

Перспективы фармакотерапии ревматоидного артрита: новые возможности и рекомендации

Е.А. НАСОНОВ

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Аннотация

В статье рассматриваются современная стратегия, международные и российские рекомендации, касающиеся фармакотерапии ревматоидного артрита (РА) — одного из наиболее частых и тяжелых иммуновоспалительных заболеваний человека. Подчеркивается необходимость ранней диагностики и назначения терапии базисными противовоспалительными препаратами, в первую очередь метотрексатом (МТ), начиная с дебюта болезни, тщательного контроля эффективности терапии, позволяющей достигнуть ремиссии РА, в рамках стратегии «Лечение до достижения цели». Обсуждаются современные достижения фармакотерапии РА, связанные с рациональным применением МТ, генно-инженерных биологических препаратов и нового «таргетного» ингибитора JAK — тофацитиниба.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, метотрексат, базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты.

Prospects for rheumatoid arthritis pharmacotherapy: New opportunities and recommendations

E.L. NASONOV

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

The paper considers a current strategy, international and Russian recommendations for the pharmacotherapy of rheumatoid arthritis (RA), one of the most common and severe human immune-mediated inflammatory diseases. It emphasizes the need for early diagnosis and therapy with disease-modifying antirheumatic drugs, primarily methotrexate (MT), starting at the onset of the disease, and careful monitoring of therapeutic effectiveness, allowing RA remission to be achieved with a treatment-to-target strategy. The author discusses recent RA pharmacotherapy advances that are related to the rational use of MT, biological agents, and the new targeted JAK inhibitor tofacitinib.

Keywords: rheumatoid arthritis, methotrexate, disease-modifying antirheumatic drugs, biological agents.

АБЦ — абатацепт
АЦБ — антитела к циклическим цитрулинированным белкам
БПВП — базисные противовоспалительные препараты
ГИБП — генно-инженерные биологические препараты
ГКС — глюкокортикостероиды
ГХ — гидроксихлорохин
МТ — метотрексат

МАТ — моноклональные антитела
НР — нежелательные реакции
РА — ревматоидный артрит
РПКИ — рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования
РТМ — ритуксимаб
СУЛЬФ — сульфасалазин
ТЦЗ — тоцилизумаб

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [1–3], приводящих к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов. В последние годы для лечения РА разработан (и продолжают разрабатываться) широкий спектр инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — моноклональные антитела (МАТ) и рекомбинантные белки — блокирующие активность провоспалительных цитокинов и/или патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, участвующих в развитии иммуновоспалительного процесса при этом заболевании [3, 4] (см. таблицу). Применение ГИБП не только позволило существенно улучшить прогноз, но и расширить представления о патогенетических звеньях, лежащих в основе развития и прогрессирования РА. Очевидно, что именно высокая эффектив-

ность препаратов, ингибирующих активность α -ФНО или блокирующих рецепторы ИЛ-6, явилась решающим доказательством фундаментальной роли этих цитокинов в иммунопатогенезе РА [2, 3].

Однако кардинальное улучшение прогноза у больного зависит не только от внедрения инновационных лекарственных средств, но и от совершенствования стратегии фармакотерапии РА, базирующейся на использовании стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в первую очередь метотрексата (МТ), которые широко применяются в ревматологии в течение многих лет [5, 6].

Контактная информация:

Насонов Евгений Львович — д.м.н., проф., академик РАН, директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой; 115522 Москва, Каширское шоссе, 34а

