

Д. Г. Рекалов<sup>1</sup>, А. В. Кулинич<sup>1</sup>, С. И. Свистун<sup>1</sup>, Е. В. Преснякова<sup>2</sup>

## СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

<sup>1</sup>Запорожский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>КП «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС

**Ключевые слова:** ранний ревматоидный артрит, цитокины, биологические агенты, базисная болезнь-модифицирующая антиревматическая терапия.

Приведены новые данные по вопросам лечения раннего ревматоидного артрита, а также короткий обзор международных исследований, посвященных вопросам современных методов базисной болезнь-модифицирующей антиревматической терапии. Представлены возможности выбора современного метода лечения раннего ревматоидного артрита. Показан значительный прогресс в патогенетических аспектах терапии, связанных с внедрением в ревматологическую практику биологических агентов, способных кардинально поменять прогноз ревматоидного артрита.

### Сучасні погляди на питання патогенетичної терапії ревматоїдного артриту

Д. Г. Рекалов, О. В. Кулінич, С. І. Свистун, О. В. Пресняков

Наведено новітні дані з питань лікування раннього ревматоїдного артриту, а також короткий огляд міжнародних досліджень, присвячених сучасним методам базисної хворобо-модифікуючої антиревматичної терапії. Описано можливості вибору сучасного лікування ревматоїдного артриту. Показано значний прогрес у патогенетичних аспектах терапії, пов'язаних із впровадженням у ревматологічну практику біологічних агентів, що здатні кардинально змінити прогноз ревматоїдного артриту.

**Ключові слова:** ранній ревматоїдний артрит, цитокіни, біологічні агенти, базисна хворобо-модифікуюча антиревматична терапія.

### Modern views on pathogenetic therapy of rheumatoid arthritis

D. G. Rekalov, O. V. Kulinich, S. I. Svistun, E. V. Presnyakova

The article presents new data on treatment of early rheumatoid arthritis (eRA), review of international studies on modern basic methods of disease – modifying antirheumatic therapy. The modern method of choice of eRA treatment presented. The significant progress in the pathogenetic aspects of therapy-related are shown with the introduction in the rheumatology practice of biologic agents that can dramatically change the prognosis of RA.

**Key words:** early rheumatoid arthritis, biologic agents, disease – modifying antirheumatic therapy.

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита и системным воспалительным поражением внутренних органов [14,31]. Отсутствие своевременной диагностики и лечения заболевания приводит к выраженной утрате трудоспособности и даже преждевременной смерти. Распространенность РА составляет приблизительно 0,5–1,5% среди взрослого населения во всем мире. Чаще его диагностируют у женщин (в соотношении 3:1). Развитие заболевания возможно в любом возрасте, но наиболее часто – в 40–50 лет [14].

#### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

На основе анализа специализированной литературы описать современные взгляды на вопросы патогенетической терапии ревматоидного артрита.

Максимально ранняя диагностика приобретает чрезвычайно важное значение. Для верификации диагноза раннего РА (pRA) в настоящее время широко используют классификационные критерии, представленные в 2010 г. группой экспертов ACR/EULAR (табл. 1) с целью стандартизации подходов к обнаружению пациентов с симптомами воспалительного артрита неизвестного генеза с вовлечением периферических суставов [3].

Таблица 1

#### Алгоритм обследования пациента с неспецифическим синовитом и отсутствием типичных эрозивных изменений на предмет идентификации pRA [3]

| СУСТАВЫ (0–5)   | Балл |
|---|------|
| 1 большой сустав  | 0    |
| 2–10 больших суставов   | 1    |
| 1–3 мелких суставов (большие суставы не считаются)                        | 2    |
| 4–10 мелких суставов (большие суставы не считаются)                       | 3    |
| >10 суставов (и как минимум 1 мелкий)                                     | 5    |
| СЕРОЛОГИЯ (0–3)   |      |
| Негативный по РФ и негативный по анти-ЦЦП                                 | 0    |
| Позитивный в низком титре по РФ и позитивный в низком титре по анти-ЦЦП   | 2    |
| Позитивный в высоком титре по РФ и позитивный в высоком титре по анти-ЦЦП | 3    |
| ОСТРО ФАЗОВЫЕ РЕАКТАНТЫ (0–1)   |      |
| Нормальный уровень СРБ и нормальный уровень СОЭ                           | 0    |
| Повышенный уровень СРБ повышенный уровень СОЭ                             | 1    |
| ДЛИТЕЛЬНОСТЬ СИМПТОМОВ (0–1)  |      |
| <6 недель   | 0    |
| >= 6 недель   | 1    |

Примечания: оценка <6 баллов – отсутствие РА; ≥6 – РА.



