

Современная противовоспалительная терапия ревматоидного артрита: вопросы эффективности (по материалам EULAR 2025)

Олюнин Ю.А.¹, Белов Б.С.¹, Зоткин Е.Г.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

В современной ревматологии проблема терапии ревматоидного артрита (РА) по-прежнему сохраняет актуальность. Об этом, в частности, свидетельствуют проводимые по всему миру многочисленные клинические исследования новых препаратов с расширяющимся спектром механизмов действия и схем оптимального использования уже имеющихся лекарственных средств. В обзоре проанализированы подготовленные экспертами EULAR материалы, посвященные оценке эффективности современных базисных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов в терапии РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; метотрексат; глюкокортикоиды; стандартные базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты; таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты; эффективность.

Контакты: Борис Сергеевич Белов; belovbor@yandex.ru

Для цитирования: Олюнин ЮА, Белов БС, Зоткин ЕГ, Ли́ла АМ. Современная противовоспалительная терапия ревматоидного артрита: вопросы эффективности (по материалам EULAR 2025). Современная ревматология. 2026;20(4):106–112. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-4-106-112>

Current anti-inflammatory therapy for rheumatoid arthritis: efficacy issues (based on EULAR 2025 materials)

Olyunin Yu.A.¹, Belov B.S.¹, Zotkin E.G.¹, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

In modern rheumatology, the problem of rheumatoid arthritis (RA) treatment remains highly relevant. This is demonstrated by the numerous clinical trials of new drugs with an expanding range of mechanisms of action and studies of optimal treatment strategies using currently available medications conducted worldwide. This review analyzes materials prepared by EULAR experts on the efficacy of current disease-modifying antirheumatic drugs and glucocorticoids in the treatment of RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; methotrexate; glucocorticoids; conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; efficacy.

Contact: Boris Sergeevich Belov; belovbor@yandex.ru

For citation: Olyunin YuA, Belov BS, Zotkin EG, Lila AM. Current anti-inflammatory therapy for rheumatoid arthritis: efficacy issues (based on EULAR 2025 materials). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(4):106–112 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-4-106-112>

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов. Эффективное лечение РА может значительно уменьшать интенсивность боли и сдерживать развитие необратимых изменений, снижая связанные с заболеванием социальные и экономические потери. В последнее время рекомендации

EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) по лечению РА базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) обновляются каждые 3 года, что обусловлено внедрением новых терапевтических средств с различными механизмами действия, а также появлением результатов ключевых исследований, направленных на разработку стратегии оптимального использования этих методов лечения, в частности на практическое применение принципа «Лечение до достижения цели» (Teat-to-Target, T2T).

В обзоре рассматриваются подготовленные экспертами EULAR материалы исследований, посвященных оценке эффективности современных БПВП и глюкокортикоидов (ГК) в терапии РА.

Стандартные БПВП (сБПВП)

В 52-недельном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (РПКИ) с участием 895 пациентов монотерапия игуратимодом (25 мг дважды в день) и его комбинация с метотрексатом — МТ (10–15 мг/нед) превосходили монотерапию МТ по клиническим результатам: частоте 20% улучшения по критериям ACR (American College of Rheumatology, ответ ACR20) на 52-й неделе (77,4; 77,1 и 65,9% соответственно) и были сопоставимы по влиянию на динамику рентгенологического прогрессирования поражения суставов, которая оценивалась по модифицированному общему счету Шарпа (мОСШ) на 52-й неделе (в среднем 1,30; 0,99 и 1,67 соответственно) [1]. Не меньшая эффективность подкожного (п/к) введения МТ по сравнению с пероральным приемом была продемонстрирована в РПКИ с участием 102 пациентов, ранее не получавших МТ (частота ответа ACR20 на 12-й неделе — 59,6% против 51,0%; $p > 0,05$) [2].

В 12-недельном одноцентровом исследовании, включавшем 60 пациентов, ранее не получавших БПВП, комбинация МТ (10–15 мг/нед) + гидроксихлорохин (ГКХ, 400 мг/сут) была более эффективна по сравнению с монотерапией МТ по динамике DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 по уровню СРБ), который на 12-й неделе составлял в среднем 2,29 и 2,97 соответственно [3].

Разделение дозы МТ на утреннюю и вечернюю не привело к клинически значимым преимуществам по сравнению со стандартным применением препарата в открытом 24-недельном исследовании [4].

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)

В ряде РПКИ фазы II изучались эффективность и безопасность новых ГИБП. Так, в 24-недельном РПКИ 156 пациентов, страдавших умеренной/тяжелой формой активного РА и принимавших МТ в качестве фоновой терапии, были рандомизированы для получения SM03, нового моноклонального антитела (АТ) к CD22, экспрессирующему преимущественно на поверхности В-клеток, в высоких (3600 мг) и низких (2600 мг) суммарных дозах. Частота ответа ACR20 через 24 нед была значимо выше при использовании высоких (65,3%; $p = 0,002$) и низких (56,9%; $p = 0,024$) доз SM03 по сравнению с плацебо (34,0%) [5]. В 12-недельном РПКИ терапия низкими дозами рекомбинантного человеческого интерлейкина (ИЛ) 2 у пациентов с активным РА по сравнению с плацебо привела к значимому улучшению по CDAI (Clinical Disease Activity Index) и SDAI (Simplified Disease Activity Index), $p = 0,018$ и $p = 0,015$ соответственно [6]. У 78 больных РА с резистентностью к терапии сБПВП и ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α) применение растворимого антагониста лиганда CD40 дазодалибепа при различных режимах дозирования сопровождалось значимым снижением DAS28-СРБ ($p < 0,05$) на 113-й день исследования [7]. Не выявлено статистически значимых преимуществ нипокалимаба, моноклонального АТ, блокирующего неонатальный Fc-рецептор, у 53 пациентов с РА, резистентных к терапии иФНО α [8].

