

Прогнозирование и длительное поддержание низкой активности заболевания на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите

Лучихина Е.Л.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское ш., 34А

Терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) за последние несколько лет стала важнейшей частью стратегии медикаментозного лечения больных ревматоидным артритом (РА), недостаточно отвечающих на стандартные базисные противовоспалительные препараты. В связи с этим особую важность приобретает возможность прогнозирования ответа на терапию. Факторы, ассоциированные с хорошим ответом на ингибиторы фактора некроза опухоли (α -ФНО), весьма разнообразны: возраст, функция печени и почек, индекс массы тела, сопутствующая терапия, иммуногенность препарата, наличие антицитруллиновых антител и ревматоидного фактора, цитокиновый профиль, генетика, курение, предшествующая терапия ГИБП и др. Еще один фактор, который достоверно влияет на отдаленный прогноз терапии ГИБП — это первичный ответ на лечение. Для α -ФНО в целом характерно развитие максимально выраженного клинического ответа в течение первых 12–24 нед лечения, который сохраняется у большинства пациентов на протяжении 12 мес и более. Для цертолизумаба пэгол характерно быстрое развитие выраженного клинического ответа на лечение в отношении активности болезни и функции с сохранением стойкого улучшения на протяжении многих лет, при этом прогноз может быть определен у большинства пациентов по ответу на терапию в течение первых 12 нед. Представлено клиническое наблюдение.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; прогноз; цертолизумаба пэгол.

Контакты: Лучихина Елена Львовна; eleluch@yandex.ru

Для ссылки: Лучихина Е.Л. Прогнозирование и длительное поддержание низкой активности заболевания на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2014;(2):66–70.

The prediction and long-term maintenance of low disease activity during therapy with disease modifying anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis

Luchikhina E.L.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kashirskoe Shosse 34A, Moscow, 115522

Therapy with biological agents (biologics) over the past few years has become an important part of the strategy of medical treatment of patients with rheumatoid arthritis who respond insufficiently to the disease modifying anti-inflammatory drugs. The possibility to predict response to biologics is of special importance. Factors associated with good response to TNF-inhibitors are very different: age, liver and kidney function, body mass index, concomitant therapy, immunogenicity, the presence of ACPA and the rheumatoid factor, the cytokine profile, genetics, smoking, previous therapy by biologics etc. Another factor that significantly affects the long-term prognosis of biologic therapy is the primary response to treatment. Inhibitors of TNF- α as a whole is characterized by the development of the most marked clinical response within the first 12–24 weeks of treatment that can sustain for 12 months or more. Certolizumab pegol is characterized by rapid development of marked clinical response to treatment against disease activity and function with maintaining consistent improvement over the years, and the prognosis can be determined in most patients by the response to therapy in the first 12 weeks. We present a clinical case.

Keywords: rheumatoid arthritis; biological agents; prognosis; certolizumab pegol.

Contact: Elena L. Luchikhina; eleluch@yandex.ru

Reference: Luchikhina EL. The prediction and long-term maintenance of low disease activity during therapy with disease modifying anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(2):66–70. (In Russ.)

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-66-70>

Терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) за последние несколько лет стала важнейшей частью стратегии медикаментозного лечения больных ревматоидным артритом (РА), недостаточно отвечающих на

стандартные базисные противовоспалительные препараты (БПВП). Согласно последним рекомендациям Европейской противоревматической лиги (EULAR) [1], в случае наличия у пациента, недостаточно ответившего на метотрек-

К Л И Н И Ч Е С К О Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Е

сат (МТ) или (при непереносимости МТ), на других БПВП, факторов неблагоприятного прогноза, к которым относят серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ) и/или антицитруллиновым антителам (АЦА), высокую активность болезни и раннее появление признаков структурного повреждения суставов, необходимо обсудить назначение ГИБП.

