

Функциональная способность и качество жизни больных ревматоидным артритом на фоне терапии тоцилизумабом

А.С. Старкова, В.Н. Амирджанова, Е.Ю. Панасюк, Е.Л. Насонов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Контакты: Анна Сергеевна Старкова
lifequality@yandex.ru

Contacts: Anna Starkova
lifequality@yandex.ru

Поступила 22.11.13

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, приводящее к нарушению их функции, снижению качества жизни (КЖ), потере трудоспособности, возможности самообслуживания и выполнения действий в повседневной жизни у большинства больных через 5–10 лет от начала заболевания.

Целью настоящего исследования было изучение КЖ и функционального статуса (ФС) на фоне терапии тоцилизумабом (ТЦЗ) в группе российских пациентов с РА.

Материал и методы. В исследование включено 42 больных с достоверным диагнозом РА, с умеренной или высокой активностью и неэффективностью предшествующей терапии базисными противовоспалительными препаратами. Ограничение ФС больных РА определялось количественно с использованием русской версии опросника HAQ; оценка КЖ производилась при помощи опросника оценки качества жизни EuroQoL-5D(EQ-5D) до лечения и через 4, 8, 12, 16, 20, 24 нед.

Результаты. На фоне терапии ТЦЗ наблюдалось быстрое улучшение ФС больных РА со снижением индекса HAQ на 64% (Δ HAQ=1,12), что соответствовало 50% улучшению состояния здоровья больных по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR). Медиана [25-й; 75-й перцентили] индекса EQ-5D составили 0,52 [-0,02; 0,52], при этом 27,7% пациентов оценивали свое КЖ «хуже смерти». Достоверное увеличение индекса было отмечено уже к 8-й неделе терапии, к 24-й неделе не было ни одного пациента с отрицательным значением индекса EQ-5D. В зависимости от КЖ все пациенты были разделены на две группы. В первую группу (n=12) были включены больные, значение индекса EQ-5D которых не превышало нулевой отметки, у пациентов второй группы (n=30) оно было больше нуля. Группы были сопоставимы по длительности заболевания, возрасту, индексам активности заболевания и предшествующей терапии. Низкий индекс КЖ у всех 12 пациентов первой группы был связан с невозможностью осуществлять повседневную деятельность, достоверно более высоким уровнем боли (75,0 [61,0; 86,0] и 66,0 [48,0; 71,0] в первой и второй группах соответственно; p=0,02). После начала терапии отмечены улучшение КЖ и снижение уровня боли в обеих группах уже после первой инфузии ТЦЗ. К 24-й неделе уровень боли снизился до 26,5 [11,0; 24,0] и 10,0 [2,0; 31,0] в первой и второй группах соответственно. Индекс EQ-5D в первой группе приобрел положительные значения уже к 8-й неделе терапии.

Заключение. Терапия ТЦЗ позволяет быстро улучшить ФС и КЖ больных РА, в том числе наиболее тяжелых.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; тоцилизумаб; качество жизни; функциональный статус.

Для ссылки: Старкова АС, Амирджанова ВН, Панасюк ЕЮ, Насонов ЕЛ. Функциональная способность и качество жизни больных ревматоидным артритом на фоне терапии тоцилизумабом. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):680–5.

FUNCTIONAL ABILITY AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS RECEIVING TOCILIZUMAB THERAPY A.S. Starkova, V.N. Amirdzhanova, E.Yu. Panasyuk, E.L. Nasonov

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory joint disease causing joint dysfunction; reduction of quality of life (QoL); loss of work ability, self-care ability, and executing daily routines in most patients 5–10 years after the disease onset.

Objective. To study QoL and the functional status (FS) of Russian RA patients receiving tocilizumab (TCZ).

Material and Methods. The study involved 42 patients with verified RA diagnosis (moderate or high activity) who had earlier undergone inefficient therapy with basic anti-inflammatory medications. The limitation of the FS of the RA patients was determined quantitatively using the Russian-language version of the HAQ questionnaire. QoL was evaluated using the EuroQoL-5D (EQ-5D) Quality of Life questionnaire prior to treatment and after 4, 8, 12, 16, 20, and 24 weeks.