В японском РПКИ фазы II/III OHZORA препарат озонизирующего (ОЗО), представляющий собой гуманизированное биспецифическое наноантитело, блокирующее ФНО α , продемонстрировал превосходство над плацебо у 381 больного РА, резистентного к терапии МТ. Частота ответа ACR20 на 16-й неделе для ОЗО в дозе 30 мг/4 нед составила 79,6%, 80 мг/4 нед — 75,3% и для плацебо — 37,3% ($p < 0,001$ в обоих случаях); рентгенологическое прогрессирование артрита в целом было низким и сопоставимым между группами. По сравнению с иФНО α новых нежелательных явлений (НЯ) не наблюдалось [9].

Отилимаб (ОТИ), моноклональное АТ, ингибитор гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), был изучен в рамках фазы III многонациональной программы ContRAst. ОТИ в дозах 90 и 150 мг/нед превосходил плацебо в исследованиях ContRAst 1 и ContRAst 2, но не в ContRAst 3, и уступал тофацитинибу (ТОФА) или сарилумабу (САРИ) во всех трех исследованиях. В ContRAst 1 (популяция пациентов с РА, резистентных к МТ) частота ответа ACR20 на 12-й неделе составила 54,7% для ОТИ 90 мг/нед, 50,9% для ОТИ 150 мг/нед, 63,6% для ТОФА 5 мг дважды в день и 42,7% для плацебо ($p = 0,0023$, $p = 0,0362$ и $p < 0,001$ по сравнению с плацебо соответственно) [10]. В исследовании ContRAst 2 (популяция пациентов, резистентных к сБПВП и ГИБП) частота ответа ACR20 на 12-й неделе достигала 54,9% для ОТИ 90 мг/нед, 54,5% для ОТИ 150 мг/нед, 71,1% для ТОФА 5 мг дважды в день и 32,5% для плацебо ($p < 0,001$ для всех групп по сравнению с плацебо) [10]. В исследовании ContRAst 3 (пациенты, резистентные к сБПВП, ГИБП и ингибиторам Янус-киназы, иJAK) указанный параметр составлял 44,8% для ОТИ 90 мг/нед, 50,7% для ОТИ 150 мг/нед, 57,5% для САРИ 200 мг/2 нед и 37,7% для плацебо ($p < 0,001$ для всех групп по сравнению с плацебо) [11].

В многонациональном исследовании фазы IIIb AVERT-2 с целью индукции и поддержания ремиссии у пациентов с ранним РА, ранее не получавших базисную терапию и позитивных по АТ к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), сопоставлялись две терапевтических схемы: абатацепт (АБЦ) 125 мг/нед + МТ и плацебо + МТ. Первичная конечная точка — большая частота ремиссии по SDAI ($\leq 3,3$) не была достигнута: на 24-й неделе применения АБЦ 125 мг/нед не превосходил МТ в отношении индукции ремиссии (21,3% для АБЦ + МТ против 16,0% для плацебо + МТ; $p = 0,2359$). В то же время на 52-й неделе ремиссия на фоне терапии АБЦ + МТ наблюдалась чаще: 29,8% против 15,3% для плацебо + МТ ($p = 0,0021$). При этом рентгенологическое прогрессирование было значимо ниже в группе АБЦ: Δ мОСШ на 52-й неделе — 0,5 для АБЦ + МТ против 2,5 для плацебо + МТ ($p < 0,001$) [12]. Таким образом, первичный критерий оценки эффективности достигнут не был.

Таргетные синтетические (тс) БПВП

Обефазимод, активатор микроРНК124, продемонстрировал хорошую переносимость и преимущество в эффективности по сравнению с плацебо при сочетании с МТ в 12-недельном исследовании фазы IIa у 60 пациентов с резистентностью к МТ и/или иФНО α : Δ DAS28-СРБ на 12-й неделе для обефазимода 100 мг/сут составила -0,72, для обефазимода 50 мг/сут — -1,41 и для плацебо — -0,60 ($p = 0,727$ и $p = 0,043$) [13]. Фиксированная комбинация элсубрутиниба, необратимого ингибитора тирозинкиназы Брутона (иТКБ), с уп

