

## ПРЕПОРЪКИ НА EULAR ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ СЪС СИНТЕТИЧНИ И БИОЛОГИЧНИ БОЛЕСТОПРОМЕНЯЩИ АНТИРЕВМАТИЧНИ СРЕДСТВА

J. S. Smolen, R. Landewé, F. C. Breedveld, M. Dougados, P. Emery,  
C. Gaujoux-Viala, S. Gorter, R. Knevel, J. Nam, M. Schoels, D. Aletaha, M. Buch,  
L. Gossec, T. Huizinga, J. W. J. W. Bijlsma, G. Burmester, B. Combe, M. Cutolo,  
C. Gabay, J. Gomez-Reino, M. Kouloumas, T. K Kvien, E. Martin-Mola, I. McInnes,  
K. Pavelka, P. van Riel, M. Scholte, D. L. Scott, T. Sokka, G. Valesini,  
R. van Vollenhoven, K. L. Winthrop, J. Wong, A. Zink, D. van der Heijde

**Резюме.** Ревматолозите от различните части на света прилагат различни начини за лечението на ревматоидния артрит (РА) и понастоящем липсват ясни международни консенсусни препоръки за това. В материала се описват препоръките за лечение на РА със синтетични и биологични болестопроменящи средства (БПАРС) и глюкокортикоиди (ГК) и се обсъждат стратегическите алгоритми и икономическите аспекти на проблема. Препоръките се основават на доказателства от специализираната научна литература (СЛС – систематизирана литературна справка), систематизирани по важност в пет основни групи, касаещи лечебните и икономическите стратегии на синтетичните БПАРС, биологичните БПАРС и ГК. Всяко доказателство от СЛС е дискутирано и прието като експертно становище в хода на Delphi-подобен процес. Разяснени са нивото на съответното доказателство, силата на дадената препоръка и степента на съгласие. Изведени са петнадесет препоръки, засягащи общи аспекти на проблема, включващи критериите за ремисия и ниска болестна активност като основна цел на лечението на РА с предпочитание за монотерапия с метотрексат със или без ГК, съпоставени с комбинацията на синтетични БПАРС и биологични средства при болни без резултат от лечението със синтетични БПАРС и инхибитори на тумор-некротизиращия фактор (TNF). Допълнително са проучени и анализирани аспектите, отнасящи се до ефективността и цената на лечението. Целта на препоръките е да запознаят ревматолозите, болните и другите заинтересовани лица с Европейския консенсус за лечение на РА с БПАРС и ГК и със стратегиите за постигане на оптимален изход при РА, основани на доказателства и консенсусни експертни становища.

**Ключови думи:** препоръки, ревматоиден артрит, синтетични и биологични болестопроменящи антиревматични средства

### Увод

Лечението на РА се основава на няколко принципа – лекарствено лечение, включващо БПАРС, нестероидни противовоспалителни средства (НСПВС), ГК и физични, професионални и психични немедикаментозни терапевтични методи, които, комбинирани с медикаментозните средства, постигат добър терапевтичен резултат. Основните средства за лечение на РА са БПАРС. Тази лечебна концепция претърпя значителни промени през миналото десетилетие и разкри възможностите за нови терапевтични стратегии. През последните години в клиничната практика се въведоха нови високоефективни

БПАРС – биологични средства, които атакуват TNF, интерлевкин 1 (IL-1), IL-1-рецептор, IL-6-рецептор, В-лимфоцитната и Т-лимфоцитната костимулация [1]. Въведоха се нови синтетични (химически) БПАРС като лефлуномид, а други, използвани в продължение на десетилетия, като метотрексат (MTX), сулфасалазин (ССЗ) и ГК, отново се анализираха с оглед възможността за постигане на по-добра ефикасност. Така например безусловно е доказан клиничният ефект от високи дози MTX [2] и болестопроменящите ефекти на ГК, особено при комбинирането им с традиционни БПАРС [3-7]. Друга промяна през този период е доказването на високата клинич-

на ефективност на ранното и агресивно лечение с БПАРС [8-10] и на стриктния контрол на болестната активност чрез комплексни оценъчни методи, последван от съответна промяна на лекарственото лечение [11-14]. Данните от клинични и обзорни проучвания на лекарствените средства и лечебните стратегии, от една страна, са високоинформативни, от друга – пациентите и ревматолозите са затруднени от тази информация и затруднени при вземането на конкретно решение, как да започнат и как да променят лечебната стратегия при болния от РА. Част от противоречията, касаещи терапевтичните цели и стратегии между ревматолозите, са анализирани в едно от научните проучвания, представено на последния конгрес по ревматология [15]. Те се дължат на различия в подготовката на лекарите, които лекуват болните от РА, на различните условия в академичните ревматологични центрове и звената на частната ревматологична практика, предпочитанията на болните и реимбурсацията в съответната страна. Доказателствата за ефикасността на различни агенти, лекарствени средства и терапевтични стратегии, залегнали в материала, не трябва да бъдат смятани за напълно изчерпателни. Едновременно с това Европейската лига за борба с ревматизма (EULAR) неотдавна формулира основните цели за лечение на РА. Между другите аспекти експертите на EULAR уточняват, че „до 2012 г. EULAR ще формулира и осигури стандарти за лечение и достъп до оптимални грижи за хората с мускулно-скелетни заболявания в Европа” [16]. Тъй като потискането на активността и хода на болестта е най-съществената терапевтична цел при РА, намерението на Експертния комитет на EULAR е да създаде консенсус с препоръки за лечение на РА със синтетични и биологични БПАРС.

## Методи

Целта на Експертния комитет на EULAR е да преобразува информацията, касаеща потискането на активността и хода на РА, в практически препоръки. Усилията на Експертния комитет са насочени към стандартизиране на операциона процедура за създаване на препоръки [17], които включват сформирание на Експертна комисия за създаване на консенсус на основата на доказателства от систематизирани литературни обзори и експертни становища. Създаването на препоръки за лечение на РА е трудна и отговорна задача. За да се гарантира прецизността на

замисления консенсус, информацията е класифицирана в пет основни насоки:

1. Синтетични БПАРС като монотерапия или в комбинация помежду си без ГК;
2. КГ самостоятелно или в комбинация със синтетични БПАРС;
3. Биологични БПАРС;
4. Лечебни стратегии;
5. Икономически резултати.

Последният аспект анализира цената на лечението на РА, четвъртият посочва най-добрите постижения за реализиране на терапевтичните цели и дефинира термина стратегия като дългосрочен действен план за постигане на основната лечебна цел. Най-същественото – първите три области анализират данните, отнасящи се до ефикасността, безопасността и проследяването във времето на употребяваните засега препарати. Препоръките отразяват баланса между ефикасност и безопасност, но нямат отношение към токсичността на БПАРС. В това отношение най-съществените моменти от информацията са отразени в публикации в СЛС [18-22], които са част от препоръките, тъй като по същността си са основа за създаването им. Така предложените препоръки се отнасят предимно до препарати, чиято токсичност може да се предвиди и предотврати. Допуска се, че ползващите ги болни са осведомени за съответните рискове или ще се съобразят с информацията, отразена в лекарствените листовки. В случаите, при които токсичността на съответните препарати може да създаде проблеми, в общата препоръка е включено съответно предупреждение.

Експертната комисия включва 25 ревматолози, двама пациенти, един инфекционист, здравен икономист и пет други научни работници. Членовете ѝ са от 12 европейски страни и от САЩ. Разделени са в пет подгрупи, всяка от които се състои от 5-7 членове, като включват 1 научен работник с отношение към съответния проблем. На първата среща подгрупите определят приоритетите и изследователските въпроси, дефинират съответната терминология и информират комисията, която взема окончателните решения чрез консенсус.

Впоследствие с помощта на ръководителите научните работници извършват съответната СЛС чрез основните източници на научна медицинска информация – PubMed, Embase, Medline и Cochrane, също така и последните абстракти, публикувани до средата на 2009 г. СЛС включва метаанализи, литературни обзори, рандомизирани контролирани проучвания (РКП), не-РКП и

обзорни проучвания, включващи данни от специализирани регистри. Изследователските въпроси, включително и свързаните с ефикасността и токсичността на препаратите в процес на изследване, се разглеждат чрез анализ на данните от проследяването на болните, вида на препарата, контрола, използван за сравнение, и изхода от лечението. При възможност изходът се определя количествено, като се използва размерът на ефекта, който е унифициран и дава възможност за анализ на ефикасността, независимо от мерките за оценка, използвани в различните клинични проучвания. В научните съобщения на СЛС са дискутирани само тези данни. Категоризациите на доказателствата и силата на препоръките са определени според стандартите на Oxford Centre for Evidence Medicine [23].

На втора среща научните сътрудници представят резултатите от СЛС в общ вид пред съответната подгрупа. Членовете на подгрупите обсъждат и оценяват представените доказателства и набелязват пакети от предварителни препоръки, които впоследствие докладват на Експертния комитет. Членовете на Експертния комитет обсъждат предложенията за препоръки, коригират ги и формулират окончателно експертно становище чрез консенсус. Усъвършенстването на терминологията относно степента на съгласие се извършва по електронен път чрез анонимно гласуване. Участниците изразяват мнението си чрез становища, които съответстват на опита от клиничната им практиката, и ако не съответстват – дали биха я променили. Експертният комитет е започнал работа през м. декември 2008 и е завършил през м. юни 2009 г.

