

# МЕДИКО-СОЦІАЛЬНИЙ ВЕКТОР УКРАЇНСЬКОЇ РЕВМАТОЛОГІЇ: ИННОВАЦИОННЫЕ БИОТЕХНОЛОГИИ — В ШИРОКУЮ КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

30–31 октября 2014 г. в Киеве состоялась Научно-практическая конференция «Инновационные технологии лечения в ревматологии с позиций доказательной медицины», организованная Ассоциацией ревматологов Украины при поддержке Национальной академии медицинских наук (НАМН) Украины, Министерства здравоохранения (МЗ) Украины, Государственного учреждения «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины», Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика. Среди основных научно-практических направлений конференции — медико-социальные аспекты имплементации целевой терапии «*treat-to-target*» у больных ревматологического профиля, рациональная фармакотерапия с применением болезнь-модифицирующих лекарственных средств, проблема иммуногенности биологических агентов, клинические, регуляторные и финансово-экономические аспекты применения биосимиляров в базисной терапии, а также коморбидность как центральная проблема формирования оптимальной фармакотерапии у пациентов с ревматическими болезнями.

Очередной осенний форум ревматологов Украины в который раз продемонстрировал динамичность и инновационный вектор развития отечественной ревматологической службы, которая в настоящий момент ориентирована не только на принципы доказательной медицины и современные клинические протоколы лечения, но и на комплексный программный подход к сохранению здоровья населения, повышение доступности высокотехнологичных видов медицинской помощи и минимизации медико-социальных потерь вследствие тяжелых инвалидизирующих ревматических болезней.

Разнообразные рабочие площадки конференции позволили реализовать ее насыщенную двухдневную программу в формате пленарных заседаний, научных симпозиумов, лекций, круглых столов, вебинаров, интерактивных сессий, проблемных докладов, мастер-классов и мнений специалистов. Проведены также заседание экспертного совета по клиническим и регуляторным аспектам применения биосимиляров и организационно-методическое совещание главных специалистов МЗ Украины, ведущих экспертов НАМН Украины и Ассоциации ревматологов Украины по вопросам совершенствования и реформирования ревматологической службы и внедрения инновационных технологий в ревматологии.

В рамках проведенных мероприятий заслушаны и обсуждены актуальные вопросы всего спектра ревматических заболеваний, основные тренды современной мировой ревматологии, а также приоритеты совершенствования и развития отечественной ревматологической службы.



В приветственном слове к участникам и делегатам конференции доктор медицинских наук, профессор, академик НАМН Украины, директор ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины», президент Ассоциации ревматологов Украины

**Владимир Коваленко** отметил особую медико-социальную значимость ревматической патологии, которая по-прежнему остается одной из ведущих причин ранней инвалидизации населения во всем мире, несмотря на достигнутые успехи в ранней диагностике и современной фармакотерапии ревматических болезней. Существенное бремя прямых и косвенных бюджетных затрат, обусловленных последствиями данной патологии, ставит перед отечественным здравоохранением ответственные задачи обеспечения раннего терапевтического вмешательства с применением наиболее эффективных, в том числе высокотратных, инновационных методик. Докладчик подчеркнул высокий уровень развития украинской ревматологии, приверженность принципам доказательной медицины, тесное сотрудничество с ведущими мировыми ревматологическими сообществами — Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism — EULAR), Американской коллегией ревматологов (American College of Rheumatology — ACR), Всемирной антиревматической лигой (International League Against Rheumatism — ILAR).

Акцентовано увагу на ключових передумовках успішного розвитку української клінічної ревматології, в частині на ранній діагностиці патології і ранньому терапевтичному втручанні відповідно до концепції «T2T» («Treat to target» — «Лікування до досягнення цілі»), а також клінічними рекомендаціями EULAR, передбачаючими раннє застосування базисних, або хворобомодифікуючих, препаратів (disease-modifying antirheumatic drugs — DMARDs) як синтетичного, так і біологічного, генно-інженерного походження.

