

СТРАТЕГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Н.В. Чичасова

Кафедра ревматологии ММА им. И.М. Сеченова, Москва

На основании опыта автора и данных многочисленных исследований изложены принципы и современные стратегические подходы к лечению такого тяжелого хронического заболевания, как ревматоидный артрит (РА). Лечение РА ориентировано на подавление активности воспаления и прогрессирования заболевания. Для лечения воспалительного процесса применяют симптоматическую терапию нестероидными или стероидными противовоспалительными средствами, а также терапию медленнодействующими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). В соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России основными препаратами лечения РА являются метотрексат, лефлуномид и сульфасалазин. БПВП следует назначать как можно раньше – желательнее в первые 3 месяца от появления симптомов. В процессе лечения необходим тщательный контроль успешности лечения и переносимости терапии, на фоне оценки реального риска появляющихся побочных эффектов. При недостаточном эффекте терапии следует менять БПВП, режим приема препарата, комбинировать различные БПВП или оптимизировать лечение больных РА путем добавления к терапии генно-инженерных биологических препаратов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, базисные противовоспалительные препараты, генноинженерные биологические препараты, метотрексат, лефлуномид

Ревматоидный артрит (РА) – одно из самых тяжелых хронических заболеваний человека. Это обусловлено выраженным хроническим воспалением с пролиферацией синовиальной оболочки суставов, поражением внутренних органов и систем, постепенным разрушением структур суставов и периартикулярных тканей. Кроме того, для РА не характерно развитие спонтанных ремиссий. В течение первых 5 лет болезни более 40 % больных РА становятся инвалидами [1]. Многие авторы сообщают, что РА снижает продолжительность жизни больных в среднем на 10 лет [2,

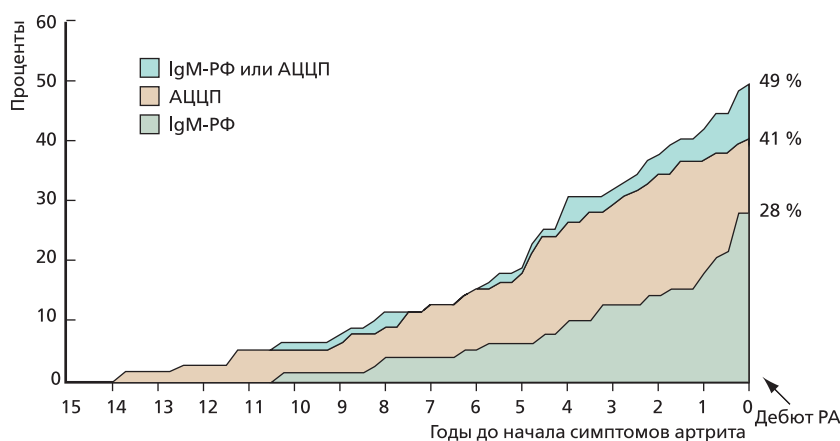
3], хотя при контролируемом многолетнем лечении продолжительность их жизни может быть сопоставимой с популяционной [4, 5].

Течение РА весьма вариабельно. Это связано со многими причинами. Больной может оказаться резистентным к лечению или не переносить терапию. Задержка с назначением терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) также ухудшает прогноз при РА. Кроме того, воспаление в синовиальной оболочке может развиваться задолго до появления первых клинических симптомов заболевания. В крови больных РА за

несколько лет до дебюта артрита (иногда за 10 лет) выявляются серологические маркеры [6], такие как ревматоидный фактор (РФ) и/или антитела к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП; *рис. 1*).