При клиническом подозрении на рРА необходимо максимально быстрое направление пациента в специализированные отделения, тщательный клинико-анамнестический анализ артралгического синдрома и поэтапное проведение специального лабораторного и инструментального обследования [16].

Начало лечения болезнь-модифицирующими антиревматическими препаратами (БМАРП) на протяжении трех месяцев с момента постановки диагноза РА – принципиальный подход, так как задержка применения этих препаратов даже на короткий срок, по данным W.J. Коортап и соавт., приводит к более выраженным рентгенологическим изменениям через 5 лет [1,31].

Важнейшими аспектами в лечении рРА принято считать раннюю и своевременную диагностику, а также безотлагательное назначение агрессивной быстродействующей терапии:

- включение в комбинированные схемы лечения БМАРП;
- широкое использование так называемой антицитокиновой терапии или биологических агентов (БА), препаратов влияющих на ФНО- $\alpha$ ,  $\beta$ -лимфоциты, интерлейкин-1, 6 и др., а также биосимилярных продуктов (БП).
- активный анализ коморбидности пациента (сердечно-сосудистая патология, остеопороз, гастропатии).

До 1990-х гг. существовала стратегия «терапевтической пирамиды», предусматривающая использование в течение нескольких месяцев нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), а только затем – БМАРП [26]. В настоящее время основные терапевтические методики рРА направлены на уменьшение боли и скованности, обеспечение противовоспалительного эффекта, сохранение способности выполнения больным РА повседневных функций, предупреждение деструктивных процессов [20]. Важная особенность – необходимость осмотра всех пациентов на протяжении первых трех месяцев с момента верификации диагноза и назначения инициальной терапии [32]. Для оценки эффективности лечения используется несколько клинических показателей. Они включают количество опухших и болезненных суставов, маркеры воспаления (в том числе СОЭ, С-реактивный белок, РФ, анти-ЦЦП антитела), анкетирование пациентов по вопросам интенсивности боли (ВАШ), общей оценке активности заболевания (DAS28) и степени нарушения физической функции (HAQ).

*Нестероидные противовоспалительные средства.* Использование нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) обеспечивают лишь частичное уменьшение артралгического синдрома, периода утренней скованности, часто до момента верификации диагноза РА. При использовании НПВС не удалось продемонстрировать структурные болезнь-модифицирующие эффекты, поэтому указанные препараты целесообразно использовать только в комбинации с БМАРП и глюкокортикоидами (ГК). Однако НПВС могут провоцировать развитие гастропатий. Риск развития поражения желудочно-кишечного тракта увеличивается у пациентов пожилого возраста при наличии в анамнезе язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки.

По современной классификации, среди НПВС выделяют три группы:

- неспецифические ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (диклофенак, индометацин, ибупрофен, пироксикам, напроксен);
- преимущественные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид);
- специфические ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, вальдекоксиб).

Специфические ингибиторы ЦОГ-2 отличаются лучшим профилем безопасности, в первую очередь, в отношении язвенных поражений желудочно-кишечного тракта и поражений системы кроветворения, не подавляют синтез ЦОГ-1, обладающую протективными свойствами в отношении слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта. В сравнительных исследованиях продемонстрировано, что при использовании селективных ингибиторов ЦОГ-2 частота развития гастропатий приблизительно на 50% меньше по сравнению с традиционными НПВС [12,39]. Добавление ингибиторов протонной помпы (ИПП) в схемы лечения с НПВС также уменьшает процент кровотечений, связанных с применением обычных НПВС [7,43]. Эффективность ингибиторов ЦОГ-2 превосходит эффективность более ранних и менее дорогих НПВС [19]. Особо стоит отметить, что ИПП могут вызывать и/или усугублять процессы уменьшения минеральной плотности костной ткани, что у пациентов с РА, имеющих различные дисгормональные нарушения, часто в постменопаузальном периоде, чревато развитием различных низкоэнергетических переломов. Традиционные НПВС (чаще всего «золотой стандарт» – диклофенак натрия) и ингибиторы ЦОГ-2 обладают также нефротоксическим действием и способны вызывать тромботические события не только у предрасположенных к этим состояниям пациентов, но и у здоровых лиц [7,39].