Бурне розвиток біотехнологій в фармацевтичній галузі і наполегливе формування доказової бази стосовно клінічної ефективності біологічних DMARDs в терапії ряду найбільш важких ревматичних захворювань сприяє створенню нових рекомбінантних препаратів і їх інтенсивному впровадженню в клінічну практику. Показники світових обсягів продажів біологічних DMARDs відображають їх наполегливе завоювання основного фінансового сегмента фармацевтичного ринку. Так, в 2012 г. світовий обсяг продажів перших і найбільш часто застосовуваних генно-інженерних DMARDs — інгібіторів фактора некрозу пухли (ФНО)- $\alpha$  — досяг 20 млрд дол. США, що становить приблизно 1/3 всього обсягу продажів протиревматичних лікарських засобів. Це неминуче ляже важким фінансовим тягарем як на бюджет пацієнта і його родини, так і на систему охорони здоров'я в цілому. Фінансово-економічний аспект застосування ефективної стандартизованої фармакотерапії при ревматичних захворюваннях набуває особливого медико-соціального гостроту в українських реаліях при зниженні фактичних доходів населення і суттєвому зростанні цін на фармацевтичні препарати. З урахуванням вищезазначеного представляється надзвичайно актуальною проблема регуляторного супроводження і імплементації в клінічну практику біосимілярів — біоподоб-

них рекомбінантних препаратів, сопоставимих по своїм структурним і фармакологічним властивостям з референтними (оригінальними) біологічними препаратами.

Дана тема була детально розглянута в рамках вебінара «Біоподібність — методи обґрунтування», в ході якого в режимі відеоконференції з доповіддю виступив **Теотоніо Альбукерке** (Teotónio Albuquerque), доктор медицини, медичний директор Міжнародного відділу з питань біотерапії в регіонах WE&C — EEMEA (Західна Європа, Канада, Східна Європа, Близький Схід і Африка) фармацевтичної компанії «AbbVie».

Доповідач підкреслює пріоритетність підвищення доступності безпечної і ефективного біологічного лікування як для пацієнтів, так і лікуючих лікарів і фармацевтичних компаній — виробників. В цьому контексті обзначена підтримка появи на фармацевтичному ринку біосимілярів, які дозволять охопити сучасною терапією більше число необхідних пацієнтів. Відзначено, що повноправне місце на ринку зможуть зайняти лише біосиміляри з переконливою доказовою базою за даними клінічних досліджень стосовно клінічної ефективності і безпеки застосування. Особливості біологічних препаратів озвучені в контексті нерозривної зв'язки лікарської речовини, яка є продуктом отримання білкової молекули в ході специфічного виробничого процесу, і безпосередньо біологічного лікарського препарату, який, в свою чергу, є продуктом унікального поєднання лікарської речовини, лікарської форми і шляхів доставки препарату. Молекулярна складність виробництва біоподібних препаратів в ревматології, представлених переважно моноклональними антитілами, складається не тільки в відмінності від хімічного синтезу, який передбачає лише повторення хіміче-



ской структуры оригинальной молекулы с известной формулой, но также в их значительно большей молекулярной массе в сравнении с другими биологическими агентами, которые также получают путем генно-инженерных технологий, — например эритропоэтинами и интерферонами.

Научные характеристики биосимиляров включают не только оценку качества продукта как такового, но также выявление различий в качественных характеристиках инновационного препарата и биосимиляра с последующей оценкой воздействия данных различий на клиническую эффективность и безопасность биоподобного продукта. Абсолютная новизна технологического процесса синтеза биосимиляра диктует необходимость проведения сравнительных неклинических и клинических исследований. Их особенностью является отсутствие необходимости проведения клинических испытаний II фазы, поскольку дозовый режим и пути введения определены для референтного продукта.

Несмотря на то что рекомбинантные препараты синтезировали и ранее, — эритропоэтины, гормон роста (соматотропный гормон), гранулоцит-колониестимулирующий фактор (G-CSF) — перед исследователями и клиницистами не возникали подобные проблемы подтверждения терапевтической сопоставимости. Основными отличиями нового поколения биологических агентов — моноклональных антител и растворимых рецепторов — является их нефизиологическая активность, болезнь-модифицирующий характер действия, крупный размер молекулы и сложный белковый состав, не до конца установленный механизм действия, отсутствие фармакодинамических маркеров, различия в конечных точках при различных клинических показаниях.



