECT: RECOMMENDATIONS ON TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS DEVELOPED BY ALL-RUSSIAN PUBLIC ORGANIZATION «ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGISTS OF RUSSIA» – 2014 (PART 1) Nasonov E.L.^{1,4}, Mazurov V.I.², Karateev D.E.¹, Lukina G.V.^{1,3}, Zhilyaev E.V.³, Amirdzhanova V.N.¹, Muraviyov Yu.V.¹, Tchichasova N.V.⁴

Authors report new recommendations of All-Russian Public Organization «Association of Rheumatologists of Russia» (ARR) on treatment of rheumatoid arthritis (RA), which adapts contemporary concept accepted in the respective field of pharmacotherapy known as «Treat to Target». According to it, the main objective of RA pharmacotherapy is a remission (or low disease activity). To achieve it, disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) should be administered to all RA patients as early as possible, with efficacy monitoring and therapy correction according to the disease activity. Special attention has been paid to the use of methotrexate (MTX) as «the gold standard» of RA pharmacotherapy and the key component of «Treat to Target» strategy. Early MTX administration (including subcutaneous injections) should become an obligatory component of RA treatment at all stages of the disease. If MTX is not efficient or not well tolerated (including subcutaneous form of the drug) as monotherapy or combined with conventional DMARD, biological agents should be used. Those include TNF α inhibitors, antagonist of interleukin-6 receptor (Tocilizumab), anti-B-cell drugs (Rituximab) and agents blocking T-cell activation (Abatacept). Tofacitinib therapy (JAK inhibitor) is indicated in patients who are resistant to conventional DMARDs and biologics. All biologics and Tofacitinib are more effective in combination with MTX (or other DMARD).

Key words: rheumatoid arthritis; «Treat to Target»; disease modifying anti-rheumatic drugs; biologics; methotrexate.

Reference: Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (part 1). Rheumatology Science and Practice. 2014;52(5):477–494.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-477-494>

Ревматоидный артрит (РА) – иммуно-воспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным

артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [1, 2]. В последние годы для лечения РА разработан широкий спектр инновационных генно-инженерных

биологических препаратов (ГИБП) — моноклональных антител и рекомбинантных белков, блокирующих активность «провоспалительных» цитокинов и/или патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, участвующих в развитии иммуновоспалительного процесса при этом заболевании [3–5]. К ГИБП, официально зарегистрированным для лечения РА, относят класс препаратов, получивших название ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α): этанерцепт (ЭТЦ), инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ) и цертолизумаба пэгол (ЦЗП); ингибитор рецепторов интерлейкина 6 (ИЛ6) тоцилизумаб (ТЦЗ); анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ); блокатор активации Т-лимфоцитов абатацепт (АБЦ). Недавно разработан первый «таргетный» (ингибитор Янус-киназы – JAK) синтетический базисный противовоспалительный препарат (БПВП) для перорального приема – тофацитиниб (ТОФА), блокирующий синтез некоторых важных медиаторов ревматоидного воспаления и в этом отношении напоминающий ГИБП.

Применение ГИБП в комбинации со стандартными БПВП позволило существенно повысить эффективность терапии РА, по крайней мере в отношении ближайших исходов. Однако кардинальное улучшение прогноза связано не только с внедрением инновационных лекарственных средств, но и с совершенствованием стратегии фармакотерапии РА [6]. Основой современной стратегии лечения РА, которая формулируется как «Лечение до достижения цели» (Treat to Target – T2T), является максимально быстрое достижение ремиссии заболевания [7, 8]. Эта стратегия базируется на ранней диагностике РА, определяющей возможность инициации активной тщательно контролируемой (tight control) противовоспалительной терапии в дебюте болезни («окно возможности»). Материалы недавних клинических исследований, основанных на принципах стратегии «Лечение до достижения цели», ключевым препаратом при проведении которых был метотрексат (МТ), а также открытых наблюдательных исследований и Национальных регистров дополняют результаты, полученные в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Они послужили основанием для разработки новых рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению РА [9, 10]. Предпосылками для реализации этой стратегии и новых рекомендаций стало создание новых классификационных критериев РА, акцентированных на ранней диагностике заболевания [11], критериев ремиссии [12], совершенствование классификации противовоспалительных препаратов, использующихся для лечения РА [13]. Общие принципы стратегии «Лечение до достижения цели» при РА включают следующие основные положения [7]: лечение следует проводить на основании совместного решения пациента и врача-ревматолога; основная цель лечения направлена на улучшение качества жизни; это достигается путем контроля симптомов заболевания, предотвращения деструкции и нарушения функции суставов, сохранения социальных возможностей пациента; важнейший путь для достижения этой цели — подавление воспаления; оценка эффективности лечения с помощью стандартизованных индексов активности заболевания и соответствующего подбора терапии способствует повышению эффективности терапии РА. В настоящее время стратегия «Лечение до достижения цели» инкорпорируется в национальные рекомендации по лечению РА, разработанные во многих странах мира [17–35].

Все это вместе взятое послужило основанием для разработки проекта российских рекомендаций по лечению РА (часть 1), подготовленных группой экспертов Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (АРР) [14]. Проект рекомендаций был обсужден на совещаниях профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «ревматология» 28.09.2012 г. (протокол №7), 16.03.2013 г. (протокол №9), 05.10.2013 г. (протокол №10) и пленуме правления АРР (2013 г., Москва).

Цель рекомендаций — оптимизация лечения РА с использованием стандартных БПВП и инновационных ГИБП на основе современных достижений в области диагностики и фармакотерапии этого заболевания.

При подготовке проекта рекомендаций эксперты АРР основывались на следующих источниках информации:

1) материалы предыдущих версий российских рекомендаций по лечению РА [15, 16];

2) публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE: основные РКИ, систематические обзоры и метаанализы, оценивающие эффективность лекарственных препаратов, применяющихся для лечения РА (частично представлены в монографии [5]);

3) рекомендации международных (EULAR) [8, 9], NICE (National Institute of Clinical Excellence) [23] и ведущих национальных ассоциаций ревматологов — США (Американская коллегия ревматологов — ACR) [20, 21], Канады [22], Великобритании [18, 19], Шотландии [26], Франции [33], Испании [27], Швеции [25], Германии [35] и других стран по лечению пациентов с РА.

Для оценки качества и силы доказательств использована общепринятая рейтинговая система.

Уровень доказательности	Характеристика
A	Высококачественный метаанализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию
B	Высококачественный обзор или систематический обзор когортных исследований либо исследований случай–контроль, или высококачественное когортное исследование либо исследование случай–контроль с очень низким уровнем систематической ошибки, или РКИ с невысоким риском систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию
C	Когортное исследование, либо исследование случай–контроль, либо контролируемое исследование без рандомизации с невысоким уровнем систематической ошибки, результаты которого могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки, результаты которого не могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию
D	Описание серии случаев, или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов

Рекомендации

Рекомендация 1. Основная цель фармакотерапии РА — достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания (*уровень доказательности А*), снижение риска коморбидных заболеваний, ухудшающих качество жизни пациентов и прогноз заболевания (*уровень доказательности С*).

Комментарий. У пациентов, находящихся в состоянии ремиссии (или низкой активности), функциональный статус, трудоспособность и прогноз заболевания (снижение риска кардиоваскулярной патологии и летальности) лучше, чем у пациентов, у которых сохраняется умеренная или высокая активность заболевания [36–45].

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9], национальных ассоциаций ревматологов [20, 22–35] и APP [14].

Рекомендация 2. Лечение пациентов должно проводиться врачами-ревматологами (в виде исключения — врачами общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога) с привлечением специалистов других медицинских специальностей (ортопеды, физиотерапевты, кардиологи, невропатологи, психологи и др.) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента (*уровень доказательности С*).

Комментарий. Функциональное состояние пациентов, находящихся под наблюдением ревматологов, лучше, чем у наблюдаемых врачами общей практики [46–51]; мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с РА позволяет снизить негативное влияние коморбидной патологии на течение и прогноз заболевания.

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9], национальных ассоциаций ревматологов [19, 24, 25, 28, 33] и APP [14, 15].

Рекомендация 3. Следует рекомендовать пациентам избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс и др.), регулярные физические упражнения, отказ от курения, поддержание нормальной массы тела, соблюдение гигиены полости рта (*уровень доказательности С*).

Комментарий. Курение, ожирение и пародонтит — факторы риска развития и прогрессирования РА, снижения эффективности лечения БПВП и ингибиторами ФНО α , увеличения летальности, в том числе кардиоваскулярной [52–55]; регулярная физическая активность улучшает функциональный статус и способствует сохранению трудоспособности пациентов [56].

Поддержано рекомендациями APP [14, 15].

Рекомендация 4. Лечение РА основано на рациональном применении медикаментозной терапии, включающей нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), БПВП и ГИБП (*уровень доказательности А*).

Комментарий. При РА доказана эффективность симптоматической терапии НПВП [57–59] и «патогенетической» терапии ГК [60–62], БПВП [63–65] и ГИБП [66–68]; немедикаментозные методы способствуют повышению эффективности лекарственной терапии, коррекции деформаций суставов, но их влияние на прогноз заболевания не доказано [69, 70].