Морфологическое исследование синовиальной оболочки, полученной у больных в первые месяцы после дебюта артрита, показало, что признаки острого ревматоидного воспаления выявляются не у всех больных, у большинства из них уже в первом биоптате находят отчетливые признаки хронического синовита [7]. Именно у этих больных далее отмечается более торпидный вариант РА с плохим ответом на терапию БПВП. Тяжесть состояния больного РА на каждом этапе обусловлена уровнем воспалительной активности, что определяет выраженность болей в суставах, скованности, функциональных нарушений. При адекватно проводимой терапии и подавлении активности до развития необратимых анатомических изменений в суставах (деструкции, деформаций) функция суставов восстанавливается (*рис. 2*). Тяжелый вариант течения болезни формируется при неадекватно проводимой или неэффективной терапии и определяется степенью стойкой утраты функциональной способности больного не только к профессиональ-

Рис. 1. Доля больных, имеющих хотя бы один позитивный тест аутоантител до начала артрита [6]



ному труду, но и к самообслуживанию. В связи с этим как можно более раннее начало противовоспалительной терапии имеет при РА принципиальное значение.

Принципы лечения РА

Лечение РА ориентировано на подавление активности и прогрессирования заболевания [8].

Для лечения воспалительного процесса применяют 2 вида терапии:

- симптоматическую терапию нестероидными (НПВС) или стероидными противовоспалительными средствами;
- терапию медленнодействующими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП).

Симптоматические средства способны уменьшать выраженность воспаления в синовиальной оболочке, а также боль и скованность, однако монотерапия этими препаратами не влияет на течение РА и должна применяться только как дополнение к лечению БПВП.

В последнее десятилетие в практику внедрены критерии раннего РА [9], что способствует своевременному направлению больного к ревматологу и раннему началу терапии. Идеальным должно считаться начало лечения БПВП сразу после появления первых симптомов воспаления в синовиальной оболочке: утренней скованности, боли в суставах и припухлости. На практике пациент с дебютом РА подчас проходит длинный путь консультаций, диагностических мероприятий до встречи с ревматологом. Кроме того, начало болезни может быть клинически слабовыраженным, симптомы болезни нарастают медленно, что затрудняет установление диагноза РА. По нашим [11] и данным зарубежных авторов [10], при остром дебюте РА отдаленный исход болезни лучше, чем при постепенном начале заболевания. Вероятно, острое начало болезни заставляет пациента быстрее обращаться за врачебной помощью, а врачу в более короткие сроки определиться с диагнозом и начать терапию. Наши данные свидетельствуют о лучшем исходе РА при назначении БПВП в первые 6 месяцев от дебюта симптомов артрита [5]. Это заключение сделано

Рис. 2. Триада ревматоидного артрита: активность–деструкция–потеря функции [8]

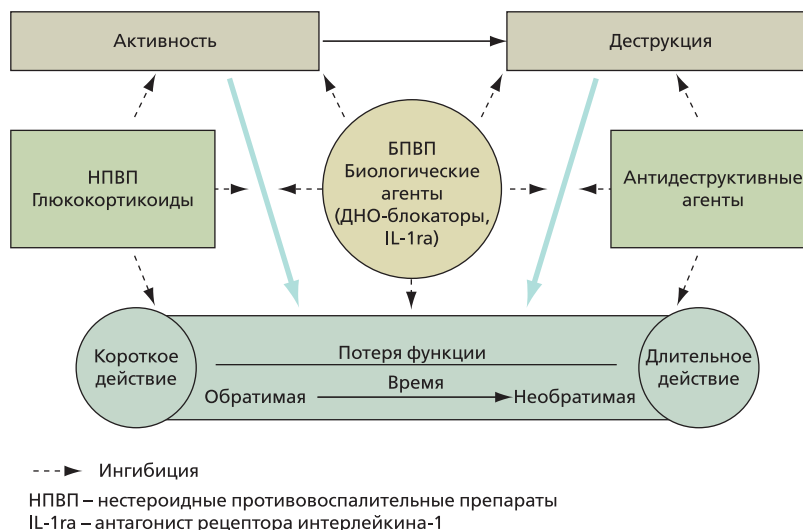
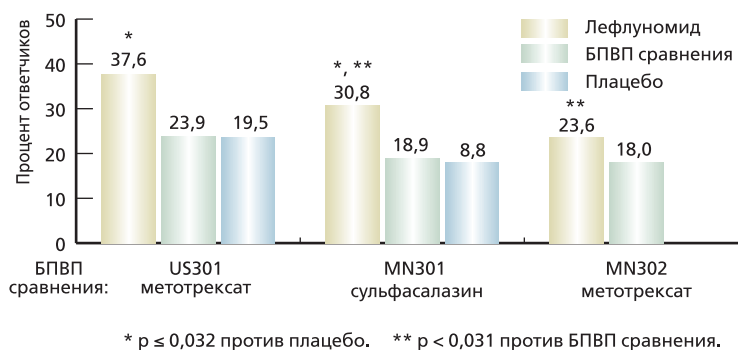


