



РЕВМАТОЛОГИЯ

Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации

Е.Л. Насонов

ФГБНУ “НИИР им. В.А. Насоновой”

В обзорной статье рассматриваются актуальные проблемы лечения ревматоидного артрита на основе российских, европейских и американских рекомендаций.

Ключевые слова. *Ревматоидный артрит, лечение, рандомизированные контролируемые исследования, рекомендации.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (1), 67-76.

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (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 (табл. 1) [3-5]. Применение ГИБП не только позволило существенно улучшить результаты лечения, но и расширить представления о механизмах, лежащих в основе развития и прогрессирования РА. Однако кардинальное улучшение прогноза зависит не только от внедрения инновационных лекарственных средств, но и от совершенствования стратегии фармакотерапии РА с использованием стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в первую очередь метотрексата (МТ) [6,7].

В обобщенном виде современная стратегия ведения

пациентов с РА сформулирована в рамках концепции “Лечение до достижения цели” и конкретизирована в первой (2010 г.) [8] и второй (2015 г.) [9] версиях рекомендаций по лечению РА, подготовленных группой экспертов EULAR [10-14]. Эти подходы легли в основу рекомендаций многих национальных ревматологических ассоциаций, в том числе Американской коллегии ревматологов (ACR) [15] и Общероссийской общественной организации “Ассоциация ревматологов России (табл. 2) [16].

Напомним, что общие принципы стратегии “Лечение до достижения цели” при РА включают следующие основные положения [8,9]:

- лечение следует проводить на основании совместного решения пациента и врача-ревматолога;
- основная цель лечения – достижение ремиссии;
- важнейший путь для достижения этой цели – подавление воспаления;
- оценка эффективности лечения с помощью стандартизованных индексов активности заболевания и соответствующий подбор терапии способствуют повышению эффективности терапии РА.

Следует обратить внимание на определенные различия в концепции подготовки материалов экспертами-ревматологами EULAR и России, с одной стороны, и США, с другой. Если эксперты EULAR и России представили рекомендации (*recommendation*) по ведению пациентов с РА, то Американские ревматологи обозначили свои предложения как “руководящие указания, или директивы” (*guideline*). В результате ими были разработаны 32 рекомендации, разделенные на 3 группы: лечение раннего РА (7 рекомендаций), лечение развернутого (*established*) РА (15 рекомендаций) и лечение

Адрес: 115522 Москва, Каширское шоссе д. 34А.

ТАБЛИЦА 1. Общая характеристика ГИБП, применяемых для лечения РА

| Препарат | Характеристика | Механизм действия | Путь введения | Другие зарегистрированные показания |
|---|--|---|---------------|--|
| <i>Ингибиторы ФНО-α</i> | | | | |
| Инфликсимаб (ИНФ) | Химерные мАТ к ФНО- α | Ингибирование связывания ФНО с рецептором | в/в | Болезнь Крона, ЯК, АС, ПсА, бляшечный псориаз |
| Адалимумаб (АДА) | Человеческие мАТ к ФНО- α | | п/к | Болезнь Крона, ЯК, АС, ПсА, ЮИА, бляшечный псориаз |
| Голimumаб (ГЛМ) | Человеческие мАТ к ФНО- α | | п/к | АС, ПсА |
| Цертолизумаб (ЦЗТ) | Пегилированный Fab' фрагмент гуманизированных мАТ к ФНО- α | | п/к | Болезнь Крона |
| Этанерцепт (ЭТЦ) | Гибридный человеческий ФНО рецептор типа 2, соединенный с Fc фрагментом IgG человека | | п/к | ЮИА, ПсА |
| <i>Другие ГИБП</i> | | | | |
| Абатацепт (АБЦ) | Гибридный внеклеточный домен CTLA-4 человека, соединенный с CH2 и CH3 доменами IgG1 | Ингибирование ко-стимуляции Т клеток | в/в, п/к | ЮИА |
| Тоцилизумаб (ТЦЗ) | Гуманизированные мАТ к ИЛ-6Р | Блокада сигнализации ИЛ-6 | в/в, п/к | Полиартикулярный и сист. ЮИА |
| Ритуксимаб (РТМ) | Химерные мАТ к CD20 антигену В клеток | Истощение В клеток | в/в | АНЦА-ассоциированный васкулит |

Примечание: мАТ - моноклональные антитела, ЮИА - ювенильный идиопатический артрит, ПсА - псориазический артрит, ЯК - язвенный колит, АС - анкилозирующий спондилит, ИЛ - интерлейкин, в/в - внутривенно, п/к - подкожно

пациентов с высоким риском коморбидных заболеваний (10 рекомендаций). Выделены 2 уровня рекомендаций: “строгие” (*strong*), которые подразумевают целесообразность назначения соответствующего лечения подавляющему большинству пациентов, и “условные” (*conditional*), которые подчеркивают возможность назначения соответствующей терапии большинству (>50%) пациентам. Следует обратить внимание на методологические аспекты подготовки материалов, связанные с использованием системы GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) [17], которая основана на формулировании вопросов, организованных согласно системы PICO (Population, intervention, comparator and outcomes). Ключевые принципы рекомендаций ACR (2015) следующие:

1. Фокус на наиболее распространенные и типичные клинические ситуации.
2. Лечение РА должны проводить ревматологи.
3. В подавляющем большинстве случаев лечение следует начинать с монотерапии МТ.
4. Лечение следует проводить оптимальными дозами препаратов не менее 3-х месяцев.
5. Следует принимать во внимание стоимость лечения (детальный анализ соотношения эффективность/стоимость не проводился).
6. Обязательна оценка активности болезни и функционального статуса с использованием стандартизованных, валидированных индексов.
7. Если у пациентов достигаются низкая активность или ремиссия, смена терапии остается на усмотрение лечащего врача с учетом мнения пациента.
8. Предпочтение одного препарата перед другим подразумевает, что этот лекарственный препарат следует назначать в первую очередь. Однако это не значит, что другой препарат противопоказан, а его можно использовать в определенных ситуациях.

