

Основания для отмены базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов и тофацитиниба при ревматоидном артрите

Муравьев Ю.В.¹, Гриднева Г.И.¹, Муравьева Л.А.², Муравьева Н.В.¹, Алексеева А.В.¹, Нурбаева К.С.³, Михайлов К.М.³, Розов А.В.³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²Центральное поликлиническое отделение МБУЗ «Химкинская центральная клиническая больница», Химки, Россия; ³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²141400, Московская область, Химки, ул. Чкалова, 2/21;

³119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель исследования — анализ причин отмены традиционных базисных противовоспалительных препаратов (тБПВП), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и тофацитиниба (ТОФА) у больных ревматоидным артритом (РА) в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный анализ данных о больных, получавших тБПВП, ГИБП и ТОФА, которые были внесены врачами НИИР им. В.А. Насоновой с 01.01 2016 г. по 01.11 2017 г. в общероссийский регистр больных РА (1-я группа); данных фармакологического анамнеза (информация о неэффективности — НЭ — и нежелательных реакциях — НР, — обусловленных применением тБПВП и ГИБП), у больных РА, госпитализированных в течение 2011–2016 гг. в НИИР им. В.А. Насоновой для получения высокотехнологичной медицинской помощи (2-я группа).

Результаты. Установлено, что основными причинами отмены тБПВП, ГИБП и ТОФА являются НЭ и НР.

Обсуждение. 20% больных ранним РА никогда не достигают не только ремиссии, но и минимальной активности болезни, несмотря на внедрение современных рекомендаций по лечению. Полагают, что одной из потенциальных причин резистентности РА к лечению является НЭ традиционно применяемых лекарственных препаратов, опосредуемая транспортерами (ABCB1 и ABCG2), которые снижают их концентрацию, вызывая отток из внутриклеточного пространства. Важное значение этих транспортеров при РА заключается в том, что субстратами для них являются такие широко используемые препараты, как метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, аминоксалиновые препараты, преднизолон. Показано, что у больных активным РА повышена функция ABCB1 и ABCG2, т. е. активность болезни тесно связана с этим феноменом.

Выводы. Основными причинами отмены тБПВП, ГИБП и ТОФА у больных РА являются НЭ и НР, для уточнения их возможных механизмов необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты; неблагоприятные реакции; неэффективность лечения.

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев; murawyu@mail.ru

Для ссылки: Муравьев ЮВ, Гриднева ГИ, Муравьева ЛА и др. Основания для отмены базисных противовоспалительных препаратов, генно-инженерных биологических препаратов и тофацитиниба при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2018;11(4):101–105.

Rationales for discontinuation of disease-modifying antirheumatic drugs, biologic agents, and tofacitinib in rheumatoid arthritis

Muraviev Yu.V.¹, Gridneva G.I.¹, Muravieva L.A.², Muravieva N.V.¹, Alexeeva A.V.¹, Nurbaeva K.S.³, Mikhailov K.M.³, Rozov A.V.³

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Central Polyclinic Department, Khimki Central Clinical Hospital, Khimki, Moscow Region, Russia; ³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2/21, Chkalov St., Khimki, Moscow Region 141400; ³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Objective: to analyze the reasons for discontinuation of traditional disease-modifying antirheumatic drugs (tDMARDs), biologic agents (BAs), and tofacitinib (TOFA) in patients with rheumatoid arthritis (RA) in real clinical practice.

Patients and methods. The authors carried out a retrospective analysis of the data of the patients treated with tDMARDs, BAs, and TOFA, who had been included by the physicians of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (RIR) in the all-Russian register of patients with RA (Group 1) in January 1, 2016 to November 1, 2018, the data of a pharmacology history (information about inefficacy (IE) and adverse reactions (ARs) due to the use of tDMARDs and BAs) in RA patients admitted to the V.A. Nasonova RIR during 2011–2016 for high-tech medical care (Group 2).

Results. The main reasons for discontinuation of tDMARDs, BAs, and TOFA were found to be their IE and ARs.