Назначение ГИБП является ответственным шагом, в первую очередь в связи с риском развития у больных серьезных инфекций, которые являются основным нежелательным явлением (НЯ), возникающим на фоне применения этой группы препаратов, в частности, ингибиторов фактора некроза опухоли (и-ФНО) α [2]. Кроме того, должна учитываться высокая стоимость лечения ГИБП. Для контроля активности РА имеются альтернативные возможности, например «тройная терапия» (комбинация МТ, сульфасалазина и гидроксихлорохина), которая в ряде исследований, в том числе в исследовании TEAR (наблюдение на протяжении 108 нед) [3, 4], по эффективности в отношении активности болезни и прогрессирования рентгенологических изменений в кистях и стопах по модифицированному счету Шарпа оказалась весьма близка к комбинации МТ и и-ФНО α (этанерцепт).

Исследование SWEFOT [5, 6] показало, что применение двух схем терапии – «тройная терапия» и комбинация МТ с инфликсимабом (ИНФ) – у больных ранним РА, недостаточно ответивших на МТ, на 1-м году лечения дает лучший результат в группе МТ+ИНФ, но на 2-м году лечения результаты выравниваются. В то же время торможение рентгенологического прогрессирования было более выраженным в группе МТ+ИНФ.

В действительности вопрос, назначать или не назначать ГИБП, до сих пор остается сложным и требует индивидуального подхода. В связи с этим особую важность приобретает возможность прогноза ответа на терапию. Несомненно, практически важно определить перспективы предпринимаемой высокотехнологичной терапии ГИБП, поскольку и врача, и пациента, и государство должен интересовать не столько непосредственный, сколько долговременный результат терапии.

Первоначальный ответ на лечение ГИБП, в том числе и-ФНО α , и его сохранение в дальнейшем зависят от множества факторов [7]. На концентрацию препарата в крови, которая в случае лечения и-ФНО α непосредственно связана с его эффективностью, помимо фармакокинетических характеристик, влияют возраст, функция печени и почек, индекс массы тела (ИМТ), сопутствующая терапия, иммуногенность препарата. Эффективность лечения существенно зависит и от факторов неблагоприятного прогноза, обуслов-

Таблица 1. Факторы, связанные с ответом на и-ФНО α [7, 8]

Факторы	И-ФНО α
Особенности пациента	Мужской пол Молодой возраст Не курящий Отсутствие ожирения
Характеристика заболевания	Высокий DAS28 Низкий HAQ Небольшое число ГИБП в анамнезе Применение МТ
Иммуногенность	Отсутствие образования антител к препарату
Генетика	Полиморфизмы генов, кодирующих: ФНО α /ФНО α -P – TNFA-308G/G-rs1800629 (?) Предрасположенность к РА: PTPRC (CD45-rs10919563); EYA4 на 6-й хромосоме (rs17301249) (?)
Цитокины и иммунокомпетентные клетки	Высокая активность ФНО α в крови (??) и синовиальной оболочке Высокий уровень ИЛ1b (?) Низкий уровень ИЛ17 (?) Снижение уровня RANKL, COMP Повышение уровня ИЛ6 Повышение уровня ММП3
Биохимические маркеры	Повышение уровня СРБ/SAA Повышение уровня гаптоглобина Повышение уровня α 2-макроглобулина, инсулина, костной ЩФ
Аутоантитела	Низкий уровень IgM, IgA, РФ Низкий уровень АЦА

Примечание. RANKL – лиганд рецепторного активатора ядерного фактора κ B; COMP – олигомерный матриксный белок хряща; ММП3 – матриксная металлопротеиназа 3; ЩФ – щелочная фосфатаза; SAA – сывороточный амилоидный белок.