Общая характеристика ГИБП, применяемых для лечения РА

Препарат	Характеристика	Механизм действия	Путь введения	Другие зарегистрированные показания
<i>Ингибиторы α-ФНО</i>				
Инфликсимаб	Химерные МАТ к α -ФНО	Ингибирование связывания ФНО с рецептором	Внутривенный	Болезнь Крона, язвенный колит, АС, ПсА, бляшечный псориаз
Адалимумаб	Человеческие МАТ к α -ФНО	То же	Подкожный	Болезнь Крона, язвенный колит, АС, ПсА, ЮИА, бляшечный псориаз
Голимумаб	Человеческие МАТ к α -ФНО	« »	То же	АС, ПсА
Цертолизумаб	Пегилированный Fab-фрагмент гуманизованных МАТ к α -ФНО	« »	« »	Болезнь Крона
Этанерцепт	Гибридный человеческий ФНО рецептор 2-го типа, соединенный с Fc-фрагментом IgG человека	« »	« »	ЮИА, ПсА
<i>ГИБП с другим механизмом действия</i>				
Абатацепт (АБЦ)	Гибридный внеклеточный домен CTLA-4 человека, соединенный с доменами CH2 и CH3 IgG1	Ингибирование ко-стимуляции Т-клеток	Внутривенный и подкожный	ЮИА
Тоцилизумаб (ТЦЗ)	Гуманизованные МАТ к ИЛ-6Р	Блокирование сигнализации ИЛ-6	То же	Полиартикулярный и системный ЮИА
Ритуксимаб (РТМ)	Химерные МАТ к CD20 антигену В-клеток	Истощение (депрессия) В-клеток	Внутривенный	Ассоциированный с АНЦА- васкулит

Примечание. α -ФНО — α -фактор некроза опухоли; АС — анкилозирующий спондилит; ПсА — псориазический артрит; ЮИА — ювенильный идиопатический артрит; ИЛ — интерлейкин; АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

Современная стратегия ведения пациентов с РА сформулирована в рамках концепции «Лечение до достижения цели; Treat To Target», сформулированной группой экспертов EULAR (The European League Against Rheumatism) [7–9], и легла в основу рекомендаций авторитетных национальных ревматологических ассоциаций, в том числе Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology — ACR) [10] и Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (АРР) [11]. Эта стратегия базируется в первую очередь на ранней диагностике РА, определяющей возможность инициации активной тщательно контролируемой противовоспалительной терапии в дебюте болезни («окно возможности») [9, 11]. Общие принципы стратегии «Лечение до достижения цели» при РА включают следующие основные положения:

— лечение МТ при РА должно начинаться как можно раньше, желательнее в течение первых 3 мес от момента развития первых симптомов РА;

— основная цель лечения — достижение (и поддержание) ремиссии (при раннем РА) и/или низкой активности воспаления (при развернутом РА), позволяющей сохранить трудоспособность, качество жизни и снизить риск преждевременной смерти;

— важнейший путь к достижению ремиссии — подавление воспаления;

— корректный подбор терапии, основанный на оценке стандартизованных индексов активности заболевания в динамике, способствует повышению эффективности лечения РА.

Общий план ведения пациентов РА представлен на **рис. 1**.

Метотрексат. Новые рекомендации ревматологических ассоциаций укрепили позиции МТ в качестве «золотого стандарта» (препарат выбора) фармакотерапии РА и ключевого компонента стратегии «Лечение до достижения цели» [9, 12–14]. Центральное место МТ в терапии РА определяется не только высокой эффективностью и удовлетворительной безопасностью, но и снижением риска развития сердечно-сосудистых осложнений (основная причина уменьшения продолжительности жизни пациентов) [15], потребности в протезировании суставов [16]. Более того, МТ потенцирует противовоспалительное действие ГИБП за счет различных механизмов, в том числе снижая их иммуногенность, улучшая фармакокинетические параметры, а также благодаря недавно расшифрованным уникальным механизмам противовоспалительной активности, дополняющих «таргетные» эффекты ГИБП (**рис. 2 см. на цв. вклейке**) [13]. Фактически более чем у $1/3$ пациентов с активным РА монотерапия МТ индуцирует развитие клинической ремиссии, и они не нуждаются в интенсификации терапии [13].