Results. TCZ therapy demonstrated a rapid improvement of the FS of RA patients with a 64% decrease in the HAQ index (Δ HAQ=1.12), which corresponded to a 50% improvement of the health status of patients according to the ACR criteria. The median value [25th; 75th percentile] of the EQ-5D index was 0.52 [-0.02; 0.52]; 27.7% patients assessed their QoL as “worse than death”. The index reliably increased by week 8 of therapy; there were no patients with the negative EQ-5D index by week 24. Depending on QoL, all the patients were subdivided into two groups. Group 1 (n=12) comprised the patients with the EQ-5D no higher than 0; in group 2 patients (n=30), it was higher than 0. The groups were comparable in terms of disease duration, age, disease activity indices, and the previous treatment. The low QoL index in all 12 patients in group 1 was attributed to the infeasibility of performing daily activities and the reliably higher pain level (75.0 [61.0; 86.0] and 66.0 [48.0; 71.0] in groups 1 and 2, respectively; p=0.02). Improved QoL and reduced pain level were observed in both groups as early as after the first TCZ infusion. By week 24, the pain level decreased to 26.5 [11.0; 24.0] and 10.0 [2.0; 31.0] in groups 1 and 2, respectively. The EQ-5D index in group 1 became positive by week 8 of therapy.

Conclusion. TCZ therapy quickly improves the FS and QoL of RA patients, including those with the most severe condition.

Keywords: rheumatoid arthritis; tocilizumab; quality of life; functional status.

For references: Starkova AS, Amirdzhanova VN, Panasyuk EYu, Nasonov EL. Functional ability and quality of life in patients with rheumatoid arthritis receiving tocilizumab therapy. Rheumatology Science and Practice. 2013; (6):680–5.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-680-5>

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, приводящее к нарушению их функции, снижению качества жизни (КЖ), потере трудо-

способности, возможности самообслуживания и выполнения действий в повседневной жизни у большинства больных через 5–10 лет от начала заболевания [1].

Всем пациентам с РА рекомендуется постоянный прием базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), однако нередко они, даже в сочетании с небольшими дозами глюкокортикоидов (ГК) у больных с высокой активностью заболевания, являются недостаточно эффективными. Для лечения такой когорты пациентов необходимо использовать генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), блокирующие различные звенья патогенеза РА. Одним из них является тоцилизумаб (ТЦЗ), представляющий собой гуманизированное моноклональное антитело, которое связывает обе формы рецепторов интерлейкина 6, как растворимую, так и мембранную, тем самым позволяя контролировать воспаление [2, 3]. Если для врача одной из целей терапии является снижение активности заболевания и достижение ремиссии, то для пациента ведущими параметрами оценки улучшения служат КЖ и функциональное состояние (ФС).

Целью настоящего исследования было изучение динамики КЖ и ФС больных РА на фоне терапии ТЦЗ в группе российских пациентов.

Материал и методы.

В исследование включено 42 больных с достоверным диагнозом РА согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. [4], с умеренной или высокой воспалительной активностью и неэффективностью предшествующей терапии БПВП, преимущественно метотрексатом. Эта работа проводилась в рамках 24-недельного исследования IV фазы «Локальное Открытое многоцентровое исследование оценки качества жизни пациентов с умеренной или высокой активностью Ревматоидного артрита и Неадекватным ответом на базисные препараты при добавлении к терапии Тоцилизумаба (ЛОРНЕТ)». Критериями включения были достоверный диагноз РА, неэффективность предшествующей терапии ГК и БПВП, высокая или умеренная активность заболевания, отсутствие предшествующей терапии ГИБП. Препарат вводился всем пациентам внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг каждые 4 нед в течение 24 нед.

Ограничения жизнедеятельности и ФС больных РА определялись количественно с использованием русской версии Стэнфордского опросника состояния здоровья HAQ (Health Assessment Questionnaire), валидированного для больных РА в России [5, 6], до начала терапии и на 4, 8, 12, 16, 20, 24-й неделях.

Двухстраничная версия опросника HAQ включала подсчет индекса нарушения жизнедеятельности (HAQ

Disability Index – HAQ-DI) и оценку боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

При оценке эффективности терапии за минимальное клинически значимое изменение (МКЗИ) индекса HAQ принимали 0,22 балла. Эффект терапии считался **отсутствующим** при разнице значений индекса $\Delta\text{HAQ} < 0,22$ балла, **умеренному** клиническому улучшению соответствовало $0,22 \leq \Delta\text{HAQ} \leq 0,36$ (20% улучшение по критериям ACR), **значительному** – $0,36 < \Delta\text{HAQ} < 0,8$ (50% эффект терапии), **выраженному** – $\Delta\text{HAQ} \geq 0,8$ (70% улучшение по критериям ACR) [7].

Оценка КЖ производилась при помощи Общего европейского опросника оценки качества жизни EuroQol-5D (EQ-5D) до лечения, через 4, 8, 12, 16, 20, 24 нед.