Рис. 3. Эффективность лефлуномида в сравнительных исследованиях через 4 недели лечения [13–15]



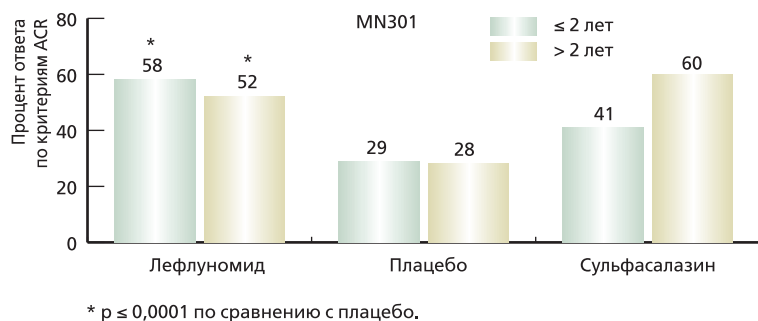
на основании оценки степени сохранности функции опорно-двигательного аппарата, выраженности деструкции в суставах, частоты многолетних ремиссий и выживаемости больных, проведенной через 15 лет течения болезни. Задержка с назначением БПВП приводит к ухудшению ответа на эти препараты, что было показано в контролируемых исследованиях [12].

В последние годы вопрос о том, когда врач имеет право назначить БПВП, широко обсуждается. В соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России [45] основными препаратами лечения РА (категория доказательности А) являются метотрексат, лефлуномид и сульфасалазин. БПВП следует назначать как можно раньше – желательно в первые 3 месяца от появления симптомов. В рекомендациях

Европейской антиревматической лиги (EULAR – European League Against Rheumatism, 2007) указывается, что при риске развития персистирующего эрозивного артрита, даже если больной не соответствует классификационным критериям РА, показано применение БПВП [46]. Первым нужно назначать метотрексат, а при невозможности этого препаратами первой линии считаются лефлуномид, сульфасалазин и соли золота [46]. По рекомендациям Американского колледжа ревматологов (ACR – American College of Rheumatology, 2008), БПВП необходимо назначать как можно раньше после дебюта симптомов артрита и препаратами первой линии считаются метотрексат и лефлуномид [47].

Таким образом, согласно рекомендациям отечественных, европейских и

Рис. 4. Эффективность лефлуномида при "раннем" и "позднем" РА [40]



американских экспертов, препаратами первой линии следует считать метотрексат и лефлуномид. Оба препарата способны подавлять активность и прогрессирование РА у большинства больных (особенно при назначении в первые месяцы болезни), имеют хороший спектр безопасности. По данным ряда зарубежных и отечественных исследований [13–16], можно заключить, что лефлуномид начинает действовать уже в течение первых 4 недель (рис. 3). Его применение эффективно и на ранней, и на поздней стадиях РА (рис. 4) [40], подавление прогрессирования деструкции суставов зарегистрировано через 6 месяцев лечения, в то время как при терапии метотрексатом замедление прогрессирования отмечается не раньше, чем через год приема [16].

В исследовании Strand V. и соавт. (1999) лефлуномид и метотрексат показали равную эффективность при РА по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$) в течение года терапии [14]. Начало эффекта отмечено в среднем через 8,6 недели при лечении лефлуномидом и 9,5 недели – метотрексатом; через 12 месяцев лечения число пациентов с улучшением состояния на фоне терапии было сходным: 52 % по критериям ACR20 и более в группе, получавшей лефлуномид и 46 % – в группе, получавшей метотрексат. Оба препарата вызывали явное замедление прогрессирования РА. Это исследование было продолжено до двух лет [18]: при приеме лефлуномида эффект лечения по критериям ACR20 и ACR50 наблюдался у большего числа пациентов, нежели при лечении метотрексатом ($p < 0,05$).