Группа экспертов АРР, обобщив лучший мировой опыт и материалы российских исследований, сформулировали следующие основные рекомендации и положения, касающиеся применения МТ при РА [11]:

— лечение МТ следует проводить всем пациентам с ранним РА и недифференцированным артритом (не соответствующим классификационным критериям РА; АСР,

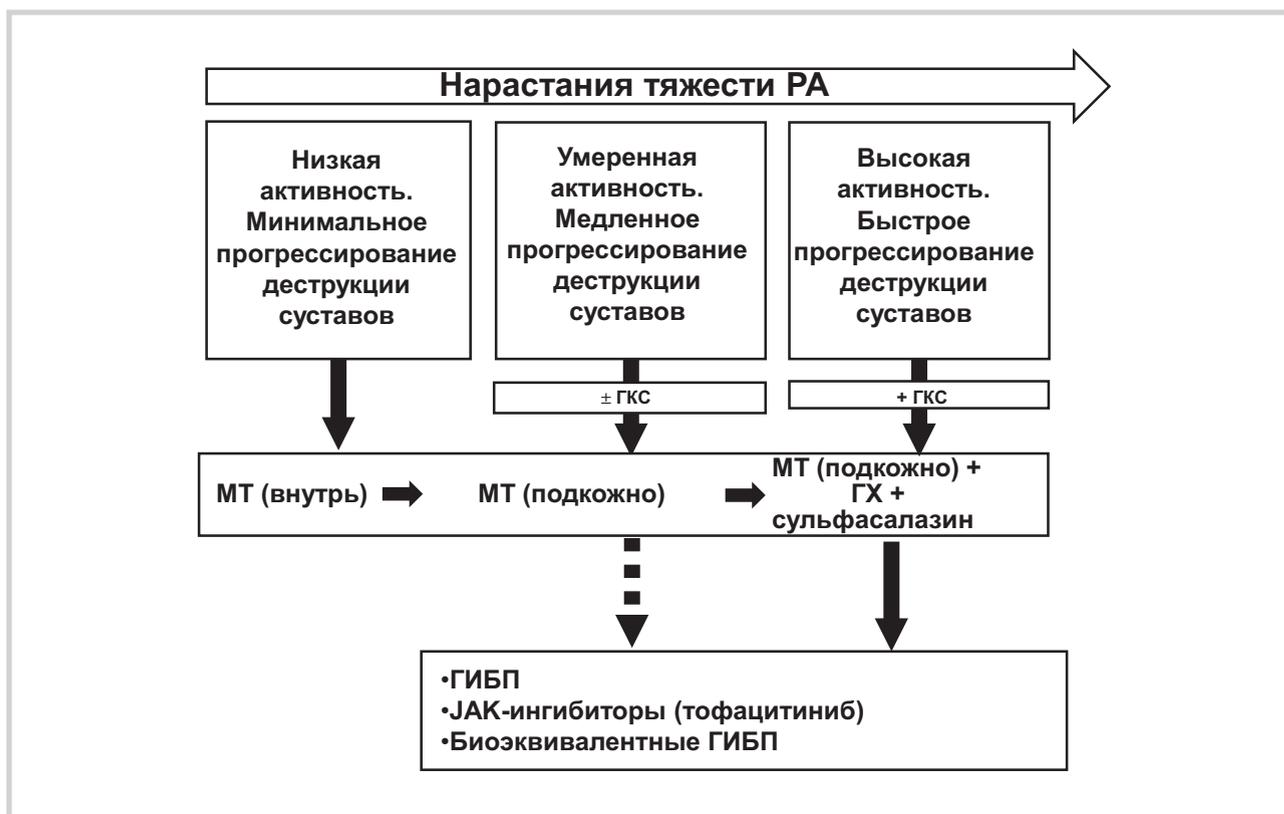


Рис. 1. Алгоритм фармакотерапии РА.

ГКС — глюкокортикостероиды; ГХ — гидроксихлорохин.

2010) при высоком риске трансформации болезни в «достоверный» РА;

— современная тактика применения МТ (быстрое увеличение дозы, прием фолиевой кислоты) и особенно применение подкожной формы МТ позволяет повысить эффективность терапии на всех стадиях болезни;

— монотерапия МТ — перспективный подход в отношении поддержания ремиссии, индуцированной комбинированной терапией МТ и ингибиторами α-ФНО и, вероятно, ГИБП с другими механизмами действия;

— при недостаточной эффективности (или плохой переносимости) монотерапии таблетированной формой МТ до начала комбинированной терапии МТ и стандартными БПВП (так называемая трехкомпонентная терапия МТ, сульфасалазином — СУЛЬФ и ГХ) или МТ и ГИБП следует перевести пациентов с таблетированной на подкожную форму препарата;