Результаты этой оценки были представлены в виде профиля, описывающего состояние здоровья по 5 шкалам, индекса здоровья – взвешенного коэффициента, соотношенного с популяцией, и количественного значения определения КЖ, связанного со здоровьем по ВАШ-термометру.

Эффективность терапии больных РА по опроснику EQ-5D определялась с использованием следующих градаций: разница значений $\Delta\text{EQ-5D} < 0,1$ расценивалась как отсутствие эффекта; слабому клиническому улучшению соответствовало $0,1 \leq \Delta\text{EQ-5D} \leq 0,24$; удовлетворительному – $0,24 < \Delta\text{EQ-5D} < 0,31$; выраженному – $\Delta\text{EQ-5D} \geq 0,31$ [8].

Результаты

На фоне терапии ТЦЗ наблюдалось быстрое улучшение ФС и снижение воспалительной активности.

До назначения ТЦЗ медиана [25-й; 75-й перцентили] СОЭ составили 36,0 [30,0; 70,0] мм/ч, для С-реактивного белка (СРБ) – 31,5 [17,5; 56,6] мг/л. Достоверное снижение этих показателей было отмечено уже после первого введения препарата и сохранялось до 24-й недели (рис. 1).

Достоверное ($p < 0,01$) снижение индекса DAS28 было отмечено на 4-й неделе терапии. Среднее значение индекса достигло уровня низкой активности к 12-й неделе, а к 16-й неделе оно соответствовало ремиссии (рис. 2).

Уже через 4 нед после первой инфузии выявлено достоверное уменьшение индекса HAQ с 1,75 [0,69; 2,38] до 1,19 [0,88; 1,63], превышавшее МКЗИ (медиана $\Delta\text{HAQ} = 0,56$). С 8-й по 20-ю неделю отмечалась стабилизация ФС. К 24-й неделе медиана индекса достигла 0,63 [0,13; 1,13] (рис. 3), что соответствовало снижению на 64% ($\Delta\text{HAQ} = 1,12$), выраженному улучшению ФС больных и 50% улучшению по критериям ACR.

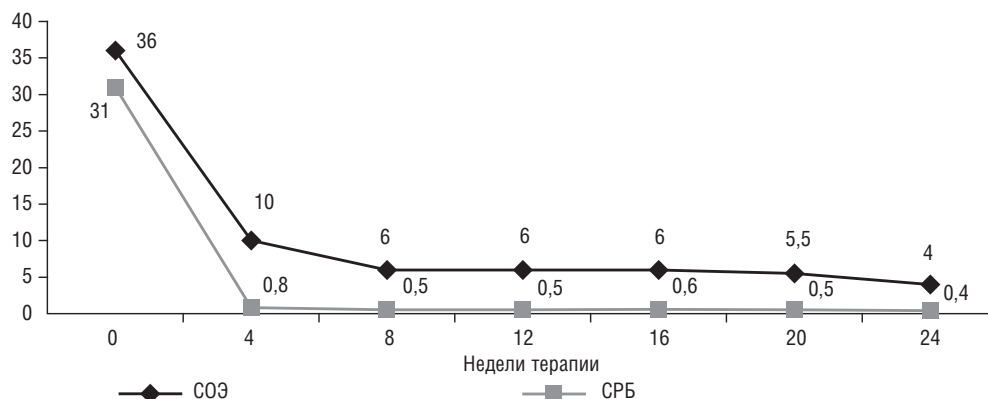


Рис. 1. Динамика СОЭ и уровня СРБ у больных РА на фоне терапии ТЦЗ

Популяционных показателей ФС ($HAQ \leq 0,5$) к 24-й неделе достигли 46,5% больных. Таким образом, почти половина пациентов могли без затруднений осуществлять ежедневные гигиенические процедуры, самостоятельно одеваться, им не требовалась помощь в приеме пищи и на прогулках.

КЖ больных, получающих ТЦЗ, изучали с использованием индекса EQ-5D, позволяющего количественно оценить функцию ходьбы, возможность самообслуживания, выполнение действий в повседневной жизни, боль, тревогу и депрессию. До начала терапии значения индекса варьировали от -0,07 до 0,59, его медиана составила 0,52 [-0,02; 0,52], при этом 27,7% пациентов оценивали свое КЖ «хуже смерти». Достоверное увеличение индекса до 0,69 [0,59; 0,8] балла ($p < 0,05$), соответствующее небольшому клиническому улучшению ($\Delta EQ-5D = -0,1$), было отмечено уже к 8-й неделе терапии и оставалось стабильным на протяжении всего курса лечения. К 24-й неделе не было ни одного пациента с отрицательным значением индекса EQ-5D.