ливающих патогенетические особенности у конкретного больного: наличия АЦА и РФ, цитокинового профиля, генетики, курения. Имеет значение также предшествующая терапия (ГИБП и др.). Факторы, ассоциированные с хорошим ответом на и-ФНО α , представлены в табл. 1. Они весьма разнообразны, их значение различно и недостаточно изучено. Зачастую данные противоречивы. Так, во многих публикациях подчеркивается, что наличие высоких концентраций РФ и АЦА связано с менее выраженным ответом на лечение и-ФНО α . В то же время в одном из последних крупных метаанализов [9] подобной корреляции не обнаружено. В целом общепринятые прогностические модели не построены, поэтому на практике прогнозирование долговременного эффекта ГИБП на основании данных исходного обследования является весьма сложной задачей.

В то же время существует еще один фактор, который достоверно влияет на отдаленный прогноз терапии ГИБП. Это – сам первичный ответ на лечение. Оценка первоначального ответа на терапию как прогностически значимого фактора особенно актуальна для препаратов из группы и-ФНО α , поскольку клинически значимый эффект в этом случае развивается быстрее, чем при применении других ГИБП, зачастую уже в первые дни терапии. Так, в исследовании PROMPT [10] при лечении ИНФ достоверное снижение ряда клинических параметров было достигнуто через 48 ч после первой инфузии препарата у 25–35% пациентов. В Российском многоцентровом