Тему дифференцированного подхода к клиническому применению различных биологических DMARDs продолжила **Неонила Шуба**, профессор кафедры терапии и ревматологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины,

вице-президент Ассоциации ревматологов Украины. Отмечено, что более агрессивное применение традиционных (синтетических) и биологических DMARDs способствовало более адекватному контролю воспаления при ревматической патологии с соответствующим улучшением клинических исходов — уменьшением инвалидизации и утраты трудоспособности. Систематически обновляемые Европейские и Американские консенсусы относительно применения базисных препаратов в ревматологии характеризуются как расширением спектра ревматических заболеваний и показаний к применению уже известных DMARDs, так и спектра самих DMARDs. Усилия по разработке и синтезу новых биологических базис-

ных препаратов направлены на таргетную блокаду различных факторов воспаления при ревматических заболеваниях, в частности ФНО- $\alpha$ , интерлейкинов (ИЛ), компонентов компонента, G-CSF. Клинические рекомендации EULAR 2013 г. с уточнениями относительно тактики ведения больных ревматоидным артритом (РА) и применения базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) постулируют клиническую равноценность различных биологических DMARDs и рекомендуют их комбинированное применение с метотрексатом при отсутствии целевого терапевтического ответа на монотерапию метотрексатом на основании данных доказательной медицины. При этом единственным биологическим препаратом с доказанной клинической эффективностью при монотерапии (без метотрексата) до настоящего времени является тоцилизумаб. Данный момент может иметь существенное клиническое значение в случае непереносимости метотрексата либо при развитии тяжелых инфекций на фоне комбинированной базисной терапии. Особое внимание исследователей в данном контексте привлекает ИЛ-6 — многофункциональный цитокин, вырабатываемый различными типами клеток, участвующих в паракринной регуляции, системных физиологических и патологических процессах. ИЛ-6 вовлечен в патогенез различных заболеваний, в том числе воспалительных. Известно, что ИЛ-6 играет ключевую роль в патогенезе РА, участвует в активации Т- и В-лимфоцитов, активации синовиоцитов и сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor — VEGF), развитии остеопороза путем активации остеокластов, синтезе провоспалительных белков. При этом ИЛ-6 является не только активным участником формирования аутоиммунных воспалительных реакций как на клеточном, так и на гуморальном уровне, но и биомаркером активности заболевания, поскольку уровни ИЛ-6 в сыворотке крови и растворимых рецепторов ИЛ-6 коррелируют с активностью процесса при РА. Во многом это объясняет выраженный клинический эффект биологического агента тоцилизумаба, таргетное воздействие которого направлено на ИЛ-6 и растворимые рецепторы ИЛ-6. Тоцилизумаб — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG<sub>1</sub>. Тоцилизумаб селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R). Растущая доказательная база данных подтверждает его высокую эффективность в терапии РА, вместе с тем, биологические препараты более раннего синтеза — ингибиторы ФНО- $\alpha$  — сохраняют более высокую эффективность при анкилозирующем спондилоартрите и воспалительных заболеваниях кишечника, что указывает на целесообразность дифференцированного подхода к выбору биологических DMARDs при различных ревматических заболеваниях.





Проблему иммуногенности биологических препаратов и их клинической эффективности в терапии РА раскрыл в своей презентации **Олег Яременко**, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, научный руководи-

тель Киевского городского центра иммунобиологической терапии. Иммуногенность биологических препаратов обусловлена их протеинсодержащей структурой и оказывает выраженное воздействие на эффективность базисной терапии, однако структура и функция антител к препаратам существенно различаются в зависимости от особенностей биологического агента. Образование антител описано в отношении таких биологических препаратов, как ингибиторы ФНО- $\alpha$  (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пегол), а также этанерцепт, ритуксимаб тоцилизумаб, абатацепт. Биологические DMARDs по происхождению либо структуре можно классифицировать следующими образом:

- Моноклональные антитела:
  - химерные мышино-человеческие (до 25% мышинового белка):
    - инфликсимаб;
    - ритуксимаб.
  - Гуманизированные (до 5% мышинового белка):
    - цертолизумаб;
    - тоцилизумаб.
  - Полностью человеческие:
    - адалимумаб;
    - голимумаб.
  - Рекомбинантные (гибридные) человеческие молекулы:
    - этанерцепт;
    - абатацепт.