В крупном исследовании Emery P. и соавт. (2000), включившем 999 боль-

ных РА [13], через год лечения отмечался больший эффект терапии метотрексатом, чем лефлуномидом, однако замедление рентгенологических проявлений деструкции было одинаковым. Через 2 года терапии влияние на проявления клинической активности РА в обеих группах больных сравнялось, а меньшее прогрессирование рентгенологически отмечено при лечении метотрексатом.

Таким образом, в настоящее время общепринято начинать терапию метотрексатом или лефлуномидом сразу при установлении диагноза. В случаях невозможности установления точного нозологического диагноза в дебюте суставного поражения, т. е. на стадии недифференцированного артрита, возможно начинать терапию цитостатиками, если полностью исключена связь артрита с инфекцией или дебютом другого хронического заболевания соединительной ткани, например системной красной волчанки. В этих случаях стратегически оправдано назначение аминохинолиновых препаратов (гидроксихлорохина – Плаквенила в дозе 400 мг/сут). Несмотря на то что противовоспалительная активность Плаквенила значительно уступает активности цитостатиков, больной на ранней стадии будет получать базисный препарат, что может улучшить отдаленный исход РА.

Однако даже очень раннее начало терапии (в течение 1–2 месяцев) не во всех случаях позволяет добиться выраженного эффекта в виде клинической ремиссии или поддержания субклинической активности РА. Во-первых, больной может не ответить на базисный препарат; во-вторых, у многих больных

эффективность лечения БПВП уменьшается через 1–2 года терапии, а у части пациентов происходит последовательная смена базисных препаратов из-за симптомов непереносимости. При неэффективности и/или непереносимости последовательно назначаемых БПВП формируется тяжелый вариант РА. Наиболее значимыми параметрами для определения тяжести РА являются выраженность деструктивных изменений в суставах и степень утраты функциональной способности суставов вплоть до утраты больным способности к самообслуживанию.

Терапевтические стратегии лечения ревматоидного артрита

Выявлению наиболее эффективных терапевтических стратегий в лечении больных РА были посвящены многочисленные рандомизированные клинические исследования, в ходе которых сравнивали результаты лечения при последовательной монотерапии различными БПВП, их комбинации как в дебюте болезни (стратегия “step-down”), так и при присоединении второго, третьего препаратов при неэффективности первого средства (стратегия “step-up”).

Сравнительная оценка клинической эффективности монотерапии метотрексатом, сульфасалазином, антималярийными препаратами, циклоспорином А, лефлуномидом и их комбинаций [17, 19–26] не показала однозначного преимущества комбинированной терапии БПВП перед их применением в виде монотерапии. В ряде исследований было показано, что через 6, 12 и 24 месяца клинический эффект был более выраженным при комбинировании БПВП (в виде “step-up”- либо “step-down”-стратегии) [22, 24, 27–31]. По данным других авторов [32, 33], достоверных отличий во влиянии монотерапии или комбинации БПВП на показатели активности РА не отмечено. Преимущество комбинации БПВП перед монотерапией во влиянии на активность РА при продлении срока исследований до 5 лет также не отмечено [19, 31, 32].

В исследовании MASCOT [23] оценка рентгенологических изменений в

суставах через 1–2 года преимуществ комбинированного лечения не показала. В двух других исследованиях комбинация циклоспорина А и метотрексата через 6 [33] и 12 [34] месяцев подавляла прогрессирование деструкции в большей степени, чем монотерапия метотрексатом. В исследовании FIN-RASo изменение счета Ларсена было достоверно меньшим при использовании комбинации БПВП через 2 года [21], но через 5 лет достоверных различий между комбинированной терапией и монотерапией уже не отмечалось [22].