Самооценка состояния здоровья по ВАШ-термометру до начала терапии колебалась от 0 до 90 мм, медиана составила 38 [27; 50] мм и соответствовала низким показателям уровня здоровья (табл. 1).

Достоверное улучшение этого показателя было отмечено уже к 4-й неделе терапии, на 8-й и 12-й неделях прослеживалась тенденция к улучшению состояния здоровья в целом. К 24-й неделе его медиана составила 80 [43; 100] мм, т. е. у большинства пациентов состояние здоровья приближалось к «идеальному» (100 мм).

Динамика отдельных шкал опросника EQ-5D. Анализ отдельных шкал опросника позволяет не только выявить проблемы, относящиеся к выполнению определенных действий в повседневной жизни, но и определить влияние терапии на физическое, психологическое и социальное функционирование больного РА.

Возможность выполнения различных действий в повседневной жизни по шкалам индекса до начала терапии представлена на рис. 4.

В начале исследования у 95,2% больных были значительные ограничения при ходьбе даже по ровной поверхности из-за поражения суставов нижних конечностей. 86% имели затруднения в самообслуживании, требующие привлечения посторонней помощи при выполнении гигиенических процедур, приготовлении пищи, повседневных домашних делах, что было связано с высокой активностью заболевания и интенсивными болями. Боль разной степени выраженности присутствовала у всех пациентов, 38,1% отметили наличие сильной боли. В 59,5% случаев были проявления тревоги и депрессии.

После первой инфузии ТЦЗ функция ходьбы улучшилась у 12,7% больных. К 8-й неделе число пациентов, способных передвигаться без затруднений, возросло до 59,5% и сохранялось на этом уровне до 24-й недели (рис. 5).

Функция самообслуживания в начале исследования была нарушена у 88% больных. Ее восстановление происходило достаточно быстро: к 4-й неделе число больных

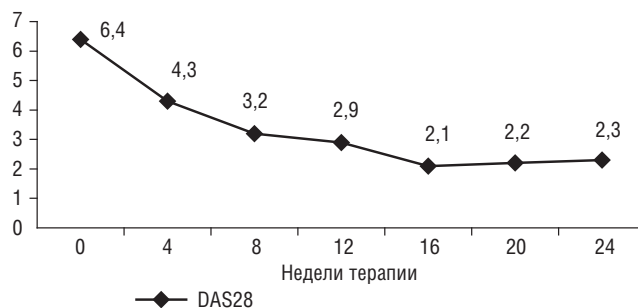


Рис. 2. Динамика индекса DAS28 у больных РА на фоне терапии ТЦЗ

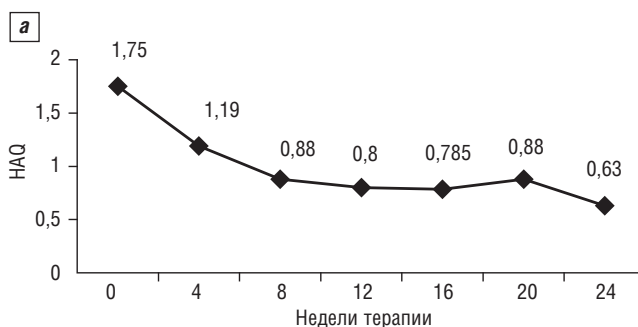


Рис. 3. Динамика индекса HAQ на фоне терапии ТЦЗ. а – абсолютные значения индекса HAQ; б – ΔHAQ

с нарушением самообслуживания уменьшилось на 19%, а к 24-й неделе 64,3% пациентов могли полностью обслуживать себя самостоятельно.

Повседневная деятельность была затруднена в 93% случаев, причем в 7% выполнение действий в повседневной жизни было практически невозможно. К 4-й неделе терапии число больных с умеренными затруднениями снизилось до 71,4%. На 8, 12, 24-й неделях терапии 45,2% пациентов не испытывали затруднений при выполнении действий в повседневной жизни.

В начале исследования 38,1% пациентов испытывали сильную боль, уже к 8-й неделе не было ни одного пациента с сильной болью, а к 24-й неделе 23,8% больных вообще не испытывали боли (рис. 6).