*Глюкокортикоиды.* Из всех противовоспалительных препаратов только ГК действуют на подавляющее большинство известных провоспалительных цитокинов, однако также хорошо известны и дозозависимые нежелательные побочные эффекты от применения ГК [19,37]. Результаты недавних исследований продемонстрировали, что по рентгенологическим признакам и данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), ГК показали эффективность относительно снижения скорости прогрессирования костно-хрящевой деструкции в пораженных суставах [23,38]. ГК в малых дозах (<7,5 мг преднизолона в день) используются в лечении около трети пациентов с рРА [27]. Значительное количество больных рРА начинают прием ГК в качестве инициальной терапии [38]. Это обуславливает высокую частоту развития таких побочных эффектов, как истончение кожи, катаракта, гастропатии, остеопороз, артериальная гипертензия и гиперлипидемия [2,37,38], что предполагает развитие указанных нежелательных побочных явлений при назначении ГК. Таким образом, всем пациентам, которые принимают ГК, целесообразно назначение препаратов кальция (от 1200 МЕ в сутки) с витамином D (800 МЕ в сутки) [37], ИПП, антирезорбтивных средств, антигипертензивных препаратов т.д.

В таблице 2 представлена сравнительная характеристика различных представителей из ряда ГК.

Таблица 2

## Характеристика пероральных глюкокортикоидов

| Глюкокортикоиды  | Противо воспалительный ответ | Эквивалентная доза | Минералокортикоидный эффект | Плазматическое выведение (минуты) |
|------------------|------------------------------|--------------------|-----------------------------|-----------------------------------|
| Кортизон         | 0,8                          | 25                 | 2+                          | 30                                |
| Гидрокортизон    | 1                            | 20                 | 2+                          | 90                                |
| Преднизон        | 3,5                          | 5                  | 1+                          | 60                                |
| Преднизолон      | 4                            | 5                  | 1+                          | 200                               |
| Метилпреднизолон | 5                            | 4                  | 0                           | 180                               |
| Триамцинолон     | 5                            | 4                  | 0                           | 300                               |
| Дексаметазон     | 30                           | 0,75               | 0                           | 100-300                           |

*Болезнь-модифицирующие антиревматические препараты.* Оптимальное лечение РА требует быстрого и эффективного подавления супрессии воспаления с помощью БМАРП, которые определяют как средства, замедляющие или приостанавливающие прогрессирование заболевания. Модификация клинического течения заболевания наиболее убедительно демонстрируется способностью этих препаратов замедлять рентгенологическое прогрессирование.

Мета-анализ масштабных рандомизированных, слепых, плацебо-контролируемых клинических исследований свидетельствует, что наибольшей эффективностью среди БМАРП обладает метотрексат (МТХ) по сравнению с сульфасалазином (ССЗ) [4] и противомаларийными препаратами (например, хлорохин и гидроксихлорохин (ГСХ)). Поскольку обзорные исследования продемонстрировали, что МТХ является синтетическим БМАРП, обладающим наибольшей вероятностью индуцирования долгосрочного ответа [30], этот препарат чаще всего выбирают для начального лечения [33]. Показана также эффективность, продолжительность действия МТХ, высокая приверженность к лечению, долгосрочная переносимость и низкая стоимость терапии [9,13]. Так, смертность среди пациентов с РА, получавших лечение МТХ, существенно ниже (коэффициент риска смертности – 0,4), чем у больных, не принимавших препарат [8].

Применение МТХ стало «золотым стандартом» среди БМАРП, а для большинства современных базовых исследований одним из критериев включения пациентов считается наличие активного заболевания на фоне лечения МТХ [33]. Одновременный прием фолиевой кислоты (5 мг в неделю) существенно снижает частоту развития многих токсических эффектов без существенного уменьшения эффективности и улучшает переносимость терапии МТХ [5,17]. Поэтому последние рекомендации позволяют применение МТХ в более высоких, чем практиковалось ранее, дозировках – вплоть до 20–30 мг в неделю [15]. Большинство данных свидетельствуют: препарат наиболее эффективен в дозе от 17,5 до 30 мг в неделю [33, 22], однако его абсорбция при пероральном приеме может значительно варьировать [5].