## РЕЗУЛТАТИ

Преди създаването на препоръките членовете на Експертния комитет дискутират няколко съществени принципа от общ характер, свързани с грижите и лечението, които да се представят по-късно на болните от РА. Могат да се определят като общи принципи (табл. 1).

Експертният комитет приема единодушно следните три принципа.

*А. Ревматолози са специалистите, които трябва да лекуват първоначално болните от РА.* Това становище произтича от факта, че болните от РА, проследени от ревматолози, се диагностицират по-рано, по-често им се назначава лечение с БПАРС и лечебните резултати относно основните прояви на болестта като ставните промени, физическата функция и др. са по-добри, в сравнение с болните от РА, проследя-

вани от други специалисти [24-28]. Ревматолозите определят активността на РА при съответните болни с подходящи методи и средства и са запознати много добре с показанията, противопоказанията и страничните ефекти на БПАРС. Това е важен и съществен момент за съвременното лечение и лечебна стратегия при РА. От казаното дотук следва изводът, че болните с възпалителни ставни заболявания като цяло и с РА в частност трябва да се насочват за консултация преди всичко от ревматолог възможно най-рано, тъй като забавянето на диагнозата и оценката на болния е най-честата и сериозна причина за забавяне на ефективното лечение [9-29]. Експертният комитет съзнателно е добавил пояснението „преди всичко“ към това становище, тъй като понякога лечението на болните от РА се осъществява от общопрактикуващите лекари или други специалисти от сходни мултидисциплинарни области. В страни с недостатъчно ревматолози тази функция може да бъде поета от други лекари с опит в лечението на болните от РА.

*Б. Лечението на болните от РА трябва да осигурява най-добра грижа за тях и да се базира на решение, споделено от ревматолога и пациента.* Този принцип съдържа два основни момента: 1. Експертният комитет смята, че терминът „най-добра грижа“ се изразява със следващите препоръки, 2. изразът „споделено с пациента решение“ отразява необходимостта от обсъждане на лечебните цели, плана и причините за препоръчаните мерки при всеки отделен болен.

*В. РА е скъпоструващо заболяване по отношение на медицинските и продуктивните разходи, които трябва да се имат предвид от лекуващия ревматолог при вземането на съответното терапевтично решение.* Експертната комисия подчертава и представя в сбит вид факта, че директните и индиректните цени за лечението на РА, особено в случаите, когато болният е лекуван недостатъчно и неадекватно, са много високи [28, 30-33]. Съвременното лечение, в частност с биологични средства, е скъпо [30, 34, 35], но биологичните средства намаляват кратко- и дългосрочните индиректни разходи. Този момент трябва да се има предвид при оценка на индивидуалните лечебни резултати и при вземане на реимбурсационни решения. Той подкрепя необходимостта от оценка на икономическите аспекти при индивидуалните лечебни препоръки и при преценка на ефективната цена на лечението на РА.

Таблица 1

<b>Общи принципи</b>
A. Специалистите, които трябва да се грижат за болните от РА, са ревматолозите. B. Лечението на болните от РА трябва да осигурява най-доброто им обгрижване и да се базира на общо решение между болния и лекаря. B. РА е болест със скъпо струващо лечение и цената трябва да се има предвид от лекуващия ревматолог при назначаване на съответното лечение.
<b>Окончателен пакет от 15 препоръки за лечение на РА</b>
1. Лечението със синтетични БПАРС трябва да започне възможно най-рано след поставяне на диагнозата РА. 2. Целта на лечението е постигане на ремисия или ниска болестна активност възможно най-бързо при всеки болен; лечението трябва да се коригира често и стриктно чрез клинични прегледи, когато посочената цел не е постигната за по-дълъг период от време. 3. Метотрексатът е препарат от първа линия от лечебната стратегия при болни с активен РА. 4. При контраиндикации за лечение с метотрексат като първа линия от лечебната стратегия да се имат предвид лефлуномид, сулфасалазин или инжекционно злато. 5. При болни, които не са приемали БПАРС, независимо дали приемат или не ГК, може да се приложи монотерапия със синтетични БПАРС вместо комбинация от синтетични БПАРС. 6. Като начално краткосрочно лечение ГК, добавени в ниска или средна доза към монотерапия със синтетични БПАРС (или комбинация от тях), подобряват състоянието на болния. Трябва да бъдат намалени максимално рано в зависимост от клиничното състояние на болния. 7. Ако лечебната цел не е постигната с първоначалната стратегия от синтетични БПАРС и при наличие на лоши прогностични фактори, трябва да се добавят биологични БПАРС. При липса на лоши прогностични фактори, трябва да се премине към друго синтетично БПАРС. 8. При пациенти, отговорили недостатъчно на метотрексат и/или друго синтетично БПАРС, със или без ГК, трябва да се започне биологично БПАРС. Сегашната практика изисква да се започне с TNF инхибитор (адалимумаб, сертолизумаб, етанерцепт, голимумаб, инфликсимаб) <sup>†</sup> в комбинация с метотрексат. 9. Пациенти с недостатъчен отговор към първия предписан TNF инхибитор, трябва да получат друг TNF инхибитор – абатацепт, ритуксимаб или тоцилизумаб. 10. В случай на рефрактерен тежък РА или контраиндикации за биологични средства, преди споменатите по-горе синтетични БПАРС да се имат предвид следните синтетични средства, приложени като монотерапия или в комбинация с някой от синтетичните БПАРС: азатиоприн, циклоспорин А и по изключение – циклофосфамид. 11. Въпреки че болните с лоши прогностични фактори могат да се подобрят, да се имат предвид интензивни лечебни стратегии при всеки отделен болен. 12. Ако пациентът е в персистираща ремисия, след намаляване на ГК, биологичното БПАРС <sup>‡</sup> също може да се намали особено ако лечението е комбинирано със синтетично БПАРС. 13. При постигане на стабилна и продължителна ремисия, дозата на синтетичните БПАРС може внимателно да се намали, като споделено решение между пациента и лекаря. 14. Болни с лоши прогностични маркери, които за пръв път получават БПАРС, могат да получават комбинирана терапия от метотрексат и биологично средство. 15. Когато дозата се уточнява, освен болестната активност да се имат предвид и фактори като прогресия на ставното увреждане, съпътстващи заболявания и профил на безопасност.

Символи \*, †, ‡ се отнасят до нивото на доказателство, посочено в табл. 2.

БПАРС – болестопрменяващи антиревматични средства; ГК – глюкокортикоиди; МТХ – метотрексат; РА – ревматоиден артрит; ССЗ – сулфасалазин; TNF – тумор-некротизиращ фактор

### ПРЕПОРЪКИ

Във всяка подгрупа експертите са дискутирали доказателствата, представени от научните сътрудници в техните СЛС в детайли, и са дали съгласие – от 5 до 8 препоръки за съответната тематика. Тези предварителни постановки за лечението на РА със синтетични БПАРС, ГК и биологични средства, както и за лечебните стратегии и икономическите аспекти, са разгле-

дани, синтезирани и гласувани след това от Експертния комитет. В резултат са създадени 15 препоръки, засягащи лекарственото лечение и лечебните стратегии при РА. Всяка една от препоръките е оценена от икономическа гледна точка от икономическата подгрупа на Експертния комитет.

Петнадесетте препоръки, детайлизирани в табл. 1, са представени в съкратен вид в след-



ващия текст. Нивото на доказателствеността и убедителността на всяка една от препоръките са представени на табл. 2, а икономическата оценка – на табл. 3. Препоръките са подредени според логичната си последователност или по процедурна и хронологична йерархия, а не според важността с изключение на първите две точки, които създават основата на последващите препоръки. Те служат и за база на алгоритъма, представен на фиг. 1.

1. *Ранно започване на лечението със синтетични БПАРС.* Членовете на Експертния комитет приемат единодушно, че първоначалното лечение на болните от РА трябва да започне със синтетични БПАРС, тъй като при голяма част от тях може да се постигне много ниска болестна активност или ремисия [36-39]. Видовете БПАРС с доказана ефикасност при РА се дискутират в точки 3-6. Тъй като забавянето на лечението с БПАРС на болните от РА може да доведе до лош изход в сравнение с ранното лечение [8, 10, 40], БПАРС трябва да се започнат веднага след поставяне на диагнозата РА. Диагностицирането на РА в най-ранния стадий невинаги е лесно. Диагнозата предполагаем РА е достатъчна, за да се започне лечение с БПАРС. American College of Rheumatology (ACR) и EULAR разработиха съвместно нови критерии за ранните фази на болестта [41].