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9], национальных ассоциаций ревматологов [16–34] и APP [14, 15].

Рекомендация 5. Для уменьшения болей в суставах применяют НПВП, которые оказывают удовлетворительный симптоматический (анальгетический) эффект (*уровень доказательности А*).

Комментарий. НПВП не влияют на прогрессирование деструкции суставов, прогноз заболевания, могут вызывать тяжелые нежелательные реакции (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и др., поэтому их применение должно быть ограничено [57–59].

Поддержано рекомендациями EULAR [57, 59], национальных ассоциаций ревматологов [17, 19, 28, 34] и APP [14, 15, 58].

Рекомендация 6. Терапия БПВП должна проводиться всем пациентам с РА (включая пациентов с высокой вероятностью РА) и назначаться как можно раньше, не позднее чем через 3–6 мес от момента появления симптомов поражения суставов (*уровень доказательности В*).

Комментарий. Раннее назначение БПВП способствует более быстрому достижению ремиссии, ассоциируется с улучшением исходов РА [71–73]; эффект терапии на ранней стадии заболевания позволяет прогнозировать эффективность последующей терапии [74]; для ранней диагностики РА следует использовать критерии ACR/EULAR (2010) [11, 75, 76].

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9], национальных ассоциаций ревматологов [17–35] и APP [14, 15].

Рекомендация 7. В процессе лечения следует тщательно контролировать эффективность терапии (каждые 1–3 мес), модифицировать план лечения в зависимости от активности заболевания (*уровень доказательности А*); оценка эффективности терапии должна основываться на стандартизованных индексах, включающих клинико-лабораторные признаки воспаления суставов, функциональное состояние и трудоспособность пациентов; прогрессирование деструкции следует оценивать каждые 6–12 мес при раннем РА и каждые 12 мес при развернутом РА и принимать во внимание при выборе терапии, независимо от ее клинической эффективности (*уровень доказательности В/С*).

Комментарий. Доказана более высокая эффективность тщательно контролируемой терапии БПВП и ГИБП по сравнению с рутинной клинической практикой [77, 78].

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9], национальных ассоциаций ревматологов [20–35] и APP [14].

Рекомендация 8. МТ — препарат «первой линии», должен назначаться всем пациентам с диагнозом РА (*уровень доказательности А*) и недифференцированным артритом (НДА) при высокой вероятности развития РА (*уровень доказательности С*).

Комментарий. МТ позволяет эффективно контролировать симптомы и прогрессирование деструкции суставов, обладает удовлетворительным профилем безопасности при длительном приеме у пациентов как с ранним, так и с развернутым РА [79–83]; лечение МТ замедляет прогрессирование НДА в РА [84–87]; у пациентов с РА соотношение эффективность/безопасность/стоимость — в пользу монотерапии МТ (в сочетании с ГК или без них) по сравнению с комбинированной терапией МТ и други-

ми стандартными БПВП и ГИБП или монотерапией ГИБП [88–126].

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9, 130], национальных ассоциаций ревматологов [17–35, 127–129] и APP [14, 15, 130].

Рекомендация 9. Перед назначением МТ следует оценить факторы риска НР (прием алкоголя, ожирение, нарушение функции почек), исследовать лабораторные параметры (аспартатаминотрансфераза – АСТ, аланинаминотрансфераза – АЛТ, альбумин, общий анализ крови, креатинин, глюкоза, липиды, тест на беременность), маркеры вирусных инфекций (вирус иммунодефицита человека – ВИЧ, гепатит В/С), провести рентгенографическое исследование грудной клетки (*уровень доказательности С*); следует информировать пациентов о достоинствах терапии и возможных НР (*уровень доказательности В*).

Поддержано рекомендациями EULAR [82], национальных ассоциаций ревматологов [127–129] и APP [14, 15, 130].

Рекомендация 10. Назначение МТ должно быть индивидуализированным. При отсутствии риска НР (пожилой возраст, нарушение функции почек, печени, гематологические нарушения и др.) лечение МТ следует начинать с дозы 10–15 мг/нед с быстрым увеличением дозы (по 2,5–5 мг каждые 2–4 нед) до 25–30 мг/нед в зависимости от эффективности и переносимости (*уровень доказательности В*).

Комментарий. Доказаны зависимость эффективности терапии от дозы МТ и целесообразность быстрой эскалации дозы для достижения оптимального терапевтического эффекта [131, 132].

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9, 130], национальных ассоциаций ревматологов [127–129] и APP [130].

Рекомендация 11. На фоне лечения МТ обязателен прием не менее 5–10 мг фолиевой кислоты в неделю не ранее чем через 24 ч после приема МТ (*уровень доказательности А*).

Комментарий. Прием фолиевой кислоты позволяет снизить риск НР [133].

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9, 82] и APP [14, 15, 130].

Рекомендация 12. В начале лечения или при увеличении дозы МТ определение АЛТ/АСТ, креатинина, общий анализ крови необходимо проводить каждые 1–1,5 мес до достижения стабильной дозы МТ, затем – каждые 3 мес; клиническую оценку НР следует проводить во время каждого визита пациентов (*уровень доказательности С*). Лечение МТ следует прервать при превышении концентрацией АЛТ/АСТ верхней границы нормы (ВГН) более чем в 3 раза; возобновить лечение в более низкой дозе после нормализации лабораторных показателей. При стойком увеличении уровня АСТ/АЛТ >3 ВГН следует скорректировать дозу МТ; при сохранении увеличения уровня АСТ/АЛТ >3 ВГН после отмены МТ следует провести соответствующие диагностические процедуры.

Поддержано рекомендациями национальных ассоциаций ревматологов [19–21, 23, 34, 127–129] и APP [14, 15, 130].

Рекомендация 13. При недостаточной эффективности (или плохой переносимости) таблетированной формы МТ до смены терапии БПВП и назначения ГИБП следует перевести пациентов на парентеральную (подкожную) форму препарата (*уровень доказательности В*); у пациентов с РА с высокой активностью, которым показано назначение высокой дозы МТ (≥ 15 мг), рекомендуется начинать лечение с подкожной формы препарата (*уровень доказательности С*).

Комментарий. Доказаны более высокие эффективность, переносимость [135–148] и биодоступность [149] подкожной лекарственной формы МТ по сравнению с таблетированной формой препарата; у пациентов с недостаточной эффективностью или плохой переносимостью таблетированного МТ применение его подкожной формы позволяет снизить потребность в назначении ГИБП [150].

Поддержано рекомендациями EULAR [9] и национальных ассоциаций ревматологов [22, 27, 129].

Рекомендация 14. При наличии противопоказаний для назначения МТ или плохой переносимости препарата следует назначить лефлуномид (ЛЕФ) или сульфасалазин (СУЛЬФ) (*уровень доказательности В*); применение гидроксихлорохина (ГХ) рекомендуется только в качестве компонента комбинированной терапии с МТ (*уровень доказательности В*).

Комментарий. По данным рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ), ЛЕФ и СУЛЬФ не отличаются от МТ по эффективности и переносимости [151–155], однако опыт их применения при РА в реальной клинической практике меньше, чем МТ; ГХ уступает по эффективности другим БПВП и не тормозит прогрессирование деструкции суставов [151]. Терапию СУЛЬФ и ГХ следует рекомендовать при наличии инфицирования вирусом гепатитов В, С и ВИЧ и в период беременности.

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9], национальных ассоциаций ревматологов [17–31, 33–35] и APP [14, 15].

Рекомендация 15. Назначение ГК при РА должно осуществляться ревматологами. Лечение ГК (низкие/средние дозы) рекомендуется в комбинации с МТ и другими БПВП в течение времени, необходимого для развития эффекта БПВП (bridge-терапия), при обострении заболевания или, как исключение, в виде монотерапии при невозможности назначения БПВП и ГИБП. Прием ГК сопровождается развитием НР, требующих тщательного мониторинга (*уровень доказательности А*); ГК следует отменить как можно быстрее (желательно не позже чем через 6 мес от начала терапии).

Комментарий. Имеются данные о более высокой эффективности комбинированной терапии БПВП и ГК по сравнению с монотерапией БПВП [65, 94, 95, 112, 113]; длительный прием ГК (высокая кумулятивная доза) приводит к развитию НР и может увеличивать риск сердечно-сосудистых осложнений и ухудшать жизненный прогноз у пациентов с РА [156–159].

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9], национальных ассоциаций ревматологов [19, 22, 25, 28, 158], NICE [23] и APP [14, 15].

Рекомендация 16. У пациентов с ранним активным РА, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза

и резистентность к монотерапии МТ, целесообразно назначение комбинированной терапии МТ и другими стандартными БПВП в сочетании с ГК или без ГК (*уровень доказательности А*).

Комментарий. Имеются данные о более высокой эффективности комбинированной терапии МТ и БПВП (СУЛЬФ и ГХ) по сравнению с монотерапией МТ [88, 112, 122–124]; комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ и ГХ (в сочетании с ГК) не уступает по эффективности комбинированной терапии МТ и ГИБП [112–116, 122–124, 159, 161].

Поддержано рекомендациями EULAR [9], национальных ассоциаций ревматологов [21], NICE [23] и APP [14, 15].