Таблица 1 Динамика индекса EQ-5D за 24 нед терапии, Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатели	Недели терапии						
	0	4	8	12	16	20	24
EQ-5D, баллы	0,52 [-0,02; 0,52]	0,59 [0,59; 0,59]	0,69 [0,59; 0,8]	0,68 [0,59; 0,73]	0,66 [0,59; 0,73]	0,73 [0,59; 0,8]	0,69 [0,59; 0,8]
Термометр здоровья, мм	38 [27; 50]	60 [45; 75]	69 [50; 80]	75 [60; 81]	80 [65; 90]	80 [70; 95]	80 [60; 94]

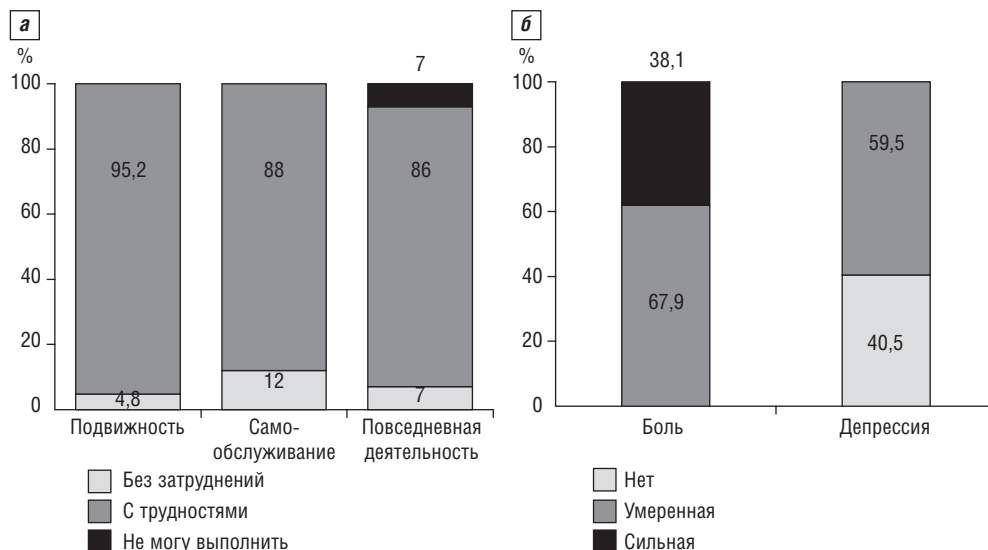


Рис. 4. Значения шкал опросника EQ-5D (а, б) до начала терапии

К 4-й неделе более половины (57,1%) больных отметили отсутствие тревоги и депрессии. На 16-й и 20-й неделях количество пациентов без депрессии составило 66,7 и 69,1% соответственно.

Двенадцать пациентов до начала терапии охарактеризовали свое КЖ по индексу EQ-5D «хуже смерти». Для выявления особенностей этих больных все пациенты были разделены на две группы (табл. 2). В первой (n=12) значение индекса EQ-5D не превышало нулевой отметки, во второй (n=30) оно было больше нуля. В обеих группах оценивалась активность заболевания по индексам DAS28, SDAI, CDAI, RAPID3 и боль по ВАШ.

Группы были сопоставимы по длительности заболевания, возрасту, индексам активности заболевания и предшествующей терапии, однако КЖ этих пациентов существенно различалось, прежде всего, из-за более выраженно болевого синдрома в группе с КЖ «хуже смерти».

Среднее значение индекса EQ-5D в первой группе составило -0,02 [-0,02; -0,02], во второй – 0,52 [0,52; 0,52]. Низкий индекс КЖ у всех 12 пациентов первой группы был связан с достоверно более высоким уровнем боли (75,0 [61,0; 86,0]

и 66,0 [48,0; 71,0] мм в первой и второй группах соответственно; $p=0,02$) и невозможностью осуществлять повседневную деятельность. В первой группе 25% пациентов не могли осуществлять повседневную деятельность, во второй группе таких пациентов не было, доля пациентов с небольшими затруднениями составила 75 и 89,3%, а без затруднений – 0 и 9,7% соответственно ($p<0,02$.) После начала терапии отмечено улучшение КЖ и снижение уровня боли в обеих группах уже после первой инфузии ТЦЗ: в первой группе с 75,0 [61,0; 86,0] до 51,0 [24,0; 64,0] мм, во второй – с 66,0 [48,0; 71,0] до 30,0 [20,0; 45,0] мм. К 24-й неделе уровень боли снизился до 26,5 [11,0; 24,0] и 10,0 [2,0; 31,0] мм в первой и второй группах соответственно. Значения индекса EQ-5D в первой группе стали положительными уже к 8-й неделе терапии.