— большим РА, имеющим высокую активность, которым потенциально показано назначение высокой дозы МТ (≥15 мг/нед), рекомендуется сразу начинать лечение с подкожной формы МТ. Фармакологической основой высокой клинической эффективности подкожной формы МТ является его высокая биодоступность, что имеет критически большое значение при назначении рекомендуемых в настоящее время высоких доз МТ и их быстрого увеличения. Назначение подкожной формы МТ в качестве препарата первого ряда пациентам этой категории имеет преимущества перед применением таблетированной формы как в отношении эффективности (более ча-

стое достижение ремиссии и низкой активности болезни), так и безопасности (низкая частота развития нежелательных реакций — НР), что позволяет снизить потребность в назначении дорогостоящих ГИБП [13].

Материалы Первого российского стратегического исследования фармакотерапии РА (РЕМАРКА — Российское исследование МетотрексАта и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артрите) подтверждают обоснованность этой рекомендации. По нашим данным, применение подкожной формы МТ («Метод-жект», МедакГмбХ, Германия) в качестве «первого» БПВП у пациентов с ранним РА с высокой активностью болезни позволяет достигнуть ремиссии (или низкой активности заболевания) почти у 50% больных без применения ГКС и ГИБП [17]. В другом исследовании в рамках протокола РЕМАРКА показано, что применение подкожной формы МТ у большой группы пациентов с РА характеризуется очень хорошим профилем безопасности, а НР привели к отмене МТ менее чем у 5% пациентов [18]. Недавно проведенный систематический обзор материалов контролируемых исследований позволил сделать парадоксальный вывод, что более высокая эффективность ГИБП (в комбинации с МТ) по сравнению с монотерапией МТ (группа контроля) может быть частично связана с использованием недостаточно адекватных доз МТ в таблетированной форме, а не более эффективной подкожной формы этого препарата [19]. 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 (методжек), чем в других странах мира [20].

Глюкокортикостероиды. Эффективность монотерапии МТ при раннем РА можно повысить путем проведения короткого (не более 6 мес) курса ГКС в низких/средних дозах [3, 21]. В то же время данные, касающиеся применения ГКС при РА, противоречивы. Именно НР, а также мнение о том, что применение ГКС может ухудшать отдаленный прогноз у пациентов РА, являются основной причиной отрицательного отношения многих авторитетных ревматологов к ГКС-терапии. Следует, однако, подчеркнуть, что «токсичность» терапии ГКС при РА может быть преувеличена [22]. Развитие остеопороза, резистентности к инсулину, инфекционных осложнений и тяжелых сердечно-сосудистых осложнений рассматривается как специфические для данного класса НР терапии ГКС, но может быть следствием неконтролируемое «ревматоидное» воспаления. Поскольку применение ГИБП не решает всех проблем фармакотерапии РА как с точки зрения эффективности [3, 6, 12], так и безопасности [23, 24], можно полагать, что применение короткого курса ГКС на ранней стадии болезни в комбинации с МТ оправдано и позволит улучшить результаты лечения этого заболевания.

Генно-инженерные биологические препараты. Применение ГИБП (как класса препаратов) при раннем РА следует рассматривать в случае невозможности достигнуть ремиссии (через 6 мес) или в отсутствие «удовлетворительного» эффекта (через 3 мес) на фоне лечения МТ (включая подкожную форму МТ) в максимально переносимых дозах (с ГКС или без них) или комбинированной терапии МТ, СУЛЬФ и ГХ. При этом допускается назначение ГИБП у пациентов не только с высокой, но и умеренной активностью болезни.

В то же время такая авторитетная организация, как NICE (UK's National Institute for Health and Care Excellence), рекомендует более «жесткие» показания к назначению ГИБП при РА, а именно сохранение высокой активности заболевания (индекс DAS28 >5,1), несмотря на комбинированную терапию МТ, СУЛЬФ и ГХ в течение 6 мес [25].