Discussion. 20% of patients with early RA never achieve not only remission, but also minimal disease activity, despite the introduction of current guidelines for its treatment. It is believed that one of the potential causes of resistance to treatment in RA is the IE of traditionally used drugs, which is mediated by transporters (ABCB1 and ABCG2) that reduce their concentrations, causing outflow from the intracellular space. The great importance of these transporters in RA is that their substrates are widely used drugs, such as methotrexate, leflunomide, sulfasalazine, aminoquinoline drugs, and prednisolone. The function of ABCB1 and ABCG2 is shown to be increased in patients with active RA, i.e. the disease activity is closely related to this phenomenon.

Conclusion. IE and ARs are the most common reasons for discontinuation of tDMARDs, BAs, and TOFA in patients with RA; further investigations are needed to clarify their possible mechanisms.

Keywords: rheumatoid arthritis; disease-modifying antirheumatic drugs; biologic agents; adverse reactions; treatment inefficiency.

Contact: Yuri Vladimirovich Muraviev; murawyu@mail.ru

For reference: Muraviev YuV, Gridneva GI, Muravieva LA, et al. Rationales for discontinuation of disease-modifying antirheumatic drugs, biologic agents, and tofacitinib in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):101–105.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-101-105

Проблема неэффективности (НЭ) и неблагоприятных (нежелательных) реакций (НР) традиционных базисных противовоспалительных препаратов (тБПВП), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и тофацитиниба (ТОФА) по-прежнему остается актуальной, несмотря на достижения современной фармакотерапии ревматоидного артрита (РА). Считается, что НЭ – это недостижение цели лечения (ремиссии или минимальной активности), в то время как НР – это ощутимо вредная или неприятная реакция, возникшая в результате назначения лекарственного средства (ЛС), прогнозирующая угрозу его дальнейшего применения и являющаяся основанием для профилактического либо специфического лечения, или изменения режима дозирования, или отмены [1]. В единичных работах установлено, что НЭ и НР в реальной клинической практике были основанием для отмены ГИБП соответственно в 20,9 и 3,8% назначений у больных РА [2]. Ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α), которые больные РА получали после прекращения терапии этанерцептом (ЭТЦ) в основном вследствие НЭ и НР, были отменены по этим же причинам в 72 и 21,6% случаев [3]. Сходные результаты представлены в датском регистре больных РА: 52% больных прекратили лечение иФНО α из-за НЭ и 38% – из-за НР [4]. НЭ и НР, способствующие отмене тБПВП, ГИБП и ТОФА, являются актуальной проблемой терапии РА, поскольку не только затрудняют лечение, но и ухудшают отдаленные результаты у таких больных. К сожалению, в Российской Федерации отсутствуют официальные статистические данные об отмене тБПВП, ГИБП и ТОФА у больных РА из-за НЭ и НР.

Цель исследования – анализ оснований для отмены тБПВП, ГИБП и ТОФА, назначенных для лечения РА в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. Проведен ретроспективный анализ данных о больных, получавших тБПВП, ГИБП и ТОФА, которые были внесены врачами НИИР им. В.А. Насоновой с 01.01 2016 г. по 01.11 2017 г. в общероссийский регистр больных РА (1-я группа). Этот регистр создан для изучения эффективности и безопасности фармакотерапии [5, 6]. Информация о НЭ и НР, обусловленных применением тБПВП и ГИБП (фармакологический анамнез) у больных РА, госпитализированных в течение 2011–2016 гг. в НИИР им. В.А. Насоновой для получения высокотехнологичной медицинской помощи (ВТМП), стала основой для выделения 2-й группы пациентов.

В исследовании использованы: 1) информация из регистра о 3550 назначениях тБПВП, ГИБП и ТОФА у 2563 боль-

ных РА: 2141 женщина и 422 мужчины (средний возраст $53 \pm 14,8$ года, длительность болезни 10 ± 9 лет, умеренная и высокая активность воспаления – у 80%); 2) сведения о фармакологическом анамнезе 303 больных РА: 252 женщин и 51 мужчины (средний возраст 47 ± 14 лет, в основном умеренная и высокая активность заболевания) – заносились в специальную форму врачами клиники. Все больные соответствовали классификационным критериям РА ACR (American College of Rheumatology) 1987 г. и/или ACR/EULAR (European League Against Rheumatism) 2010 г. [7, 8].