Улучшение возможности выполнять действия в повседневной жизни отмечено в обеих группах к 4-й неделе терапии (рис. 7). В первой группе это улучшение выразилось в уменьшении числа пациентов, не способных обслуживать себя самостоятельно, которое составило 8,8%. Во второй группе доля пациентов, полностью справляющихся с действиями в повседневной жизни, возросла до

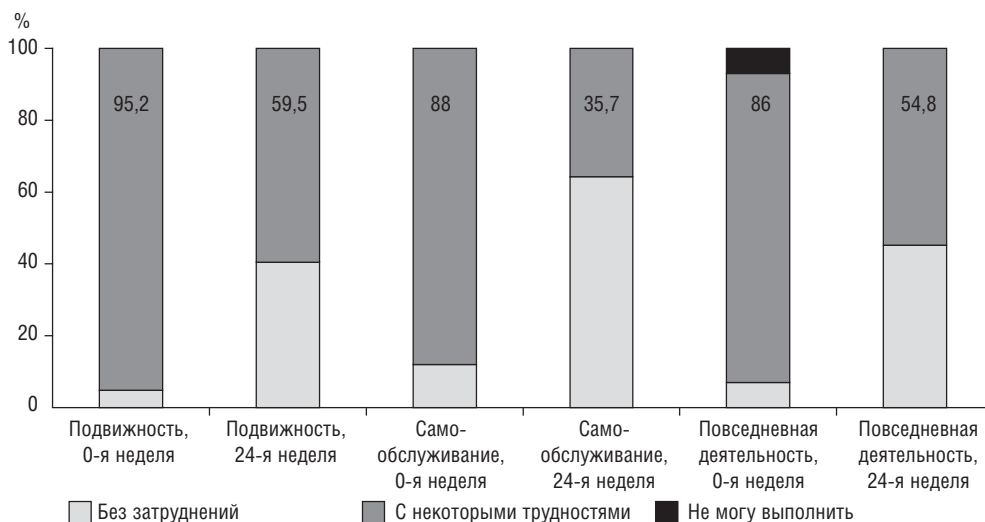


Рис. 5. Изменение шкал подвижности, самообслуживания и повседневной деятельности опросника EQ-5D на фоне терапии ТЦЗ

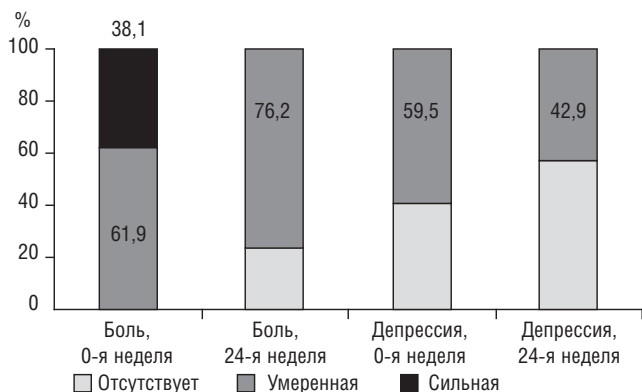


Рис. 6. Динамика боли и депрессии по опроснику EQ-5D на фоне лечения

35,7%. К 24-й неделе в обеих группах не было пациентов, не способных к самообслуживанию. Кроме того, был отмечен рост числа пациентов, вообще не испытывающих затруднений (33,2 и 50% соответственно).

Таким образом, уровень боли и способность к самообслуживанию были основными параметрами, определявшими КЖ пациентов с РА, а терапия ТЦЗ является эффективным средством для его улучшения.

Таблица 2 Характеристика получающих ТЦЗ больных РА с разным КЖ ($p>0,05$)
Me [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Первая группа, EQ-5D \leq 0 (n=12)	Вторая группа, EQ-5D>0 (n=30)
Длительность заболевания, мес	58,0 [56,0; 80,0]	47,0 [23,0; 70,0]
М:Ж, n (%)	9 (30) : 21 (70)	2 (15) : 11 (85)
Возраст, годы	48,0 [37,0; 54,0]	51,0 [44,0; 55,0]
DAS28	6,4 [5,9; 7,1]	6,9 [6,5; 7,4]
CDAI	46,8 [36,4; 52,9]	37,0 [30,5; 46,0]
SDAI	48,8 [44,5; 58,5]	40,8 [35,0; 53,4]
RAPID3	19,0 [14,7; 20,5]	15,0 [10,9; 17,5]
Боль (ВАШ), мм	75,0 [61,0; 86,0]	66,0 [48,0; 71,0]*

Примечание. * – $p=0,02$.