дацитинибом (УПА), селективным iJAK1/2 , превосходила плацебо и фоновую терапию сБПВП на 12-й неделе в многонациональном исследовании фазы II с участием 242 пациентов с резистентностью к ГИБП, но эффективность в основном определялась iJAK , в то время как монотерапия элсубрутинибом не показала превосходства над плацебо: $\Delta\text{DAS28-CPB}$ -2,56 для комбинации iTKB/iJAK , -1,52 для элсубрутиниба 60 мг/сут, -2,87 для УПА 15 мг/сут и -1,12 для плацебо ($p < 0,001$ для комбинации iTKB/iJAK и монотерапии УПА против плацебо; $p > 0,05$ для монотерапии iTKB против плацебо) [14]. TAS-5315 — еще один необратимый iTKB , который продемонстрировал количественное, но статистически незначимое превосходство над плацебо в японском 12-недельном исследовании фазы II с участием 91 пациента с резистентностью к МТ (частота ответа ACR20 на 12-й неделе — соответственно 78,9 и 60,06%; $p = 0,053$) [15]. BMS-986152, обратимый iTKB , не превосходил плацебо и фоновую терапию МТ в 12-недельном многонациональном исследовании фазы II с участием 248 пациентов с резистентностью к МТ и двум $\text{iFНО}\alpha$: частота ACR20 на 12-й неделе — 36% для BMS 100 мг, 42% для BMS 200 мг и 31% для плацебо ($p > 0,05$ для всех случаев) [16]. Ресомелагон, агонист рецепторов меланокортина 1 и 3, изучался в исследовании фазы IIb EXPAND после многообещающих результатов предыдущего исследования фазы IIa BEGIN, но первичная и ключевая вторичная контрольные точки эффективности достигнуты не были ($n = 113$; частота ответа ACR20 на 12-й неделе — 55% против 56% на плацебо; $p > 0,05$) [17, 18].

iJAK1/2 пепидитиниб (ПЕФИ) продемонстрировал превосходство над плацебо в исследовании фазы III с участием 385 пациентов, получавших МТ: частота ответа ACR20 на 24-й неделе — 56,6% для ПЕФИ 100 мг/сут, 56,3% для ПЕФИ 150 мг/сут и 24,2% для плацебо ($p < 0,001$ в обоих случаях) [19].

Ивармацитиниб (ИВАР), селективный iJAK1 , показал хорошие результаты в исследовании, включавшем 566 пациентов с РА: частота ответа ACR20 на 24-й неделе — 70,4% для ИВАР 4 мг/сут, 75,1% для ИВАР 8 мг/сут и 40,4% для плацебо ($p < 0,001$ в обоих случаях) [20].

Сравнительные исследования ГИБП и тсБПВП (+/- сБПВП)

В 48-недельном многоцентровом слепом исследовании фазы IV NORD-STAR сопоставляли комбинированные схемы терапии сБПВП: МТ+ преднизолон 20 мг *per os* с быстрым снижением дозы и отменой на 36-й неделе или сульфасалазин (ССЗ) + ГКХ + МТ + ГК внутрисуставно с тремя схемами лечения ГИБП: цертолизумаба пэгол (ЦЗП) 200 мг/2 нед п/к + МТ, АБЦ 125 мг/нед п/к + МТ и тоцилизумаб (ТЦЗ) 8 мг/кг/4 нед внутривенно (в/в) или 162 мг/нед п/к у 812 пациентов с ранним РА, ранее не получавших БПВП. При хорошей переносимости дозу МТ повышали до 25 мг/нед в течение 4 нед. К 24-й неделе (первичная конечная точка) клинически значимых различий между методами лечения не наблюдалось. К 48-й неделе частота ремиссии по CDAI составила 52,3% для ЦЗП, 59,3% для АБЦ и 51,9% для ТЦЗ против 39,2% для сБПВП ($p = 0,021$, $p < 0,001$ и $p = 0,030$ по сравнению с сБПВП соответственно). Эти результаты следует интерпретировать с учетом открытого дизайна исследования, наблюдения за пределами типичных временных точек для Т2Т и того факта, что ГИБП не отменялись в отличие от ГК,

прием которых был прекращен на 36-й неделе. Наблюдались количественные преимущества ГИБП по вторичным конечным точкам, в то время как рентгенологическое прогрессирование в исследовании было в целом низким при отсутствии различий между группами [21].

В 48-недельных открытых исследованиях STRAP и STRAP-EU 226 пациенты с резистентностью к сБПВП и без предшествующего применения ГИБП были стратифицированы на основании результатов биопсии синовиальной оболочки на исходном уровне (комбинированная гистологическая и молекулярная классификация с делением на группы с низким и высоким содержанием В-клеток) и предшествующего применения МТ. Пациенты были рандомизированы в группы, получавшие этанерцепт (ЭТЦ) 50 мг/нед п/к, ТЦЗ 162 мг/нед п/к или ритуксимаб (РТМ) 1000 мг в/в на неделях 0 и 2. Не выявлено различий по частоте ответа ACR20 и ключевым вторичным исходам для сочетанной группы ЭТЦ и ТЦЗ по сравнению с группой РТМ в популяции как с низким, так и с высоким содержанием В-клеток (частота ответа ACR20 на 16-й неделе в популяции с низким содержанием В-клеток — 60% против 59%, а в популяции с высоким содержанием В-клеток — 74% против 68%; $p > 0,05$). Таким образом, на сегодняшний день количество В-клеток в воспалительных инфильтратах, по данным гистологических исследований или транскриптомики, не является прогностическим фактором ответа на терапию при сравнении анти-В-клеточного препарата с ЭТЦ или ТЦЗ [22, 23].