Рекомендация 17. При недостаточной эффективности или плохой переносимости МТ (включая подкожную форму препарата) либо комбинированной терапии МТ и стандартными БПВП следует назначить ГИБП (*уровень доказательности А*); до назначения ГИБП стандартные БПВП (включая подкожную форму МТ) должны применяться в адекватных дозах в течение ≥ 3 мес; лечение ГИБП целесообразно начинать с ингибиторов ФНО α , при отсутствии особых показаний для назначения ГИБП с другим механизмом действия (*уровень доказательности D*).

Комментарий. У пациентов, резистентных к МТ (и/или другим стандартным БПВП), все ГИБП обладают сходной эффективностью [161–182] и токсичностью [183–186], однако опыт применения ингибиторов ФНО α [187–190] в реальной клинической практике больше, чем препаратов с другими механизмами действия [191–194]; пошаговая интенсификация лечения (step-up) с использованием ГИБП при недостаточной эффективности монотерапии МТ не уступает по эффективности комбинированной терапии МТ и ГИБП, начиная с дебюта болезни [36, 102, 103, 120, 121].

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9], национальных ассоциаций ревматологов [32–35], NICE [23], Международного консенсуса по применению ГИБП при ревматических заболеваниях [4] и APP [14].

Рекомендация 18. Для увеличения эффективности терапии лечение ГИБП целесообразно проводить в комбинации с МТ (*уровень доказательности А*).

Комментарий. Доказана более высокая эффективность ГИБП в комбинации с МТ, чем монотерапии ГИБП [97, 102, 103, 195–210]

Поддержано рекомендациями EULAR [8, 9].

Рекомендация 19. При плохой переносимости стандартных БПВП (включая МТ в подкожной форме) возможно проведение монотерапии ГИБП или комбинированной терапии ГИБП и другими стандартными БПВП (*уровень доказательности В*); препаратом выбора при проведении монотерапии ГИБП является ТЦЗ (*уровень доказательности В*).

Комментарий. Монотерапия ТЦЗ более эффективна, чем монотерапия МТ [211] и АДА [212]; после отмены МТ монотерапия ТЦЗ не уступает по эффективности комбинированной терапии ТЦЗ и МТ [213, 214]; преимущества монотерапии ТЦЗ по сравнению с монотерапией другими ГИБП подтверждены материалами метаанализов [215, 216].

Поддержано рекомендациями EULAR [9].

Рекомендация 20. При недостаточной эффективности первого ингибитора ФНО α следует назначить ГИБП с другими механизмами действия (АБЦ, РТМ, ТЦЗ) (*уровень доказательности А*), или другого ингибитора ФНО α (*уровень доказательности В*), или ТОФА (*уровень доказательности В*); у пациентов, не получавших МТ, следует назначить оптимальную дозу этого препарата (*уровень доказательности С*).

Комментарий. По данным РПКИ, РТМ, АБЦ, ТЦЗ и ГЛМ [217–221] эффективны у пациентов, резистентных к ингибиторам ФНО α ; материалы открытых исследований, национальных регистров и систематических обзоров свидетельствуют об эффективности замены одного ингибитора ФНО α на другой у пациентов, резистентных к первому ингибитору ФНО α , особенно при развитии вторичной неэффективности первого препарата [222–235]; у пациентов, серопозитивных по ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическим цитруллинированным белкам (АЦБ), лечение РТМ более эффективно, чем замена одного ингибитора ФНО α на другой [236–241]; эффективность ТОФА у пациентов, резистентных к БПВП [240–245] и ингибиторам ФНО α [246], подтверждена материалами метаанализов [247–249].

Поддержано рекомендациями EULAR [9], Международного консенсуса по применению ГИБП при ревматических заболеваниях [4] и национальных ассоциаций ревматологов [33]; применение ТОФА впервые включено в рекомендации EULAR [9].

Рекомендация 21. РТМ целесообразно назначать в качестве «первого» ГИБП пациентам с РА, серопозитивным по РФ и/или АЦБ, имеющим другие клинические (ревматоидный васкулит, синдром Шегрена и др.) и/или лабораторные (антиядерный фактор) проявления аутоиммунной патологии или противопоказания для назначения ингибиторов ФНО α (злокачественные новообразования, риск реактивации латентной туберкулезной инфекции, демиелинизирующие заболевания ЦНС и др.), для поддержания эффекта необходимо проведение повторных курсов РТМ (возможно, в низких дозах) не ранее чем через 6 мес после предыдущего курса (*уровень доказательности В*).

Комментарий. Доказана эффективность РТМ при раннем и развернутом РА, более высокая у пациентов, серопозитивных по РФ и/или АЦБ [241]; по данным метаанализа, при проведении повторных курсов низкие дозы РТМ (1000 мг на курс) не уступают по эффективности высоким дозам препарата (2000 мг на курс) [250].

Поддержано рекомендациями EULAR [9, 193], национальных ассоциаций ревматологов [194] и APP [14].

Рекомендация 22. В случае достижения стойкой ремиссии возможно постепенное тщательно контролируемое снижение дозы или отмена ГИБП (*уровень доказательности В/С*).

Комментарий. У пациентов, достигших стойкой ремиссии (не менее 6–12 мес) на фоне комбинированной терапии МТ и ГИБП, возможно снижение дозы или отмена ингибиторов ФНО α [251–262], ТЦЗ [263–265], АБЦ [266] и РТМ [267]; при обострении возобновление терапии ГИБП в большинстве случаев позволяет достигнуть ремиссии без развития резистентности к лечению.

Поддержано рекомендациями EULAR [9] и национальных ассоциаций ревматологов [25, 29, 33], Международного консенсуса по применению ГИБП при ревматических заболеваниях [4].

Рекомендация 23. При достижении длительной стойкой ремиссии (не менее 12 мес) после прекращения лечения ГК и ГИБП целесообразно обсудить возможность снижения дозы или отмены стандартных БПВП (*уровень доказательности D*).

Комментарий. У пациентов с развернутым РА отмена стандартных БПВП может приводить к обострению заболевания [251, 268–271]; стойкая ремиссия без поддерживающей терапии БПВП сохраняется очень редко [114].

Поддержано рекомендациями EULAR [9] и национальных ассоциаций ревматологов [29, 33].

Рекомендация 24. При выборе терапии необходимо учитывать характер сопутствующих (коморбидных) заболеваний и безопасность терапии.

Комментарий. Высокая активность болезни ассоциируется с увеличением риска коморбидных заболеваний [272, 273], а эффективная терапия, в первую очередь МТ и ингибиторами ФНО α , снижает риск коморбидной патологии [274–277]; длительный прием ГК (высокая кумулятивная доза) ассоциируется с увеличением риска кардиоваскулярных осложнений и летальности [158, 278].

Поддержано рекомендациями EULAR [9, 280] и национальных ассоциаций ревматологов [19, 30, 33, 279].

Обсуждение

Проблема фармакотерапии РА приобретает общемедицинское значение, поскольку создает предпосылки для совершенствования лечения других хронических заболеваний человека, таких как атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, остеопороз, развитие которых также связано с хроническим воспалением. Применение ГИБП позволило существенно улучшить результаты лечения пациентов с РА и расширить представления о патогенетических механизмах, лежащих в основе прогрессирования заболевания. Однако улучшение прогноза при РА зависит не только от применения инновационных лекарственных средств, но и от совершенствования стратегии лечения, направленной на максимально быстрое достижение ремиссии – стратегия «Лечение до достижения цели» [7].

Новые рекомендации ACR укрепили позиции МТ в качестве «золотого стандарта» фармакотерапии РА в целом [281, 282] и ключевого компонента стратегии «Лечение до достижения цели». Важными достоинствами МТ являются снижение риска кардиоваскулярных осложнений и общей летальности [274, 275], низкая частота инфекционных осложнений [283]. Установлено отсутствие (или низкая частота) нежелательных лекарственных взаимодействий МТ и других препаратов, применяемых для лечения РА [284]. Более того, МТ потенцирует эффективность ГИБП (моноклональные антитела) за счет различных механизмов, в том числе снижая их иммуногенность [197, 285]. Современная тактика применения МТ (быстрая эскалация дозы, прием фолевой кислоты), и особенно применение подкожной формы МТ, позволяет повысить эффективность терапии на всех стадиях болезни. Создается впечатление, что «ответ» на ле-

чение МТ может быть своеобразным «биомаркером», позволяющим оценить характер течения, а возможно, и отдаленный исход РА, а также необходимость в назначении ГИБП [286]. Согласно новым рекомендациям ACR 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 α и, возможно, другими ГИБП; раннее назначение подкожной формы МТ должно стать обязательным компонентом «интенсивной» стратегии лечения РА независимо от применения ГК, других стандартных БПВП и ГИБП; у пациентов с активным РА, которым потенциально показаны назначение высокой дозы МТ или различные схемы комбинированной терапии, целесообразно начинать лечение не с таблетированной, а с подкожной формы МТ. Эти рекомендации находятся в русле современных тенденций в лечении РА. Так, по данным J.R. Curtis и соавт. [287], в США только около половины больных, которым инициировалось лечение ГИБП, принимали МТ в адекватных дозах (>15 мг/нед) и менее 5% – подкожную форму МТ. Полагают, что именно оптимизация лечения МТ, в первую очередь более широкое применение подкожной формы МТ, позволит существенно улучшить результаты лечения РА [287, 288] и снизить стоимость терапии за счет уменьшения потребности в назначении дорогостоящих ГИБП [150]. Это особенно важно в свете данных американского регистра CORRONA (COnsortium of Rheumatology Researchers Of North America), материалы которого продемонстрировали высокую частоту прерывания лечения ГИБП (ингибиторы ФНО α и препараты с другим механизмом действия) при РА из-за снижения эффективности терапии [289], что в определенной степени может быть связано с применением неадекватных доз МТ.