2. *Целта на лечението е постигане на ремисия или ниска болестна активност.* Постигането на ремисия или ниска болестна активност несъмнено подобрява структурните и функционалните показатели на болните [11, 42-46] и колкото по-рано се постигне това, толкова по-добри са резултатите [43, 47]. И така: ремисията е главната терапевтична цел, особено при ранен РА. Мнението на Експертната комисия, ангажирана с определяне на лечебната цел при РА [48], е, че постигането на ниска болестна активност е алтернатива при болни с дълготраен РА. Стратегически проучвания доказват, че преследването на ниска болестна активност или ремисия чрез уточняване и прецизиране на лечението на всеки 1-3 месеца, в съчетание със стриктно наблюдение на болния от лекуващия ревматолог, е свързано с по-добри клинични, рентгенологични и функционални резултати, отколкото непоследователното проследяване на болните [11, 13, 49]. Препоръчва се лечебната цел да се постигне изцяло или в голяма степен в рамките на 3 месеца и напълно – максимум до 6-ия месец от началото на лечението. Тъй като този срок не е изследван в целенасочени срав-

нителни проучвания, цитираното експертно становище за промяна на лечението за период от 1-3 месеца се базира на анализа на резултати от стратегически проучвания [11-14] и на данни, доказващи, че нивото на болестната активност на 3-тия-6-ия месец от започване на лечението предсказва изхода в по-късните етапи от развитието на болестта [50]. В рамките на 3-6 месеца болните трябва да бъдат проследявани стриктно (ако е необходимо всеки месец) и лечението да бъде интензифицирано или променено [48]. Въз основа на различните по вид измервания, включени в различни стратегически проучвания [21], експертното становище е да се използва комбинирано измерване на болестната активност, което включва брой на възпалените и болезнени стави [48]. Актуални са валидизираните измервания, включващи Disease Activity Score (DAS), DAS28, Simplified Disease Activity Index и Clinical Disease Activity Index [51].

3. *Метотрексат като начален избор.* МТХ е високоефективно болестопроменящо лекарство за РА [52]. Съвременни данни доказват, че в високи седмични дози (20-30 mg) МТХ е по-ефективен, отколкото в по-ниски седмични дози (7.5-15 mg) [2, 53]. Той е ключово лекарство при РА [54]. Това твърдение се основава на неговата ефикасност като монотерапия и на способността му да повишава ефикасността на биологичните БПАРС, когато се комбинира с тях [55-59], и на безопасността му, оценена в дългосрочен план [60]. Препаратът е ефективен при болни с ранен РА, които за пръв път ще се лекуват с него [13, 49, 56, 61]. Клиничната му ефикасност не е била надвишена от други синтетични БПАРС и от инхибитори на TNF като монотерапия [37, 55, 56, 62]. Поради това Експертният комитет приема, че МТХ трябва да бъде назначаван в най-ранните етапи от развитието на РА. Това становище обхваща три момента в допълнение към препоръките за употреба на МТХ: 1. то засяга словесната част на „първата лечебна стратегия“, което означава, че при някои болни МТХ трябва да се комбинира с други средства (вж. по-долу); 2. то се отнася до израза „активен РА“, което означава, че болните с ниска болестна активност може и да не се нуждаят от лечение с МТХ; 3. становището косвено разкрива, че МТХ трябва да се прилага и при болни с активен РА, които не са приемали МТХ, а други синтетични БПАРС. Тази препоръка не се отнася за болни с противопоказания за лечение с МТХ (вж. по-долу).

4. *Лефлуномид, сулфасалазин или инжекционно злато.* Засега липсват доказателства, че

лефлуномид, сулфасалазин или вътремускулните златни соли са по-слабо ефективни от МТХ [37, 38, 62-64]. Независимо от това поради голямото количество данни за добрата ефикасност и безопасност на МТХ, посочените БПАРС да се използват вместо МТХ като първо БПАРС при противопоказания за (или непоносимост към) МТХ. В аналогия с горния параграф изброените алтернативни препарати на МТХ трябва да се приемат като част от лечебната стратегия при РА. Досега мястото на парентералните златни соли в терапевтичната стратегия на РА е обект на разнопосочни спорове. Приложението им е оправдано въз основа на съвременни доказателства на високо ниво [63, 65, 66]. Това решение е подкрепено от мнозинството членове на Експертния комитет. В допълнение към лекарствата, споменати по-горе, антимальериците (хидроксихлорохин и хлорохин) също се използват при РА. Те са ефикасни в известна степен като монотерапия по отношение на симптомите [67] и често се използват в комбинация с другите синтетични БПАРС [42, 68, 69]. Не е доказано дали антимальериците повишават ефикасността на комбинираната синтетична терапия. Доказано е, че те не потискат в достатъчна степен структурните увреждания, в сравнение с други препарати, като сулфасалазина (SSZ) [70], затова не са анализирани подробно в съответното становище. Посочено е, че те имат известна клинична стойност като монотерапия при болни с леко заболяване и противопоказания за другите лекарства.

5. *Монотерапия със синтетични БПАРС или комбинирана терапия.* Комбинираната терапия със синтетични БПАРС е въведена в клиничната практика през последните две десетилетия за повишаване на терапевтичната ефикасност в сравнение с монотерапията [7, 42, 68, 69, 71]. Предположението за допълнително подобрене при болните с комбинираната терапия със синтетични БПАРС се основава на резултатите от клинични проучвания, анализиращи данните от добавяне на синтетично БПАРС към МТХ при болни с остатъчна болестна активност, въпреки лечението с МТХ [72, 73]. Да се има предвид, че в посочените проучвания липсва подходящо контролирано рамо и броят на респондерите на комбинирана терапия не надвишава броя на респондерите на монотерапия [74]. Съществен момент при оценката на тази препоръка е фактът, че в повечето проучвания, сравняващи комбинираната с монотерапията, ГК са прилагани задължително при групата болни на комбинирано лечение или употребата им

е била различна при двете проследени групи в някои случаи. Това е едно от вероятните обяснения на предимството на комбинираната пред монотерапията [74]. Данните от други проучвания подсказват, че при липса на ГК комбинираната терапия със синтетични БПАРС или възходящата комбинация с тях не е по-ефикасна от монотерапията или смяната на БПАРС [49, 75-77]. Балансът между ефикасност и токсичност при болни, нелекувани с БПАРС, дава предимство на монотерапията с МТХ спрямо комбинираната терапия. Това доказателство е несъстоятелно при болни с неадекватен отговор към БПАРС [78]. Поради това членовете на Експертния комитет решават в тези случаи да използват пояснението "може". Да се има предвид, че когато лечебната цел не е постигната с комбинирана терапия със синтетични БПАРС, не е възможно да се разбере кой от препаратите не е достатъчно ефективен. Това ограничава поширокото използване на синтетични БПАРС. Становището съдържа и един друг момент – частта „независимо от добавяне на ГК“. Комисията е единодушна, че добавянето на ГК към монотерапията или комбинираната терапия с БПАРС подобрява изхода от болестта. Да се има предвид, че не са провеждани проучвания, които сравняват директно резултатите от лечението с ГК + монотерапия спрямо ГК + комбинация от синтетични БПАРС.

6. *Глюкокортикоиди.* ГК имат не само противовъзпалителен, но и ясно изразен болестопроменящ ефект [5, 79, 80]. От една страна, данните, че монотерапията с БПАРС е толкова ефикасна, колкото и комбинираната терапия с БПАРС, и от друга – значително по-добрите резултати от проучванията на различните комбинации на различните синтетични БПАРС плюс ГК спрямо монотерапията със съответното БПАРС, дават основание да се предположи, че по-добрият лечебен ефект вероятно се дължи на ГК [7, 12, 42]. Тези данни се подкрепят от проучвания, доказващи, че добавянето на ГК към монотерапията с БПАРС [3, 4], повишава терапевтичната ефективност. Добавянето на ниски дози ГК (< 10 mg дневно) към БПАРС е ефективно и успешно [3, 4, 42], но по-бързо подобрене се постига при добавяне на ГК в високи дози за кратко време [7, 49]. Допълнителната и по-висока ефективност на високите ГК дози все още не е доказана в сравнителни проучвания с ниските ГК дози. Поради това липсват достатъчно сравнителни доказателства за горното твърдение. Продължителната употреба на

ГК може да доведе до странични ефекти [81], докато краткотрайното им приложение е безопасно, въпреки че повечето проучвания, касаещи токсичността на ГК, са с кратка продължителност и недостатъчно добро качество. Членовете на Експертния комитет смятат, че независимо от тяхната токсичност, особено при среднодълъг и дълъг прием, ГК не трябва да се пренебрегват и отхвърлят, а да се прилагат с повишено внимание за кратки периоди. При постигане на клиничен ефект, дозата на ГК трябва да се намали възможно най-бързо в зависимост от клиничния резултат. Безопасността на ГК е съществен момент също така в препоръките на EULAR относно лечението с ГК [82].

7. *Добавяне на биологично БПАРС или преминаване към друго синтетично БПАРС.* Тази част от препоръките изяснява важността на прогностичните показатели при вземането на терапевтични решения при РА. Факторите, които предсказват независимо един от друг лош изход на болестта, са:

а) наличие на антитела – ревматоиден фактор и/или анти-CCP, особено ако се установяват във висок титър;

б) висока болестна активност, измерена чрез индексите DAS, DAS28, Simplified Disease Activity Index и Clinical Disease Activity Index, брой оточни стави или острофазови показатели (CRP, СУЕ);

в) ранна поява на ерозии [83-87].