К основным характеристикам антителообразования и воздействия на эффективность биологических препаратов можно отнести следующие:

- Синтез нейтрализующих антител, которые связываются с фрагментами молекул и блокируют взаимодействие препарата с мишенью.
- Синтез ненейтрализующих антител, которые образуют иммунные комплексы с препаратом и усиливают клиренс препарата путем захвата иммунных комплексов структурами ретикулоэндотелиальной системы.

Отмечено, что у пациентов с серопозитивными вариантами РА и другими воспалительными аутоиммунными заболеваниями чаще наблюдают более низкий уровень ответа на базисную терапию с применением биологических DMARDs, повышенный риск развития реакций гиперчувствительности и более частые случаи прекращения терапии, что косвенно свидетельствует о большей подверженности антителообразованию на биологические агенты. Вместе с тем докладчик подчеркнул, что антителообразование как причина неэффективности

первого анти-ФНО-препарата не исключает развитие достаточного терапевтического ответа на применение второго анти-ФНО-препарата. В частности, приведены результаты проспективного когортного исследования (Krieckaert C.L. et al., 2012), в котором сравнивали клинические исходы у пациентов с РА через 3 года терапии с применением адалимумаба либо этанерцепта. Эффективность терапии оценивали по индексам DAS28 (Disease Activity Score), SDAI (Simplified Disease Activity Score Index). Установлен высокий уровень недостижения терапевтического ответа среди пациентов с выявленными антителами к адалимумабу. Хотя применение обоих биологических агентов в течение 3 лет у пациентов с РА продемонстрировало в целом сопоставимую клиническую эффективность в отношении адалимумаба, установлена сильная зависимость терапевтического ответа от наличия или отсутствия антител к препарату. В докладе резюмировано, что антителообразование описано в отношении множества биологических препаратов, в том числе анти-ФНО-препаратов: этанерцепту, ритуксимабу, тоцилизумабу. У серопозитивных (с антителами к препарату) пациентов с РА наблюдают более низкий уровень ответа на биологическую терапию, более частые случаи прекращения биотерапии и более высокий риск развития реакций гиперчувствительности. Комбинированное применение анти-ФНО-препаратов и стандартных (синтетических) DMARDs способствует снижению антителообразования к биологическому агенту и связанных с ним рисков.



Проблему обоснованности подходов к биологической терапии после достижения цели лечения осветила в своем докладе **Ирина Головач**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением ревматологии Клинической больницы «Феофания» ГУД. В частности, озвучены особенности оптимизации режима биологической терапии у пациентов

с ранним РА (по данным исследования OPTIMA), а также РА в развернутой стадии (по данным исследования STRASS), представлены также результаты исследования PREDICTRA относительно возможностей снижения дозы либо прекращения терапии адалимумаба. Представлены также обобщенные данные метаанализа по оценке риска обострения РА при прекращении анти-ФНО-терапии (с применением адалимумаба и этанерцепта) у пациентов, достигших низкой активности заболевания через 52 нед лечения, по результатам 4 клинических исследований (BRIGHT, PRESERVE, OPTIMA, DOSERA). Отмечено, что в среднем риск обострения после прекращения ФНО-терапии был в 3 раза выше — отношение шансов (ОШ) 1,97 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,12–3,47), однако при исключении данных исследования OPTIMA (с популяцией пациентов с ранним РА) риск обострений значительно возрастал, поскольку риск обострения

при отмене адалимумаба у данной категории пациентов по достижении терапевтической цели был наиболее низким — ОШ 1,13 (95% ДИ 1,01–1,26).