В 24-недельном исследовании AMPLIFIED 338 пациентов с положительным по ревматоидному фактору ранним РА, титрами АЦЦП > 3 норм (двойная серопозитивность), резистентностью к терапии МТ, а также наличием общего НЛА-эпитопа были рандомизированы для получения АБЦ 125 мг/нед п/к или адалимумаба (АДА) 40 мг/2 нед п/к. Показатели эффективности обоих препаратов были сопоставимы, частота 50% улучшения по критериям ACR (ответ ACR50) на 24-й неделе составила 59% для АБЦ против 60% для АДА ($p > 0,05$) [24, 25]. В китайском исследовании фазы II с участием 101 пациента, резистентного к МТ, ГИБП (50%) и iJAK (30%), селективный ингибитор JAK1 TLL-018 показал лучшие результаты по сравнению с ТОФА. Частота ответа ACR50 на 12-й неделе составила для TLL-018 10 мг дважды в день 48,0%, 20 мг дважды в день — 65,4%, 30 мг дважды в день — 72,0%, а для ТОФА 5 мг дважды в день — 41,7%, однако полные результаты исследования еще не опубликованы и требуется дополнительное их подтверждение в продолжающемся исследовании фазы III [26, 27].

Стратегические испытания препаратов

В 24-недельном исследовании ADDORA-LOW в рамках терапевтического мониторинга проводилось титрование дозы АДА у пациентов, находившихся на терапии этим препаратом в стабильных дозах в течение ≥ 28 нед. При этом 62 пациента были рандомизированы в группы, в которых доза АДА титровалась до сывороточной концентрации 5 или 2 мг/л. Средневзвешенные по времени показатели DAS28-CPB на 24-й неделе были сопоставимы в обеих группах, в то время как инъекции, как и ожидалось, проводились реже в группе с концентрацией 2 мг/л [28, 29]. Затем в тройном слепом исследовании ADDORA-SWITCH оценивалась значимость терапевтического мониторинга при переключении на ЭТЦ или ГИБП (без $\text{iFНО}\alpha$)/тсБПВП после недостаточного

ответа на АДА 40 мг/2 нед. Концентрацию АДА измеряли до смены терапии. В группе, в которой лечение проводилось под контролем терапевтического мониторинга, пациенты с концентрацией АДА $<1,0$ мг/л были переведены на ЭТЦ, тогда как все остальные были переключены на ГИБП (без иФНО α)/тсБПВП. Через 24 нед уровни средневзвешенного по времени DAS28-СРБ были сопоставимы в обеих группах, что указывает на отсутствие дополнительных преимуществ переключения под контролем терапевтического мониторинга по сравнению со случайным переключением в этом исследовании [30].

Преимущества интенсификации лечения при отсутствии ответа на первоначальную терапию («второй удар») были изучены у пациентов с ранним РА или недифференцированным артритом, ранее не получавших БПВП, в 26-недельном открытом исследовании Amsterdam COBRA-T2T. 190 пациентов были разделены на группы высокого (DAS44 $>3,7$ и/или неблагоприятные прогностические факторы) и низкого риска на исходном этапе. Группа высокого риска ($n=150$) получала схему COBRA-light (МТ 10 мг/нед с постепенным увеличением до 25 мг/нед + преднизолон 30 мг/сут с постепенным снижением дозы до 7,5 мг/сут) в течение 13 нед, при этом пациенты, не ответившие на лечение (отсутствие хорошего ответа по критериям EULAR; $n=31$), были рандомизированы в группу продолжения лечения COBRA-light или в группу эскалации терапии COBRA-plus (МТ 25 мг/нед + преднизолон 60 мг/сут с постепенным снижением дозы до 7,5 мг/сут + ССЗ 2 г/сут + ГКХ 400 мг/сут), лечение в которой продолжалось еще 13 нед. Группа низкого риска ($n=40$) начала монотерапию МТ в дозе 10 мг/сут, затем доза была увеличена до 25 мг/сут, а пациенты, не ответившие на лечение ($n=15$), были рандомизированы для продолжения терапии МТ или перевода на схему COBRA-light. При начальных схемах лечения частота хорошего ответа по EULAR или DAS44 $<1,6$ на 13-й неделе составила 73% в группе высокого риска и 43% в группе низкого риска. Увеличение дозы препарата до схемы COBRA-plus для пациентов, не ответивших на лечение в группе высокого риска, было лучшим, чем продолжение лечения (хороший ответ по EULAR или DAS44 $<1,6$ на 26-й неделе у пациентов, не ответивших на лечение на 13-й неделе, достигнут в 12 из 15 случаев при интенсификации и в 4 из 16 при продолжении терапии), хотя при этом также увеличивалось количество НЯ (в основном легких). В группе низкого риска не наблюдалось существенных различий между подгруппами эскалации и поддерживающей терапии [31].