Для предотвращения развития тяжелого варианта РА недостаточно только раннего начала терапии. Необходим тщательный контроль степени подавления активности и прогрессирования РА на каждом этапе лечения. Такой подход мы используем с 1970-х гг., что позволило добиться длительных ремиссий (более 2 лет без приема БПВП) у 65 % больных РА, которым базисные препараты были назначены в первые 5 месяцев болезни [5]. К настоящему времени необходимость строго контроля (“tight control”) подтверждена результатами ряда рандомизированных контролируемых исследований.

Весьма интересны данные, полученные в исследовании TICORA (Tight Control of Rheumatoid Arthritis), в котором сравнили результаты 18-месячного лечения 2 групп больных РА [35, 36]. В 1-й группе лечение проводили со строгим ежемесячным контролем изменения активности РА по DAS (Disease Activity Score) и в соответствии с динамикой DAS корректировали терапию (“интенсивная” группа). Во 2-й группе лечение проводили “рутинным способом” без такого жесткого контроля. К концу исследования ремиссия была достигнута у 65 % больных 1-й группы и только у 16 % пациентов 2-й группы. Число эрозий было меньше в 1-й группе. Контролируемое лечение “интенсивной” группы сопровождалось более частой коррекцией терапевтической тактики (комбинированием БПВП, эскалацией их дозы, внутрисуставными введениями глюкокортикоидов). Авторы при анализе этих результатов пришли к выводу, что контроль лечения обеспечивает наилучшие результа-

ты вне зависимости от выбора БПВП. Такой же вывод сделан Albers J.M. и соавт. [37] при оценке результатов 4 различных режимов использования БПВП, а именно: жесткий контроль успешности лечения обеспечивает сходные результаты терапии различными БПВП. При оценке лечения метотрексатом пациентов с ранним РА (длительность болезни < 1 года) в исследовании CAMERA [38, 39] также сделан вывод, что строгий ежемесячный контроль динамики активности болезни (“tight”-контроль) и своевременная коррекция терапии позволяют добиться достоверно лучшего результата за период 2-летнего наблюдения. Так, в группе “интенсивного контроля” (n = 76) частота ремиссий составила 50 %, а при рутинном способе лечения (n = 55) – 37 % (p = 0,03) [39]. Эти данные подтверждают и наше мнение, основанное на результатах более длительного открытого исследования эффективности базисной терапии у 240 больных: улучшение функционального, рентгенологического и жизненного исходов РА зависит не только от сроков начала лечения, но и от степени обеспечения постоянного контроля лечения [5].

Побочные эффекты базисной терапии

При РА очень важен принцип длительного непрерывного лечения БПВП. В связи с этим врач должен быть хорошо ориентирован в спектре возможных побочных эффектов того или иного БПВП для организации правильного мониторинга за переносимостью лечения (кратности осмотров, проведения лабораторных анализов или инструментальных обследований и т. д.). Необоснованная отмена БПВП и следующий за этим перерыв в базисной терапии приводят к обострению воспаления, которое не всегда удается подавить при возобновлении приема препарата через несколько месяцев, что ухудшает течение болезни. К сожалению, нередко врачи окончательно отменяют метотрексат или лефлуномид при развитии банальной вирусной респираторной инфекции, хотя вполне достаточно прервать прием препарата до купирования катаральных явлений.

Развитие неосложненной пневмонии или другой неосложненной инфекции (цистита, бронхита и т. п.) также не является причиной для окончательной отмены цитостатика. В клинической практике мы сталкивались с “экзотическими” примерами отмены метотрексата из-за выявления “жирового гепатоза” при ультразвуковом исследовании. Если больной получает не только базисные, но и симптоматические средства, следует дифференцировать, с каким именно препаратом связано развитие побочных эффектов.

Многие годы считалось, что базисная терапия имеет большой спектр побочных эффектов, а НПВС представлялись более безопасными. Однако внедрение в практику клинициста эндоскопических и радионуклидных методов оценки безопасности лечения показало, что при применении НПВС часто развиваются тяжелые, потенциально опасные для жизни побочные эффекты в виде повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у 30–40 % больных, отрицательного влияния на функцию почек, печени, на тромбоциты. Смертность вследствие применения НПВС, по зарубежным данным, по частоте сопоставима со смертностью от лейкоемий и СПИДа [41]. Базисная терапия с этих позиций является более безопасным видом лечения.