Поэтому, если пероральный прием МТХ не позволяет достичь оптимального ответа, показано введение препарата в виде подкожных или внутримышечных инъекций [36].

Сравнительно новым синтетическим БМАРП является лефлуномид (ЛЛ), проявляющий эффективность, что сравнима с ССЗ и низкими (до 10 мг/неделю) дозам МТХ [4,40]. ГСХ, который считают наименее эффективным, но, в то же время, у него определяют самый высокий профиль безопасности из всех БМАРП, часто используют в комбинации с МТХ [5,8,9]. ССЗ был первым БМАРП, синтезированным специально для лечения с эффективностью, подобной МТХ. ССЗ наиболее часто используется в комбинированных схемах терапии РА [29,30]. Препараты золота для внутримышечного введения характеризуются одновременно большей вероятностью достижения ремиссии и высокой частотой развития побочных эффектов по сравнению с МТХ [40]. Сложность применения и высокая токсичность ограничивают их широкое использование в современной клинической практике.

При назначении БМАРП нельзя не принимать во внимание профиль безопасности. Не остается сомнений, что последствия отсрочки лечения существенно перевешивают возможные токсические эффекты у большинства пациентов [5,17]. И все же, безопасное применение БМАРП требует тщательного клинического мониторинга побочных эффектов. Одними из наиболее частых побочных событий у пациентов, принимавших БМАРП, являются поражения печени. К настоящему моменту разработаны подробные рекомендации по мониторингу больных РА с целью предотвращения поражения печени. При соблюдении правила об измерении уровня альбумина и аминотрансфераз сыворотки каждые 4–8 недель и проведении оценки общего анализа крови, определении уровня креатинина сыворотки случаи развития цирроза регистрируют крайне редко [4,40].

МТХ и ЛЛ характеризуются также незначительным тератогенным потенциалом [18], поэтому женщины детородного возраста, нуждающиеся в лечении данными препаратами, должны использовать надежные противозачаточные средства. Кроме того, не стоит забывать о токсическом поражении сетчатки, которое может развиваться у пациентов, использующих ГСХ в дозе меньше 6,5 мг на килограмм массы тела в день, в связи с чем целесообразно проведение офтальмологической консультации как минимум 1 раз в год [23].

*Биологические агенты (БА).* Традиционные методы терапии РА весомо дополнены в конце XX века, когда появились препараты, способные коренным образом изменить парадигму лечения РА. К таким инновациям относят БА, которые влияют на синтез провоспалительных цитокинов. В настоящее время для лечения РА на рынке Украины доступны 2 БА, ингибирующие действие ФНО- $\alpha$  (инфликсимаб (ИФБ) и адалимумаб (АДА)), препарат, угнетающий активность интерлейкина-6 (тоцилизумаб) [32,41], а также лекарственные молекулы, имеющие механизм действия, подобный названным агентам. Среди них выделяют препараты, нацеленные на активацию Т и В клеток, включая анти-CD20 (ритуксимаб) [6,10,11].



Согласно существующим рекомендациям по применению БА 2006 и 2008 гг., антагонисты ФНО- $\alpha$  рекомендуется использовать для лечения РА, сохраняющего активность, несмотря на адекватные попытки терапии другими базисными препаратами, чаще всего – МТХ. Антагонисты ФНО- $\alpha$  могут применяться совместно с другими базисными препаратами, включая ССЗ, ЛЛ и др. Эти препараты эффективны также у больных, не получавших ранее МТХ. Однако комбинация антагонистов ФНО- $\alpha$  и МТХ демонстрирует позитивную динамику в клинических и рентгенологических результатах [22,47]. Так, в исследовании PREMIER продемонстрировано, что при монотерапии АДА и МТХ клинической ремиссии достигали с одинаковой частотой, а при совместном применении этих препаратов ремиссию наблюдали в 2 раза чаще. Подобные данные, подтверждающие меньшую эффективность монотерапии БА в сравнении с комбинацией БА+МТХ, получены и в двойном слепом многоцентровом исследовании, в ходе которого был сопоставлен эффект разных доз ИФБ (1 мг/кг, 3 мг/кг и 10 мг/кг), назначавшегося в сроки 0, 2, 6, 10 и 14 недель в виде монотерапии и в сочетании с МТХ (7,5 мг/нед); контролем служила группа больных РА, получавших метотрексат в сочетании с плацебо. Исследование длилось 6 месяцев. Дозы 3 мг/кг и 10 мг/кг показали у большинства больных высокий лечебный эффект как при монотерапии, так и при комбинировании с МТХ. Степень улучшения на фоне комбинированной терапии была немного выше, и это улучшение сохранялось несколько дольше [21].