Новые рекомендации EULAR, ACR и APP укрепили позиции МТ в качестве “золотого стандарта” фармакотерапии РА и ключевого компонента стратегии “Лечение до достижения цели” [18]. Важным достоинством лечения МТ является не только высокая эффективность, но и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности [19-24], низкая частота инфекционных осложнений [25], поражения легких [26,27] и печени [28], отсутствие (или низкая частота) нежелательных лекарственных взаимодействий МТ и других препаратов, применяемых для лечения РА [29]. МТ потенцирует эффективность ГИБП за счет различных механизмов, в том числе снижая их иммуногенность и улучшая фармакокинетические параметры [30,31]. Более чем у трети пациентов на фоне монотерапии МТ наблюдается стойкое клиническое улучшение, и они не нуждаются в интенсификации терапии [32-36]. Современная тактика применения МТ (быстрая эскалация дозы, прием фолиевой кислоты) и особенно применение подкожного МТ позволяют повысить эффективность терапии на всех стадиях болезни. Лечение МТ следует проводить всем пациентам с ранним РА и, вероятно, пациентам с недифференцированным артритом при высоком риске трансформации болезни в РА. Монотерапия МТ – перспективный подход в отношении поддержания ремиссии, индуцированной комбинированной терапией МТ и ингибиторами ФНО- α и, вероятно, другими ГИБП,

Эти положения получили подтверждение в серии недавних широкомасштабных эпидемиологических исследований и в международных и национальных регистрах. Так, данные Клиники раннего артрита (Лейден) свидетельствуют о том, что наиболее важным фактором достижения стойкой немедикаментозной ремиссии у пациентов с РА являются раннее назначение МТ и строго контролируемая терапия этим препаратом [37]. По данным регистра NOR-DMARD, у

пациентов, получавших как монотерапию МТ, так и комбинированную терапию МТ и ГИБП, наблюдаются достоверное снижение активности РА и нарастание доли пациентов, находящихся в стадии ремиссии [38]. Данные многоцентрового регистра (Япония) свидетельствуют о снижении потребности в протезировании крупных суставов у пациентов, получавших комбинированную терапию МТ и ГИБП, по сравнению с таковой у пациентов, не получавших МТ [39]. Еще в одном исследовании было показано, что у пациентов, получавших комбинированную терапию МТ и адалимумабом (АДА), развитие стойкой ремиссии наблюдалось чаще, а прекращение лечения из-за недостаточной эффективности – реже, чем у больных, получавших монотерапию АДА [40]. Отменять этанерцепт (ЭТЦ) у пациентов, не получавших МТ, также приходилось чаще, чем у больных, получавших комбинированную терапию МТ и ЭТЦ. В рамках программы Medicare (федеральная программа медицинского страхования для населения старше 65 лет в США) установлено, что у пациентов, которым была начата монотерапия ГИБП, вероятность прекращения лечения выше, чем у пациентов, получавших комбинированную терапию МТ и ГИБП [41].

Следует обратить внимание, что согласно Российским рекомендациям (АРР) “при недостаточной эффективности (или плохой переносимости) таблетированной формы МТ до смены терапии стандартными БПВП и назначения ГИБП следует перевести пациентов на парентеральную (подкожную) форму препарата; у пациентов РА с высокой активностью, которым показано назначение высокой дозы МТ (≥ 15 мг), рекомендуется начинать лечение с подкожной формы препарата” [16]. Установлено, что назначение подкожной формы МТ в качестве препарата первого ряда имеет очевидные преимущества перед применением пероральной формы препарата как в отношении эффективности (снижение потребности в интенсификации терапии, более частое достижение ремиссии и низкой активности болезни), так и безопасности (сходная частота нежелательных реакций несмотря на прием более высокой дозы МТ) и позволяет снизить потребность в назначении дорогостоящих ГИБП [42-45]. Фармакологическим обоснованием более высокого клинического эффекта подкожной формы МТ является ее более высокая биодоступность по сравнению с таблетками, особенно при назначении рекомендуемых высоких доз МТ и их быстрой эскалации [46,47]. По данным многоцентрового исследования, в которое были включены пациенты с ранним РА, через год смена терапии потребовалась у 77% пациентов, получавших пероральный МТ, и только у 49% пациентов, которым препарат вводили подкожно. Подкожное применение МТ ассоциировалось с более низким риском неэффективности лечения, снижением индекса DAS28 и тенденцией к нарастанию частоты ремиссии [48]. В другом исследовании более половины пациентов, у которых лечение РА было начато с подкожного введения МТ,

продолжали терапию и не нуждались в назначении ГИБП. Частота достижения ремиссии (и низкой активности) при комбинированной терапии МТ и ГИБП была такой же, как при монотерапии подкожной формой МТ [49]. Материалы Первого российского стратегического исследования фармакотерапии РА (РЕМАРКА – Российское исследование МетотрексаАта и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артрите) подтверждают обоснованность назначения подкожной формы МТ (“Методжект”, МедакГмбХ, Германия) и быстрой эскалации дозы (без предварительного лечения пероральной формой МТ) у пациентов с ранним РА с высокой активностью болезни. Такая терапия позволяла добиться ремиссии (или низкой активности заболевания) почти у половины больных без применения глюкокортикостероидов и ГИБП [50,51].