Обсуждение

Улучшение ФС на фоне лечения ТЦЗ впервые было продемонстрировано в исследовании SAMURAI, включавшем 306 больных с высокой воспалительной активностью, средним значением DAS28 6,5, длительностью заболевания <5 лет и неэффективностью по крайней мере одного БПВП [9]. Снижение HAQ как минимум на 0,22 балла было достигнуто у 40% пациентов, получающих ТЦЗ, уже

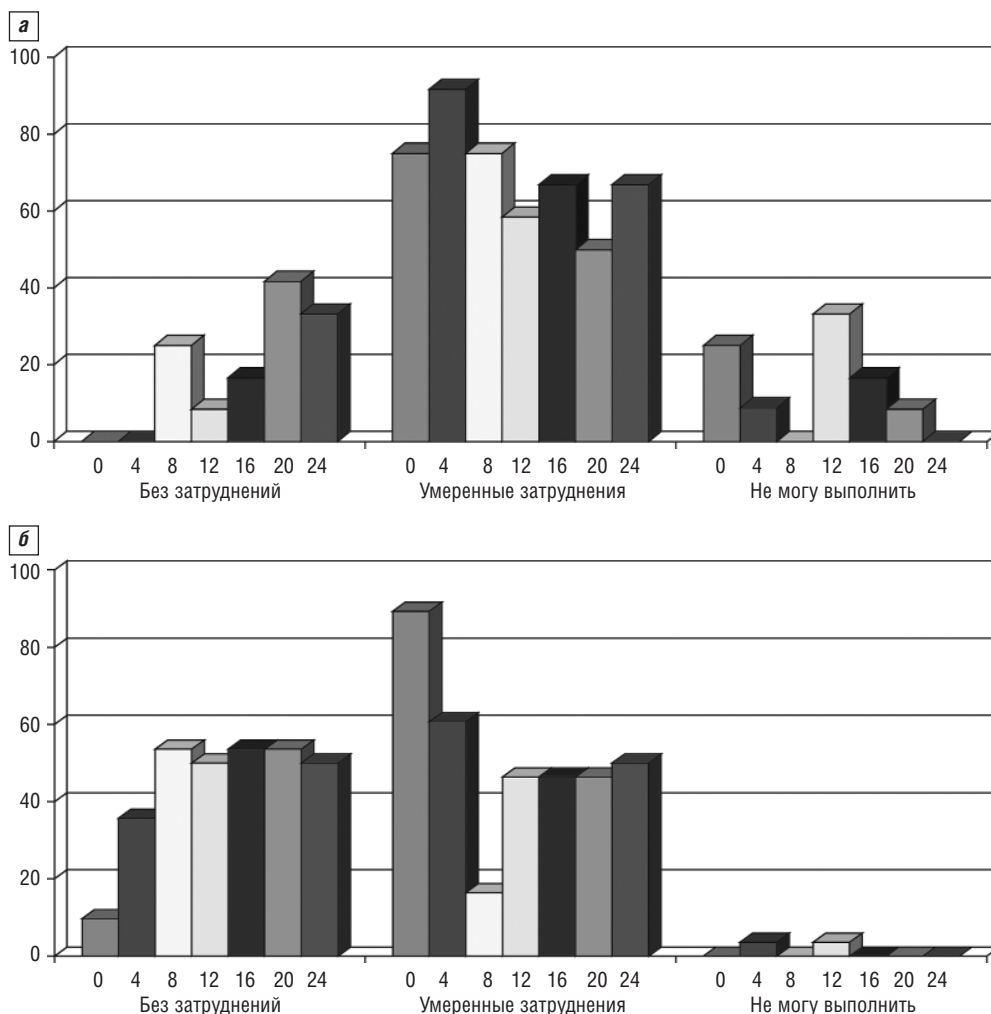


Рис. 7. Динамика шкалы «самообслуживание» на фоне лечения. 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24 – недели. а – первая группа (EQ-5D \leq 0); б – вторая группа (EQ-5D \geq 0)

к 4-й неделе терапии, а к концу исследования их доля увеличилась до 68%.

Улучшение КЖ и ФС пациентов было показано также в пяти рандомизированных двойных слепых контролируемых исследованиях III фазы: OPTION, TOWARD, RADIATE, AMBITION, LITHE [9–13]. Так, в исследовании OPTION [10] улучшение ФС по индексу HAQ по сравнению с исходным было более значительным, чем в группе плацебо ($p=0,008$). Это различие было зарегистрировано к 4-й неделе исследования. К 24-й неделе снижение индекса HAQ по сравнению с исходным наблюдалось у 61% больных, получавших ТЦЗ в дозе 4 мг/кг, у 59% получавших 8 мг/кг и у 47% из группы плацебо.

В исследовании TOWARD [11] МКЗИ ФС по индексу HAQ было достигнуто у 60% больных из группы ТЦЗ и только у 34% – при применении БПВП. К 24-й неделе терапии среднее изменение индекса по сравнению с исходным значением было достоверно выше в группе ТЦЗ (-0,5 и -0,2 соответственно), как и динамика по шкале усталости (8,0 и 3,6 соответственно; $p<0,0001$). Эти данные весьма сходны с результатами исследования OPTION и подтверждены на большей когорте больных разных стран, что отчетливо доказывает возможность улучшения ФС и КЖ больных РА при назначении ТЦЗ в комбинации с БПВП.