Лечение ГИБП (как классом препаратов) следует инициировать в случае невозможности достигнуть ремиссии (через 6 мес) либо при отсутствии эффекта (через 3 мес) на фоне лечения МТ или другими стандартными БПВП. Отсутствие ограничений для применения всех ГИБП, зарегистрированных для лечения РА, мотивируется данными о сходной эффективности и безопасности РТМ, ТЦЗ и АБЦ и ингибиторов ФНО α . Все ГИБП более эффективны в комбинации с МТ (или другими БПВП), чем в виде монотерапии. Совсем недавно были получены данные о том, что именно комбинированная терапия МТ и ГИБП (ЭТЦ) позволяет снизить потребность в протезировании крупных суставов по сравнению с монотерапией этими препаратами [290].

В новых рекомендациях РТМ рассматривается как ГИБП «первой линии», хотя официально этот препарат зарегистрирован только для лечения пациентов, резистентных к терапии ингибиторами ФНО α . В то же время имеются многочисленные данные (в том числе полученные в России), свидетельствующие о сходной эффективности РТМ и других ГИБП у пациентов с ранним и развернутым РА. Применение РТМ может быть особенно оправданно у пациентов, имеющих ограничения для назначения ингибиторов ФНО α , – с лимфомами (и другими злокачественными новообразованиями) и демиелинизирующими заболеваниями ЦНС в анамнезе, риском реактивации латентной туберкулезной инфекции. Кроме того, РТМ самый не-

дорогой из применяемых в ревматологии ГИБП, особенно при использовании низкой дозы препарата, которая не уступает по эффективности стандартной дозе [250].

Комбинированная терапия МТ и ГИБП эффективнее монотерапии МТ, однако более чем у 1/3 пациентов на фоне монотерапии МТ наблюдается стойкое выраженное улучшение клинических проявлений РА и они не нуждаются в интенсификации терапии [123, 291]. При этом эффективность монотерапии МТ можно существенно повысить путем проведения короткого курса ГК в низких дозах, со крайней мере при раннем РА [292, 293]. Очевидно, что слишком раннее назначение ГИБП (и, вероятно, комбинированной терапии стандартными БПВП) не оправданно, поскольку может привести к «перелечиванию» многих пациентов, тем самым способствуя увеличению риска НР и стоимости лечения. При этом пошаговая интенсификация терапии (step-up) 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 [281]. Данные, касающиеся улучшения отдаленного прогноза и возможности поддержания ремиссии без применения ГИБП при раннем назначении комбинированной терапии МТ и ГИБП (так называемая индукционная терапия), противоречивы [100, 117, 256, 260–262].

Согласно рекомендациям АРР при неэффективности БПВП и ГИБП следует рассмотреть возможность назначения ТОФА (ингибитор JAK) – первого «таргетного» синтетического препарата для перорального приема, специально разработанного для лечения РА [294]. В настоящее время ТОФА зарегистрирован в США, Японии, Швейцарии и России, но пока не получил одобрения Европейского медицинского агентства [295–297]. Основными проблемами являются безопасность, стоимость препарата и небольшой опыт его длительного применения в реальной клинической практике. Хотя по данным метаанализа РПКИ частота НР на фоне лечения ТОФА такая же, как и при лечении ГИБП [298], обращает на себя внимание увеличение риска тяжелых инфекций (включая туберкулез и оппортунистические инфекции), а герпетическая инфекция встречается чаще, чем при применении ингибиторов ФНО α [299]. Учитывая доступность широкого спектра ГИБП с доказанной эффективностью и безопасностью, а также высокую стоимость терапии, в настоящее время мы рекомендуем применять ТОФА как препарат «третьей» линии – при недостаточной эффективности стандартных БПВП и ГИБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-media; 2008. P. 290–331.]
2. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*. 2012;365:2205–19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1004965>.
3. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2007;370:1861–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201036>.
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 II):i2–i45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201036>.
5. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013.]
6. Sokka T, Pincus T. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent. *Lancet*. 2009;374:430–2. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61432-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61432-X).
7. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126532>.

К основным нерешенным проблемам фармакотерапии РА, которые должны привлечь внимание ревматологического сообщества, относятся следующие [9, 10]:

- Роль ГК (с учетом механизмов действия, длительности терапии, циркадных ритмов и др.) в комплексном лечении РА.
- Перспективы «индукционной» терапии с использованием не только ингибиторов ФНО α , но и других ГИБП (АБЦ, ТЦЗ и РТМ).
- Место ТОФА в комплексном лечении РА в рамках стратегии «Лечение до достижения цели», эффективность ГИБП при резистентности к ТОФА и эффективность ТОФА при резистентности к АБЦ, РТМ и ТЦЗ.
- Тактика снижения дозы ГИБП и предикторы стойкой ремиссии после отмены ГИБП и стандартных БПВП.
- Значение лабораторных биомаркеров и инструментальных методов исследования (УЗИ, МРТ) в прогнозировании эффективности терапии БПВП (в первую очередь МТ) и ГИБП.
- Роль иммуногенности ГИБП и значение фармакокинетических и фармакодинамических исследований ГИБП с целью повышения эффективности и безопасности терапии.

Мы надеемся, что новые рекомендации помогут врачам-ревматологам адаптировать новейшие достижения фармакотерапии РА, полученные на основании принципов «медицины, основанной на доказательствах», в реальную клиническую практику. Современные подходы к обеспечению безопасности лечения РА будут представлены в части 2 рекомендаций.

Прозрачность исследования

Проект российских рекомендаций по лечению РА был обсужден на совещаниях профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «ревматология» 28.09.2012 г. (протокол №7), 16.03.2013 г. (протокол №9), 05.10.2013 г. (протокол №10), пленуме правления АРР (июнь 2013 г.) и размещен на сайте АРР: www.rheumatolog.ru

Финансовые и другие взаимоотношения

Все авторы принимали участие в разработке рекомендаций и подготовке рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы не получали гонорар за исследование.

8. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:964–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573>.
9. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with systemic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2013. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:492–509. DOI: [10.1136/annrheumdis-2013-204573](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573).
10. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. 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. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(6):609–22. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>.
11. Aletaha D, Neogri T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27584>.
12. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2011;63:573–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204317>.
13. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:3–5. DOI: [10.1136/annrheumdis-2013-204317](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204317).
14. Национальные рекомендации по лечению ревматоидного артрита, 2013 (проект). Доступ по ссылке: <http://www.rheumatolog.ru/experts/national-guidelines> [Natsional'nye rekomendatsii po lecheniyu revmatoidnogo artrita, 2013 (proekt)] [National recommendations about treatment of rheumatoid arthritis, 2013 (project)]. Available from: <http://www.rheumatolog.ru/experts/national-guidelines>
15. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical recommendations.]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.]
16. Насонов ЕЛ, редактор. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. Москва: Алмаз; 2006. 118 с. [Nasonov EL, editor. *Lechenie revmatoidnogo artrita. Klinicheskie rekomendatsii* [Treatment of rheumatoid arthritis. Clinical recommendations.]. Moscow: Almaz; 2006. 118 p.]
17. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2007;66:34–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.044354>.
18. Luqmani R, Hennel S, Estrach C, et al.; British Society for Rheumatology, British Health Professionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. British Society for Rheumatology and british health professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (the first two years). *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1167–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kel215a>.
19. Luqmani R, Hennel S, Estrach C, et al.; British Society for Rheumatology (Oxford), British Health Professionals in Rheumatology (Oxford) Standards, Guidelines and Audit Working Group. British Society for Rheumatology (Oxford) and British Health Professionals in Rheumatology (Oxford) Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis (after the first two years). *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:436–9. DOI: [10.1093/rheumatology \(Oxford\)/key450a](http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ky450a).
20. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying ant rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:762–84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23721>.
21. Singh JA, Furst D, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64:625–39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21641>.
22. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, et al. Canadian Rheumatology (Oxford) Association Recommendations for Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs. *J Rheumatol.* 2012;39:1559–82. DOI: [10.3899/jrheum.110207](http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.110207).
23. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Rheumatoid arthritis: The management of rheumatoid arthritis in adults. NICE guidelines [CG79]. 2009. [Internet. Accessed July 14, 2011.] Available from: <http://www.nice.org.uk/nice-media/pdf/CG79NICEGuideline.pdf>
24. The Royal Australian College of General Practitioners. Clinical guidelines for diagnosis and management of early rheumatoid arthritis; 2008. [Internet. Accessed July 14, 2011.] Available from: www.healthnetworks.health.wa.gov.au/docs/Clinical_guidelines_Rheumatoid_Arthritis.pdf; <http://www.racgp.org.au/guidelines/musculoskeletaldiseases>
25. Baecklund E, Forsblad d'Elia H, Turesson K. Guidelines for the pharmaceutical management of rheumatoid arthritis Swedish Society of Rheumatology. 2011. April 14. Available from: <http://www.svenskreumatologi.se/index2.htm>
26. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of early rheumatoid arthritis: SIGN Publication No. 48 2000; [Internet. Accessed July 14, 2011.] Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/48/index.html>
27. GUIPCAR group. Update of clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid (Spain): Spanish Society of Rheumatology; 2011. 367 p.
28. Da Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52:135–74.
29. Ataman S, Borman P, Evcik D, et al. Management of rheumatoid arthritis: consensus recommendations from the Turkish League Against Rheumatism. *Turk J Rheumatol.* 2011;26:273–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.5606/tjr.2011.046>.
30. Mok CC, Tam LS, Chan TH, et al. Management of rheumatoid arthritis: consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology. *Clin Rheumatol.* 2011;30:303–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-010-1596-y>.
31. El Zorkany B, Alwahshi HA, Hammoudeh M, et al. Suboptimal management of rheumatoid arthritis in the Middle East and Africa: could the EULAR recommendations be the start of a solution? *Clin Rheumatol.* 2013;32:151–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-012-2153-7>.
32. Fonseca JE, Bernardes M, Canhao H, et al. Portuguese guidelines for the use of biological agents in rheumatoid arthritis – October 2011 update. *Acta Reumatol Port.* 2011;36:385–8.
33. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2014;81(4):287–97. DOI: [10.1016/j.jbspin.2014.05.002](http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.05.002).
34. Cardiel MH, Diaz-Borjon A, Vazquez del Mercado Espinosa M, et al. Update of the Mexican College of Rheumatology (Oxford) Guidelines for the Pharmacologic Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Reumatologia Clinica.* 2014;19:227–40.
35. Wollenhaupt J, Albrecht K, Kruger K, Muller-Ladner U. The new 2012 German recommendations for treating rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol.* 2013;72:6–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00393-012-1093-6>.
36. 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;72:64–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201247>.
37. Mierau M, Schoels M, Gonda G, et al. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:975–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem007>.
 38. Smolen JS, Han C, van der Heijde D, et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and TNF-blockade. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:823–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.090019>.
 39. Koevoets R, van der Heijde D. Being in remission or in low disease activity in rheumatoid arthritis: different meaning with the use of different composite scores. *Arthritis Rheum.* 2009;60(Suppl):957.
 40. Aletaha D, Smolen JS. Joint damage in rheumatoid arthritis progresses in remission according to the Disease Activity Score in 28 joints and is driven by residual swollen joints. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3702–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.30634>.
 41. Sakellariou G, Scire CA, Verstappen SM, et al. In patients with early rheumatoid arthritis, the new ACR/EULAR definition of remission identifies patients with persistent absence of functional disability and suppression of ultrasonographic synovitis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:245–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201817>.
 42. Gartner M, Mandl P, Radner H, et al. Sonographic joint assessment in rheumatoid arthritis: Associations with clinical joint assessment in remission. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2005–14. DOI:10.1002/art38016.
 43. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1360–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.091454>.
 44. Klarenbeek NB, Koevoets R, van der Heijde DM, et al. Association with joint damage and physical functioning of nine composite indices and the 2011 ACR/EULAR remission criteria in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1815–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.149260>.
 45. Scire CA, Lunt M, Marshall T, et al. Early remission is associated with improved survival in patients with inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1677–82. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203339.
 46. Criswell LA, Such CL, Yelin EH. Differences in the use of second-line agents and prednisone for treatment of rheumatoid arthritis by rheumatologists and non-rheumatologists. *J Rheumatol.* 1997;24:2290.
 47. Yelin EH, Such CL, Criswell LA, Epstein WV. Outcomes for persons with rheumatoid arthritis with a rheumatologist versus a non-rheumatologist as the main physician for this condition. *Med Care.* 1998;36:513–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005650-199804000-00007>.
 48. Ward MM, Leigh JP, Fries JF. Progression of functional disability in patients with rheumatoid arthritis. Associations with Rheumatology subspecialty care. *Arch Intern Med.* 1993;153:2229–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1993.00410190069009>.
 49. Solomon DH, Bates DW, Panush RS, Katz JN. Costs, outcomes, and patient satisfaction by provider type for patients with rheumatic and musculoskeletal conditions: a critical review of the literature and proposed methodological standards. *Ann Intern Med.* 1997;127:52–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-127-1-199707010-00009>.
 50. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, et al. Quality care in seniors with new-onset rheumatoid arthritis: a Canadian perspective. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:53–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20304>.
 51. Bonafede MM, Fox KM, Johnson BH, et al. Factors associated with the initiation of disease-modifying antirheumatic drugs in newly diagnosed rheumatoid arthritis: a retrospective claims database study. *Clin Ther.* 2012;34:457–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.12.016>.
 52. Lahiri M, Morgan C, Symmons DPM, Bruce IN. Modifiable risk factors for RA: prevention, better than cure. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:499–512. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker299>.
 53. Sanberg ME, Bengtsson C, Kallberg H, et al. Overweight decreases the chance of achieving good response and low disease activity in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205094.
 54. Ellerby N, Mathey D, Packham J, et al. Obesity and comorbidity are independently associated with failure to achieve remission in patients with established rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206254.
 55. De Pablo P, Chapple ILC, Buckley CD, Dietrich T. Periodontitis in systemic rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;68(5):218–24. DOI: 10.1038/nrrheum.2009.28.
 56. Iversen MD, Brawerman M, Iversen CN. Recommendations and the state of the evidence for physical activity interventions for adults with rheumatoid arthritis: 2007 to present. *Int J Clin Rheumatol.* 2012;7(5):489–503. DOI: 10.2217/ijr.12.53.
 57. Whittle S, Colebatch A, Buchbinder R, et al. Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1416–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes032>.
 58. Каратеев АЕ, Яхно НН, Лазебник ЛБ и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2009. 167 с. [Karateev AE, Yakhno NN, Lazebnik LB, et al. *Primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Klinicheskie rekomendatsii* [Application of nonsteroid anti-inflammatory preparations. Clinical recommendations]. Moscow: IMA-PRESS; 2009. 167 p.]
 59. Burmester G, Lanan A, Biasucci L, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinion of multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis.* 2010;70(5):818–22. DOI: 10.1136/ard.2010.128660.
 60. Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, et al. Current evidence for management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: systemic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1010–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.127332>.
 61. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1560–7. DOI: 10.1136/ard.2007072157.
 62. Da Silva JAP, Jacobs JW, Kirwan JR, et al. Low-dose glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis. A review on safety: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:285–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.038638>.
 63. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, et al. Systemic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2008;148:124–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-148-2-200801150-00192>.
 64. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewe R, et al. Current evidence for management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systemic literature review informing EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1004–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.127225>.
 65. 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;73:510–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204588.
 66. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with bio-