Всем экспертным сообществом признается, что слишком раннее назначение ГИБП неоправданно, поскольку может привести к «перелечиванию» многих пациентов, тем самым способствуя увеличению риска развития НР и стоимости лечения [3, 9–11]. Доказано, что пошаговая интенсификация терапии — в начале монотерапии МТ (или комбинированная терапия МТ и стандартными БПВП) и только при недостаточной эффективности этой терапии назначение ГИБП — столь же эффективно, как и комбинированная терапия МТ и ГИБП начиная с дебюта болезни [3, 12]. Более того, данные метаанализа рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (РПКИ) и результаты недавних исследований не выявили достоверных различий по эффективности трехкомпонентной комбинированной терапии стандартными БПВП (главным образом МТ в комбинации с СУЛЬФ и ГХ) по сравнению с комбинированной терапией МТ и ГИБП [26], а также монотерапии МТ в комбинации с ГКС и комбинированной терапией МТ и ГИБП (так называемая индукционная терапия) [3, 12], как и в отношении отдаленного прогноза, так и возможности поддержания ремиссии [27, 28].

Учитывая сходную эффективность и безопасность всех ГИБП, не зависящую от механизма действия, структуры (МАТ или рекомбинантные белковые молекулы) и лекарственной формы (внутривенно, подкожно) [6, 29], выбор препарата оставляют на усмотрение ревматолога, но рекомендуется использовать наиболее дешевые ГИБП [25], стоимость которых может существенно различаться в разных странах мира.

Принципиально важную роль играет положение о том, что для увеличения эффективности терапии лечение ГИБП целесообразно проводить в комбинации с МТ [28]. Только при наличии противопоказаний (или плохой переносимости) к назначению МТ возможно проведение монотерапии ГИБП, среди которых препаратом выбора является ТЦЗ [30].

В рекомендациях APP, РТМ (МАТ к молекуле CD20 В-клеток) рассматривается как ГИБП первого ряда, хотя официально этот препарат зарегистрирован только для лечения пациентов, резистентных к терапии ингибиторами α-ФНО. В то же время имеются многочисленные данные (в том числе полученные в России) [31], свидетельствующие о сходной эффективности РТМ и других ГИБП (в комбинации с МТ) у пациентов с ранним и развернутым РА. Применение РТМ может быть особенно оправданно у пациентов, высоко серопозитивных по ревматоидному фактору и/или антителам к циклическим цитруллинированным белкам (АЦБ), а также имеющих ограничения для назначения других ГИБП — лимфопролиферативные опухоли (или другие злокачественные новообразования) и демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы в анамнезе, риск реактивации латентной туберкулезной инфекции и др. Кроме того, РТМ самый дешевый из применяемых в ревматологии ГИБП, особенно при использовании низкой дозы препарата (500 мг 2 курса), которая не уступает по эффективности стандартной дозе (1000 мг 2 курса) [32]. В связи с этим привлекает внимание препарат ацеллбия (биокад) — первый российский биоаналог РТМ (мабгера «Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд»). В настоящее время с успехом завершилось РПКИ III фазы препарата ацеллбия у пациентов с РА, резистентных к ингибиторам α-ФНО [33]. Это позволяет надеяться, что в недалеком будущем применение препарата ацеллбия будет официально разрешено для лечения больных РА в России.

При выборе АБЦ (блокатор костимуляции Т-лимфоцитов) в качестве первого ГИБП следует принимать во внимание данные о высокой эффективности препарата при РФ/АЦБ-позитивном подтипе РА, синдроме Шегрена (который нередко развивается у больных РА), ревматоидном васкулите, болезни Стилла у взрослых, у пациентов с РА, имеющих избыточную массу тела и сахарный диабет. Особенно большое значение имеет то, что АБЦ относится к числу наиболее «безопасных» ГИБП, особенно в отношении инфекционных осложнений, реактивации латентной туберкулезной инфекции, обострения интерстициального заболевания легких (характерное системное проявление РА) и сердечно-сосудистых осложнений [34]. В этом отношении АБЦ может иметь преимущества перед ингибиторами α-ФНО у пациентов РА, имеющих риск развития инфекционных осложнений и тяжелую сочетанную патологию.