По данным датского регистра DANBIO [14], в который включено 178 пациентов, получающих ТЦЗ, улучшение по индексу HAQ было клинически значимо на всех точках наблюдения.

Наши результаты согласуются с данными зарубежной литературы и свидетельствуют о быстром снижении

индекса HAQ и улучшении ФС пациентов после первой инфузии препарата. По данным исследований OPTION, TOWARD, RADIATE, AMBITION, регистра DANBIO, МКЗИ также было достигнуто к 4-й неделе терапии. В нашей работе к 4-й неделе наблюдения значения ΔHAQ превосходили МКЗИ и соответствовали 50% улучшению ФС, т. е. значительному эффекту терапии. К 24-й неделе снижение индекса HAQ составляло 1,12, что соответствовало 70% улучшению по критериям ACR и выраженному клиническому улучшению. Необходимо отметить, что популяционные значения по этому показателю к 24-й неделе нашего исследования достигли 46,5% пациентов, которые представляют реальный трудовой потенциал с возможностью выполнять профессиональные обязанности и вернуться к трудовой деятельности.

Вероятно, такой быстрый эффект в улучшении ФС достигался за счет снижения активности основного заболевания, в том числе уменьшения числа припухших и болезненных суставов, что позволяло пациентам без затруднений выполнять действия в повседневной жизни и не прибегать к посторонней помощи.

Значительное улучшение КЖ по индексу EQ-5D отмечено к 8-й неделе терапии и оставалось стабильным на протяжении всего курса лечения, что было связано с уменьшением боли и восстановлением способности пациентов к самообслуживанию.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что терапия ТЦЗ позволяет быстро улучшить функциональную способность и КЖ наиболее тяжелых больных РА.

ЛИТЕРАТУРА

- Pincus T, Callahan LF. What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin North Am.* 1993 Feb;19(1):123–51.
- Насонов ЕЛ. Применение тоцилизумаба (Актемры) при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2009;(приложение 3):18–34. [Nasonov EL. Primenenie tosilizumaba (Aktemry) pri revmatoidnom artrite. *Rheumatology Science and Practice.* 2009;Suppl. 3:18–34.]
- Nishimoto N, Yoshizaki K, Maeda K, et al. Toxicity, pharmacokinetics and doses finding study of repetitive treatment with humanized anti-interleukin 6 receptor antibody, MRI, in rheumatoid arthritis. Phase I/II clinical study. *J Rheumatol.* 2003;30(7):1426–35.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;31(3):315–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780310302>.
- Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issue, progress and documentation. *J Rheumatol.* 2003 Jan;30(1):167–78.
- Амирджанова ВН, Катлубава ГМ, Горячев ДВ и др. Валидация русскоязычной версии HAQ. *Научно-практическая ревматология.* 2004;(2):50–6. [Amirdzhanova VN, Katlubava GM, Goryachev DV i dr. Validatsiya russkoyazychnoi versii HAQ. *Rheumatology Science and Practice.* 2004;(2):50–6.]
- Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, et al. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(7):1478–87. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200007\)43:7%3C1478::AID-ANR10%3E3.0.CO;2-M](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200007)43:7%3C1478::AID-ANR10%3E3.0.CO;2-M).
- Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Carmona L, et al. Assessing utility values in rheumatoid arthritis: a comparison time trade-off and EuroQol. *Arthritis Rheum.* 2006;55(5):751–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22226>.
- Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): Evidence of clinical and radiographic benefit from an X-ray reader-blinded randomized controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(9):1162–7. Epub 2007 May 7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.068064>.
- Smolen J, Beaulieu A, Ruddert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet.* 2008;371(9617):987–97. DOI: [10.1016/S0140-6736\(08\)60453-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60453-5).
- Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(10):2968–80. DOI: [10.1002/art.23940](https://doi.org/10.1002/art.23940).
- Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):88–96. DOI: [10.1136/ard.2008.105197](https://doi.org/10.1136/ard.2008.105197).
- Kremer J, Fleischmann R, Brzezicki J, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage, improved physical function, and increase DAS28 remission rates in RA patients who respond inadequately to methotrexate: the LITHE study. *Ann Rheum Dis* 2009;68 Suppl 3:122 (OP-0157).
- Leffers H. Rheumatoid arthritis patients treated in routine care—efficacy of abatacept and tocilizumab based on data from nationwide Danish DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2011;70 Suppl 3:528. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.140129>.