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

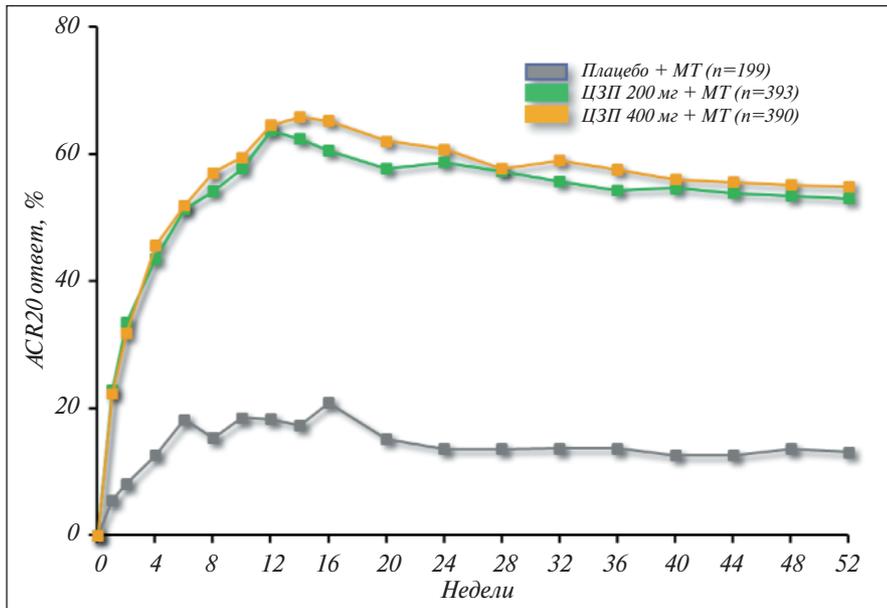


Рис. 1. RAPID 1: динамика ответа по критериям ACR20

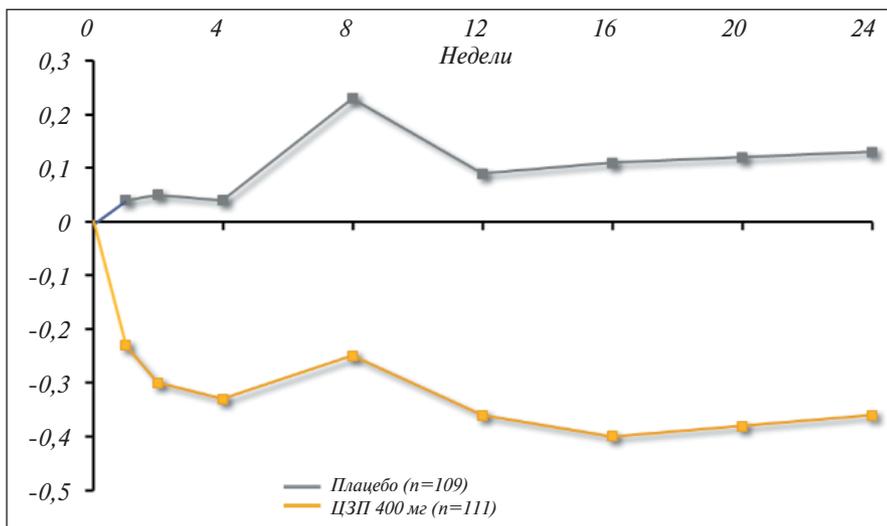


Рис. 2. FAST4WARD: средние изменения по сравнению с исходными значениями индекса HAQ в динамике

исследовании адалимумаба (АДА) [11] ответ на лечение по критерию ACR20 отмечался у 34,3% больных через 2 нед после начала лечения этим препаратом, при этом низкая активность болезни была достигнута в эти сроки у 4,1% больных РА, а к 8-й неделе лечения – у 17,7%. Так можно ли прогнозировать долговременную эффективность лечения на основании результатов, полученных в первые несколько недель терапии?

В когорте австралийских пациентов с РА, получавших терапию в соответствии со стратегией «Тreat to target» [12], снижение индекса DAS28 уже в течение первых 4 нед на $\geq 0,45$ балла было достоверно связано с хорошим ответом на лечение через 6 и 12 мес [13]. В уже упоминавшемся исследовании TEAR была получена зависимость между клиническим ответом к 12-й неделе лечения и достижением низкой активности болезни к 12-му месяцу терапии, что позволило разработать прогностическую модель, включающую возраст, индекс DAS28, ИМТ и СОЭ [14].

Среди и-ФНОα зависимость долговременной эффективности от первоначального ответа на лечение лучше всего изучена для ЦЗП. Этот препарат отличается от других и-ФНОα уникальной структурой, он относится к группе человеческих моноклональных антител (мАТ) к ФНОα, однако содержит не полное мАТ, а только его антиген-связывающий (Fab) фрагмент и не содержит комплемент-связывающий (Fc) фрагмент, который присутствует в полном антителе. Важной особенностью ЦЗП является то, что Fab-фрагмент мАТ в его составе связан с полиэтиленгликолем (ПЭГ), который существенно меняет фармакокинетику препарата. ПЭГ активно связывает молекулы воды, что вызывает формирование «водного облака» вокруг модифицированной молекулы «ПЭГ – белок», в результате чего значительно повышается ее гидродинамический радиус. Поэтому пегилированные белки слабо проникают в здоровые ткани и задерживаются в кровеносном русле. Воспаленные ткани имеют значительно более высокую проницаемость для макромолекул, отсюда и «эффект накопления». Опыты на животных продемонстрировали, что для ЦЗП характерно накопление именно в очагах воспаления. Такие особенности молекулярной структуры ЦЗП приводят к высокой биодоступности при подкожном введении, минимизации постинъекционных реакций и быстрому развитию клинического эффекта.

Применение ЦЗП при РА изучалось в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) RAPID1 (52-недельное) и RAPID2 (24-недельное): применение ЦЗП в сочетании с МТ у больных активным РА с резистентностью к МТ, а также исследование FAST4WARD (24-недельное): применение ЦЗП в качестве монотерапии у больных активным РА с резистентностью к различным БПВП [15–17]. Результаты этих исследований показали высокую эффективность лечения комбинацией МТ + ЦЗП в обеих дозах, существенно превосходящую таковую монотерапии МТ. Важно отметить быстрое развитие и стойкое сохранение клинического ответа на протяжении всего периода лечения. Так, клинический ответ по критерию ACR20 в исследовании RAPID1 развился у большинства больных к 12-й неделе терапии и сохранялся вплоть до 52-й недели (рис. 1), различия достоверны ($p < 0,01$) начиная со 2-й недели лечения. Та же картина наблюдалась и в группах пациентов с другим уровнем клинического ответа, а также в исследовании RAPID2. В исследовании FAST4WARD также отмечался быстрый положительный ответ: уже через 1 нед терапии ЦЗП у 36,7% пациентов достигнуто улучшение по критерию