Посочените фактори са добавени през последните години към рисковия модел на болестта [88]. Членовете на Експертния комитет приемат, че болни, които не постигат лечебната цел при първоначална стратегия с дадено синтетично БПАРС, и при липсата на неблагоприятните прогностични маркери, описани по-горе, могат да преминат на лечение с друго синтетично БПАРС за 3-6 месеца и при липсата на резултат да се прецени необходимостта от преминаване към биологично средство. БПАРС са посочени в препоръка 4. Болни с лоши прогностични маркери и без ефект от първоначално лечение със синтетично БПАРС трябва да получат биологичен препарат. Едно проучване, което не е част от СЛО, доказва, че при болни с ранен РА, които не са достигнали ниска болестна активност след 3-месечно лечение с МТХ, добавянето на анти-TNF инхибитор подобрява в по-голяма степен клиничния изход, в сравнение с добавянето на сулфасалазин или хидроксихлорохин [89]. Тези данни подкрепят изводите, дискутирани в препоръки 5 и 6, а именно, че комбинацията на синтетични БПАРС при липса на ГК (даже тройна

комбинация от МТХ, сулфасалазин и хидроксихлорохин) е с ограничен ефект и може да не постигне по-висока ефикасност от монотерапия със сулфасалазин, както е установено в проучването VeSt [12]. Тази ограничена (частично изразена) ефикасност на цитираната схема на лечение със синтетични БПАРС подкрепя експертното становище за преминаване към друго БПАРС (или комбинация от БПАРС) при болни без ефект от първоначално изписаното БПАРС и без лоши прогностични маркери. И обратно – болни без ефект от лечението с МТХ или друго синтетично БПАРС в съчетание с ГК и с лоши прогностични показатели, трябва да преминат на биологично БПАРС, най-общо казано – на анти-TNF инхибитор. Засега липсват рандомизирани контролирани клинични проучвания, изследващи диференцираното лечение, базирано на прогностични фактори, т.е. настоящото становище е изказано въз основа на експертно мнение, подкрепено от отделни индиректни доказателства от литературата.

8. *Започване на лечение с TNF инхибитор.* Тезата е своеобразно разширение на становището, касаещо болни, проследени според изискванията на предишното становище, и подчертава, че биологичните средства са ефективни при болните без ефект от лечението със синтетични БПАРС (ниво 1а, степен А) и че те трябва да се комбинират с МТХ (или друго БПАРС), тъй като комбинацията е с много по-голяма ефикасност от монотерапията с повечето биологични средства. Този факт е доказан при TNF инхибитори на базата на сравнителни проучвания III фаза [55, 56] и за ритуксимаб и тоцилизумаб на базата на сравнителни проучвания II фаза [58, 59] (ниво 1b, степен А). При събирането на СЛС, освен синтетични БПАРС, единствените биологични средства, лицензирани в Европа за лечение на болни от РА във фаза на активност са TNF инхибиторите и тоцилизумаб, а ритуксимаб и абатацепт са лицензирани само в случаите на неуспех на лечението с TNF инхибитори. В САЩ, но засега не и в Европа, може да се прилага абатацепт при описаните по-горе болни [90, 91]. Според Европейските регулаторни органи абатацепт и ритуксимаб имат добър клиничен ефект като биологични средства от първи ред. Уместно е да се отбележи, че някои TNF инхибитори, като адалимумаб и етанерцепт, са лицензирани като монотерапия на базата на тяхната ефикасност, установена в клинични проучвания, но данните, относно клиничното им преимущество спрямо монотерапията с МТХ са

противоречиви [55, 56, 92]. Данни от последните години показват, че монотерапията с тоцилизумаб е по-ефективна от монотерапията с БПАРС като МТХ [93, 94]. Трябва да се има предвид, че това рандомизирано контролирано проучване (РКП) няма трето рамо, което да проследява ефекта на комбинацията от двата препарата. Поради това до момента не е ясно дали при болни с ранен РА монотерапията с тоцилизумаб е сходна, или по-малко ефективна от комбинираната терапия на тоцилизумаб и МТХ. В момента се разполага с голямото количество информация относно безопасността на TNF инхибиторите въз основа на употребата им в продължение на повече от едно десетилетие и на наличието на мащабни национални дългосрочни регистри. Тези анти-TNF препарати са адалимумаб, етанерцепт и инфликсимаб, също така и цертолизумаб и голимумаб, които междуременно са одобрени и въведени в клиничната практика. Трябва да се има предвид, че това е експертното становище към момента, но то може да се промени след време, в зависимост от одобрението и въвеждането в лечебната практика на други биологични средства. В тази насока като потенциално биологично средство от първи ред при неадекватен отговор към БПАРС в Европа се обсъжда тоцилизумаб, а в САЩ и в някои други неевропейски страни – абатацепт. Уместно е да се подчертае, че анакинра – IL-1-рецепторен антагонист, е ефективен при някои болни от РА, но в клиничните проучвания не показва висока клинична ефикасност [95, 96]. Поради това не се препоръчва като основно клинично средство за лечение на РА.

9. *Абатацепт, ритуксимаб или тоцилизумаб.* Съществуват убедителни доказателства, че абатацепт, голимумаб, ритуксимаб и тоцилизумаб са ефективни при болни без ефект от лечението с TNF инхибитор [97-100] (ниво 1b, степен А). Тези данни са подкрепени частично от проучвания, анализиращи резултатите от регистри, и доказват, че преминаването от един TNF инхибитор към ритуксимаб е с добър клиничен ефект [101-103]. До момента комисията не може да намери данни, анализиращи резултатите от преминаването от един към друг биологичен препарат, и поради това не може да посочи конкретно биологично средство [104].

10. *Азатиоприн, циклоспорин А или циклофосфамид.* РА може да има тежък клиничен ход, рефрактерен на няколко БПАРС и биологични средства, и да доведе до тежки деструктивни промени и до инвалидизиране на болните [99,

100, 105, 106]. В предходните препоръки са посочени четири синтетични и девет биологични БПАРС с разнообразни терапевтични възможности. Въпреки богатия набор от лечебни средства, при някои болни може да се наблюдава резистентност към лечението. За задоволяване на нуждите на тези болни Експертният комитет има предвид други средства с доказана ефективност от СЛС, като се има предвид токсичността на някои от тях – предимно циклоспорин А и циклофосфамид. Подчертава се, че последното лекарство трябва да се използва само в единични случаи. Голям брой от разрешените БПАРС са изключени, защото доказателствата за тяхната ефикасност са недостатъчни. Това са: D-пенициламин, миноциклин, ауранофин, такролимус и хлорамбуцил. Мнението за антималярийните средства е описано в параграфа на препоръка 4.

11. *Интензивни медицински грижи.* Това становище допълва някои от предишните препоръки, засягащи лекарственото лечение на болните от РА. Отнася се за същността на лечебната стратегия, като МТХ + ГК или МТХ + биологично средство, както и за стриктното проследяване на болните и бързата смяна на препарата при постигане на лечебната цел [12, 107]. Становището, че болните с лоши прогностични фактори трябва да се лекуват по-интензивно в сравнение с болните с по-благоприятна прогноза, се основава на факта, че болните с благоприятна прогноза много често отговарят добре на слабо интензивната монотерапия или интензивните лечебни стратегии [87, 88], докато при болните с тежък и агресивен ход на болестта често не се установява достатъчно добър отговор към монотерапията с БПАРС или комбинираната терапия без включване на ГК или биологично средство.

12. *Намаляване и спиране на биологичните БПАРС.* Засега липсва яснота по въпроса относно необходимостта от продължаването или прекъсването на лечението на болните от РА, постигнали трайна ремисия на болестта. Щателно проведените рандомизирани клинични проучвания (РКП) относно спирането на синтетичните БПАРС при болни в ремисия са показали, че около една трета от болните, продължили лечението, са се обострили спрямо две трети, които са спрели лечение [108]. След спиране на БПАРС ремисията е постигната много трудно [109]. Тези данни са потвърдени от проведен наскоро метаанализ [110]. Първият момент, заложен в това становище, се отнася за продължителността на ремисията. Тя трябва да бъде продължителна, т.е. да продължи няколко месеца преди намаляване на синтетични-



те или биологичните БПАРС. Преди намаляването на БПАРС ГК трябва да бъдат намалени в съответствие с изискванията, описани в становище 6. Мнението на членовете на Експертния комитет е, че биологичните средства могат да бъдат намалявани бавно – чрез увеличаване на интервала между инжектиранията и чрез намаляване на дозата, и след това спрени, докато синтетичните БПАРС трябва да бъдат продължени. Не е определен конкретен период, през който да се намали и спре съответният биологичен препарат, тъй като липсват литературни данни в тази насока. Мнението на експертите е, че като „продължителна“ може да се смята ремисия от поне 12 месеца [110].

13. *Намаляване и спиране на синтетични БПАРС.* Това становище е следствие от предишното. При постигане на дълготрайна ремисия синтетичните БПАРС могат да се намалят след спиране на ГК и на биологичните средства. Липсват доказателства, подкрепящи такъв подход, както и детайли относно периода, дозата или интервалите за намаляване на медикамента. Намерението за намаляване на медикамента се определя от лекаря и болния. Въз основа на данните, показващи, че спирането на БПАРС повишава риска от обостряне на болестта [108, 110], комисията прие, че намаляването и спирането на медикамента трябва да бъде извършено внимателно и щателно оценено.