В целом, рекомендации АРР, касающиеся подкожной формы МТ, находятся в русле современных тенденций в лечении РА, хотя пока не вошли в рекомендации АCR (2015 г.), но рассматриваются в рекомендациях EULAR (2013 г.) и Канадской ассоциации ревматологов [52]. Примечательно, что при оценке ситуации с лечением РА в рамках программы Medicare в США [53] оказалось, что только треть пациентов получала адекватную дозу МТ (>20 мг/нед), а среди пациентов, которым была начата терапия ГИБП, только половина получала эффективную дозу МТ (>20 мг/нед) и только 5% – подкожную форму МТ. Эти данные имеют принципиальное значение в свете материалов американского регистра CORRONA (Consortium of Rheumatology Researchers of North America), в котором продемонстрирована высокая частота прерывания лечения ГИБП (ингибиторы ФНО- α и ГИБП с другим механизмом действия) при РА из-за снижения эффективности терапии [54]. По мнению авторов, это в определенной степени может быть связано с применением неадекватных доз МТ и недостаточно эффективной пероральной, а не подкожной формы МТ. Следует особо подчеркнуть, что по данным Российского регистра ОРЕЛ (Российский РЕгистр боЛьных артритом), к достоинствам российской клинической практики следует отнести более частое применение подкожной формы МТ (Методжект), чем в других странах мира [55].

Эффективность монотерапии МТ можно повысить путем проведения короткого курса лечения глюкокортикостероидами (ГК) в низких дозах [56]. Положение о возможности кратковременного применения ГК при раннем РА вошло в рекомендации EULAR и АРР, в то время как эксперты АCR считают обоснованным назначение ГК только пациентам с развернутым РА, у которых недостаточно эффективна комбинированная терапия МТ и ГИБП или наблюдается обострение заболевания. Во всех рекомендациях подчеркивается необходимость назначения минимальной эффективной дозы ГК – $\leq 7,5$ мг/сут в рекомендациях EULAR и АРР и ≤ 10 мг/сут в рекомендациях АCR. Тем не менее, данные, касающиеся применения ГК при раннем РА, про-

тиворечивы [14]. Нежелательные эффекты препаратов этой группы, а также мнение о том, что применение ГК может ухудшить прогноз у пациентов с РА и даже является причиной увеличения смертности, являются основной причиной отрицательного отношения многих авторитетных ревматологов к терапии ГК [57,58]. Следует однако подчеркнуть, что “токсичность” ГК при РА может быть преувеличена. Недостаточно контролируемое “ревматоидное” воспаление само по себе ассоциируется с прогрессированием остеопороза, резистентности к инсулину, риском инфекционных осложнений и сердечно-сосудистых катастроф [59], которые считают класс-специфическими нежелательными эффектами ГК. Поскольку применение ГИБП (даже на ранней стадии РА) не решает всех проблем фармакотерапии этого заболевания, с точки зрения как эффективности [60], так и безопасности [61], можно полагать, что более широкое применение комбинированной терапии МТ и ГК на ранней стадии позволит улучшить прогноз по крайней мере у некоторых пациентов с РА и добиться существенного снижения “стоимости” болезни за счет уменьшения риска инвалидизации и потребности в назначении дорогостоящих ГИБП и протезировании суставов.

Лечение ГИБП следует начинать в случае невозможности достигнуть ремиссии (через 6 месяцев) или при отсутствии эффекта (через 3 месяца) на фоне лечения МТ или другими стандартными БПВП. Очевидно, что слишком раннее назначение ГИБП неоправданно, поскольку может привести к “перелечиванию” многих пациентов, тем самым способствуя увеличению риска нежелательных явлений и стоимости лечения. Доказано, что пошаговая интенсификация терапии (step-up), предполагающая монотерапию МТ (или комбинированную терапию МТ и другими стандартными БПВП) и назначение ГИБП только при недостаточной эффективности монотерапии МТ, столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ и ГИБП, начиная с дебюта болезни [13]. Данные о возможности улучшения отдаленного прогноза и поддержания ремиссии без применения ГИБП при раннем назначении комбинированной терапии МТ и ГИБП (так называемая “индукционная” терапия) противоречивы [13, 60].

Отсутствие ограничений для применения всех ГИБП, зарегистрированных для лечения РА, мотивируется данными о сходной эффективности и безопасности ингибиторов ФНО- α и ГИБП с другими механизмами действия (табл. 1) [5]. Лечение ГИБП целесообразно проводить в комбинации с МТ. Это положение соответствует рекомендациям EULAR и APP, но расходится с рекомендациями ACR, которые допускают более широкое применение большинства ГИБП в виде монотерапии. Тем не менее, результаты мета-анализа [62] показали, что терапия ГИБП, за исключением тоцилизумаба (ТЗЦ), в комбинации с МТ по эффективности превосходила монотерапию ГИБП. По данным другого мета-анализа [63], все ГИБП, включая ТЗЦ, были более

эффективными в комбинации с МТ. При этом риск прерывания комбинированной терапии МТ и ГИБП из-за нежелательных явлений был таким же, как и монотерапии ГИБП. Следует особо подчеркнуть, что по данным исследования FUNCTION у пациентов с ранним РА комбинированная терапия МТ и ТЗЦ (8 мг/кг) была более эффективной, чем монотерапия МТ, в отношении всего спектра клинических, структурных и функциональных нарушений, в то время как другие схемы терапии ТЗЦ по эффективности по крайней мере не уступали монотерапии МТ [64]. Таким образом, при невозможности проводить лечение МТ препаратом “выбора” для монотерапии, является ТЗЦ, но не другие ГИБП.

В новых рекомендациях APP ритуксимаб (РТМ) рассматривается как ГИБП “первой линии”, хотя официально этот препарат зарегистрирован только для лечения пациентов, резистентных к терапии ингибиторами ФНО- α . Имеются многочисленные данные, в том числе полученные в России [5], которые свидетельствуют о сходной эффективности РТМ и других ГИБП у пациентов с ранним и развернутым РА. Применение РТМ может быть особенно оправданным у пациентов, имеющих ограничения для назначения ингибиторов ФНО- α , например, при наличии лимфомы и других злокачественных новообразований и демиелинизирующих заболеваний ЦНС в анамнезе или повышенного риска реактивации латентной туберкулезной инфекции. Кроме того, РТМ – это самый недорогой из применяемых в ревматологии ГИБП, особенно при использовании низкой дозы препарата, которая не уступает по эффективности стандартной дозе [65].