К Л И Н И Ч Е С К О Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Е

ям ACR20, в дальнейшем рост числа ответивших на лечение наблюдался до 8–12-й недели со стабилизацией достигнутого улучшения в последующем. Аналогичная динамика прослеживалась и в отношении функциональной способности больных, оцененной по индексу HAQ (рис. 2). Со 2-й недели лечения повседневное функционирование по индексу HAQ достоверно улучшалось у получавших ЦЗП по сравнению с плацебо ($p < 0,01$), при этом после 12-й недели у подавляющего большинства пациентов состояние стабилизировалось на уровне достигнутого улучшения.

Эти наблюдения дали возможность прогнозировать результаты лечения через 6–12 мес в зависимости от ответа на терапию ЦЗП в первые 12 нед. Построенная на этих данных модель прогнозирования долгосрочного ответа на ЦЗП показала, что достижение положительных или отрицательных результатов лечения может быть с высокой степенью достоверности предсказано на основании ответа на лечение к 12-й неделе терапии [18], при этом точность позитивного прогноза составила 74%, негативного – 90%. В настоящее время опубликованы данные 5-летнего наблюдения за пациентами, получающими терапию ЦЗП в рамках продленной фазы исследования RAPID1 [19]. Показано, что улучшение по критериям ACR20, 50 и 70, достигнутое к 12-й неделе лечения, сохраняется соответственно у 74,4; 57,3 и 39,6% пациентов, продолживших лечение, и у 59,0; 43,7 и 28,8% из общего числа пациентов с РА, включенных в двойную слепую фазу РКИ (ITT-анализ).

Представляем клинический пример – пациентка с ранним РА, наблюдавшаяся в рамках Российского стратегического исследования РЕМАРКА [20].

Пациентка П., 1962 года рождения, москвичка, дизайнер, замужем. Диагноз: РА, серопозитивный, очень ранняя стадия, активность 3, эрозивный (II рентгенологическая стадия), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду – АЦЦП (+), функциональный класс I. Сопутствующие заболевания: ожирение 1 степени, артериальная гипертензия. На момент взятия под наблюдение длительность заболевания – 4 мес. Терапии не получала. Рост 174 см, масса тела 90 кг, ИМТ 29,73. По органам без изменений, не курит, не употребляет алкоголь. DAS28 – 5,7 балла, число припухших суставов (ЧПС) из 28 суставов – 7, число болезненных суставов (ЧБС) из 28 суставов – 11, общая оценка здоровья больной (ООЗБ) – 60 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индекс HAQ – 0,5 балла. Анализ крови: Нв 112 г/л, СРБ 25,4 мг/л (N до 5), СОЭ 33 мм/ч. РФ 91,2 IU/мл (N до 15), АЦЦП 179,4 IU/мл (N до 5). Результаты скрининга на туберкулезную инфекцию (туберкулиновая проба, рентгенография органов грудной клетки), на вирусный гепатит В и С отрицательны.

В соответствии с рекомендациями «Treat to target», EULAR и Российскими национальными рекомендациями [1, 21] в качестве 1-й схемы лечения назначены МТ подкожно (методжекст) 15–25 мг в неделю, фолиевая кислота 5 мг в неделю, цефексим 200 мг/сут, бетаметазон (дипроспан) внутрисуставно 1,0 мл (№2); для системной терапии глюкокортикоидами имеется ограничение из-за сопутствующей патологии –

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентки П.