При всех достоинствах терапии БА нельзя забывать о высокой стоимости такого лечения, заставляющей рассматривать целесообразность их применения на основании анализа соотношения затраты/результат практически «под микроскопом». Лечение БА ограничивается строго определяемыми показаниями и противопоказаниями, а также требует тщательного мониторинга эффективности и переносимости как до начала, так и после окончания терапии.

*Биосимилярные биологические препараты.* Широкое использование активных фармацевтических ингредиентов, выделенных из живых организмов для лечения ревматических заболеваний, значительно улучшило отдаленные результаты и эффективность лечения пациентов. Однако у целого ряда БА в ближайшее время истекают или истекли сроки патентной защиты, в связи с чем появляются новые биосимилярные препараты (БП), которые могут заменить оригинальный продукт [49,50]. БП не являются традиционными генериками, поскольку по клиническим проявлениям и профилю безопасности подобны оригинальным препаратам, но не идентичны, то неудивительно, что целый ряд европейских стран запрещают взаимозаменяемость [50] без наличия убедительных клинических данных, демонстрирующих эффективность и безопасность перевода с оригинального продукта на БП и наоборот. Среди БП целесообразно выделить несколько подгрупп:

- биопревосходный БП со структурными изменениями для достижения лучшего клинического эффекта;

- комбинация различных БП;
- неинновационный БП, разработанный для воздействия на аналогичный целевой антиген, но не продемонстрировавший сопоставимость с референсным препаратом.

Сегодня наибольшее количество биосимилярных молекул разрабатывается для ритуксимаба, синтезированного изначально для лечения гематологической патологии, а с 2006 г., после получения данных исследования REFLEX [6], широко используемого для терапии РА. Так, к 2011 г. лечение ритуксимабом во всем мире получили более 2 млн человек. Это обуславливает повышенный интерес врачей и фармакологов [48] к научным исследованиям и регистрации новых взаимозаменяемых биосимилярных версий ритуксимаба и других БА.

*Инициальная и последующая терапия.* Максимально ранняя верификация диагноза и последующая терапия с использованием БМАРП является краеугольным камнем успешного лечения пациентов с РА. Отсутствие четких предикторов ответа порождает целый ряд нерешенных вопросов, связанных с препаратом выбора и дозировкой, длительностью монотерапии. Отсутствие четких ответов на поставленные вопросы позволяет считать золотым стандартом МТХ как для начального этапа, так и для последующей терапии РА [35]. Целесообразность применения малых доз ГК одновременно с конкретным БМАРП остается дискуссионным вопросом. Многие клиницисты начинают лечение с применения ГК в дозе от 5 до 15 мг в день в качестве «бридж-терапии» до момента начала действия БМАРП, а в дальнейшем снижают дозу и отменяют прием ГК при эффективном действии БМАРП.

Применение МТХ начинают с дозы от 10 мг до 20 мг перорально, однократно в неделю. Если сохраняется высокая активность болезни, что бывает довольно часто, дозу следует повысить на 5 мг каждые 1–2 месяца, вплоть до 25–30 мг в неделю. Кроме того, если активность процесса не уменьшается, следует рассмотреть возможность перехода на внутримышечное или подкожное введение МТХ [26,46]. При дальнейшем сохранении активности заболевания целесообразно добавить в схему лечения другие БМАРП [44].