Согласно рекомендациям EULAR, APP и ACR, при неэффективности БПВП и ГИБП следует рассмотреть возможность назначения ингибитора JAK-киназы тофацитиниба (ТОФА) – первого “таргетного” синтетического препарата для перорального приема, специально разработанного для лечения РА [66,67]. В настоящее время ТОФА зарегистрирован в США, Японии, Швейцарии и России, но пока не получил одобрения Европейского агентства по лекарствам. Основными проблемами являются безопасность, стоимость и небольшой опыт длительного применения ТОФА в реальной клинической практике. Хотя по данным мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований, частота нежелательных реакций на фоне лечения ТОФА была такой же, как при лечении ГИБП [67], обращало на себя внимание увеличение риска тяжелых инфекций (включая туберкулез и оппортунистические инфекции), а герпетическая инфекция встречалась чаще, чем при применении ингибиторов ФНО- α [68,69]. Учитывая доступность широкого спектра ГИБП с доказанными эффективностью и безопасностью, а также высокую стоимость терапии, в настоящее время рекомендуется применять ТОФА как препарат “третьей” линии при недостаточной эффективности стандартных БПВП и ГИБП.

Следует напомнить, что согласно рекомендациям

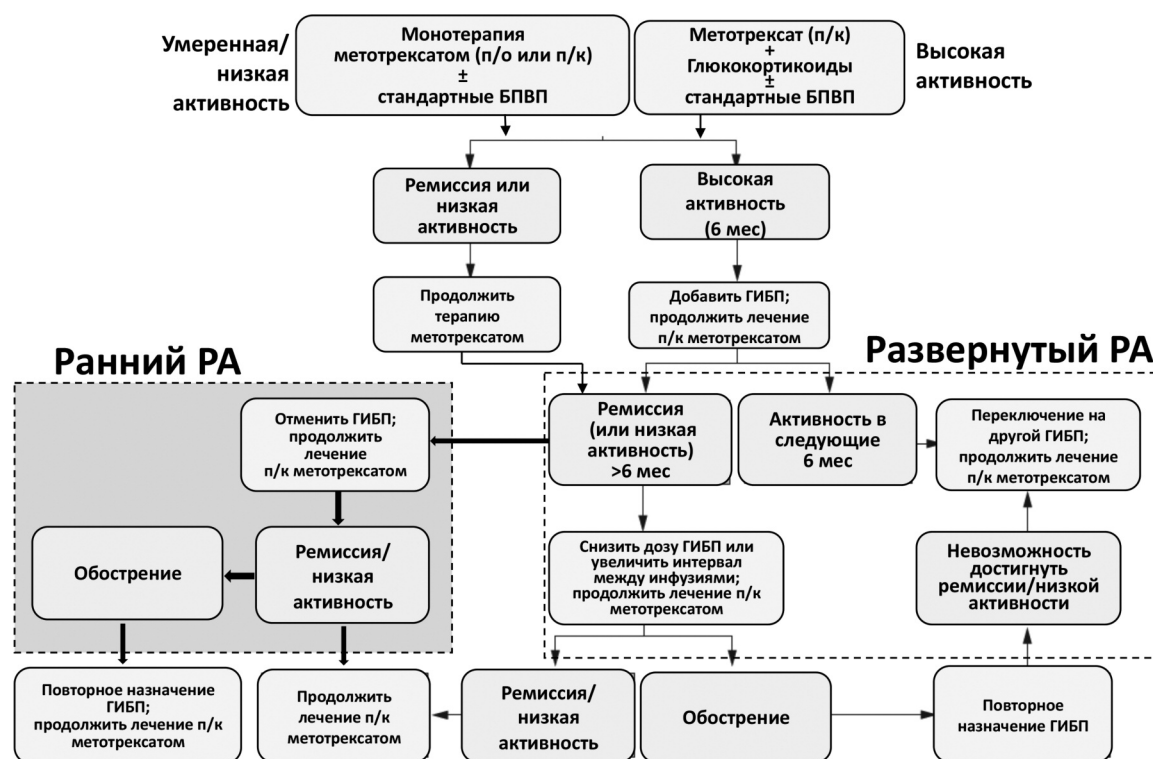


Рис. 1. Лечение ревматоидного артрита [60 в модификации]

EULAR, APP и ACR в случае достижения стойкой ремиссии возможны постепенное тщательно контролируемое снижение дозы или отмена ГИБП. Оптимизация терапии при достижении ремиссии РА рассматривается как одно из важнейших направлений лечения заболевания [60]. Данные недавно опубликованных обзоров и мета-анализов свидетельствуют о возможности сохранения ремиссии на фоне монотерапии МТ или комбинированной терапии МТ и ГИБП в более низких по сравнению с рекомендуемыми дозах [70-80].

Анализ результатов клинических исследований позволяет представить модифицированный алгоритм ведения пациентов с РА [60], наиболее важным положением которого является возможность монотерапии подкожной формой МТ для поддержания ремиссии (рис. 1).

Несомненное клиническое значение имеют рекомендации ACR, касающиеся ведения пациентов с некоторыми сопутствующими заболеваниями (инфекции, вызванные вирусами гепатита В и С, сердечная недостаточность, злокачественные новообразования). Однако уровень их доказательности не высок, а многие проблемы безопасного лечения пациентов с коморбидными заболеваниями, в первую очередь с сердечно-сосудистыми, требуют дальнейшего изучения [81-83].

В заключение необходимо выделить основные нерешенные проблемы фармакотерапии РА, которые должны привлечь внимание ревматологического сообщества:

- роль ГК (с учетом механизмов действия, длительности терапии, “циркадных” ритмов и др.) в комплекс-

ном лечения РА;

- перспективы “индукционной” терапии с использованием не только ингибиторов ФНО- α , но и ГИБП с другим механизмом действия;
- 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 абатацепту, РТМ и ТЦЗ;
- тактика снижения дозы ГИБП и предикторы стойкой ремиссии после отмены ГИБП и стандартных БПВП;
- значение лабораторных биомаркеров и инструментальных методов исследования (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография) в прогнозировании эффективности МТ и ГИБП;
- роль иммуногенности ГИБП и значение фармакокинетических и фармакодинамических исследований ГИБП с целью повышения эффективности и безопасности терапии.