14. *Пациенти, които ще бъдат лекувани за пръв път с БПАРС.* В съответствие със становище 7 и 8 биологичните БПАРС трябва да се прилагат при болни без резултат от лечението със синтетичните БПАРС. Комисията прецени, че има болни, при които лечението може да започне с биологичен препарат като средство от първа линия в комбинация с МТХ. Това са болни с неблагоприятни прогностични белези – висока активност на болестта и ранни структурни увреждания. При тези болни понастоящем са лицензирани само TNF инхибиторите. В бъдеще и други биологични средства могат да получат подобно одобрение въз основа на допълнителни данни от провеждащите се сега проучвания. При анализирането на резултатите от проучвания на TNF инхибитори + МТХ при болни, нелекувани до момента с МТХ, и сравняването им със същите препарати при болни с активен артрит, въпреки лечението с МТХ [1, 55, 56, 61, 111-113], първата група болни са отговорили в по-висока степен на лечението, отколкото болните с недостатъчен отговор към МТХ. Вероятно голяма част от болните, нелекувани с МТХ в „рамената“ на комбинираната терапия, биха отговорили на монотерапията с МТХ. Стратегическите проучвания доказват ефективността

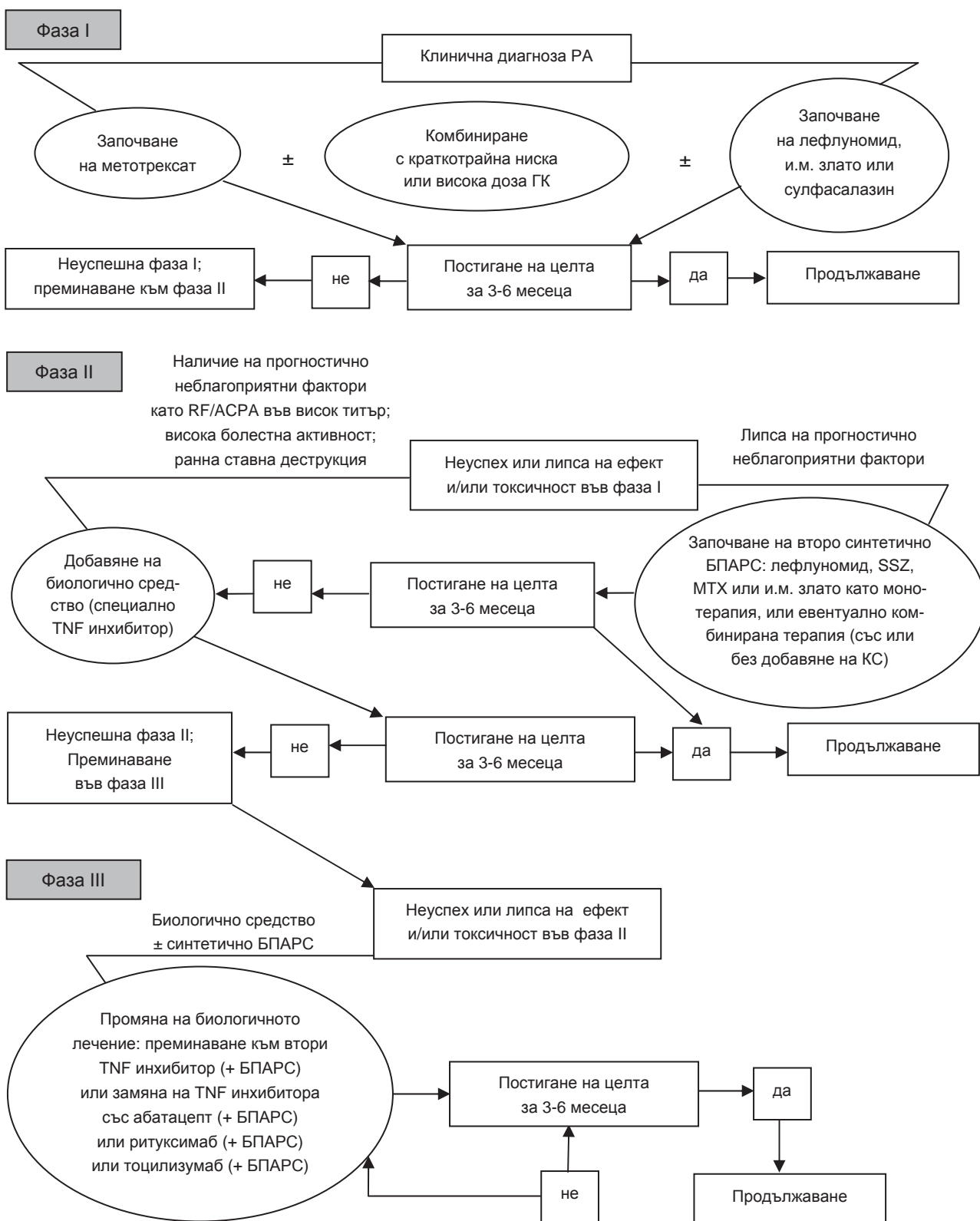
на ранно започнатото лечение с TNF инхибитори + МТХ [36, 49]. При болни с ранен РА този подход може да не превъзхожда подхода със започване на лечение със синтетични БПАРС и бързо добавяне на биологично средство (в цитираното проучване след три месеца), в случай че активността на болестта е висока [114]. Въпреки тези данни засега липсва клинично проучване, даващо основание на експертите да приемат съответни препоръки за прилагане на тази стратегия при описаните по-горе болни. При обсъждането това становище е получило най-ниското ниво на одобрение (8.0/10). Това е единствената точка, по която се изказват голям брой ревматолози и посочват, че препоръката не отговаря на и би променила ежедневната им практика.

15. *Уточняване на лечението.* При предписването на медикаменти за лечение на РА ръководно начало ще са благоразумието и познанията на лекаря за токсичността на лекарствата и съпътстващите заболявания на болния. Бързата прогресия на ставното увреждане в допълнение с високата болестна активност и други прогностични фактори подкрепя решението, съответстващо на становища 7 и 14, особено в случаите, когато ставното увреждане прогресира бързо, въпреки постигането на желаната лечебна цел. При вземане на това решение да се има предвид възможността за забавяне на адекватното лечение.

**Таблица 2. Ниво на доказателство, степен на препоръка и ниво на съгласие**

Препоръка	Ниво на доказателство	Степен на препоръка	Ниво на съгласие
1	1a	A	9.9 ± 0.4
2	1b	A	9.7 ± 0.7
3	1a	A	9.8 ± 0.5
4	1a	A	8.6 ± 1.5
5	1a–	A	8.5 ± 2.0
6	1a–	A	8.7 ± 1.7
7	5	D	8.8 ± 1.7
8	*1b	*A	9.3 ± 1.5
	†4	†C	
9	1b	A	9.5 ± 0.9
10	1a–	B	8.1 ± 1.6
11	1b	B	9.2 ± 1.2
12	3b	B	8.4 ± 1.6
13	4	C	8.5 ± 1.9
14	2b	C	8.0 ± 2.3
15	3b	C	9.5 ± 1.1

Символите се отнасят към съответните символи от препоръките, представени в табл. 1 и представят съответното доказателство за тях



**Фиг. 1. Алгоритъм, който се основава на препоръките на EULAR за лечение на РА**  
 БПАРС – болестопроменящи антиревматични средства; MTX – метотрексат; RF/ACPA – ревматоиден фактор/анти-цитрулинирани пептидни антитела; TNF – тумор некротизиращ фактор.  
 \*Лечебната цел е постигане на клинична ремисия, ако не е възможно да се постигне клинична ремисия, да се постигне ниска болестна активност

**ИКОНОМИЧЕСКИ АСПЕКТИ**

Икономическата ефективност на препоръчаните терапевтични мерки е определена подробно въз основа на СЛС, публикувани самостоятелно [22]. Като цяло данните показват, че всички препоръки имат ефективна стойност, с изключение на становище 14 (табл. 3).

Икономически анализ за болните, включени в препоръка 14, не е провеждан. Комисията не изключва възможността започването на биологични средства като първа линия БПАРС при тази специфична категория пациенти да бъде икономически ефективно.

**НАУЧНОИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ ВЪПРОСНИК**

Научните въпроси са формулирани при всички подгрупи, оценени са от Експертния комитет и резултатът е обобщен в табл. 4.

Изследователският въпросник се основава отчасти на препоръки, подкрепени от експертно мнение, за което липсват достатъчно доказателства от СЛС.