Результаты применения стратегии T2T после неэффективной индукционной терапии МТ 15 мг/сут и преднизолоном 30 мг с постепенным снижением дозы до 5 мг/сут (протокол COBRA-slim) были оценены у 276 пациентов в 104-недельном открытом исследовании CareRA2020. У 142 (51%) пациентов DAS28-СРБ составлял $<2,6$ в течение 32 нед при начальной терапии МТ + ГК (схема COBRA-slim). 122 пациента с DAS28-СРБ $>3,2$ в период с 8-й по 32-ю неделю или DAS28-СРБ $\geq 2,6$ на 32-й неделе были рандомизированы в группу биоиндукционной терапии (МТ 15 мг/нед + преднизолон 5 мг/сут + ЭТЦ 50 мг/нед п/к в течение 24 нед; $n=55$) или в группу комбинированной терапии с применением сБПВП (МТ 15 мг/нед + преднизолон 5 мг/сут + лефлуномид 10 мг/сут; $n=55$). После этого лечение проводилось по усмотрению врача. Первичной конечной точкой являлась площадь под кривой DAS28-СРБ на 104-й неделе, которая была со-

поставима между группами. Однако на 28-й неделе после рандомизации DAS28-СРБ $<2,6$ чаще выявлялся в группе биоиндукции (59% для биоиндукции против 44% для комбинации сБПВП) [32].

ГК

В 52-недельном двойном слепом исследовании CORRA оценивалось влияние двух схем применения ГК на рентгенологическое прогрессирование заболевания у 395 пациентов с ранним РА (длительность заболевания — <3 лет). Пациентам, получавшим МТ в дозе 15 мг/нед или другие сБПВП в течение 4 нед до начала исследования, назначали преднизолон в дозе 60 или 10 мг/сут либо плацебо. Дозу ГК постепенно снижали и препарат отменяли в течение 12 нед, а дальнейшее лечение выбирали по усмотрению врачей. Первичной конечной точкой было изменение МОСШ на 52-й неделе. Основные показатели активности заболевания значимо улучшились в обеих группах, получавших ГК, к 12-й неделе: частота CDAI $<2,8$ составила 23,4% для преднизолона 60 мг/сут, 26,3% для преднизолона 10 мг/сут и 11,3% для плацебо ($p<0,001$ в обоих случаях). Через 1 год не наблюдалось значимых различий между группами с высокой и низкой дозой ГК в отношении как клинических показателей, так и рентгенологического прогрессирования. Данное обстоятельство свидетельствует о достаточном контроле ранней активности заболевания при более низкой начальной дозе ГК у большинства пациентов [33].

Постепенное снижение дозы и/или отмена препаратов

В трехлетнем открытом многоцентровом исследовании ARCTIC REWIND пациенты с контролируемой активностью заболевания, находившиеся на стабильной моно- или комбинированной терапии сБПВП в течение как минимум 1 года, были рандомизированы в группы для лечения: а) по прежней схеме в течение 36 мес ($n=80$), б) в сниженной наполовину дозе сБПВП на протяжении 36 мес ($n=42$), в) в сниженной наполовину дозе сБПВП в течение 12 мес с последующей полной отменой препаратов ($n=38$). За время наблюдения обострения отсутствовали у 80, 57 и 38% пациентов соответственно. Скорректированное отношение рисков обострений было следующим: половинная доза против стабильной дозы — 2,9 (95% доверительный интервал, ДИ 1,5–5,9); половинная доза с последующим прекращением лечения против стабильной дозы — 4,2 (95% ДИ 2,2–8,2). Полученные данные свидетельствуют о значимо более высоком риске обострений РА после снижения дозы и/или прекращения приема сБПВП, а также о возможности поддержания ремиссии, несмотря на полное прекращение лечения, примерно у трети всех пациентов по крайней мере на протяжении указанного периода исследования [34].

В открытом исследовании ARCTIC REWIND TNFi пациенты со стабильной контролируемой активностью заболевания в течение как минимум 1 года на фоне терапии иФНО α были рандомизированы в две группы: продолжение лечения иФНО α по прежней схеме ($n=47$) или снижение дозы иФНО α вдвое на 4 мес с последующей полной отменой терапии ($n=52$). Частота обострений на 12-м месяце была значимо выше в группе отмены иФНО α , чем в группе продолжения терапии — 63% против 5% соответственно ($p<0,001$) [35].

В двухлетнем открытом исследовании ToLEDo пациенты с РА в ремиссии и без прогрессирования структурных изме-

нений суставов в течение как минимум 1 года на фоне приема АБЦ или ТЦЗ были рандомизированы для продолжения проводимой терапии (n=115) или интервального лечения (n=114). В последней группе интервалы между инъекциями препаратов увеличивали каждые 3 мес, если DAS28 <1,6 сохранялся на момент соответствующего контрольного визита, до прекращения приема ГИБП либо возвращались к первоначальной схеме в случае обострения (определяемого как DAS28-СОЭ >3,2). 70 (63%) из 111 пациентов смогли постепенно снизить дозу или даже полностью отменить ГИБП в течение всего исследования, однако частота обострений и структурного прогрессирования в итоге оказалась выше в группе с интервальным приемом, чем в группе продолжающейся терапии (частота обострений – 67% для интервального приема и 24% для прежней терапии; ΔмОСШ – 5,0 и 2,5 соответственно) [36].