Преимуществам концепции «Т2Т» в лечении РА был посвящен доклад **Дмитрия Рекалова**, доктора медицинских наук, заведующего отделением ревматологии с центром иммунобиологической терапии Запорожской областной клинической больницы, доцента кафедры внутренних болезней № 3 Запорожского государственного медицинского университета. Основные принципы «Т2Т» впервые изложены в 2010 г. в Международных клинических рекомендациях по тактике ведения больных РА, концепцию «Т2Т» поддержали большинство европейских стран и стран постсоветского пространства, в том числе Украина. В апреле 2013 г. вышли обновленные Клинические рекомендации EULAR с уточнениями в тактике ведения больных РА и применении БПВП. Лечение, основанное на данной концепции, — с оценкой активности заболевания и подбора оптимальной терапии — способствует улучшению клинических исходов при РА. Обоснованность клинического применения принципов «Т2Т» подтверждена в ряде клинических исследований — TICORA (2004), CAMERA (2007), CAMERA II (2012), данных субанализа FIN-RACo (2014), свидетельствующих о достоверно значимом повышении эффективности терапии при активном подходе, который подразумевает активную реакцию лечащего врача на неэффективность проводимого лечения и соответствующую оптимизацию терапии (Grigor C. et al., 2004; Jacobs J.W., 2012; Rantalaiho V. et al., 2014).

Основные положения концепции «Т2Т» можно представить следующим образом:

- Лечение при РА следует проводить на основании совместного решения пациента и врача-ревматолога.
- Основная цель при лечении больного РА — максимально продолжительное сохранение высокого качества жизни, зависящего от состояния здоровья, путем контроля над симптомами болезни, предупреждения структурного поражения суставов, нормализации функциональной активности и социальных возможностей пациента.
- Подавление активности воспалительного процесса — важнейший способ достижения указанной цели.

Дальнейшие шаги по развитию концепции «Т2Т» в терапии РА рассмотрены в рамках вебинара в онлайн-докладе **Неманья Дамьянова** (Nemanja Damjanov), профессора, директора Института ревматологии Белградского университета, президента Ассоциации ревматологов Сербии, вице-президента EULAR. Представлены данные клинического исследования PREMIER по изучению эффективности адалимумаба в сочетании с метотрексатом у пациентов с РА, рассмотрены вопросы комплексного контроля над заболеванием (Comprehensive Disease Control — CDC), методик адекватной оценки клинической ремиссии, информативности марке-

ров клинической активности РА — индексов DAS28, SDAI и CDAI (Clinical Disease Activity Index), а также диагностических методик — магнитно-резонансной томографии и ультразвукового исследования.



Практические аспекты применения иммунобиологической терапии освещены в докладе **Андрея Гнилорыбова**, профессора, доцента кафедры госпитальной терапии Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького, руководителя Центра иммунобиологической

терапии г. Донецка. В частности, рассмотрен алгоритм назначения биологических препаратов в Украине в соответствии с требованиями приказа МЗ Украины от 11.04.2014 г. № 263 «Об утверждении и внедрении медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи при ревматоидном артрите», представлен обзор применяемых препаратов, причины, механизмы и частота развития антителообразования к биологическим агентам, клиническое значение данного феномена, эффективность и возможность возобновления биотерапии, а также терапевтическая тактика по поддержанию длительного ответа на лечение. В дополнительном информационном докладе А. Гнилорыбова был представлен обзор материалов Конгресса EULAR 2014 г., проходившего 11–14 июня в Париже, в работе которого участвовали более 14 тыс. делегатов из 130 стран.

Затронутая в рамках вебинара проблема клинического применения биосимиляров получила дальнейшее развитие на заседании экспертного совета Ассоциации ревматологов: «Биосимиляры — объективизация биологической терапии». Предметом экспертного обсуждения данной темы стали вопросы регуляторного сопровождения применения биосимиляров в клинической практике, организации эффективного фармаконадзора, гармонизации нормативной документации Украины с соответствующими с требованиями Европейского Союза. Основные вопросы представлены в докладе **Елены Матвеевой** — директора департамента послерегистрационного надзора Государственного предприятия «Государственный экспертный центр МОЗ Украины». Отмечен значительный рост рынка биопродуктов за 15 лет, который, согласно прогнозам компании «Biorhoenix», к 2016 г. может достичь 200 млрд дол. США. При этом рост прогнозируют преимущественно за счет препаратов на основе моноклональных антител. Так, в соответствии с данными «Biorhoenix», в 2006 г. в структуре продаж биопродуктов преобладали эритропоэтины (20%), инсулины (11%), интерфероны (10%), а в 2016 г. основной сегмент будет принадлежать рекомбинантным препаратам на основе моноклональных антител (36%). Основными международными регуляторными органами в вопросах разработки и выведения на рынок биосимиляров являются Управление по контролю за пищевыми продукта-