Характеристика	Исходно	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
DAS28	5,7	5,11	3,1	1,83	1,83
ЧПС (из 28 суставов)	7	6	2	0	0
ЧБС (из 28 суставов)	11	7	1	1	1
ООЗБ по ВАШ, мм	60	53	15	10	10
HAQ	0,5	1,0	0,25	0	0
Нв, г/л	112	106	116	124	127
СРБ, мг/л	25,4	21,2	6,2	2,1	1,9
СОЭ, мм/ч	33	25	13	5	5

ожирение, артериальная гипертензия. Несмотря на лечение, динамика показателей активности болезни к 3 мес наблюдения, хотя и была в целом положительной (табл. 2), все же не отвечала современным представлениям о хорошем ответе на терапию, а функциональный индекс HAQ ухудшился.

Продолжена терапия МТ подкожно (методжекст) 25 мг в неделю, фолиевой кислотой 5 мг в неделю, цефексимом 200 мг/сут, добавлен ЦЗП в дозе 400 мг подкожно каждые 2 недели (№3), затем 200 мг подкожно каждые 2 нед (стандартная схема). Эффект комбинации МТ+ЦЗП был быстрым и выраженным (см. табл. 2, рис. 3). В течение первых 12 нед (с 3-го по 6-й месяц наблюдения) достигнута низкая активность заболевания. В дальнейшем у больной развилась стойкая клиническая ремиссия, которая сохраняется до настоящего времени (наблюдение в течение 21 мес).

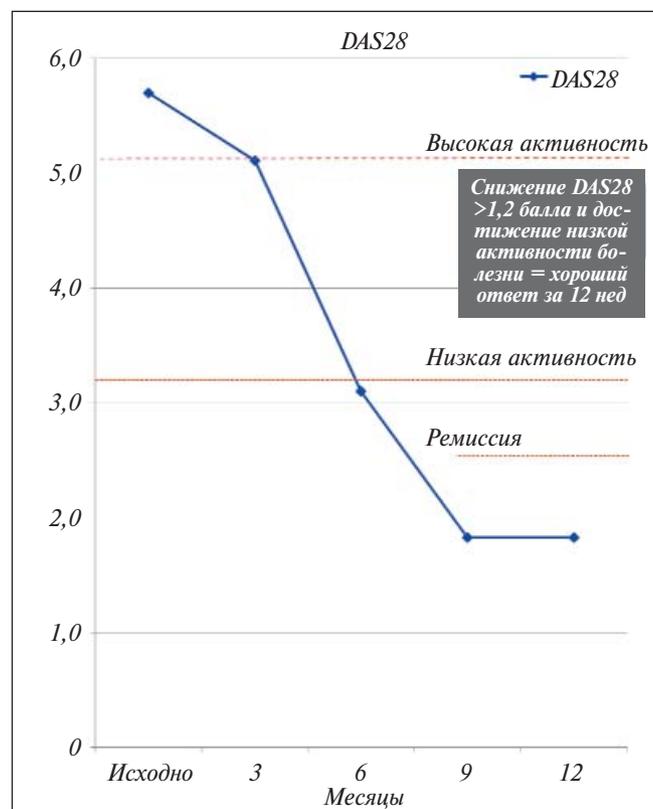


Рис. 3. Динамика активности РА у больной П.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Таким образом, прогнозирование достижения выраженного долговременного эффекта является практически важной задачей при лечении РА с помощью ГИБП. Среди прогностических факторов хорошего ответа на терапию ГИБП и достижения низкой активности или ремиссии заболевания важное значение имеет скорость развития стойкого улучшения. Для и-ФНОα в целом характерно развитие максимально выраженного клинического ответа в течение первых 12–24 нед лечения, который сохраняет-

ся у большинства пациентов на протяжении 12 мес и более, хотя в значительной части случаев он может наступать гораздо раньше (в течение 2–4 нед). Для ЦЗП характерно быстрое развитие выраженного клинического ответа на лечение в отношении активности болезни и функционального состояния с сохранением стойкого улучшения на протяжении многих лет, при этом прогноз может быть определен у большинства пациентов по ответу на терапию в течение 12 нед.