Результаты. Согласно данным регистра, больным РА назначали тБПВП: метотрексат (МТ) парентерально ($n=1370$), перорально ($n=620$), лефлуномид (ЛЕФ; $n=404$), сульфасалазин (СУЛЬФ; $n=222$), аминохинолиновые препараты (АХП; $n=181$), хлорамбуцил (ХЛ; $n=12$), соли золота (СЗ $n=4$), циклоспорин (ЦС; $n=3$), циклофосфамид (ЦФ; $n=11$), азатиоприн (АЗА; $n=11$); ГИБП: инфликсимаб (ИНФ; $n=53$), цертолизумаб пэгол (ЦЗП; $n=14$), голимумаб (ГЛМ; $n=5$), адалимумаб (АДА; $n=115$), ЭТЦ ($n=57$), абатацепт (АБЦ; $n=142$), тоцилизумаб (ТЦЗ; $n=68$), ритуксимаб (РТМ; $n=216$); ТОФА ($n=42$). Отмечено 289 (8,6%) отмен перечисленных ЛС: тБПВП – 225, ГИБП – 50, ТОФА – 14. Причем НЭ явилась причиной отмены в 124 случаях, НР – в 70, прочие причины (административные, планирование беременности, отказ от терапии, обострение сопутствующих болезней) – в 85. В табл. 1 представлены данные о частоте и причинах отмены тБПВП, ГИБП и ТОФА у больных РА. Как видно из данных табл. 1, НЭ была частой причиной отмены АЗА (36%), СУЛЬФ (12%), ЦЗП (14%), ИНФ (11%), ТОФА (7%); из-за НР чаще отменялись таблетированная форма МТ (3%), ЛЕФ (3%); ЭТЦ (7%), ИНФ (4%), ТОФА (7%).

Данные фармакологического анамнеза больных РА, госпитализированных в НИИР им. В.А. Насоновой для ВТМП, представлены в табл. 2, из которой следует, что в структуре причин отмены тБПВП и ГИБП у этой когорты больных превалировала НЭ. Причем тБПВП и ГИБП отменяли из-за НЭ и НР во много раз чаще, нежели по данным регистра.

Обсуждение. В Федеральном законе от 12.04. 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ст. 4, п. 24) эффективность определяется как «характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности» [9]. При РА необходимая для

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 1. Основания для отмены тБПВП, ГИБП и ТОФА у больных РА

ЛС	Число назначений, n	Число отмен, n (%)	Причины отмены, n (%)		
			НЭ	НР	прочие
АЗА	11	5 (45)	4 (36)	—	1 (9)
МТ:					
пероральная форма	620	39 (6)	10 (2)	17 (3)	12 (2)
парентеральная форма	1370	60 (4)	12 (1)	28 (2,0)	20 (1)
ЛЕФ	404	49 (12)	30 (7)	10 (3)	9 (2)
СЗ	4	4 (100)	—	—	4 (100)
СУЛЬФ	222	43 (19)	27 (12)	4 (2)	12 (5)
АБЦ	142	9 (6)	5 (4)	—	4 (3)
АДА	115	12 (10)	6 (5)	—	6 (5)
АХП	181	20 (11)	13 (7)	1 (1)	6 (3)
ИНФ	53	9 (17)	6 (11)	2 (4)	1 (2)
ЭТЦ	57	10 (18)	2 (4)	4 (7,0)	4 (7)
ТЦЗ	68	5 (7)	2 (3)	1 (1)	2 (3)
РТМ	216	1 (1)	1 (1)	—	—
ЦЗП	14	4 (28)	2 (14)	—	2 (14)
ГЛМ	5	—	—	—	—
ХЛ	12	—	—	—	—
ЦФ	11	4 (36)	1 (9)	—	3 (27)
ЦС	3	1 (33)	—	—	1 (33)
ТОФА	42	14 (33)	3 (7)	3 (7)	8 (19)

достижения цели лечения степень положительного влияния тБПВП, ГИБП и ТОФА соотносится с ремиссией или низкой активностью. Если такая степень не достигнута, это указывает на НЭ.