Но даже при грамотном подходе к лечению больных РА классическими БПВП (раннее начало терапии и постоянный контроль степени подавления активности, прогрессирования болезни, переносимости лечения) возможно развитие тяжелого варианта заболевания. По нашим данным и данным литературы, у 15–25 % больных последовательно назначаемые БПВП не приводят к развитию выраженного эффекта (хороший эффект по критериям EULAR – более чем 50 %-ное улучшение по критериям ACR) или приводят к развитию побочных эффектов, требующих отмены базисного средства.

Применение генно-инженерных биологических препаратов

Создание генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) позволи-

Рис. 5. Лечебный алгоритм для РА



ло в значительной степени оптимизировать лечение больных РА. С учетом высокой стоимости ГИБП большое значение имеет отбор больных, нуждающихся в таком лечении. В первую очередь это больные, у которых, несмотря на применение БПВП, сохраняется высокий темп прогрессирования либо риск быстрого прогрессирования РА (высокий уровень С-реактивного белка – СРБ, сохранение припухлости в суставах и т. п.).

Как было показано в исследовании BEST (BEhandel-STategieën), при неэффективности двух последовательно назначенных классических БПВП дальнейшее использование других БПВП не приводит к развитию эффекта [42]. Поэтому во многих странах Европы одним из критериев отбора больных для назначения ГИБП является неэффективность двух БПВП.

Однако существуют и другие факторы риска быстрого прогрессирования болезни в ранние сроки, среди них обсуждаются следующие:

- начало РА в молодом возрасте;
- сохранение более 4 припухших суставов на фоне приема БПВП;
- счет DAS \geq 4,21;
- наличие эрозий на рентгенограммах или магнитно-резонансных томо-

- граммах в первые месяцы болезни;
- повышение СРБ более 0,6 мг/дл;
- повышение СОЭ более 28 мм/ч.

Было показано, что при применении метотрексата у больных РА с высоким уровнем и СОЭ, и СРБ остается очень высоким риск прогрессирования. При повышении одного из этих двух лабораторных параметров высокий риск прогрессирования сохраняется, а при снижении СОЭ и уровня СРБ до нормальных цифр все еще имеет место средний риск прогрессирования. И только при соединении биологического агента способно уменьшить степень риска прогрессирования до низкой [43]. Однако, как уже говорилось, классические БПВП способны в дебюте РА оказать выраженный эффект и подавить рентгенологическое прогрессирование деструкции у значительного числа пациентов. В нашей практике лицам с установленным диагнозом РА сразу назначают метотрексат или лефлуномид, при наличии противопоказаний к ним индивидуально обсуждается выбор другого базисного средства. Далее пациент наблюдается ежемесячно до развития выраженного эффекта (не менее 50 % улучшения по критериям ACR) [44].

Врач должен ориентироваться на то, что при использовании метотрексата или лефлуномида эффект начинает появляться через 4–6 недель, если в эти сроки эффект не стал проявляться, увеличивают дозу метотрексата, а вопрос о продолжении лечения лефлуномидом решается индивидуально. В течение первых 3–4 месяцев лечения должно быть установлено, есть ли эффект от применения БПВП, какова его выраженность. Такой контроль степени подавления активности приводит к своевременной коррекции терапии, если она требуется. При развитии 50 %-ного улучшения (и более) в течение первого года терапии оценивают, есть ли подавление прогрессирования эрозивного артрита. Недостаточный противовоспалительный эффект или появление новых эрозий в суставах кистей и стоп, развитие деструкции крупных суставов, сохранение внесуставных проявлений должны приводить к изменению терапии: смене БПВП, комбинированию БПВП или их комбинации с ГИБП.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано 6 ГИБП: 3 блокатора фактора некроза опухоли α (ФНО- α) – инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт; анти-CD20 антитело – ритуксимаб; блокатор рецептора интерлейкина-6 – тоцилизумаб и абатасепт – рекомбинантный белок к CD80 и CD86, влияющий на костимуляторные молекулы между Т-клетками и макрофагами. Их использование значительно оптимизирует лечение больных тяжелым РА, не поддающимся стандартной терапии. Современные принципы лечения РА отражены на рис. 5.