До проведения клинических исследований по изучению эффективности различных методов инициальной терапии наиболее логичным выбором [4] для пациентов с активным течением заболевания на фоне применения МТХ является добавление ССЗ, лефлуномида или обоих препаратов. Данные из Великобритании продемонстрировали, что при оптимальных дозах и комбинированном использовании традиционных БМАРП контроль над течением болезни можно достичь у более чем половины пациентов [25,29]. Если лечение БМАРП начали на протяжении первых 3 месяцев от дебюта симптомов и интенсифицировали с целью достижения ремиссии, то у большинства пациентов удается достичь хорошего контроля над течением воспалительного процесса на протяжении 1 года с помощью применения стандартной моно- или комбинированной терапии БМАРП [34,45]. При отсутствии снижения активности заболевания необходимо начать лечение БМАРП+БА.



## ВЫВОДЫ

Несмотря на появление в терапевтическом арсенале новых методик лабораторной и инструментальной диагностики, сохраняются проблемы, которые связаны с информативными методами верификации диагноза на ранних этапах (необходимо для инициации лечения), а также неадекватностью прогностических маркеров ответа на терапию и недостаточным количеством исследований по оценке эффективности терапевтических подходов, очень высокой стоимостью новых методов лечения, что делает, к сожалению, особенно в нашей стране, их недоступными для большинства пациентов. Однако первичные затраты могут быть оправданы долгосрочной экономией средств вследствие улучшения качества жизни и повышения работоспособности пациентов.

Поскольку заболевания опорно-двигательного аппарата составляют 1/4 всех обращений к врачам первичного звена, целесообразно включение в план обучения этих специалистов специальных курсов по лечению ревматических заболеваний.

Стратегия лечения РА за последнее время претерпела значительные изменения благодаря внедрению БА и их биосимилярных аналогов [41,49]. Так, по мнению ведущих специалистов, изменилась сама парадигма лечения. В настоящее время основными целями являются не только уменьшение воспалительных изменений, деструктивных процессов, но и достижение длительной и стойкой ремиссии, а в некоторых случаях, и полное излечение. Немаловажно, что достижение ожидаемых результатов не сопровождается увеличением количества побочных нежелательных явлений.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 1996. – Vol. 39. – P. 723–731.
2. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44. – P. 1496–1503.
3. Aletaha D. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria An American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism Collaborative Initiative / D. Aletaha, T. Neogi, A.J. Silman et al. // *Arthritis and Rheumatism.* – 2010. – Vol. 62. – № 9. – P. 2569–2581.
4. Boers M. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis / M. Boers, A.C. Verhoeven, H.M. Markusse et al. // *Lancet.* – 1997. – Vol. 350. – P. 309–318.
5. Brooks P.J. Birchmore DA. Pharmacokinetics of methotrexate administered by intramuscular and subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis / P.J. Brooks, W.J. Spruill, R.C. Parish // *Arthritis Rheum.* – 1990. – Vol. 33. – P. 91–94.
6. Cohen S.B. 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 REFLEX Trial Group / S.B. Cohen, P. Emery, M. Greenwald et al. // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54 (9). – P. 2793–2806.