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В книге “Ревматология. Национальное руководство” под ред. Е.Л.Насонова, В.А.Насоновой. “ГЭОТАР-Медиа” Москва, 2008, 290-331.
2. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;365:2205-19.
3. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007;370:1861-71.
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.
5. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под ред. Е.Л. Насонова. Москва, ИМА-ПРЕСС, 2013.
6. Sokka T, Pincus T. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent.

ТАБЛИЦА 2. Российские и международные рекомендации по лечению РА**Ассоциация ревматологов России, 2014 [16]**

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

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

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

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

Рекомендация 5. Для уменьшения болей в суставах применяют НПВП, которые дают удовлетворительный анальгетический эффект (А)

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 (В)

Рекомендация 7. Следует тщательно контролировать эффективность терапии (каждые 1-3 мес) и модифицировать план лечения в зависимости от активности РА (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 (В/С)

Рекомендация 8. МТ – это препарат первой линии, который следует назначать всем пациентам с диагнозом РА (А) и недифференцированным артритом при высокой вероятности развития РА (С)

Рекомендация 9. Перед назначением МТ следует оценить факторы риска нежелательных явлений (прием алкоголя, ожирение, нарушение функции почек), определить лабораторные параметры (АСТ, АЛТ, альбумин, общий анализ крови, креатинин, глюкоза, липиды, тест на беременность), маркеры вирусных инфекций (ВИЧ, гепатит В/С), провести рентгенографию грудной клетки (С); следует информировать пациентов о достоинствах терапии и возможных нежелательных реакциях (В)

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

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) (А)

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 нежелательных реакций следует проводить во время каждого визита пациентов (С)

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 (В); у пациентов с РА с высокой активностью, которым показано назначение высокой дозы МТ (≥ 15 мг/нед), рекомендуется начинать лечение с подкожной формы препарата (С).

Рекомендация 14. При наличии противопоказаний для назначения МТ или плохой переносимости препарата следует назначить лефлуномид (ЛЕФ) или сульфасалазин (В); применение гидроксихлорохина рекомендуется только как компонента комбинированной терапии с МТ (В)

Рекомендация 15. ГК при РА должны назначаться ревматологами. Лечение ГК (низкие/средние дозы) в комбинации с МТ и другими БПВП рекомендуется продолжать 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 нежелательных реакций, требующих тщательного мониторинга (А); ГК следует отменить как можно быстрее (желательно не позже, чем через 6 мес от начала терапии)

Рекомендация 16. У пациентов с ранним активным РА, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза и резистентности к монотерапии МТ, целесообразно назначение комбинированной терапии МТ и другими стандартными БПВП (\pm ГК) (А)

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

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

Рекомендация 19. При плохой переносимости стандартных БПВП (включая МТ в подкожной форме) возможны монотерапия ГИБП или комбинированная терапия ГИБП и другими стандартными БПВП (В); препаратом выбора при монотерапии ГИБП является ТЦЗ (В)

Рекомендация 20. При недостаточной эффективности первого ингибитора ФНО- α следует назначить ГИБП с другим механизмом действия (АБЦ, РТМ, ТЦЗ) (А), другой ингибитор ФНО- α (В) или ТОФА (В); пациентам, не получавшим МТ, следует назначить оптимальную дозу этого препарата (С)

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 (антинуклеарный 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 месяцев после предыдущего курса (В)

Рекомендация 22. В случае стойкой ремиссии возможны постепенное контролируемое снижение дозы или отмена ГИБП (В/С).

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 (D).

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

ТАБЛИЦА 2. Российские и международные рекомендации по лечению РА (продолжение)**EULAR, 2013 [11]**

- Рекомендация 1.* После постановки диагноза РА лечение с использованием БПВП следует начинать как можно раньше (А)
- Рекомендация 2.* Во всех случаях лечение должно быть направлено на достижение ремиссии или низкой активности (А)
- Рекомендация 3.* У пациентов с активным РА мониторинг эффективности терапии следует проводить часто (каждые 1-3 мес); если через 3 мес не наблюдается улучшения или через 6 мес не достигнута цель лечения (ремиссия/низкая активность), терапию следует модифицировать (В)
- Рекомендация 4.* МТ следует рассматривать как основной компонент стратегии первой линии лечения активного РА (А)
- Рекомендация 5.* При наличии противопоказаний для применения МТ (или ранней непереносимости) в качестве компонента стратегии первой линии следует рассматривать лефлуномид (ЛЕФ) или сульфасалазин (А).
- Рекомендация 6.* У пациентов, не получавших БПВП, независимо от назначения ГК следует проводить монотерапию или комбинированную терапию стандартными БПВП (А)
- Рекомендация 7.* В качестве компонента лечения в течение первых 6 мес болезни возможно применение низких доз ГК (в комбинации с одним или несколькими БПВП) (А)
- Рекомендация 8.* Если при применении стратегии первой линии цель лечения не достигнута, при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза следует использовать другую стратегию лечения стандартными БПВП, а при наличии факторов неблагоприятного прогноза следует рассмотреть возможность назначения ГИБП (D)
- Рекомендация 9.* При недостаточной эффективности МТ и/или других БПВП (\pm ГК) следует рассмотреть возможность назначения ГИБП (ингибиторы ФНО- α , АБЦ, ТЦЗ, и, при особых показаниях, РТМ) (А)
- Рекомендация 10.* При недостаточной эффективности первого ГИБП следует назначить другой ГИБП; в случае неэффективности первого ингибитора ФНО- α можно назначить другой ингибитор ФНО- α или ГИБП с другим механизмом действия (А)
- Рекомендация 11.* При неэффективности ГИБП следует рассмотреть возможность назначения ТОФА (А/D).
- Рекомендация 12.* У пациентов, находящихся в состоянии ремиссии после отмены ГК, следует рассмотреть прекращение лечения ГИБП, особенно если они применялись в комбинации с БПВП (В)
- Рекомендация 13.* В случае достижения длительной стойкой ремиссии целесообразно снижение дозы стандартных БПВП на основе согласованного решения пациента и врача (С)
- Рекомендация 14.* При подборе терапии необходимо учитывать не только активность заболевания, но и прогрессирование деструкции суставов, наличие сопутствующих заболеваний и безопасность терапии (С)