Заключение

В заключение можно отметить, что основными компонентами успешного лечения такого тяжелого заболевания, как РА, являются:

1. Обучение больного пониманию целей лечения, возможных сроков достижения эффекта, необходимости длительного и непрерывного лечения, необходимости контакта с лечащим врачом при любом изменении состояния (обострении, появлении побочных эффектов).

Арава™

препарат первого выбора
базисной терапии ревматоидного артрита¹



Перед применением, пожалуйста, ознакомьтесь
с полной инструкцией по применению препарата Арава

sanofi aventis

Главное – здоровье

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)
Адрес: 115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi-aventis.ru

1. Kenneth G, SAAG, et al. Arthritis & Rheumatism. 2008. 762–784.

 **Арава™**
лефлуноמיד

2. Как можно более раннее назначение БПВП (метотрексата, лефлуномида).
3. Тщательный контроль успешности лечения и быстрого реагирования при недостаточном эффекте терапии: изменение режима приема БПВП, комбинация БПВП, смена БПВП.

4. Тщательный контроль переносимости терапии на фоне грамотной оценки реального риска появляющихся побочных эффектов.
5. При необходимости присоединение ГИБП.
Увлечение симптоматической терапией, стремление к подавлению активности РА при помощи частых внутри-

суставных или внутривенных введений глюкокортикоидов без достаточного и стабильного эффекта БПВП не предупреждают развития тяжелого варианта РА. Эти мероприятия могут быть только дополнением к лечению БПВП, но не подменять его. Современная стратегия лечения РА — динамический процесс, требующий хорошей подготовки врача.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова Р.М. Руководства по внутренним болезням. М., 1997. С. 257–294.
2. Goodson N, Symmons D. Rheumatoid arthritis in women: still associated with increased mortality. *Ann Rheum Dis* 2002;61:955–56.
3. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT, et al. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clin Rheum* 2002;20:123–27.
4. Kroot EJA, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, et al. No increased mortality in patient with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow-up from disease onset. *Ann Rheum Dis* 2000;59:954–58.
5. Kanevskaya MZ, Chichasova NV. Treatment of early rheumatoid arthritis: influence on parameters of activity and progression in long-term prospective study. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl. 1):179.
6. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesnik HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: A study of serial measurement in blood donors. *Arthr Rheum* 2004;50:380–86.
7. Шехтер А.Б., Крель А.А., Чичасова Н.В. Клинико-морфологические сопоставления при различных вариантах ревматоидного артрита (по данным пункционных биопсий синовиальной оболочки) // *Терапевтический архив*. 1985. № 8. С. 90–100.
8. Smolen JS, Aletaha D. Patients with rheumatoid arthritis in clinical care. *Ann Rheum Dis* 2004;63:226–32.
9. Emery P, Breedveld F, Dougados M, et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:290–97.
10. Zatarain E, Strand V. Monitoring disease stability of rheumatoid arthritis in clinical practice: contributions from clinical trials. *Nature Clin Pract Rheumatol* 2006;2(11):611–18.
11. Чичасова Н.В. Лечение различных вариантов течения ревматоидного артрита // *Московский медицинский журнал*. 1997. № 1. С. 21–26.
12. Han C, Smolen JS, Kavanaugh A, et al. Impact of disease duration and physical function on employment in RA and PsA patients. *Arthr Rheum* 2006;54(Suppl.):S54.
13. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:655–65.
14. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Inter Med* 1999;159:2542–50.
15. Scott DL, Smolen JS, Kalden JR, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two year follow up of a double-blind, placebo-controlled trial versus sulfasalazine. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:913–23.
16. Чичасова Н.В., Чижова К.А., Иголкина Е.В. и соавт. Новый базисный препарат для лечения ревматоидного артрита – (Арава (лефлуноמיד): опыт многомесячного применения // *РМЖ*. 2004. Т. 12, 2(202). С. 124–128.
17. Maillefert JF, Combe B, Goupille P, et al. Long-term structural effects of combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: five-year follow up of a prospective double blind controlled study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:764–66.
18. Cohen S, Weaver A, Schiff M, et al. Two-year treatment of active RA with leflunomide compared with placebo or methotrexate. *Arthritis Rheum* 1999;159:2542–50.
19. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of treatment strategy of tight control of rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263–69.
20. Goecor-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomised, controlled trial. *Arthr Rheum* 2005;52:3381–90.
21. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al. Comparison of combination therapy with single drug in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo Group. *Lancet* 1999;353:1568–73.
22. Korpela M, Laasonen L, Hannonen P, et al. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from FIN-RACo study. *Arthr Rheum* 2004; 50:2072–81.
23. Capell H, Madhok R, Porter D, et al. Combination therapy with sulphasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in rheumatoid arthritis (RA) patients with a suboptimal response to sulphasalazine: result from the double-blind placebo controlled MASCOT study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:235–41.
24. Bijlsma JW, Weinblatt ME. Optimal use of the methotrexate: the advantages of tight control. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1409–10.
25. Verstappen SMM, Jacobs JW, van der Veen MJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443–49.
26. Haagsma CJ, van Riel PL, de Jong AJ, et al. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus methotrexate alone: a randomised open clinical trial in rheumatoid arthritis patients resistant to sulphasalazine therapy. *Dr J Rheum* 1994;33:1049–55.
27. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled double-blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999;58:220–25.