В настоящее время практикующему врачу недоступна информация о НЭ базисных препаратов (тБПВП, ГИБП и ТОФА), применяемых для лечения РА. Однако сведения о НР содержатся в инструкции по применению ЛС, которая вкладывается в каждую упаковку. Осуществление фармаконадзора, утвержденного приказом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15.02.2017 г. №1071 должно сделать доступной такую информацию: «Фармаконадзор осуществляется Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения (далее — Росздравнадзор) путем анализа представляемой субъектами обращения лекарственных средств информации о побочных действиях лекарственных средств, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности лекарственных препаратов (далее — нежелательных реакций), а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека при применении лекарственных препаратов (далее — иной информации по безопасности и эффективности), выявленных на

всех этапах обращения лекарственных препаратов в Российской Федерации и других государствах, в целях выявления возможных негативных последствий их применения, индивидуальной непереносимости, предупреждения медицинских работников, пациентов и их защиты от применения таких лекарственных препаратов» [10]. По российскому законодательству субъектами обращения ЛС являются врачи, фармацевтические работники, больные, производители. Они и должны направлять в Росздравнадзор «Извещение о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата», что в значительной степени поможет осуществлению статистического анализа обнаруженных в реальной клинической практике НР и НЭ.

Анализ назначений тБПВП, ГИБП и ТОФА больным РА 1-й группы показал, что из-за НЭ отменяли такие тБПВП, как: МТ (пероральная форма 2%, парентеральная 1%), ЛЕФ (7%), СУЛЬФ (12%), АХП (7%) ТОФА (7%); такие ГИБП, как ИНФ (11%), ЭТЦ (4%), ТЦЗ (3%), РТМ (1%), ЦЗП (14%). Во 2-й группе из-за НЭ отменяли тБПВП: МТ (15%), ЛЕФ (57%), СУЛЬФ (67%) и ГИБП: ИНФ (56%), ЭТЦ (67%), АДА (52%), АБЦ (44%), РТМ (15%), ТЦЗ (38%). Таким образом, при увеличении в 3 раза периода наблюдения у больных 2-й группы по сравнению с больными 1-й группы число отмен в связи с НЭ увеличилось почти на порядок, что совпадает с результатами, полученными другими авторами.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 2. Основания для отмены тБПВП и ГИБП у больных РА, госпитализированных для ВТМП, n (%)

ЛС	Число назначений	Число отмен	Причины отмены			
			НЭ	НЭ + НР	НР	прочие
МТ	303 (100)	108 (36)	44 (15)	27 (9)	32 (11)	5 (1)
ЛЕФ	205 (68)	205 (100)	114 (57)	27(14)	51(26)	13 (3)
СУЛЬФ	118 (39)	118 (100)	79 (67)	10 (8)	26 (22)	3 (3)
РТМ	120 (100)	120 (100)	18 (15)	–	1 (1)	101 (84)
ИНФ	51 (17)	47 (92)	29 (56)	3 (6)	10 (20)	5 (10)
АБЦ	27 (9)	27 (100)	12 (44)	1 (4)	5 (19)	9 (33)
АДА	23 (8)	23 (100)	12 (52)	1 (4)	2 (7)	8 (37)
ЭТЦ	15 (5)	15 (100)	10 (67)	1 (7)	1 (7)	3 (19)
ТЦЗ	13 (4)	13 (100)	5 (38)	–	3 (23)	5 (35)

Так, согласно недавно опубликованным данным регистра ГИБП Британского ревматологического общества, за 4 года применения РТМ у больных РА самой частой причиной отмены была НЭ (46%) [11]. Хотя раннее активное лечение тБПВП оказывает благоприятное влияние на отдаленные результаты РА [12, 13], более чем у 50% таких больных начальное традиционное лечение недостаточно эффективно, что способствует применению потенциально более токсичных комбинаций препаратов, нарастаю стоимости терапии и ухудшению клинических результатов [14]. Поэтому лечение РА – по-прежнему сложная, во многом нерешенная проблема ревматологии и медицины в целом [15], хотя и основано на современной стратегии treat to target [16–18]. Остается немало больных РА, у которых невозможно достижение не только ремиссии, но и значимого снижения активности, несмотря на использование всего арсенала терапевтических методов, которыми располагает ревматология. Таких больных считают «трудными для лечения» [19], или рефрактерными, не поддающимися лечению [20]. Определение рефрактерной болезни зависит от возможности сформулировать заранее установленные количественные цели и хорошо описать показатели. Для РА относительно легко идентифицировать клинические и лабораторные проявления воспаления (активности болезни) как главную цель. Тщательное мониторингирование активности болезни, коррекция лечения в соответствии с ранее намеченными целями приводят к лучшему контролю болезни [21]. Концепция неудовлетворенной потребности в лечении обусловлена несовпадением ожиданий больного, связанных с лечением, и постановкой практических целей лечения [19]. Показано, что, несмотря на современные рекомендации по лечению, 20% больных ранним РА никогда не достигают не только ремиссии, но и минимальной активности болезни [4].