- logical disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:976–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126573>.
67. Nam JL, Ramiros S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:516–28. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204577.
 68. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs – a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:529–35. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204575.
 69. Vliet Vlielien TPM. Non-drug care for RA – is the era of evidence-based practice approaching? *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1397–1404. DOI: 10.1093/Rheumatology/key149.
 70. Oldfield V, Felson DT. Exercise therapy and orthotic devices in rheumatoid arthritis: evidence-based review. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:353–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e3282fd17df>.
 71. Finckh A, Liang MH, Mugica C, et al. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2006;15:864–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22353>.
 72. Nies JAB, Krabben A, Schoones JW, et al. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:861–70. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203130.
 73. Van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum*. 2019;62:3537–46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27692>.
 74. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, et al. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3226–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22943>.
 75. Radner H, Neogi T, Smolen J, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classifications criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:114–23. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-20328.
 76. Sakellariou G, Scire CA, Zambon A, Caporali R. Performance of the 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2013;8:e56528.
 77. Knevel R, Schoels M, Huizinga TWJ, et al. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:987–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126748>.
 78. Schipper LG, van Hulst LTC, Grol R, et al. Meta-analysis of tight control strategies in rheumatoid arthritis: protocolized treatment has additional value with respect to the clinical outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:2154–64. DOI: 10.1093/Rheumatology/keq195.
 79. Kuriya B, Arkema EV, Bykerk VP, Keystone EC. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1298–304. DOI: 10.1136/ard.2009.118307.
 80. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, et al. 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;68:1105–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.099861>.
 81. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systemic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1100–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.093690>.
 82. Visser K, Katchamart W, Losa E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systemic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1086–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.094474>.
 83. Todoerti M, Maglione W, Bernero E, et al. Systemic review of 2008–2012 literature and update of recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disease, with focus one rheumatoid arthritis. *Rheumatismo*. 2013;65:207–18.
 84. 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;56:1424–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22525>.
 85. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.763>.
 86. Heimans L, Wevers-de Boer K, Visser K, et al. A two-step treatment strategy trial in patients with early arthritis aimed achieving remission: the IMPROVED study. *Ann Rheum Dis*. 2013;73(7):1356–61. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203243.
 87. 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;69:510–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.119016>.
 88. 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.
 89. De Jong PHPD, Hazes JM, Luime JJ, et al. Randomized comparison of triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):113. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.382>.
 90. Villeneuve E, Nam JL, Hensor E, et al. Preliminary results of a multicenter randomized controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in patients with newly diagnosed inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63 (Suppl 10):2465.
 91. Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, et al. Implementation of a Threat-to-Target Strategy in very early rheumatoid arthritis. Results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Remission Induction Cohort Study. *Arthritis Rheum*. 2011;63:2865–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.30494>.
 92. 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 Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Remission Induction Cohort. *Arthritis Care Res*. 2013;65:1219–26. DOI: 10.1992/acr.21984.
 93. 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;70:1292–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.142729>.
 94. 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;156:329–39. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00004>.
 95. Montecucco C, Todoerti M, Sakellariou G, et al. Low-dose oral prednisolone improves clinical and ultrasonography remission rates in early rheumatoid arthritis: results of a 12-month open-label randomized study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R112. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3838>.
 96. 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;50:3432–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20568>.
97. 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;54:26–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21519>.
 98. 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;73(3):536–43. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202433.
 99. 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;59:1467–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24106>.
 100. 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;72:844–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201612>.
 101. 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>.
 102. 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;372:375–82. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61000-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61000-4).
 103. 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;62:674–82. DOI: 10.1002/art.272668.
 104. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1870–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.101121>.
 105. 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;70:39–46. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.137703>.
 106. Burmester GR, Rigby W, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab (TCZ) in combination and monotherapy versus methotrexate (MTX) in MTX-naïve patients (pts) with early rheumatoid arthritis (RA): clinical and radiographic outcomes from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl):OP041. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.246>.
 107. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early arthritis: a randomized trial. *Lancet.* 1999;353:1568–73. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)08513-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)08513-4).
 108. 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;50:2072–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20351>.
 109. 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 Finnish rheumatoid arthritis combination therapy trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1222–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24447>.
 110. 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 Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R122. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3060>.
 111. 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;54:1401–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21796>.
 112. 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). *Arthritis Rheum.* 2005;52:3381–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21405>.
 113. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2007;146:406–15. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00005>.
 114. 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):S62.
 115. Leirisalo-Repo M, Kautinen 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;72:851–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201365>.
 116. Rantalaiho V, Kautianen 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. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203497.
 117. 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.* 2014;73:654–61. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202735.
 118. 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-naïve, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:75–85. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-2034440.
 119. 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.* 2014;73(6):1071–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202818.
 120. 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;48:1429–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep261>.
 121. 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 (Oxford).* 2014. DOI:

- 101093/Rheumatology (Oxford)/key465.
122. 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;64:2824–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.34498>.
 123. 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;65:1985–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.38012>.
 124. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al.; CSP 551 RACAT investigators. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med*. 2013;369:307–18. DOI: [10.1056/NEJMoa1303006](http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1303006).
 125. 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;379:1712–20. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60027-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60027-0).
 126. De Cock D, Meyfroidt S, Joly J, et al. For remission induction with glucocorticoid bridging, methotrexate monotherapy is as effective as combination with other DMARDs, with fewer reported side effects: 4-month primary outcome of CareRa, a randomized induction strategy and treated-to-target trial in early RA. *Arthritis Rheum*. 2013;14 (abstract 14).
 127. Pavy S, Constantin A, Pham T, et al. Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2006;73:388–95.
 128. Katchamart W, Bourre-Tessier J, Donka T, et al. Canadian recommendation for use methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37:1422–30. DOI: [10.3894/jrheum/090978](http://dx.doi.org/10.3894/jrheum/090978).
 129. Tornero Molina J, Garcia FJB, Alen JC, et al. Recommendations for the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: up and down scaling of the dose and administration route. *Reumatologia Clinica*. 2014;pii:S1699–258X(14)00059–X. DOI: [10.1016/j.reuma.2014.02.012](http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.02.012).
 130. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2012;51(приложение 3):1–24. [Nasonov EL. Treatment of rheumatoid arthritis 2012: methotrexate place. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;51(Suppl 3):1–24. (In Russ.)]
 131. 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;68:1094–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.092668>.
 132. Mouterde G, Baillet A, Gaujoux-Viala C, et al. Optimizing methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Joint Bone Spine*. 2011;78:587–92. DOI: [10.1016/j.jbspin.2011.01.010](http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.01.010).
 133. Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomi E, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;5:CD000951. DOI: [10.1002/14651858.CD000951.pub2](http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000951.pub2).
 134. 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;58:73–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23144>.
 135. Hamilton RA, Kremer JM. Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Brit J Rheumatol*. 1997;36:86–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/36.1.86>.
 136. Rozin A, Scharpira D, Balbir-Gurman A, et al. Relapse of rheumatoid arthritis after substitution of oral for parental administration of methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:756–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.8.756>.
 137. Bingman SJ, Buch MH, Lindsay S, et al. Parental methotrexate should be given before biological therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:1009–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh246>.
 138. Wegrzyn J, Adeleine P, Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1232–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.011593>.
 139. Moitra RK, Ledingham JM, Hull RG, et al. Caveats to the use of parental methotrexate in the treatment of rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:256–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh471>.
 140. Osman A, Mulherin D. Is parental methotrexate worth trying. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:432. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.4.432>.
 141. Burbage G, Gupta R, Lim K. Intramuscular methotrexate in inflammatory rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:1156. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.12.1156>.
 142. 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;35:102–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740500343294>.
 143. Bakker MF, Jacobs JWG, Welsing PMJ, et al. Are switching from oral to subcutaneous methotrexate or additional of cyclosporine to methotrexate useful steps in tight control treatment strategy for rheumatoid arthritis? A post hoc analysis of the CAMERA study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1849–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.124065>.
 144. Mainman H, McClaren E, Heycock C, et al. When should we use parental methotrexate? *Clin Rheumatol*. 2010;29:1093–8. DOI: [10.1007/s10067-010-1500-9](http://dx.doi.org/10.1007/s10067-010-1500-9).
 145. 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 (Oxford); 2012. P. 221.
 146. Hazlewood G. Subcutaneous delivery of methotrexate is associated with improved treatment survival compared to oral administration of the initial treatment of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(Suppl 10):627.
 147. Liakos A, Batley M, Hammond T, et al. Subcutaneous methotrexate is more efficacious and better tolerated than oral methotrexate: the experience of a large group of patients in the Rheumatology department of a district general hospital. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(Suppl 3):672. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-eular.593>.
 148. Mueller R, Schiff MH, Haile SR, von Kempis J. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: clinical data from Dt. Gallen cohort. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2). DOI: [10.1136/annrheumdis-2014-eular.2031](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-eular.2031).
 149. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomized, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at dose ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1549–51. DOI: [10.1136/annrheumdis-2014-205228](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205228).
 150. Fitzpatrick R, Scott DG, Keary I. Cost-minimization analysis of subcutaneous methotrexate versus biologic therapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis who had have an insufficient response or intolerance to oral methotrexate. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1605–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-013-2318-z>.
 151. Van der Heijde DM, van Riel PL, Gribnau FW, et al. Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1989;333:1036–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)92442-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(89)92442-2).
 152. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicenter trial. *Lancet*. 1999;353:259–66. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)09403-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)09403-3).