7. Chan F.K.L. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis / F.K.L. Chan, L.C.T. Hung, B.Y. Suen et al. // *N Engl J Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 2104–2110.
8. Choi H.K. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study / H.K. Choi, M.A. Hern, J.D. Seeger, J.M. Robins, F. Wolfe // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 1173–1177.
9. Choi H.K. A cost effectiveness analysis of treatment options for methotrexate-naïve rheumatoid arthritis / H.K. Choi, J.D. Seeger, K.M. Kuntz // *J Rheumatol.* – 2002. – Vol. 29. – P. 1156–1165.
10. Edwards J.C.W. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis / J.C.W. Edwards, L. Szczepanski, J. Szechinski et al. // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 2572–2581.
11. Edwards J.C.W. Efficacy and safety of rituximab, a B-cell targeted chimeric monoclonal anti-body: a randomized, placebo-controlled trial in patients with rheumatoid arthritis / J.C.W. Edwards, L. Szczepanski, J. Szechinski et al. // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46. – Suppl: S197.
12. FitzGerald G.A. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2 / G.A. FitzGerald, C. Patrono // *N Engl J Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 433–442.
13. Furst D.E. Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis / D.E. Furst, R. Koehnke, L.F. Burmeister, J. Kohler, I. Cargill // *J Rheumatol.* – 1989. – Vol. 16. – P. 313–320.
14. Gabriel S. The epidemiology of rheumatoid arthritis / S. Gabriel // *Rheum Dis Clin North Am.* – 2001. – Vol. 27. – P. 269–281.
15. Genovese M. High dose oral methotrexate (MTX) in early RA is needed for maximum efficacy / M. Genovese, EC. Keystone, JRP. Tesser, BK. Finck, GT. Spencer-Green // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43. – Suppl: S382. Abstract.
16. Goldbach-Mansky R. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset / R. Goldbach-Mansky, J. Lee, A. McCoy et al. // *Arthritis Res.* – 2000. – Vol. 2. – P. 236–243.
17. Herman R.A. Pharmacokinetics of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients / R.A. Herman, P. Veng-Pedersen, J. Hoffman, R. Koehnke et al. // *J Pharm Sci.* – 1989. – Vol. 78. – P. 165–171.
18. Janssen N.M. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation / N.M. Janssen, M.S. Genta // *Arch Intern Med.* – 2000. – Vol. 160. – P. 610–619.
19. Kirwan J.R. Arthritis and Rheumatism Council Low Dose Glucocorticoid Study Group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis / J.R. Kirwan // *N Engl J Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 142–146.
20. Krishnan E. Reduction in long term functional disability in rheumatoid arthritis from 1977 to 1998: a longitudinal study of 3035 patients / E. Krishnan, J.F. Fries // *Am J Med.* – 2003. – Vol. 115. – P. 371–376.
21. Lipsky P.E. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis / P.E. Lipsky, D.M.F.M. van der Heijde, E.W. St Clair et al. // *N Engl J Med.* – 2000. – 343. – P. 1594–1602.
22. Maini R. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis / R. Maini, F. Breedveld, J. Kalden et al. // *Arthr. Rheum.* – 1998. – Vol. 41. – P. 1552–1563.
23. Marmor M.F. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology / M.F. Marmor, R.E. Carr, M. East-erbrook, A.A. Farjo, W.F. Mieler // *Ophthalmology.* – 2002. – Vol. 109. – P. 1377–1382.
24. McDougall R. Outcome in patients with rheumatoid arthritis receiving prednisone compared to matched controls / R. McDougall, J. Sibley, M. Haga, A. Russell // *J Rheumatol.* – 1994. – Vol. 21. – P. 1207–1213.