Условными показаниями к назначению ТЦЗ (моноклональные антитела к рецепторам ИЛ-6) в качестве пер-

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В книге «Ревматология. Национальное руководство» под редакцией Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Engl Med.* 2012; 365:2205-2219. doi: 10.1056/NEJMra1004965
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016. doi: 10.1016/S140-6736(16)30173-7
- Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под редакцией Е.Л. Насонова. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013.
- Sokka T, Pincus T. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent. *Lancet.* 2009;374:430-432. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61432-X
- Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol.* 2015. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8
- 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;69:631-637. doi:10.1136/ard.2009.123919
- Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:305. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207524
- 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. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573
- 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. doi:10.1002/art.39489
- 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;52:477-494. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494
- 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;51:609-622. doi:10.14412/1995-4484-2013-609-22
- Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите — 2015: новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53:421-433. doi:10.14412/1995-4484-2015-64-76
- 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. doi:10.14412/1995-4484-2015-32-50
- Popkova TV, Novikova DS, Gasparyan AY, Nasonov EL. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Curr Med Chem.* 2015;22:1903-1910. doi:10.2174/0929867322666150415122039
- Kremer JM. Can methotrexate prevent knee arthroplasties in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2015;42:2217-2218. doi:http://www.jrheum.org/content5/42/12/2217
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л.; Демидова Н.В. и др. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАР-КА). *Научно-практическая ревматология.* 2016;54:138-144. doi:http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-138-144
- Муравьев Ю.В., Гриднева Г.И., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Безопасность применения метотрексата в форме раствора для подкожных инъекций у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53:371-374. doi:10.14412/1995-4484-2015-371-374
- Duran J, Bockorny M, Dalasl D, LaValley M, Felson DT. Methotrexate dosage as a source of bias in biological trials in rheumatoid arthritis: a systemic review. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1595-1598. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209383
- 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;53:472-484. doi:10.14412/1995-4484-2015-472-484
- Насонов Е.Л. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013) — место глюкокортикоидов. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53:238-250. doi:10.14412/1995-4484-2015-238-250
- Strehl C, Bijlma JW, de Wit M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptable low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:952-957. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208916
- Boyman O, Comte D, Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:612-627. doi:10.1038/nrrheum.2014.123
- Муравьев Ю.В., Муравьева Л.Ф. Несвоевременные мысли о применении генно-инженерных биологических препаратов при ревматических болезнях. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53:371-374. doi:10.14412/1995-4484-2016-361-366
- National Institute for Health and Care Excellence (UK). Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed [online], (2016).
- Hazlewood GS, Barnabe C, Tomilison G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systemic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2016;353:i1777. doi:10.1136/bmj.i1777
- Espinosa F, Fabre S, Pers Y-M. Remission-induction therapies for early rheumatoid arthritis: evidence to date and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016;8:107-118. doi:10.1177/175920X16654476
- Schett G, Emery P, Tana,ka Y, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1428-1437. doi:10.1136/annrheumdis-2016-20920

29. 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.
doi:10.1136/annrheumdis-2015-eular.3396
30. 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;21:409-423.
doi:10.18553/jmcp.2015.21.5.409
31. Насонов Е.Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите. В кн: *Анти-В клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб*. Под редакцией Е.Л. Насонова. Москва. «ИМА-ПРЕСС» 2011, стр. 55-93.
32. 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;66:228-235.
doi:10.1002/acr.22116
33. Насонов Е.Л., Зонова Е.В., Иванова О.Н. и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацелбия и Мабтера) при ревматоидном артрите (исследование BIOIRA). *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(4):принята к печати.
34. Насонов Е.Л. Абатацепт при ревматоидном артрите: новая форма, новые механизмы, новые возможности. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53:522-541.
doi:10.14412/1995-4484-2015-522-541
35. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Авдеева А.С., Панасюк Е.Ю. Ингибция интерлейкина 6 — новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология.* 2013;51:4216-427.
doi:10.14412/1995-4484-2013-1254
36. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52:209-221.
doi:10.14412/1995-4484-2014-209-221

Поступила 25.08.2016