28. Stein M, et al. Combination treatment of severe rheumatoid arthritis with cyclosporine and methotrexate for forty-eight weeks. An open-label extension study. *Arthr Rheum* 1997;40:1843–51.
29. Kremer J, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Int Med* 2003;137:726–33.
30. Kremer J, et al. Combination leflunomide and methotrexate therapy for patients with active rheumatoid arthritis failing methotrexate therapy: open label extension of a randomised, double-blind placebo controlled trial. *J Rheum* 2004;31:1521–31.
31. Haagsma CJ, van Riel PL, de Jong AJ, et al. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheum* 1997;36:1082–88.
32. Hider SL, Silman AJ, Bunn D, et al. Comparing the long term clinical outcome between methotrexate and sulphasalazine prescribed as the first disease modifying antirheumatic drugs in patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(11):1449–55.
33. Garards A, et al. Cyclosporine A monotherapy versus cyclosporine A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomised placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2003;62:291–96.
34. Marchesoni A, et al. Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomised controlled study comparing the combination of cyclosporine A and methotrexate with methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2003;42:1545–49.
35. Grigor C, Capell H., Stirling A, et al. Effect of treatment strategy of tight control of rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263–69.
36. Porter D. Targeting persistent disease activity in early RA: a commentary on the TICORA trial. *Int J Adv Rheum* 2005;3:2–6.
37. Albers JM, Paimela L, Kurki P, et al. Treatment strategy, disease activity, and outcome in four cohort of patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:453–58.
38. Bijlsma JW, Weinblatt ME. Optimal use of the methotrexate: the advantages of tight control. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1409–10.
39. Verstappen SMM, Jacobs JW, van der Veen MJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443–49.
40. Scott DL, Schttenkirchner M, Smolen JS, et al. Efficacy of leflunomide vs placebo vs sulfasalazine in rheumatoid arthritis: effect of disease duration. *Arthritis Rheum* 1998;41:S155 abstr.
41. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complication. *J Rheum* 1999;26(Suppl. 56):18–24.
42. Goecor-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeST study): a randomised, controlled trial. *Arthr Rheum* 2005;52:3381–90.
43. Smolen J, Van der Heijde DM, StClair EW, et al. Prediction of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: Results from ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:702–10.
44. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. The American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727–35.
45. Лечение РА. Клинические рекомендации / Под ред Е.Л. Насонова. М., 2006.
46. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66:34–45.
47. Saag KG, Teng GG, Pather NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2008;59:762–84.

Информация об авторе:

Чичасова Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры ревматологии ММА им. Сеченова.
Тел. 8(499) 614-35-22