25. *McInnes IB*. Rheumatoid arthritis: from bench to bedside / *IB. McInnes* // *Rheum Dis Clin North Am*. – 2001. – Vol. 27. – P. 373–387.
26. *Mikuls T.R.* The changing face of rheumatoid arthritis therapy: results of serial surveys / *T.R. Mikuls, J. O'Dell* // *Arthritis Rheum*. – 2000. – Vol. 43. – P. 464–465.
27. *Moreland L.W.* Glucocorticoids and rheumatoid arthritis: back to the future? / *L.W. Moreland, J.R. O'Dell* // *Arthritis Rheum*. – 2002. – Vol. 46. – P. 2553–2563.
28. *Morgan S.L.* Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled trial / *S.L. Morgan, J.E. Baggott, W.H. Vaughn et al.* // *Ann Intern Med*. – 1994. – Vol. 121. – P. 833–841.
29. *O'Dell J.R.* Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications / *J.R. O'Dell, C.E. Haire, N. Erikson et al.* // *N Engl J Med*. – 1996. – Vol. 334. – P. 1287–1291.
30. *O'Dell J.R.* Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / *J.R. O'Dell, R. Leff, G. Paulsen et al.* // *Arthritis Rheum*. – 2002. – Vol. 46. – P. 1164–1170.
31. *O'Dell J.R.* Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity / *J.R. O'Dell* // *Arthritis Rheum*. – 2002. – Vol. 46. – P. 283–285.
32. *Olsen N.J.* New drugs for rheumatoid arthritis / *N.J. Olsen, C.M. Stein* // *N Engl J Med*. – 2004. – Vol. 350. – P. 2167–2179.
33. *Ortendahl M.* The methotrexate therapeutic response in rheumatoid arthritis / *M. Ortendahl, T. Holmes, J.D. Schettler, J.F. Fries* // *J Rheumatol*. – 2002. – Vol. 29. – P. 2084–2091.
34. *Pincus T.* Long-term drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices. II. Second line drugs and prednisone / *T. Pincus, S.B. Marcum, L.F. Callahan* // *J Rheumatol*. – 1992. – Vol. 19. – P. 1885–1894.
35. *Quinn M.A.* The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? / *M.A. Quinn, P.G. Conaghan, P. Emery* // *Rheumatology (Oxford)*. – 2001. – Vol. 40. – P. 1211–1220.
36. *Rau R.* Comparison of intramuscular methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early erosive rheumatoid arthritis: 12 month data of a double-blind parallel study of 174 patients / *R. Rau, G. Herborn, H. Menninger, J. Blechschmidt* // *Br J Rheumatol*. – 1997. – Vol. 36. – P. 345–352.
37. *Saag K.G.* Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events / *K.G. Saag, R. Koehnke, J.R. Caldwell et al.* // *Am J Med*. – 1994. – Vol. 96. – P. 115–123.
38. *Saag K.G.* Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of their moderate term effectiveness / *K.G. Saag, L. Criswell, K.M. Sems, M.D. Nettleman, S. Kolluri* // *Arthritis Rheum*. – 1996. – Vol. 39. – P. 1818–1825.
39. *Silverstein F. E.* Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs non steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial / *F.E. Silverstein, G. Faich, J.L. Goldstein et al.* // *JAMA*. – 2000. – Vol. 284. – P. 1247–1255.
40. *Smolen J.S.* Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial / *J.S. Smolen, J.R. Kalden, D.L. Scott et al* // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 259–266.
41. *Sokka T.* Eligibility of patients in routine care for major clinical trials of anti-tumor necrosis factor alpha agents in rheumatoid arthritis / *T. Sokka, T. Pincus* // *Arthritis Rheum*. – 2003. – Vol. 48. – P. 313–318.
42. *Strand V.* Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate / *V. Strand, S. Cohen, M. Schiff et al.* // *Arch Intern Med*. – 1999. – Vol. 159. – P. 2542–2550.
43. *Strand V.* The risk of cardiovascular thrombotic events with selective cyclooxygenase2 inhibitors / *V. Strand, M. Hochberg* // *Arthritis Rheum*. – 2002. – Vol. 47. – P. 349–355.
44. *Tugwell P.* Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis / *P. Tugwell, T. Pincus* // *N Engl J Med*. – 1995. – Vol. 333. – P. 137–141.
45. *Van der Heijde D.M.* Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis / *D.M. van der Heijde* // *Br J Rheumatol*. – 1995. – Vol. 34. – Suppl 2. – P. 74–78.
46. *Van Ede A.E.* Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, doubleblind, placebo controlled study / *A.E. van Ede, R.F. Laan, M.J. Rood et al.* // *Arthritis Rheum*. – 2001. – Vol. 44. – P. 1515–1524.
47. *Weinblatt M.E.* A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate / *M.E. Weinblatt, J.M. Kremer, A.D. Bankhurst et al.* // *N Engl J Med*. – 1999. – Vol. 340. – P. 253–259.
48. GaIB online. Sandoz announces biosimilar rituximab [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.gabionline.net/Biosimilars/News/Sandoz-announces-biosimilar-rituximab> (accessed 8 Nov 2012).
49. ClinicalTrials.gov. GP2013 in the Treatment of RA Patients Refractory to or Intolerant of Standard Therapy [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.clinicaltrials.gov/> (accessed 8 Nov 2012).
50. ClinicalTrials.gov. Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of BI 695500 in Patients With Rheumatoid Arthritis [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01682512?term=BI> (accessed 8 Nov 2012).

#### Сведения об авторах:

Рекалов Д.Г., д. мед. н., доцент каф. внутренних болезней-3 ЗГМУ.

Кулинич А.В., к. мед. н., доцент каф. внутренних болезней-3 ЗГМУ.

Свистун С.И., к. мед. н., доцент каф. внутренних болезней-3 ЗГМУ.

Преснякова Е.В., зам. главного врача по поликлинической работе и экспертизе временной нетрудоспособности КП «ЗОКБ» ЗОС.

Поступила в редакцию 27.09.2013 г.