153. Sharp JT, Strand V, Leung H, et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis. Results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:495–505. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200003\)43:3%3C495::AID-ANR4%3E3.0.CO;2-U](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200003)43:3%3C495::AID-ANR4%3E3.0.CO;2-U).
154. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Int Med.* 1999;159:2542–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.159.21.2542>.
155. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:220–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.58.4.220>.
156. Kavanaugh A, Wells AF. Benefits and risk of low-dose glucocorticoid treatment in the patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014. DOI: 10.1093/Rheumatology/keu135.
157. Caporali R, Scire CA, Todoerti M, Montecucco C. The role of low-dose glucocorticoids for rheumatoid arthritis in the biologic era. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(Suppl 78):S9–13.
158. Roubille C, Richer V, Starnino T. The effects of the TNF inhibitors, methotrexate, NSAIDs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73 (Suppl 2) [P0169].
159. Dernis E, Ruyssen-Wtrand A, Mouterde C, et al. Use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis – practical modalities based on data from literature and expert opinion. *Join Bone Spain.* 2010;77:451–7. DOI: 10.1016/j.jbspin.2009.12.010.
160. Ma MHY, Kingsley GH, Scott DL. A systemic comparison of combination DMARD therapy and tumor necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:91–8. DOI: 10.1093/Rheumatology (Oxford)/kep331.
161. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, et al. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskeletal Dis.* 2008;9:52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-9-52>.
162. Aaltonen KJ, Vikki LM, Malmiaara A, et al. Systemic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS ONE.* 2012;7:e30275. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0030275>.
163. Nixon RM, Bansback N, Brennan A. Using mixed treatment comparison and meta-regression to perform indirect comparisons to estimate efficacy of biologic treatment in rheumatoid arthritis. *Stat Med.* 2007;26:1237–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/sim.2624>.
164. Schmitz S, Adams R, Walsh CD, et al. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrated differences between treatments: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:225–30. DOI: 10.1136/ard.2011.200228.
165. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, et al. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *J Rheumatol.* 2006;33(12):2398–407.
166. Kristensen LE, Christensen R, Biddal H, et al. The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomized controlled trials on established rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Scand J Rheumatol.* 2007;36:411–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740701607067>.
167. Wiens A, Venson R, Pharm D, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy.* 2010;30:339–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1592/phco.30.4.339>.
168. Schmitz S, Adams R, Walsh C, et al. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatments: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:225–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrhumdis-2011-200228>.
169. Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD007848. DOI: 10.1002/14651858.CD007848.pub2
170. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological anti-rheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumor necrosis factor agents: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:266–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.132134>.
171. Bergman GJ, Hochberg MC, Boers M, et al. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39:425–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2009.12.002>.
172. Kristensen LE, Jakobsen AK, Bartels EM, et al. The number needed to treat for second-generation biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systemic quantitative review of randomized controlled trials. *Scand J Rheumatol.* 2011;40:1–7. DOI: 10.3109/03009742.2010.491834.
173. Devine EB, Alfonso-Cristancho R, Sullivan SD. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparison approach. *Pharmacotherapy.* 2011;31:39–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1592/phco.31.1.39>.
174. Roy S, Cifaldi MA. Number needed to treat for biologic therapies in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(Suppl 3):432.
175. Gallego-Galisteo M, Villa-Rubio A, Alergre-del Rau E, et al. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37:301–7. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2011.01292.x.
176. Guyot P, Taylor P, Christensen R, et al. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R204. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3537>.
177. Turksta E, Ng S-K, Scuffham PA. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:1885–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2011.608655>.
178. Mandema JW, Salinger DH, Baumgartner SW, Gibbs MA. A dose-response meta-analysis for quantifying relative efficacy of biologics in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90:828–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2011.256>.
179. Favalli EG, Pregnotato F, Biggoggero M, Meroni PL. The role of biologic agents in damage progression in rheumatoid arthritis: indirect comparison of data coming from randomized clinical trials. *Ther Adv Musculoskeletal Dis.* 2012;4:213–23. DOI: 10.1177/1759720X12449082.
180. Pierreisnard A, Issa N, Barnetche T, et al. Meta-analysis of clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naive or inadequately responsive to methotrexate. *Join Bone Spain.* 2013;80:386–93. DOI: 10.1016/j.jbspin.2012.09.03.
181. Jones G, Darian-Smith E, Kwok M, Winzenberg T. Effect of biologic therapy on radiologic progression in rheumatoid arthritis: what does it add to methotrexate? *Biologics.* 2012;6:155–61.
182. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2013;65:28–38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.37711>.
183. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: a systemic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006;17:2275–85. DOI:

- <http://dx.doi.org/10.1001/jama.295.19.2275>.
184. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumor necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure adjusted pooled analysis of serious adverse events. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1136–45. DOI: 10.1136/ard.2008.091025.
 185. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16;(2):CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.
 186. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3.
 187. Fautrel B, Pham T, Mouterde G, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology (Oxford) regarding TNF alpha antagonist therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2007;74:627–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.10.001>.
 188. Caporali R, Conti F, Aliverini S, et al. Recommendations for the use of biologic therapy in rheumatoid arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology (Oxford). I Efficacy. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(Suppl 66):S7–14.
 189. Deighton C, Hyrich K, Ding T, et al. BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1197–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq006a>.
 190. Goeb V, Ardizzone M, Arnaud L, et al.; Club Rhumatismes at Inflammations (CRI). Recommendations for using TNF α antagonists and French clinical practice guidelines endorsed by French National Authority for health. *Joint Bone Spain*. 2013;80:574–81. DOI: 10.1016/j.jbspin.2013.09.001.
 191. Smolen JS, Schoels MM, Nishimoto N, et al. Consensus state on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:482–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202469>.
 192. Malavia AP, Ledingham J, Bloxham J, et al.; BSR Clinical Affairs Committee and Standards, audit and Guidelines Working Group, the BHPR. The 2013 BSR and BHPR guideline for the use of intravenous tocilizumab in the treatment of adult patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014. DOI: 10.1093/Rheumatology/ker168.
 193. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of Rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:909–20. DOI: 10.1136/annrheumdis-2010-144998.
 194. Bukhari M, Abernethy R, Deighton C, et al. BSR and BHPR guidelines on the use of Rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:2311–3. DOI: 10.1093/Rheumatology/ker106a.
 195. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al. Comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343:1586–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200011303432201>.
 196. 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;46:1443–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10308>.
 197. Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomized CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis*. 2014. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204769.
 198. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1914–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201544>.
 199. Pope JE, Haraoui B, Thorne JT, et al. The Canadian Methotrexate and Etanercept Outcome Study: a randomized trial of discontinuation methotrexate after 6 months or etanercept and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203684.
 200. 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;38:1585–92. DOI: 10.3899/jrheum.110014.
 201. 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;54:1786–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21830>.
 202. 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;47:495–99. DOI: 10.1093/Rheumatology(Oxford)/ken002.
 203. 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
 204. 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.
 205. 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.
 206. 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. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204020.
 207. 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 (Oxford) Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:583–9. DOI: 10.1136/ard.2010.139774.
 208. Blum MA, Koo D, Doshi JA. Measurement and rates of persistence with adherence to biologics for rheumatoid arthritis: a systemic review. *Clin Ther*. 2011;33:901–3. DOI:10/1016/j.clinthera.2011.06.001.
 209. 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 randomized controlled study (SURPRISE study). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):62.
 210. Kojima T, Yabe Y, Kaneko A, et al. Importance of methotrexate therapy concomitant with tocilizumab treatment in achieving better clinical outcomes for rheumatoid arthritis patients with high disease activity: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014. DOI: 10.1093/Rheumatology(Oxford)/key/302.
 211. 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;69:88–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.105197>.
 212. 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;381:1541–50. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60250-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60250-0).
 213. 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;72:43–50. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201282.
214. Dougados M, Kissel K, Conaghan PG, et al. Clinical, radiographic and immunogenetic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:803–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204761.
 215. Schoels MM, van der Heijde D, Breedveld FC, et al. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systemic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:583–9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202470.
 216. Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F, Ogale S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patients reported outcome (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate to conventional DMARDs – a systemic review and network meta-analysis. *Health Quality Life Outcome*. 2014;12:102. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-12-102>.
 217. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2793–806. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22025>.
 218. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med*. 2005;353:1114–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.074773>.
 219. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:547–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.074773>.
 220. Emery P, Keystone E, Tony H-P, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: results from a 24-week multicenter randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1516–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.092932>.
 221. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*. 2009;374:210–21. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60506-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60506-7).
 222. Buch MH, Bingham SJ, Bejarano V, et al. Therapy of patients with rheumatoid arthritis: outcome of infliximab failures switched to etanercept. *Arthritis Rheum*. 2007;57:448–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22617>.
 223. Gomez-Reino JJ, Carmona L. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1881>.
 224. Wick MC, Ernestam S, Lindblad S, et al. Adalimumab (Humira®) restores clinical response in patients with secondary loss of efficacy from infliximab (Remicade®) or etanercept (Enbrel®): results from the STURE registry at Karolinska University Hospital. *Scand J Rheumatol*. 2005;34:353–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740510026887>.
 225. Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J, et al. Comparative effectiveness of switching to alternative tumor necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1861–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201324>.
 226. Burmester GR, Kary S, Unnebrink K, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with adalimumab is effective for patients with and without history of other anti-TNF therapies. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(Suppl 1):i89–111.
 227. Virkki LM, Valleala H, Takakubo Y, et al. Outcomes of switching anti-TNF drugs in rheumatoid arthritis – a study based on observational data from the Finnish Register of Biological Treatment (ROB-FIN). *Clin Rheumatol*. 2011;30:1447–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-011-1779-1>.
 228. Chatzidionysiou K, Askling J, Eriksson J, et al.; ARTIS group. Effectiveness of TNF inhibitor switch in RA: results from the national Swedish register. *Ann Rheum Dis*. 2014. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204714.
 229. Lloyd S, Bujkiewicz S, Wailoo AJ, et al. The effectiveness of anti-TNF- α therapies when used sequential in rheumatoid arthritis patients: a systemic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:2313–21. DOI: 10.1093/Rheumatology (Oxford) keq169.
 230. Rendas-Baum R, Wallenstein GV, Konec T, et al. Evaluating the efficacy of sequential biologic therapies for rheumatoid arthritis with inadequate response to tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar3249>.
 231. Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, Wong JB. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumor necrosis factor inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systemic review and indirect pair wise meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1303–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200490.
 232. Remy A, Avouac J, Gossec L, et al. Clinical relevance of switching to a second tumour necrosis factor-alpha inhibitor after discontinuation of a first tumour necrosis factor-alpha inhibitor in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:96–103.
 233. NICE. Rheumatoid arthritis – drugs for treatment after failure of a TNF inhibitor: final appraisal determination. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/TA/WaveR/61/FAD/FinalAppraisalDetermination/pdf/>
 234. Malottki K, Barton P, Tsurapas A, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after failure of a tumor necrosis factor inhibitor: a systemic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011;15(4):1–278.
 235. Moots RJ, Naisbett-Groet B. The efficacy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a systemic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:2252–61. DOI: 10.1093/Rheumatology (Oxford)/kes217.
 236. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al.; Physicians of the Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatoid Arthritis. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1417–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22520>.
 237. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumor necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis*. 2010;69:387–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.105064>.
 238. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, et al. Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology (Oxford) Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1108–15.
 239. Solau-Gervais E, Prudhomme C, Philippe P, et al. Efficacy of rituximab in the treatment of rheumatoid arthritis. Influence of serologic status, coprescription of methotrexate and prior TNF-alpha inhibitors exposure. *Joint Bone Spine*. 2012;79:281–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.05.002>.
 240. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis*. 2014. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203993.
 241. Насонов ЕЛ. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите. В кн: Анти-В-клеточная терапия