ACR, 2015 [15]**Ранний РА**

- Рекомендация 1.* Независимо от активности заболевания, следует использовать стратегию “Лечение до достижения цели” (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – строгая)
- Рекомендация 2.* Если активность заболевания низкая, а пациент не принимал БПВП:
- Монотерапия БПВП (в первую очередь МТ), а не комбинированная терапия с другим БПВП (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – строгая)
 - Монотерапия БПВП (в первую очередь МТ), а не комбинированная терапия тремя БПВП (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – строгая)
- Рекомендация 3.* Если активность заболевания умеренная или высокая, а пациент не принимал БПВП:
- Монотерапия БПВП (в первую очередь МТ), а не комбинированная терапия двумя БПВП (уровень доказательности – умеренный; сила рекомендации – условная)
 - Монотерапия БПВП (в первую очередь МТ), а не комбинированная терапия тремя БПВП (уровень доказательности – высокий; сила рекомендации – условная)
- Рекомендация 4.* Если активность заболевания остается умеренной или высокой несмотря на монотерапию БПВП (\pm ГК), назначить комбинированную терапию БПВП или комбинированную терапию БПВП и ингибитором ФНО- α или ГИБП с другим механизмом действия, а не продолжать монотерапию БПВП (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – строгая)
- Рекомендация 5.* Если активность заболевания остается умеренной или высокой несмотря на монотерапию БПВП:
- Предпочтительно назначить монотерапию ингибиторами ФНО- α , а не ТОФА (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – условная)
 - Проводить комбинированную терапию МТ и ингибиторами ФНО- α , а не комбинированную терапию МТ и ТОФА (уровень доказательности – высокий; сила рекомендации – условная)
- Рекомендация 6.* Если активность остается умеренной или высокой несмотря на применение БПВП или ГИБП, добавить низкие дозы ГК (уровень доказательности – низкий/умеренный; сила рекомендации – условная)
- Рекомендация 7.* Если развивается обострение заболевания, добавить низкие дозы ГК в максимально возможно низкой дозе и в течение максимально возможно короткого времени (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)

Развернутый РА

- Рекомендация 8 (1).* Независимо от активности заболевания следует использовать стратегию “Лечение до достижения цели” (уровень доказательности – умеренный; сила рекомендации – строгая)
- Рекомендация 9 (2).* Если активность заболевания низкая, а пациент не принимал БПВП, рекомендуется монотерапия БПВП (в первую очередь МТ), а не ингибиторами ФНО- α (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – строгая)
- Рекомендация 10 (3).* Если активность умеренная или высокая, а пациент не принимал БПВП:
- Предпочтительней использовать монотерапию МТ, а не ТОФА (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – условная)
 - Предпочтительней использовать монотерапию МТ, а не комбинированную терапию БПВП (уровень доказательности – умеренный; сила рекомендации – условная)

ТАБЛИЦА 2. Российские и международные рекомендации по лечению РА (продолжение)

Рекомендация 11 (4). Если активность остается умеренной или высокой несмотря на монотерапию МТ, назначить комбинированную терапию БПВП или добавить ингибитор ФНО- α или ГИБП с другим механизмом действия или ТОФА, а не продолжать монотерапию МТ (уровень доказательности – очень низкий/низкая/умеренный; сила рекомендации – строгая)

Рекомендация 12 (5). Если активность остается умеренной или высокой несмотря на применение ингибиторов ФНО- α , а пациент не получает БПВП, назначить один БПВП (МТ) или комбинированную терапию двумя БПВП (МТ+сульфасалазин), а не продолжать монотерапию ингибиторами ФНО- α (уровень доказательности – высокий; сила рекомендации – строгая)

Рекомендация 13 (6). Если активность остается умеренной или высокой несмотря на монотерапию ингибиторами ФНО- α :

- Использовать ГИБП с другим механизмом действия (\pm МТ), а не другой ингибитор ФНО- α (уровень доказательности – очень низкий/низкий; сила рекомендации – условная)
- Использовать ГИБП с другим механизмом действия (\pm МТ), а не ТОФА (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)

Рекомендация 14 (7). Если активность остается умеренной или высокой несмотря на монотерапию ингибиторами ФНО- α , использовать ГИБП с другим механизмом действия (\pm МТ), а не ТОФА (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)

Рекомендация 15 (8). Если активность остается умеренной или высокой несмотря на применение двух и более ингибиторов ФНО- α , использовать ГИБП с другим механизмом действия (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)

Рекомендация 16 (9) Если активность остается умеренной или высокой несмотря на применение двух и более ингибиторов ФНО- α , использовать ТОФА, если применение ГИБП с другим механизмом действия по тем или иным причинам невозможно (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – условная)

Рекомендация 17 (10). Если активность остается умеренной или высокой несмотря на применение по крайней мере одного ингибитора ФНО- α и одного ГИБП с другим механизмом действия, вначале назначить ГИБП с другим механизмом действия, а не ТОФА (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная). Если активность остается умеренной или высокой, назначить ТОФА, а не другой ингибитор ФНО- α (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)

Рекомендация 18 (11). Если активность остается умеренной или высокой несмотря на применение БПВП, ингибиторов ФНО- α и ГИБП с другим механизмом действия, назначить низкие дозы ГК (уровень доказательности – умеренный/высокий; сила рекомендации – условная)