В 48-недельном периоде деэскалации исследования AVERT-2 пациенты, ответившие на терапию АБЦ + МТ в индукционном периоде, были повторно рандомизированы для: 1) продолжения лечения (n=50), 2) интервального применения АБЦ и его отмены с продолжением приема МТ (n=50), 3) отмены МТ с продолжением монотерапии АБЦ (n=47). Ремиссию по SDAI удалось поддерживать у 74, 48 и 57% пациентов соответственно, а рентгенологическое прогрессирование было низким в большинстве случаев во всех трех группах [37].

В 104-недельном открытом исследовании наблюдали 48 пациентов с ремиссией на фоне приема ТОФА + МТ, которые были рандомизированы для быстрой отмены ТОФА (монотерапия МТ) или отмены МТ (монотерапия ТОФА). Ремиссия по CDAI сохранялась у 29% пациентов в группе отмены ТОФА и у 50% в группе отмены МТ [38]. В длительном исследовании RA-BEYOND пациенты, ответившие на терапию барицитинибом (БАРИ), были рандомизированы для продолжения лечения или снижения дозы до 2 мг/сут (n=498 в каждой группе). Низкая активность по CDAI на 96-й неделе отмечена в 60% случаев при снижении дозы и в 70% при продолжении лечения, а возвращение к полной дозе БАРИ позволило восстановить контроль над заболеванием (CDAI ≤10) у большинства пациентов с обострением. Следует отметить, что НЯ, особенно серьезные инфекции, реже встречались в группе снижения дозы [39].

Заключение

Как видно из представленных данных, МТ остается основным препаратом для начального лечения РА. Поло-

жительное соотношение пользы и риска МТ в качестве препарата первой линии в сочетании с краткосрочным применением ГК было подтверждено в различных исследованиях, при этом значительная часть пациентов хорошо реагировала на данную стартовую терапию. В предыдущих рекомендациях EULAR пациентов, не отвечающих на первый сБПВП, разделяли на имеющих и не имеющих неблагоприятные прогностические факторы, однако недавние результаты исследований, в частности CareRA, показали, что отсутствие ответа на начальную терапию МТ или другими сБПВП само по себе является показателем неблагоприятного прогноза. Указанные данные наряду с растущей доступностью экономически эффективных биоаналогов подтверждают необходимость своевременного перехода на ГИБП или тсБПВП (с учетом установленных факторов риска) у таких больных, при этом допустимой альтернативой остается перевод отдельных пациентов на комбинированную терапию БПВП.

В исследованиях фазы II было изучено несколько новых ГИБП и тБПВП, но их необходимо дополнительно оценить в более масштабных программах фазы III перед широким применением в клинической практике. Положительные данные фазы III были получены для наноантитела иФНОα и двух иJAK (ПЕФИ и ИВАР), в то время как ингибитор ГМ-КСФ оказался эффективным, но не превосходил существующие методы лечения. Применение АБЦ не привело к достижению основной цели в исследовании фазы III AVERT-2 при раннем РА по сравнению с МТ и не показало преимущества перед АДА в прямом сравнении у пациентов с двойной серопозитивностью, что свидетельствует об отсутствии большей эффективности АБЦ по сравнению с другими ГИБП в этой популяции. Результаты исследования CORRA 2022 г. подтвердили, что высокие дозы ГК не обеспечивают существенной выгоды, оправдывающей связанные с ними неблагоприятные реакции, по сравнению со средними или низкими дозами ГК, которые по-прежнему играют важную роль в алгоритме начального лечения РА.

Хотя несколько работ показали, что постепенное снижение дозы и даже полная отмена БПВП у определенной группы пациентов возможны, имеющаяся частота обострений не позволяет широко рекомендовать прекращение приема этих препаратов. В то же время постепенное снижение дозы или интервальное ограничение приема остаются приемлемой стратегией для отдельных пациентов со стойкой ремиссией и/или более высоким риском НЯ, связанных с БПВП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Du F, Dai Q, Teng J, et al. The SMILE study: study of long-term methotrexate and iguratimod combination therapy in early rheumatoid arthritis. *Chin Med J (Engl)*. 2025 Jul 20;138(14):1705-1713. doi: 10.1097/CM9.0000000000003200.
2. Tanaka Y, Okuda K, Takeuchi Y, et al. Efficacy and tolerability of subcutaneously administered methotrexate including dose escalation in long-term treatment of rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Mod Rheumatol*. 2023 Jul 4;33(4):680-689. doi: 10.1093/mr/roac103.
3. Ma J, Zeng M, Hsu CJ, et al. Efficacy and safety of methotrexate plus hydroxychloroquine combination therapy vs. methotrexate monotherapy in the treatment of rheumatoid arthritis: A randomized controlled clinical trial. *Int J Rheum Dis*. 2024 Sep;27(9):e15319. doi: 10.1111/1756-185X.15319.
4. Prasad C, Dhir V, Gupta R, et al. Comparison of two dosing schedules for oral methotrexate (split-dose versus single dose) once weekly in patients with active rheumatoid arthritis: a multicenter, open label, parallel group, randomized controlled trial (SMART Study). *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(suppl 9):3124-3125.
5. Li J, Li M, Wu D, et al. SM03, an anti-human CD22 monoclonal antibody, for active rheumatoid arthritis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 May 5;61(5):1841-1848. doi: 10.1093/rheumatology/keab699.
6. Zhang X, Miao M, Zhang R, et al. Efficacy