- в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Под ред. Е.Л. Насонова. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2011. С. 55–93. [Nasonov EL. Application rituximab at rheumatoid arthritis. In: *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cellular therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Nasonov EL, editor. Moscow: IMA-PRESS; 2011. P. 55–93.]
242. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:508–19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1112072>.
 243. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:495–507. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1109071>.
 244. Van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate: 12-month data from a 24-month phase 3 randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013;65:559–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.37816>.
 245. Lee EB, Fleischmann RM, Hall S, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*. 2014;370:2377–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1310476>.
 246. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a randomized phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:451–60. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)61424-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61424-X).
 247. Kawalec P, Mikrut A, Wisniewska N, Pilc A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor. In the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1414–24. DOI: [10.1007/s10067-013-2329-9](https://doi.org/10.1007/s10067-013-2329-9).
 248. Berhan A. Efficacy, safety and tolerability of tofacitinib in patients with an inadequate response to disease modifying anti-rheumatic drugs: a meta-analysis of randomized double-blind controlled studies. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2103;14:332. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-14-332>.
 249. Vieira MC, Wallenstein G, Bradley J, et al. Tofacitinib versus biologic treatments in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors – a network meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2014;72(Suppl 3):619. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.1841>.
 250. Bredemeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low-versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2014;66:228–35. DOI: [10.1002/acr.22116](https://doi.org/10.1002/acr.22116).
 251. Klarenbeek NB, van der Kooij SM, Guler-Yuksel M, et al. Discontinuing treatment in patients with rheumatoid arthritis in sustained clinical remission: expletory analysis from the BeST study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:315–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.136556>.
 252. Van der Maas A, Kievit W, van der Bemt B, et al. Down-titration and discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity and stable treatment: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1849–54. DOI: [10.1136/annrheumdis-2011-200945](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200945).
 253. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis*. 2013. DOI: [10.1136/annrheumdis-2013-204016](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204016).
 254. Chatzidionysiou K, Turesson C, Telesman A, et al. A multicenter, randomized, controlled, open-label pilot study of the feasibility of discontinuation of adalimumab in rheumatoid arthritis patients in stable clinical remission. *Arthritis Rheum*. 2012;64(Suppl):S336.
 255. Hariga M, Takeuchi T, Tanaka Y, et al. Discontinuation of adalimumab treatment in rheumatoid arthritis patients after achieving low disease activity. *Mod Rheumatol*. 2012;22(6):814–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/s10165-011-0586-5>.
 256. Kavanaugh A, Emery P, Felischmann 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.
 257. Fautrel B, Gandjbakhch F, Foltz V, et al. Targeting the lowest efficacious dose for rheumatoid arthritis patients in remission: clinical and structural impact of a step-down strategy trial based on progressive spacing of TNF-blocker injections (STRASS trial). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.271>.
 258. 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 randomized controlled trial. *Lancet*. 2013;381:918–29. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)61811-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61811-X).
 259. 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 randomized controlled OPTIMA trial. *Lancet*. 2014;383:321–32. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)61751-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61751-1).
 260. 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.
 261. 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.
 262. 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.
 263. Nampei A, Nagayama Y. Discontinuation of tocilizumab after attaining remission in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):877. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.2618>.
 264. Aguilar-Lozano L, Castillo-Ortiz JD, Vargas-Serafin C, et al. Sustained clinical remission and rate of relapse after tocilizumab withdrawal in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40:1069–73. DOI: [10.3899/jrheum.121427](https://doi.org/10.3899/jrheum.121427).
 265. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.1852>.
 266. Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S, et al. Abatacept biologic-free remission study in established rheumatoid arthritis – ORION study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):613. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.1826>.
 267. Batticciotto A, Varisco V, Antivalle M, et al. Dose reduction in patients with rheumatoid arthritis responding to the standard rituximab regimen. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 1):877. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.2619>.
 268. O’Mahony R, Richards A, Deighton C, Scott D. Withdrawal of disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1823–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.105577>.
 269. Ten Wolde S, Breedveld FC, Hermans J, et al. Randomized placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1996;347:347–52. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)90535-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)90535-8).
 270. Ten Wolde S, Hermans J, Breedveld FC, Dijkman BA. Effect of resumption of second line drugs in patients with rheumatoid arthritis that flared up after treatment discontinuation. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:235–9. DOI:

- <http://dx.doi.org/10.1136/ard.56.4.235>.
271. Van der Woude D, Visser K, Klarenbeek NB, et al. Sustained drug-free remission in rheumatoid arthritis after DAS-driven or non-DAS-driven therapy: a comparison of two cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1120–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker516>.
 272. Gonzalez A, Maradit KH, Crowson CS, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis*. 2008;67:64–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.059980>.
 273. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:692–701. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21675>.
 274. 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. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):70–9. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1297>.
 275. Wasco MCM, Dasgupta A, Hubert H, et al. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65:334–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.37723>.
 276. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL; British Society for Rheumatology register. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from British Society for Rheumatology (Oxford) Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2905–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22809>.
 277. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. Tumor necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:518–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq316>.
 278. Del Rincon I, Battafarano DF, Restrepo JF, et al. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013. DOI 10.1002/art.38210.
 279. Pereira IA, da Mota LMH, Cruz BA, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology (Oxford) Consensus on the management of comorbidities in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52:474–95.
 280. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:325–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.113696>.
 281. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8–26. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):8–26. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-8-26>.
 282. Pincus T, Kathryn A, Gibson MD, Castrejon I. Update on methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Joint Dis*. 2013;71 (Suppl 1):S9–19.
 283. McLean-Tooke A, Aldridge C, Waugh A, et al. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk – what is the evidence? *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:867–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep101>.
 284. Bourre-Tessier J, Haraou B. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review. *J Rheumatology (Oxford)*. 2010;37:1416–21. DOI: 10.3899/jrheum.090153.
 285. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1914–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201544>.
 286. Dougados MR, van der Heijde DM, Brault Y, et al. When to adjust therapy in patients with rheumatoid arthritis after initiation of etanercept plus methotrexate or methotrexate alone: finding from a randomized study (COMET). *J Rheumatol*. 2014. DOI: 10.3899/jrheum.131238.
 287. Curtis JR, Zhang J, Xie F, et al. Use of oral and subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients in the United States. *Arthritis Care Res*. 2014. DOI: 10.1002/acr.22383.
 288. Alsaeedi S, Keystone EC. Oral or subcutaneous methotrexate for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014. DOI: 10.1038/nrreum.2014.129.
 289. Strand V, Williams S, Miller PSJ, et al. Discontinuation of biologic therapy in rheumatoid arthritis (RA): analysis from the Consortium of Rheumatology (Oxford) Researchers of North America (CORRONA) database. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):71.
 290. Asai S, Kojima T, Oguchi T, et al. OP0069 Concomitant methotrexate affect the incidence of large joint replacement surgery in the rheumatoid arthritis patients treated with etanercept. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:86–87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1502.
 291. Rezaei H, Saevarsdottir S, Forslind K, et al. The early rheumatoid arthritis patients with a good initial response to methotrexate have excellent 2-year clinical outcomes, but radiological progression is not fully prevented: data from the methotrexate responder's population in the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:186–91. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200038.
 292. Gaujoux-Viala C, Mitrovic S, Barnetche T, et al. THU0116 Efficacy of glucocorticoids for early rheumatoid arthritis (RA): a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:218. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.5840.
 293. Verschuere P, de Cock D, Corluy L, et al. THU0137 Associated with a glucocorticoid bridging scheme, methotrexate is as effective alone as in combination with other DMARDs for early rheumatoid arthritis, with fewer reported side effects: 16 weeks remission induction data from the CARERA trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:226. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2137.
 294. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209–21. [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):209–21. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-209-221>.
 295. European Medical Agency. Xeljanz. 2013; accessed 25 May, 2014) Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002542/smops/Negative/human_smo_p_000501.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
 296. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 22–25 July 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001851.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
 297. Pfizer. Pfizer Receives CHMP Negative Opinion Regarding Marketing Authorization In Europe For Rheumatoid Arthritis Treatment XELJANZ (tofacitinib citrate). 2013; accessed 25 May 2013. Available from: <http://press.pfizer.com/press-release/pfizer-receives-chmp-negative-opinion-regarding-marketing-authorization-europe-rheumat>
 298. Salgado E, Maneiro JR, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Safety profile of protein kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013, April 18. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-203116.
 299. Winthrop KL, Baddley JW, Chen L, et al. Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. *JAMA*. 2013;309:887–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.1099>.