**Таблица 3. Икономическа оценка на препоръките**

Препоръка	Ниво на доказателство и сила на препоръката за ценова ефективност
1	NA
2	2c, B
3	2b, B
4	1b, 2b; B
5	2c, B
6	2c, B; 5, D
7	2b, B
8	2b, B
9	2b, B
10	NA
11	NA
12	2c, B
13	2c, B
14	1b, A (без ценова ефективност*)
15	NA

\*Без ценова ефективност на групово ниво, определена в съответните проучвания, но незадължително за отделни болни, както е предложено в препоръката  
NA – неприложимо

**Таблица 4. Научноизследователски въпросник**

1. Каква е ефикасността на ГК, когато се добавят към БПАРС, различни от МТХ, или в комбинация от синтетични БПАРС с МТХ, като ГК + ССЗ, в сравнение с ГК + МТХ и биологични средства + МТХ?
2. Сравнима ли е и доколко, или е различна ефикасността на различните биологични средства при болни с активен РА, въпреки лечението с МТХ?
3. Сравнима ли е и доколко, или е различна ефикасността на различните биологични средства при болни, които не са отговорили или са загубили отговор към лечението с TNF инхибитори?
4. Може ли биологичните средства да се спрат при продължителна ремисия със задържане на постигнатата ремисия и как спирането на биологичните средства да се сравни със спирането на ГК + МТХ или спирането само на ГК?
5. Кой е най-добрият начин да се спре лечението със синтетични и биологични БПАРС при болни с дълготрайна ремисия (сравнение на различни начини на спиране)?
6. Какви са разликите при сравняването на лечебните стратегии, които започват лечение едновременно с монотерапия с МТХ + ГК, комбинация от синтетични БПАРС, включително МТХ + ГК, комбинация от синтетични БПАРС, включително МТХ без ГК и биологични средства + МТХ?
7. Колко е голяма разликата в клиничната, функционалната и рентгенографската ефикасност на дадена лечебна стратегия, целяща постигане на ремисия, отчетена чрез новедефинираните критерии на ACR/EULAR за ремисия, в сравнение със стратегията, целяща постигане на ниска болестна активност?
8. Може ли да се установят предсказващи маркери за отговор към синтетични БПАРС и различните биологични средства?
9. Какъв е ефектът от прибавяне на антималярийни лекарства към МТХ или към МТХ + ССЗ?
10. Каква е икономическата ефективност от лечението с биологични средства на болни от РА с висок риск от бързо прогресиране на болестта в сравнение със синтетични БПАРС + ГК, при последователното им прилагане, както е изискването на социално застрахователните агенции или NICE?

ACR/EULAR – Американска колегия по ревматология/Европейска лига за борба срещу ревматичните болести; БПАРС – болестопроменящи антиревматични средства; ГК – глюкокортикоиди; МТХ – метотрексат; NICE – Национален институт на здравето и качество на клиничната работа; ССЗ – сулфасалазин; TNF – тумор-некротизиращ фактор

## ОБСЪЖДАНЕ

Експертният комитет формулира петнадесет становища относно лечение на РА със синтетични и биологични БПАРС. Становищата се основават на СЛС с постигнат консенсус при формулирането на препоръките, отчасти и на експертни мнения. Чрез описания процес на оценка на данните от СЛС и на експертните мнения и чрез постановяване на съответното ниво на доказателства и сила на препоръките по всяка точка комисията се присъедини към стандартизираните общоприети оперативни процедури на EULAR за разработването на препоръки, касаещи различни диагностични и терапевтични аспекти в клиничната медицина [17]. При липса на доказателства Експертният комитет се позовава на експертно мнение. В тези случаи се формулира научноизследователски план, за да се ускори създаването на доказателства в бъдеще. Доводът за приемането на всяко едно становище и за препоръките със специфична формулировка е пояснен подробно в раздел „Резултати“ и няма да се дискутира тук. С много висока оценка, пълно съгласие, възприето единодушно няколко седмици след формулирането им, и стойности  $\geq 8/10$  за всички и  $> 9/10$  за седем от петнадесетте, са оценени становища 1-3, 8, 9, 11 и 15. Най-ниско (8/10) е оценена препоръката за започване на биологични средства плюс МТХ като първа линия БПАРС при избрани болни с много висока активност на болестта и лоши прогностични маркери (14). Това е единствената точка, по която голямата част от ревматолозите са изразили мнение, че препоръката до момента не съвпада с клиничната им практика и тя ще промени лечебната им стратегия (непубликувани данни).

Разделянето на задачата на пет специфични области съдейства при изграждането на съответните заключения. Три от тях са свързани с фармакологичното лечение. Разделянето на СЛС на синтетични БПАРС със и без добавяне на ГК улеснява диференцирането на препоръките относно комбинирана терапия. Изяснява се, че тази лечебна стратегия не е била оценена до момента. От друга страна, изникват нови въпроси, които изискват по-нататъшно изясняване.

Експертният комитет остава с убеждението, че най-добрите доказателства за ефикасност се отнасят за 4 синтетични БПАРС (МТХ, лефлуномид, салазопирин и парентерално злато) – становища 3 и 4, и за 8 биологични средства (адалимумаб, сертолизумаб, етанерцепт, голимумаб, инфликсимаб, абатацепт, ритукси-

маб и тоцилизумаб) – становища 7-9. Тези 12 медикамента са разгледани подробно в препоръките. Две допълнителни средства (антималарици и анакинра) са споменати в текста, тъй като ефикасността им при РА е по-ниска от тази на други препарати от техния клас. Като последно средство за лечение на болните без ефект от гореспоменатите лекарства се приема друга група БПАРС (становище 10). Трябва да се подчертае, че ГК също имат болест-променящи свойства [80], но Експертният комитет не предлага ГК да се прилагат като монотерапия поради страничните им реакции [81].

Експертният комитет е убеден, че съвременното лечение на РА трябва да бъде ориентирано целево и направлявано от стратегическите достижения при лечението на болестта. Целта е постигане на ремисия или ниска болестна активност, в съответствие с препоръките за лечебните цели при РА [48, 115]. За постигане на тази цел болните трябва да бъдат проследявани стриктно, като се използват комбинирани измервания на болестната активност [116, 117], а лечението да се адаптира в съответствие с настоящите препоръки, ако лечебната цел не е постигната в рамките на 3, най-много на 6 месеца.

Експертният комитет възприе категорично, че лечението на РА трябва да започне с МТХ в подходящо високи дози, евентуално с добавяне на ГК за кратко време, и след това лечението да се промени, ако терапевтичната цел не се постигне в рамките на 6 месеца. Видът на промяната се определя от прогностичните фактори. Уместно е биологичните средства да се прилагат при всички болни, непостигнали ремисия или ниска болестна активност с горното лечение. Биологичното лечение е наложително при наличие на лоши прогностични фактори, като аутоантитела, висока болестна активност или ранни ерозивни промени. При липса на лоши прогностични фактори е уместно да се прилагат алтернативни синтетични БПАРС. Експертният комитет изказа мнението, че при болни, нуждаещи се от бързо и високоефективно лечение, може да се започне лечение с биологично средство плюс МТХ.

Особено внимание е отделено на комбинирана терапия със синтетични БПАРС. Данните от СЛС не показват предимство на определени комбинации в сравнение със съответни монотерапии. Само в проучвания, при които към синтетични БПАРС се добавят ГК или КС са приложени по-често или в по-високи дози в сравнение с контролите, съществуват доказателства за пре-



димство на подобна комбинация. Предимството е налице, независимо от това дали ГК са добавени към монотерапия със синтетични БПАРС (като MTX), или към комбинации от синтетични БПАРС (като тройно лечение с MTX, SSZ и антималяриен препарат).

Специално място в дискусиата е отделено на ГК (становища 5, 6, 8 и 12). От една страна, ефикасността им като монотерапия и специално в комбинация със синтетични БПАРС е неоспорима и от друга – токсичността им е значителна, особено за среден до дълъг период на приложение [82]. Поради това те трябва да се прилагат с повишено внимание, за кратки периоди. Предмет на обсъждането също така е намаляването на ГК, на биологичните средства и евентуално на синтетичните БПАРС (становище 13). Засега липсват достатъчно доказателства за изхода и потенциалните рискове, оттук и как да се процедира в това отношение. Комисията реши, че намаляването трябва да става само при постигане на трайна ремисия и да бъде част от общия лечебен план при болния.

На фиг. 1 са обобщени препоръките и съответният алгоритъм. Фаза I включва започване на БПАРС след поставяне на диагнозата РА (становища 1-6). Фаза II се отнася за болните, които не са постигнали лечебната цел със стратегия I (становища 7 и 8), оценени според прогностичните фактори. Стратегията съдържа всички стъпки до започване на първото биологично средство. Фаза III се отнася за болни, при които първото биологично средство не е дало ефект (становище 9).

Разгледаните препоръки за лечение на РА, предложени от Експертния комитет на EULAR, не са първи от този вид. EULAR е публикувала препоръки за лечение на ранен РА [115]. Настоящите препоръки се отнасят за всички болни от РА, а не само за болните с ранен РА или недиференциран артрит, и дава повече подробности за лекарствената терапия. В съответствие с ръководния документ на Combe и сътр. първата заключителна точка изисква БПАРС да се започнат веднага след диагностицирането на РА.

Независимо от документа на EULAR за ранно лечение на РА, ACR дава препоръки за лечение на болестта през следващите години [118]. Последните препоръки от 2008 г. са сложни и не покриват някои аспекти на лекарственото лечение и терапевтичните стратегии и цели [119]. И обратно – когато нашите изследвания, подкрепени от нашите експерти, бяха в доста напреднал стадий, Националният институт на

здравео и качеството на клиничната работа (NICE) на Обединеното кралство [29] не прие биологичното лечение. Досега доста научни ревматологични дружества, като френското и немското, са публикували национални ръководства в тази насока.

Препоръките на EULAR са създадени от Експертен комитет, включващ членове от 12 европейски страни и САЩ. Предназначени са да служат на ревматолозите в Европа и света, въпреки че някои от споменатите препарати не са одобрени повсеместно и в Европа. В тази насока препоръките се основават на данните от научната литература. Предполага се, че някои от препаратите ще бъдат лицензирани до отпечатването на настоящия текст.