- and safety of low-dose interleukin-2 in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Mar 7;7(1):67. doi: 10.1038/s41392-022-00887-2.
7. Kivitz A, Wang L, Alevizos I, et al. The MIDORA trial: a phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, mechanistic insight and dosage optimisation study of the efficacy and safety of dazodalibep in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2023 Aug;9(3):e003317. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003317.
8. Taylor PC, Schett G, Huizinga TW, et al. Nipocalimab, an anti-FcRn monoclonal antibody, in participants with moderate to severe active rheumatoid arthritis and inadequate response or intolerance to anti-TNF therapy: results from the phase 2a IRIS-RA study. *RMD Open*. 2024 Jun 28;10(2):e004278. doi: 10.1136/rmdopen-2024-004278.
9. Takeuchi T, Kawanishi M, Nakanishi M, et al. Phase II/III Results of a trial of anti-tumor necrosis factor multivalent NANOBODY compound ozoralizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Nov;74(11):1776-1785. doi: 10.1002/art.42273.
10. Fleischmann RM, van der Heijde D, Strand V, et al. Anti-ГМ-KCФ otilimab versus tofacitinib or placebo in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional or biologic DMARDs: two phase 3 randomised trials (contrASt 1 and contrASt 2). *Ann Rheum Dis*. 2023 Dec;82(12):1516-1526. doi: 10.1136/ard-2023-224482.
11. Taylor PC, Weinblatt ME, McInnes IB, et al. Anti-ГМ-CSF otilimab versus sarilumab or placebo in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to targeted therapies: a phase III randomised trial (contrASt 3). *Ann Rheum Dis*. 2023 Dec;82(12):1527-1537. doi: 10.1136/ard-2023-224449.
12. Emery P, Tanaka Y, Bykerk VP, et al. Sustained remission and outcomes with abatacept plus methotrexate following stepwise dose de-escalation in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther*. 2023 Jun;10(3):707-727. doi: 10.1007/s40744-022-00519-9.
13. Daen C, Krogulec M, Gineste P, et al. Safety and efficacy of the miR-124 upregulator ABX464 (obefazimod, 50 and 100 mg per day) in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate and/or anti-TNFα therapy: a placebo-controlled phase II study. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jul 12;81(8):1076-1084. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222228.
14. Fleischmann R, Friedman A, Drescher E, et al. Safety and efficacy of elsubrutinib or upadacitinib alone or in combination (ABBV-599) in patients with rheumatoid arthritis and in adequate response or intolerance to biological therapies: a multicentre, double blind, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Rheumatol*. 2022 Jun;4(6):e395-e406. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00092-3.
15. Takeuchi T, Tanaka S, Murata M, Tanaka Y. Irreversible covalent Bruton's tyrosine kinase inhibitor, TAS5315 versus placebo in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate: a randomised, double blind, phase IIa trial. *Ann Rheum Dis*. 2023 Aug;82(8):1025-1034. doi: 10.1136/ard-2022-223759.
16. Conaghan PG, Nowak M, Du S, et al. Evaluation of BMS-986142, a reversible Bruton's tyrosine kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis: a phase 2, randomised, double-blind, dose ranging, placebo-controlled, adaptive design study. *Lancet Rheumatol*. 2023 May;5(5):e263-e273. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00089-9.
17. Bihlet A, Conaghan P, Boesen T, et al. Efficacy and safety of the biased melanocortin receptor agonist AP1189/ resomelagon in combination with methotrexate in DMARD-naïve rheumatoid arthritis patients: the EXPAND Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2024; 76(suppl 9):4573-4574.
18. Jonassen T, Sandholdt I, Telmer B, Hauge E. The BEGIN Study: a double blind, multicenter, two-part, randomized, placebo-controlled study of the safety, tolerability, and efficacy of 4 weeks of treatment with AP1189 in early rheumatoid arthritis (RA) patients with active joint disease. *Arthritis Rheumatol*. 2022; 74(suppl 9):3916-3917.
19. Yang Y, Li J, Liu J, et al. Safety and efficacy of peficitinib in Asian patients with rheumatoid arthritis who had an inadequate response or intolerance to methotrexate: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Reg Health West Pac*. 2023 Oct 18;42:100925. doi: 10.1016/j.lanwpc.2023.100925.
20. Liu J, Jiang Y, Zhang S, et al. Ivarmacitinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with moderate-to-severe active rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic DMARDs: results from a phase III randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2025 Feb;84(2):188-200. doi: 10.1136/ard-2024-226385.
21. Ostergaard M, van Vollenhoven RF, Rudin A, Hetland ML, Heiberg MS, Nordstrom DC, et al. Certolizumab pegol, abatacept, tocilizumab or active conventional treatment in early rheumatoid arthritis: 48-week clinical and radiographic results of the investigator-initiated randomised controlled NORD-STAR trial. *Ann Rheum Dis*. 2023 Oct;82(10):1286-1295. doi: 10.1136/ard-2023-224116.
22. Rivellese F, Nerviani A, Giorli G, et al. Stratification of biological therapies by pathology in biologic-naïve patients with rheumatoid arthritis (STRAP and STRAP-EU): two parallel, open-label, biopsy-driven, randomised trials. *Lancet Rheumatol*. 2023 Nov;5(11):e648-e659. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00241-2.
23. Humby F, Durez P, Buch MH, et al. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial. *Lancet*. 2021 Jan 23;397(10271):305-317. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32341-2.
24. Weinblatt M, Emery P, Bykerk V, et al. Subcutaneous abatacept vs adalimumab head-to-head comparison in adults with early, dual seropositive rheumatoid arthritis, positive for the shared epitope HLA class II risk alleles, and an inadequate response to methotrexate: results from a phase 3 trial. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(suppl 9):5417-5419.
25. Maldonado MA, Emery P, Weinblatt ME, et al. OP007 Subcutaneous abatacept vs adalimumab head-to-head comparison in adults with early, dual seropositive rheumatoid arthritis, positive for the shared epitope HLA class II risk alleles, and an inadequate response to methotrexate: results from the phase 3 AMPLIFIED trial. *Ann Rheum Dis*. 2024; 83:79-80.
26. Zeng X, Wu C, Hu J, et al. LB0001 Head-to-head comparison of TLL-018 and tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: interim results from a phase IIa study. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(Suppl 1):200.
27. Zeng X, Wu C, Hu J, et al. Head-to-head comparison of TLL 018 and tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis: final results from a phase IIa study[abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(suppl 9):1684-1686.
28. Kivitz A, Wang L, Alevizos I, et al. The MIDORA trial: a phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, mechanistic insight and dosage optimization study of the efficacy and safety of dazodalibep in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2023 Aug;9(3):e003317. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003317.
29. Atiqi S, Wientjes M, Leeuw M, et al. Adalimumab dose reduction using therapeutic drug monitoring to manage low disease activity in rheumatoid arthritis: a single-blind, non-inferiority, randomized clinical trial. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(suppl 9):450.
30. Wientjes M, Atiqi S, Wölbink G, et al. Using adalimumab serum concentration to choose a subsequent DMARD in rheumatoid arthritis patients failing adalimumab treatment (ADDORA-switch): results of a blinded randomized test treatment trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76 (suppl 9):1082-1083.
31. Hartman L, Rasch LA, Turk SA, et al. Favourable effect of a 'second hit' after 13 weeks in early RA non-responders: the Amsterdam COBRA treat-to-target randomized trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Jun 1; 62(6):2098-2105. doi: 10.1093/rheumatology/keac582.
32. Bertrand D, Joly J, Neerinx B, et al. Effectiveness of methotrexate and bridging glu-