Благодарность. Автор выражает глубокую благодарность профессору Д.Е. Каратееву за помощь в подготовке данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- 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(3):492–509. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
- Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):529–35. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204575. Epub 2014 Jan 8.
- Moreland LW1, O'Dell JR, Paulus HE, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):2824–35. DOI: 10.1002/art.34498.
- O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, et al. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis: results from a two-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):1985–94. DOI: 10.1002/art.38012.
- Van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet.* 2009;374(9688):459–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60944-2.
- Van Vollenhoven RF1, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet.* 2012;379(9827):1712–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60027-0.
- Daien CI, Morel J. Predictive factors of response to biological disease modifying antirheumatic drugs: towards personalized medicine. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:386148. DOI: 10.1155/2014/386148. Epub 2014 Jan 12.
- Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Роль лабораторных биомаркеров в мониторинге и прогнозировании эффективности терапии ревматических заболеваний генно-инженерными биологическими препаратами. Современная ревматология. 2014;(1):5–13. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Role of laboratory biomarkers in monitoring and prediction of the effectiveness of treatment of rheumatic diseases using genetically engineered drugs. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology.* 2014;(1):5–13. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-5-13>.
- Lv Q, Yin Y, Li X, et al. The status of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody are not associated with the effect of anti-TNFα agent treatment in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(2):e89442. DOI: 10.1371/journal.pone.0089442.
- Shergy WJ, Isern RA, Cooley DA, et al. Open label study to assess infliximab safety and timing of onset of clinical benefit among patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29(4):667–77.
- Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ, Лучихина ЕЛ и др. Эффективность и безопасность лечения адалимумабом больных активным ревматоидным артритом с резистентностью к стандартной терапии: результаты Российского национального исследования. *Терапевтический архив.* 2012;84(8):22–8. [Karateev DE, Nasonov EL, Luchikhina EL, et al. Efficiency and safety of treatment adalimumaby patients with active rheumatoid arthritis with resistance to standard therapy: results of the Russian national research. *Terapevticheskii arkhiv.* 2012;84(8):22–8. (In Russ.)]
- Smolen J, Aletaha D, Bijlsma JWJ, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631–7. DOI: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
- White D, Pahau H, Duggan E, et al. Trajectory of intensive treat-to-target disease modifying drug regimen in an observational study of an early rheumatoid arthritis cohort. *BMJ Open.* 2013;3(7):pii: e003083. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-003083.
- Curtis JR, McVie T, Mikuls TR, et al. Clinical response within 12 weeks as a predictor of future low disease activity in patients with early RA: results from the TEAR Trial. *J Rheumatol.* 2013;40(5):572–8. DOI: 10.3899/jrheum.120715.
- Strand V, Mease P, Burmester GR, et al. Rapid and sustained improvements in health-related quality of life, fatigue, and other patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: results from the RAPID 1 randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(5):R170. DOI: 10.1186/ar2859. Epub 2009 Nov 12.
- Smolen J, Landewe RB, Mease P, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):797–804. DOI: 10.1136/ard.2008.101659. Epub 2008 Nov 17.
- Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):805–11. DOI: 10.1136/ard.2008.099291. Epub 2008 Nov 17.
- Curtis JR, Luijckens K, Kavanaugh A. Predicting future response to certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients: features at 12 weeks associated with low disease activity at 1 year. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(5):658–67. DOI: 10.1002/acr.21600.
- Keystone E, Landewe R, van Vollenhoven R, et al. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in combination with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: 5-year results from the RAPID 1 trial and open-label extension. *Ann Rheum Dis.* 2013 Aug 5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203695.
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАР-КА). *Научно-практическая ревматология.* 2013;51(2):117–25. [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev Yu, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):117–25. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-637>.
- Available from: <http://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>