Освен за ревматоидни, препоръките са предназначени и за болните от РА, за да ги информират за текущите лечебни цели, стратегии и възможности. Също така документът е предназначен за официалните власти, социалнозастрахователните агенции и реимбурсиращите организации, тъй като разкрива актуалното състояние на проблема за лечението на РА, основан на възможно най-много доказателства. Съществено значение има и икономическата стойност на лечението. Всяка една препоръка е подкрепена с данните за икономическата ефективност, с изключение на започването на лечение с биологични средства преди синтетични БПАРС. По-нататък това заключение е подкрепено от последния метаанализ на Cochrane, в който се посочва, че терапевтичната ефективност на биологичните средства + MTX при болните с ранен РА не се различава значимо от плацебо с MTX, при съотношение на риска от 1.43 и 95% и интервали на сигурност от 0.98 до 2.09 [120]. В тази насока са необходими повече изследвания, тъй като препоръката се отнася само за отделни болни, чието лечение не е проучено в икономически аспект. Някои от препоръките се основават на категорично експертно мнение, изведено от клиничната практика, а не от научно доказателство. Това е критичната точка с възможност за натрупване на нови доказателства, които впоследствие да отхвърлят или да подкрепят описаните експертни становища и мнения. Това е една от целите и двигателят на научноизследователския план на настоящия екип. Очаква се през следващите няколко години да се появят нови лекарства и нови терапевтични стратегии, както беше случаят през последното десетилетие. Членовете на Експертния комитет поемат ангажимента да

следят стриктно процеса в тази насока и приемат, че до две години ще възникне необходимост от допълнение на настоящите препоръки. Независимо от наличието или възможностите на споменатите лекарства, препоръките могат да се адаптират за нуждите на националните дружества при формиране на Националната клинична стратегия и практика, като се запазят основните постановки на цитираните становища и препоръки.

### Библиография

- Smolen, J. S. et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. – *Lancet*, **370**, 2007, 1861-1174.
- Visser, K. et D. van der Heijde. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. – *Ann. Rheum. Dis.*, **68**, 2009, 1094-1099.
- Svensson, B. et al. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. – *Arthritis Rheum.*, **52**, 2005, 3360-3370.
- Wassenberg, S. et al. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. – *Arthritis Rheum.*, **52**, 2005, 3371-3380.
- Van Everdingen, A. A. et al. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. – *Ann. Intern. Med.*, **136**, 2002, 1-12.
- Möttönen, T. T., P. J. Hannonen et M. Boers. Combination DMARD therapy including corticosteroids in early rheumatoid arthritis. – *Clin. Exp. Rheumatol.*, **17**, 1999, 6 Suppl. 18, S59-65.
- Boers, M. et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. – *Lancet*, **350**, 1997, 309-318.
- Van der Heide, A. et al. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. – *Ann. Intern. Med.*, **124**, 1996, 699-707.
- Emery, P. et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. – *Ann. Rheum. Dis.*, **61**, 2002, 290-297.
- Neill, V. P. et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. – *Rheumatology (Oxford)*, **43**, 2004, 906-914.
- Grigor, C. et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. – *Lancet*, **364**, 2004, 263-269.
- Goekoop-Ruiterman, Y. P. et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. – *Ann. Intern. Med.*, **146**, 2007, 406-415.
- Verstappen, S. M. 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.*, **66**, 2007, 1443-1449.
- Fransen, J. et al. Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: a multicentre, cluster randomised controlled trial. – *Ann. Rheum. Dis.*, **64**, 2005, 1294-1298.
- Schoels, M. et al. Follow-up standards and treatment targets in rheumatoid arthritis (RA): results of a questionnaire at the EULAR 2008. – *Ann. Rheum. Dis.*, **69**, 2010, 575-578.
- Breedveld, F. C. For EULAR. The Eight EULAR 2012 Objectives. <http://www.eular.org/myUploadData/files/Stene%20Prize%202009%20Booklet.pdf>. 2009.
- Dougados, M. et al. EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. – *Ann. Rheum. Dis.*, **63**, 2004, 1172-1176.
- Gaujoux-Viala, C. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. – *Ann. Rheum. Dis.*, **69**, 2010, 1004-1009.
- Nam, J. L. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. – *Ann. Rheum. Dis.*, **69**, 2010, 976-986.
- Gorter, S. L. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. – *Ann. Rheum. Dis.*, **69**, 2010, 1010-1014.
- Knevel, R. et al. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. – *Ann. Rheum. Dis.*, **69**, 2010, 987-994.
- Schoels, M. et al. Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. – *Ann. Rheum. Dis.*, **69**, 2010, 995-1003.
- Oxford Center for Evidence Based Medicine. Levels of Evidence, 2009.
- Ward, M. M., J. P. Leigh et J. F. Fries. Progression of functional disability in patients with rheumatoid arthritis. Associations with rheumatology subspecialty care. – *Arch. Intern. Med.*, **153**, 1993, 2229-2237.
- Criswell, L. A., C. L. Such et E. H. Yelin. Differences in the use of second-line agents and prednisone for treatment of rheumatoid arthritis by rheumatologists and nonrheumatologists. – *J. Rheumatol.*, **24**, 1997, 2283-2290.
- Rat, A. C., V. Henegariu et M. C. Boissier. Do primary care physicians have a place in the management of rheumatoid arthritis? – *Joint Bone Spine*, **71**, 2004, 190-197.
- Lacaille, D. et al. Gaps in care for rheumatoid arthritis: a population study. – *Arthritis Rheum.*, **53**, 2005, 241-248.
- Solomon, D. H. et al. Costs, outcomes, and patient satisfaction by provider type for patients with rheumatic and musculoskeletal conditions: a critical review of the literature and proposed methodologic standards. – *Ann. Intern. Med.*, **127**, 1997, 52-60.
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Rheumatoid Arthritis: National Clinical Guideline for Mana-

- gement and Treatment in Adults. London: Royal College of Physicians, February 2009.
30. Michaud, K. et al. Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis: a three-year study of 7,527 patients. – *Arthritis Rheum.*, **48**, 2003, 2750-2762.
  31. Rat, A. C. et M. C. Boissier. Rheumatoid arthritis: direct and indirect costs. – *Joint Bone Spine*, **71**, 2004, 518-524.
  32. Pugnér, K. M. et al. The costs of rheumatoid arthritis: an international long-term view. – *Semin. Arthritis Rheum.*, **29**, 2000, 305-320.
  33. Yelin, E. et L. A. Wanke. An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis: the impact of poor function and functional decline. – *Arthritis Rheum.*, **42**, 1999, 1209-1218.
  34. Kobelt, G. et B. Jönsson. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: outcome and cost-utility of treatments. – *Eur. J. Health Econ.*, **8**, 2008, Suppl. 2, S95-106.
  35. Spalding, J. R. et J. Hay. Cost effectiveness of tumour necrosis factor-alpha inhibitors as first-line agents in rheumatoid arthritis. – *Pharmacoeconomics*, **24**, 2006, 1221-1232.
  36. Emery, P. et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. – *Lancet*, **372**, 2008, 375-282.
  37. Nandi, P., G. H. Kingsley et D. L. Scott. Disease-modifying antirheumatic drugs other than methotrexate in rheumatoid arthritis and seronegative arthritis. – *Curr. Opin. Rheumatol.*, **20**, 2008, 251-256.
  38. Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. – *Drugs*, **65**, 2005, 1825-1849.
  39. Dougados, M. et al. Efficacy and safety of leflunomide and predisposing factors for treatment response in patients with active rheumatoid arthritis: RELIEF 6-month data. – *J. Rheumatol.*, **30**, 2003, 2572-2579.
  40. Lard, L. R. et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. – *Am. J. Med.*, **111**, 2001, 446-451.
  41. Aletaha, D. et al. The American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification and Diagnostic Criteria for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010. (Submitted). et al, unpublished data) and renumber the subsequent references.]
  42. Möttönen, T. et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. – *Lancet*, **353**, 1999, 1568-1573.
  43. Smolen, J. S. et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. – *Ann. Rheum. Dis.*, **68**, 2009, 823-827.
  44. Molenaar, E. T., A. E. Voskuyl et B. A. Dijkmans. Functional disability in relation to radiological damage and disease activity in patients with rheumatoid arthritis in remission. – *J. Rheumatol.*, **29**, 2002, 267-270.
  45. Molenaar, E. T. et al. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. – *Arthritis Rheum.*, **50**, 2004, 36-42.
  46. Aletaha, D., J. Funovits et J. S. Smolen. The importance of reporting disease activity states in rheumatoid arthritis clinical trials. – *Arthritis Rheum.*, **58**, 2008, 2622-2631.
  47. Aletaha, D. et al. Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment. – *Arthritis Rheum.*, **60**, 2009, 1242-1249.
  48. Smolen, J. S. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. – *Ann. Rheum. Dis.*, **69**, 2010, 631-637.
  49. Goekoop-Ruiterman, Y. P. et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. – *Arthritis Rheum.*, **52**, 2005, 3381-3390.
  50. Aletaha, D. et al. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. – *Arthritis Rheum.*, **56**, 2007, 3226-3235.
  51. Aletaha, D. et J. S. Smolen. The definition and measurement of disease modification in inflammatory rheumatic diseases. – *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, **32**, 2006, 9-44, vii.
  52. Weinblatt, M. E. Efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. – *Br. J. Rheumatol.*, **34**, 1995, Suppl. 2, 43-48.
  53. Aletaha, D. et J. S. Smolen. Effectiveness profiles and dose dependent retention of traditional disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. An observational study. – *J. Rheumatol.*, **29**, 2002, 1631-1638.
  54. Pincus, T. et al. Methotrexate as the “anchor drug” for the treatment of early rheumatoid arthritis. – *Clin. Exp. Rheumatol.*, **21**, 2003, Suppl. 31, S178-185.
  55. Klarenskog, L. et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. – *Lancet*, **363**, 2004, 675-681.
  56. Breedveld, F. C. et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. – *Arthritis Rheum.*, **54**, 2006, 26-37.
  57. Maini, R. N. et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. – *Arthritis Rheum.*, **41**, 1998, 1552-1563.
  58. Edwards, J. C. et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. – *N. Engl. J. Med.*, **350**, 2004, 2572-2581.
  59. Maini, R. N. et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. – *Arthritis Rheum.*, **54**, 2006, 2817-2829.
  60. Salliot, C. et D. van der Heijde. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. – *Ann. Rheum. Dis.*, **68**, 2009, 1100-1104.
  61. St Clair, E. W. et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. – *Arthritis Rheum.*, **50**, 2004, 3432-3443.
  62. Donahue, K. E. et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. – *Ann. Intern. Med.*, **148**, 2008, 124-134.
  63. Rau, R. et al. Radiographic outcome after three years of patients with early erosive rheumatoid arthritis treated with