cocorticoids with or without early introduction of a 6-month course of etanercept in early RA: results of the 2-year, pragmatic, randomised CareRA2020 trial. *RMD Open*. 2024 Aug 7;10(3):e004535. doi: 10.1136/rmdopen-2024-004535.

33. Krause D, Mai A, Klaassen-Mielke R, et al. The efficacy of short-term bridging strategies with high- and low-dose prednisolone on radiographic and clinical outcomes in active early rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Oct;74(10):1628-1637. doi: 10.1002/art.42245.

34. Kjørholt KE, Sundlisaeter NP, Aga AB, et al. Effects of tapering conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs to drug-free remission versus stable treatment in rheumatoid arthritis (ARCTIC REWIND): 3-year results from an open-label, randomised

controlled, non-inferiority trial. *Lancet Rheumatol*. 2024 May;6(5):e268-e278. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00021-3.

35. Lillegraven S, Paulshus Sundlisaeter N, Aga AB, et al. Effect of tapered versus stable treatment with tumour necrosis factor inhibitors on disease flares in patients with rheumatoid arthritis in remission: a randomised, open label, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis*. 2023 Nov;82(11):1394-1403. doi: 10.1136/ard-2023-224476.

36. Kedra J, Dieude P, Giboin C, et al. Towards the lowest efficacious dose: results from a multicenter noninferiority randomized open-label controlled trial assessing tocilizumab or abatacept injection spacing in rheumatoid arthritis in remission. *Arthritis Rheumatol*. 2024 Apr;76(4):541-552. doi: 10.1002/art.42752.

37. Emery P, Tanaka Y, Bykerk VP, et al. Sustained remission and outcomes with abatacept

plus methotrexate following stepwise dose de-escalation in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther*. 2023 Jun;10(3):707-727. doi: 10.1007/s40744-022-00519-9.

38. Kubo S, Miyazaki Y, Amano K, et al. Sustained remission following the discontinuation of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis (XANADU study): an open-label randomised study. *RMD Open*. 2023 Apr;9(2):e003029. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003029.

39. Edwards CJ, Kronke G, Avouac J, et al. Baricitinib dose reduction in patients with rheumatoid arthritis achieving sustained disease control: final results from the RA-BEYOND study. *J Rheumatol*. 2025 Apr 1;52(4):316-322. doi: 10.3899/jrheum.2024-0906.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.05.2026/23.06.2026/27.06.2026

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы (№ государственного задания РК 125020501433-4).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of the research project (state assignments № RK 125020501433-4).

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Олюнин Ю.А. <https://orcid.org/0000-0002-8665-7980>

Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>