Рекомендация 19 (12). При развитии обострения на фоне приема БПВП, ингибиторов ФНО- α и ГИБП с другим механизмом действия добавить к лечению ГК в максимально возможной низкой дозе и в течение максимально возможного короткого времени (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)

Рекомендация 20 (13). Если у пациента достигнута ремиссия:

- Постепенно снизить дозу БПВП (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – условная)
- Постепенно снизить дозу ГИБП и ТОФА (уровень доказательности – низкий/умеренный; сила рекомендации – условная)

Рекомендация 21 (14). Если сохраняется низкая активность:

- Продолжить лечение БПВП (уровень доказательности – умеренный; сила рекомендации – строгая)
- Продолжить лечения ингибиторами ФНО- α , ГИБП с другими механизмами действия или ТОФА, а не прерывать лечение (уровень доказательности – очень низкий/умеренный/высокий/очень высокий; сила рекомендации – строгая)

Рекомендация 22 (15). Если пациент находится в ремиссии, не отменять сразу все препараты (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – строгая)

Застойная сердечная недостаточность

Рекомендация 23 (16). У пациентов с застойной сердечной недостаточностью (ЗСН) предпочтительней использовать комбинированную терапию БПВП или ГИБП с другим механизмом действия или ТОФА, а не ингибиторы ФНО- α (уровень доказательности – очень низкий/низкий/умеренный; сила рекомендации – условная). При декомпенсации ЗСН у пациентов, получавших ингибиторы ФНО- α , предпочтительней использовать комбинированную терапию БПВП или ГИБП с другим механизмом действия или ТОФА, а не другой ингибитор ФНО- α (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)

Вирусный гепатит

Рекомендация 24 (17). У пациентов с HBV-инфекцией, получавших противовирусную терапию, те же рекомендации, что и у пациентов без вирусной инфекции (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – строгая)

Рекомендация 25 (18). У пациентов с HCV-инфекцией, получавших противовирусную терапию, те же рекомендации, что и у пациентов без вирусной инфекции (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная). У пациентов с HCV-инфекцией, не получавших противовирусную терапию, рекомендуется использовать БПВП, а не ингибиторы ФНО- α (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)

Злокачественные опухоли

Рекомендация 26 (19). У пациентов с нелеченным раком кожи (меланома и др.) следует использовать БПВП, а не ГИБП или ТОФА (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная).

Рекомендация 27 (20). У пациентов, получавших ранее фармакотерапию по поводу лимфопролиферативных заболеваний, следует использовать РТМ, а не ингибиторы ФНО- α (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – строгая).

Рекомендация 28 (21). У пациентов, получавших ранее фармакотерапию по поводу лимфопролиферативных заболеваний, следует использовать комбинированную терапию БПВП или АБЦ или ТЦЗ, а не ингибиторы ФНО- α (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная).

Рекомендация 29 (22). У пациентов, получавших ранее фармакотерапию по поводу солидных опухолей, те же рекомендации, что и у пациентов без этой патологии в прошлом (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная).

Тяжелые инфекции в анамнезе

Рекомендация 30 (22). У пациентов с тяжелыми инфекциями в анамнезе рекомендуется использовать БПВП или АБЦ, а не ингибиторы ФНО- α (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная).