ми и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency — EMA). В США в 2009 г. определена сокращенная процедура регистрации биосимиляров (закон о ценообразовании на биологические и инновационные продукты). В феврале 2012 г. FDA утвердило три проекта руководств, регулирующих процесс установления биоэквивалентности биосимиляров и референтного продукта. Отмечено, что в странах Европейского Союза разрешено использовать в качестве референтного препарата для биосимиляра лишь лекарственное средство, одобренное EMA и присутствующее на рынке. Внимание участников заседания акцентировано на необходимости внесения новых требований к регистрации биосимиляров в соответствующие нормативные документы о регистрации лекарственных средств, а также на значении активного фармаконадзора в решении вопросов безопасности клинического применения биологических лекарственных средств и создании системы эффективного управления рисками. В ходе заседания принято решение о создании рабочей группы по препаратам-биосимилярам с целью изучения иммуногенности, профилей эффективности, безопасности и взаимозаменяемости данных препаратов относительно референтных биологических препаратов в составе: В. Коваленко (председатель), Н. Шуба, В. Чопьяк (профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого), О. Борткевич (профессор кафедры терапии и ревматологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Ревматология»), А. Гнилорыбов, А. Свинцицкий, И. Головач, Д. Рекалов, Е. Гармиш (научный сотрудник отдела некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско НАМН Украины», координатор Украинского научно-консультационного центра иммунобиологической терапии).

В ходе организационно-методического совещания главных специалистов МЗ Украины, ведущих специалистов НАМН Украины и Ассоциации ревматологов Украины по вопросам усовершенствования и реформирования ревматологической службы и внедрения инновационных технологий в ревматологии В. Коваленко был представлен инновационный

Международный ревматологический проект «Оставаться трудоспособным» («Fit to work»), основной посыл которого заключается в широком внедрении раннего терапевтического вмешательства у пациентов с ревматическими болезнями, направленного на подавление ревматического воспаления на ранних этапах заболевания с минимизацией риска инвалидизации больных и максимальным сохранением их трудоспособности и социальной вовлеченности.

Вниманию участников совещания также была представлена презентация нового издания «eMPendium: внутренние болезни». В ходе презентации А. Свинцицкий, профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, академик Академии наук высшей школы Украины, осветил новые возможности преемственности врачей общей практики и врачей-ревматологов.

Высокий организационный и научный уровень проведения конференции, инновационная проблематика представленных докладов, а также медико-социальный аспект формирования приоритетных направлений развития отечественной ревматологической службы подтвердил успешный вектор развития ревматологической науки в Украине, призванный объединить возможности инновационных технологий в решении задач по сохранению здоровья и повышению качества жизни населения.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

**Grigor C., Capell H., Stirling A. et al.** (2004) Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 364(9430): 263–269.

**Jacobs J.W.** (2012) The CAMERA (Computer-Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis) studies. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 30(4 Suppl. 73): S39–43.

**Krieckaert C.L., Jamnitski A., Nurmohamed M.T. et al.** (2012) Comparing of Long Term Clinical Outcome with Etanercept treatment and Adalimumab treatment of rheumatoid arthritis with respect to immunogenicity. *Arth. Rheum.*, 64(12): 3850–3855.

**Rantalaiho V., Kautiainen H., Korpela M. et al.** (2014) Physicians' adherence to tight control treatment strategy and combination DMARD therapy are additively important for reaching remission and maintaining working ability in early rheumatoid arthritis: a subanalysis of the FIN-RACo trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 73(4): 788–790.

**Ольга Федорова,  
фото Сергея Бека**

**Полная версия.  
В сокращенном варианте впервые**