- intramuscular methotrexate or parenteral gold. Extension of a one-year double-blind study in 174 patients. – *Rheumatology (Oxford)*, **41**, 2002, 196-204.
64. Weinblatt, M. E. et al. Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: a metaanalysis of 15 randomized trials. – *J. Rheumatol.*, **26**, 1999, 2123-2130.
65. Hamilton, J. et al. Comparative study of intramuscular gold and methotrexate in a rheumatoid arthritis population from a socially deprived area. – *Ann. Rheum. Dis.*, **60**, 2001, 566-572.
66. Lehman, A. J. et al. A 48-week, randomized, double-blind, double-observer, placebo-controlled multicenter trial of combination methotrexate and intramuscular gold therapy in rheumatoid arthritis: results of the METGO study. – *Arthritis Rheum.*, **52**, 2005, 1360-1370.
67. Suarez-Almazor, M. E. et al. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. – *Cochrane Database Syst. Rev.*, **4**, 2000, CD000959.
68. O'Dell, J. R. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. – *N. Engl. J. Med.*, **334**, 1996, 1287-1291.
69. Calgüneri, M. et al. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. – *Clin. Exp. Rheumatol.*, **17**, 1999, 699-704.
70. van der Heijde, D. M. et al. Sulphasalazine versus hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: 3-year follow-up. – *Lancet*, **335**, 1990, 539.
71. McCarty, D. J. Suppress rheumatoid inflammation early and leave the pyramid to the Egyptians. – *J. Rheumatol.*, **17**, 1990, 1115-1118.
72. Tugwell, P. et al. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. – *N. Engl. J. Med.*, **333**, 1995, 137-141.
73. Kremer, J. M. et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. – *Ann. Intern. Med.*, **137**, 2002, 726-733.
74. Smolen, J. S., D. Aletaha et E. Keystone. Superior efficacy of combination therapy for rheumatoid arthritis: fact or fiction? – *Arthritis Rheum.*, **52**, 2005, 2975-2983.
75. Dougados, M. et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. – *Ann. Rheum. Dis.*, **58**, 1999, 220-225.
76. Haagsma, C. J. et al. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. – *Br. J. Rheumatol.*, **36**, 1997, 1082-1088.
77. Schipper, L. G. et al. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis after failure to sulphasalazine: to switch or to add? – *Rheumatology (Oxford)*, **48**, 2009, 1247-1253.
78. Katchamart, W. et al. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. – *Ann. Rheum. Dis.*, **68**, 2009, 1105-1112.
79. Kirwan, J. R. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. – *N. Engl. J. Med.*, **333**, 1995, 142-146.
80. Kirwan, J. R. et al. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. – *Cochrane Database Syst. Rev.*, **1**, 2007, CD006356.
81. Hoes, J. N. et al. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. – *Ann Rheum Dis.*, **68**, 2009, 1833-1838.
82. Hoes, J. N. et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. – *Ann. Rheum. Dis.*, **66**, 2007, 1560-1567.
83. Scott, D. L. et al. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. – *Lancet*, **1**, 1987, 1108-1111.
84. Rantapää-Dahlqvist, S. Diagnostic and prognostic significance of autoantibodies in early rheumatoid arthritis. – *Scand. J. Rheumatol.*, **34**, 2005, 83-96.
85. Nell, V. P. et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. – *Ann. Rheum. Dis.*, **64**, 2005, 1731-1736.
86. Van der Heijde, D. M. et al. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. – *Br. J. Rheumatol.*, **31**, 1992, 519-525.
87. Smolen, J. S. et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. – *Arthritis Rheum.*, **54**, 2006, 702-710.
88. Vastesaeger, N. et al. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. – *Rheumatology (Oxford)*, **48**, 2009, 1114-1121.
89. van Vollenhoven, R. F. 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*, **374**, 2009, 459-466.
90. Westhovens, R. et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. – *Ann. Rheum. Dis.*, **68**, 2009, 1870-1877.
91. Rigby, W. F. et al. Rituximab improved physical function and quality of life in patients with early rheumatoid arthritis: results from a randomized active comparator placebo-controlled trial of rituximab in combination with methotrexate compared to methotrexate alone in pat. – *Ann. Rheum. Dis.*, **68**, 2009, Suppl. 3, 581.
92. Bathon, J. M. et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. – *N. Engl. J. Med.*, **343**, 2000, 1586-1593.
93. Jones, G. et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. – *Ann. Rheum. Dis.*, **69**, 2010, 88-96.
94. Nishimoto, 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 randomised controlled trial of tocilizumab. – *Ann. Rheum. Dis.*, **66**, 2007, 1162-1167.
95. Cohen, S. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. – *Arthritis Rheum.*, **46**, 2002, 614-624.
96. Gartlehner, G. et al. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. – *J. Rheumatol.*, **33**, 2006, 2398-2408.



97. Genovese, M. C. et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. – N. Engl. J. Med., 353, 2005, 1114-1123.
98. Smolen, J. S. et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. – Lancet, 374, 2009, 210-221.
99. Cohen, S. B. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. – Arthritis Rheum., 54, 2006, 2793-2806.
100. Emery, P. et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. – Ann. Rheum. Dis., 67, 2008, 1516-1523.
101. Gomez-Reino, J. J. et L. Carmona. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. – Arthritis Res. Ther., 8, 2006, R29.
102. Hyrich, K. L. et al. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. – Arthritis Rheum., 56, 2007, 13-20.
103. Finckh, A. et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? – Ann. Rheum. Dis., 69, 2010, 387-393.
104. Smolen, J. S. et M. E. Weinblatt. When patients with rheumatoid arthritis fail tumour necrosis factor inhibitors: what is the next step? – Ann. Rheum. Dis., 67, 2008, 1497-1498.
105. Teng, Y. K. et al. Differential responsiveness to immunosuppressive therapy in refractory rheumatoid arthritis is associated with level and avidity of anti-cyclic citrullinated protein autoantibodies: a case study. – Arthritis Res. Ther., 9, 2007, R106.
106. Moreland, L. W. et al. Interleukin-2 diphtheria fusion protein (DAB486IL-2) in refractory rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial with open-label extension. – Arthritis Rheum., 38, 1995, 1177-1186.
107. Smolen, J. S. et al. A proposed treatment algorithm for rheumatoid arthritis: aggressive therapy, methotrexate, and quantitative measures. – Clin. Exp. Rheumatol., 21, 2003, 5 Suppl. 31, S209-210.
108. Ten Wolde, S. et al. Randomised placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. – Lancet, 347, 1996, 347-352.
109. Ten Wolde, S. Effect of resumption of second line drugs in patients with rheumatoid arthritis that flared up after treatment discontinuation. – Ann. Rheum. Dis., 56, 1997, 235-239.
110. O'Mahony, R. et al. Withdrawal of DMARDs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. – Ann. Rheum. Dis., Published Online First: 17 February 2009 doi:10.1136/ard.2008.105577.
111. Lipsky, P. E. et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. – Anti-Tumor Necrosis Fa., 343, 2000, 1594-1602.
112. Keystone, E. C. et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. – Arthritis Rheum., 50, 2004, 1400-1411.
113. Weinblatt, M. E. et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. – N. Engl. J. Med., 340, 1999, 253-259.
114. Soubrier, M. et al. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. – Rheumatology (Oxford), 48, 2009, 1429-1434.
115. Combe, B. 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 (ESCSIT). – Ann. Rheum. Dis., 66, 2007, 34-45.
116. Aletaha, D. et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. – Ann. Rheum. Dis., 67, 2008, 1360-1364.
117. Aletaha, D. et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. – Arthritis Rheum., 59, 2008, 1371-1377.
118. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. – Arthritis Rheum., 46, 2002, 328-346.
119. Saag, K. G. et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. – Arthritis Rheum., 59, 2008, 762-784.
120. Singh, J. A. et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. – Cochrane Database Syst. Rev., 2009, № 4, CD007848.

Превод: д-р Л. Маринчев, д.м.

Редакция: проф. Зл. Коларов, д.м.н.

Постъпила за печат на 17 март 2011 г.