- Lancet 2009;374:430-2.
7. Pincus T, Kathryn A, Gibson MD, Castrejón I. Update on methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Joint Dis* 2013;71(Suppl. 1):S9-19.
 8. Smolen JS, Aletaha D, Bijlma JWJ et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631-7.
 9. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016;75:305.
 10. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-75.
 11. Smolen JS, Landewe R., Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492-509.
 12. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. *Научно-практическая ревматология* 2013;51:609-22.
 13. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. *Научно-практическая ревматология* 2014;52:8-26.
 14. Насонов Е.Л. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013) – место глюкокортикоидов. *Научно-практическая ревматология* 2015;53:238-50.
 15. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2016;68:1-26.
 16. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации "Ассоциация ревматологов России" – 2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология* 2014;52:477-94.
 17. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2 Framing the question and deciding on important outcome. *J Clin Epidemiol* 2011;64:395-400.
 18. Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология* 2015;53:421-33.
 19. Попкова Т.В., Герасимова Е.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология* 2012;6:70-9.
 20. Popkova TV, Novikova DS, Gasparyan AY, Nasonov EL. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Curr Med Chem* 2015;22:1903-10.
 21. Wasco MCM, Dasgupta A, Hubert H, Fries JF, Ward MM. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2013;65:334-42.
 22. Micha R, Imamura F, van Ballmoos MV, et al. Systemic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2011;108:1362-70.
 23. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effects of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Rheumatology* 2010;49:295-307.
 24. Roubille C, Richer V, Startino T, et al. The effect of tumor necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal antiinflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:480-9.
 25. McLean-Tooke A, Aldridge C, Waugh A, et al. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk – what is the evidence? *Rheumatology* 2009;48:867-71.
 26. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis – a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum* 2014;66:803-12.
 27. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systemic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2015;350:h1269.
 28. Conway R, Low C, Coughlan RJ et al. Risk of liver injury among methotrexate users: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Semin Arthritis Rheum* 2015, on line.
 29. Bourre-Tessier J, Haraou B. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review. *J Rheumatology* 2010;37:1416-21.
 30. Jani M, Barton A, Warren RB, et al. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:213-22.
 31. Garces S, Demengeot J, Elizabeth Benito-Garcia E. Extended report: The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1947-55.
 32. 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.
 33. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, Cofield SS, Bridges SL, Ranganath VK, Moreland LW, for the 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.
 34. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al. for the CSP 551 RACAT investigators. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *New Engl J Med* 2013;369:307-18.
 35. van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind 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.
 36. 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.
 37. Agenova S, Steenberg HW, van Nies JAB, et al. Disease-modifying antirheumatic drug-free sustained remission in rheumatoid arthritis: an increasingly achievable outcome with subsidence of disease symptoms. *Ann Rheum Dis* 2015 doi:10.1136/annrheumdis-2014-207080.
 38. 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* 2015;74:381-8.
 39. Asai S, Kojima T, Oguchi T, et al. Effects of concomitant methotrexate on large joint replacement in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a multicenter retrospective cohort study in Japan. *Arthritis Care Res* 2015; DOI:10.1002/acr.22596.
 40. L'Ami M, Kneepkens E, Krieckaert C, et al. The effect of methotrexate in treatment with adalimumab and etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74 (suppl2):708.
 41. Zhang J, Xie F, Delzell E, et al. Impact of biologic agents with and without concomitant methotrexate and at reduced doses in older rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res* 2015;67:624-32.
 42. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. *Научно-практическая ревматология* 2012;51(приложение):1-24.
 43. Yazici Y, Bata Y. Parenteral methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Joint Dis*, 2013;71(Suppl. 1):S46-8.
 44. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulations. Current and emerging paradigms. *Clin Ther* 2014;36:427-35.
 45. Li D, Yang Z, Kang P, Xie X. Subcutaneous administration of methotrexate at high doses makes a better performance in the treatment of rheumatoid arthritis compared with oral administration of methotrexate: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2015;S0049-0172(15)00282-6.
 46. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL, Zhang M, Drake J, Frampton C, Chapman PT. Effects of changing from oral to subcutaneous methotrexate on red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011;38:2540-7.
 47. 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.
 48. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE, et al. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;DOI:10.1136/annrheumdis-2014-206504.
 49. Muller RB, von Kempis J, Haile ER, Schiff MH. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of real-world data from the St. Gallen cohort. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45(1):28-34.
 50. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Муравьев Ю.В. и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). *Научно-практическая ревматология* 2013;51:117-25.
 51. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В. и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. *Научно-практическая ревматология* 2014;52:607-14.
 52. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* 2012;39:1559-82.
 53. 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 (Hoboken)* 2014;66(11):1604-11.
 54. Strand V, Williams S, Miller PSJ, et al. Discontinuation of biologic therapy in rheumatoid arthritis (RA): analysis from the Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) database. *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl3):71(P0064).
 55. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Сатыбалдыев А.М. и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). *Научно-практическая ревматология* 2015;53:472-84.
 56. Gaujoux-Viala C, Mitrovic S, Barnette T, Schaevebeke T, Gossec L. Efficacy of glucocorticoids for early rheumatoid arthritis (RA): a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2014;73(suppl 2).
 57. Caplan L, Wolfe F, Russel AS et al. Corticosteroids use in rheumatoid arthritis: prevalence, predictors, correlates, and outcome. *J Rheumatology* 2007;34:696-706.
 58. Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита (2013): использование глюкокортикоидов. *Современная ревматология* 2014; 2:28-34.
 59. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? *Nat Rev Rheumatol* 2015;11(7):390-400.
 60. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11(5):276-89.
 61. Boyman O, Comte D, Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:612-27.
 62. Buckley F, Finckh A, Huizinga TWJ, et al. Comparative efficacy of novel DMARDs as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to conventional DMARDs: a network meta-analysis. *J Man Care Spec Pharm* 2015;21:409-23.
 63. Jorgensen TS, Tarp S, Furst DE, et al. Added-value of combining methotrexate with a biological agent compared to biological monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Rheum Dis* 2015;74(Suppl 2):239.
 64. Burmester GR, Rigby W, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab in early progres-

- sive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2015 Oct 28. pii: annrheumdis-2015-207628.
65. Bredermeier 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.
 66. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. *Научно-практическая ревматология* 2014;52(20):209-21.
 67. Charles-Schoeman C, Burmester G, Nash P, et al. Extended report: Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2015, doi:10.1136/annrheumdis-2014-207178.
 68. Winthrop KL, Park S-H, Gul A, et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015, doi:10.1136/annrheumdis-2015-207319
 69. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2014;66:2675-84.
 70. Tanaka Y, Hirata S. Is it possible to withdraw biologics from therapy in rheumatoid arthritis? *Clin Ther* 2013, October 24. doi.org./10/1016/j.clinther.2013.10.008.
 71. Navaro-Millan I, Sattui SE, Curtis JR. Systemic review of tumor necrosis factor inhibitor discontinuation studies in rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2013;35:1850-61.
 72. Yoshida K, Sung Y-K, Kavanauh G, et al. Biologic discontinuation studies: a systemic review of methods. *Ann Rheum Dis* 2013, doi:10.1136/annrheumdis-2013-203302.
 73. 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.
 74. Smolen JS, Emery P, Fleischman R, van Vollenhoven R, Pavelka K, Durez P, 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.
 75. Kavanaugh A, Emery P, Fleischmann R, 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* 2012;51(Suppl. 3):iii29-30.
 76. 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.
 77. 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.
 78. Horslev-Petersen K, Hetland ML, Ornbjerg LM et al. Clinical and radiographic outcome of a treat-to-target strategy using methotrexate and intra-articular glucocorticoids with or without adalimumab induction: a 2-year investigator-initiated, double-blinded, randomised, controlled trial (OPERA). *Ann Rheum Dis* 2015, doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208166.
 79. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2014;371:1781-92.
 80. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:918-29.
 81. Richards JS, Dowell SM, Quinones ME, Kerr GS. How to use biologic agents in patients with rheumatoid arthritis who have comorbid disease. *BMJ* 2015 Aug 17;351:h3658.
 82. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:693-704.
 83. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. Evidence-based Recommendations for the Management of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, and Psoriatic Arthritis: Expert Opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative. *J Rheumatol* 2015;42:1767-80.

Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis in the Russian and international recommendations

E.L. Nasonov

A review article summarizes the current approaches to treatment for rheumatoid arthritis in the Russian, European and American guidelines.

Key words. *Rheumatoid arthritis, randomised controlled clinical trials, recommendations.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (1), 67-76.