Одним из механизмов, которые рассматриваются в качестве потенциальной причины резистентности РА к лечению, является НЭ ЛС, опосредуемая транспортерами (переносчиками), которые снижают их концентрацию, вызывая отток из внутриклеточного пространства. Первым из описанных переносчиков был гликопротеин Р (P-gp), – АТФ-зависимый белок-транспортер (ABCB1), продукт гена MDR-1, который принадлежит к суперсемейству ABC-транспортеров (АТФ-связывающие кассеты) [22, 23]. P-gp играет важную роль в фармакокинетике ЛС, являющихся его субстратами [24]. Следующим транспортером является ABCG2, или белок устойчивости к раку молочной железы (BCRP1) [25]. Специфичность обоих транспортеров является переменной и физиологически связана с секрецией гормонов и выделением бактериальных токсинов из клеток; увеличение функции обоих транспортеров также приводит к экстрюзии многих ЛС из внутриклеточного пространства. Эти транспортеры изучались главным образом при раке, оценивалось их влияние на эффективность антивирусной [26] и иммунодепрессивной [27] терапии. Основное значение этих транспортеров для РА заключается в том, что известными субстратами для ABCG2 являются МТ, ЛЕФ и СУЛЬФ, а для ABCB1 – преднизолон и АХП [28], важные для лечения РА. К сожалению, не так много работ, в которых анализируются детерминанты функциональной активности этих транспортеров при РА, в большинстве из них изучали ABCB1. Специальное исследование показало, что у больных активным РА повышена функция ABCB1 и ABCG2 и активность болезни тесно связана с этим феноменом [29].

Выводы. Таким образом, ведущими причинами отмены тБПВП, ГИБП и ТОФА у больных РА являются НЭ и НР, для уточнения характера которых необходимы дальнейшие исследования.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000 Oct 7;356(9237):1255-9.
2. Ebina K, Hashimoto M, Yamamoto W, et al. Drug retention and discontinuation reasons between seven biologics in patients with rheumatoid arthritis -The ANSWER cohort study. *PLoS One*. 2018 Mar 15;13(3):e0194130. doi: 10.1371/journal.pone.0194130. eCollection 2018.
3. Li N, Betts KA, Messali AJ, et al. Real-world Effectiveness of Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs for the Treatment of Rheumatoid Arthritis After Etanercept Discontinuation in the United Kingdom, France, and Germany. *Clin Ther*. 2017 Aug; 39(8):1618-1627. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.06.009. Epub 2017 Jul 17.

4. Kaltsonoudis E, Pelechas E, Voulgari PV, Drosos AA. Unmet needs in the treatment of rheumatoid arthritis. An observational study and a real-life experience from a single university center. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Jun 22. pii: S0049-0172(18)30188-4. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.06.003. [Epub ahead of print]
5. Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ, Сатыбалдыев АМ. Общероссийский регистр пациентов с ревматоидным артритом: настоящее и будущее. Современная ревматология. 2014;8(1):84–6. [Karateev DE, Nasonov EL, Satybalдыеv AM. All-russian registry of rheumatoid arthritis patients: present and future. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(1):84–6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-84-86
6. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):472–84. [Nasonov EL, Karateev DE, Satybalдыеv AM, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian arthritis registry data (communication I). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):472–84. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-472-484
7. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):315–24.
8. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569–81. doi: 10.1002/art.27584.
9. <http://legalacts.ru/doc/federalnyi-zakon-ot-12042010-n-61-fz-ob/>
10. <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71534896/>
11. Oldroyd AGS, Symmons DPM, Sergeant JC, et al. Long-term persistence with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jun 1;57(6):1089–1096. doi: 10.1093/rheumatology/key036.
12. Emery P, Salmon M. Early rheumatoid arthritis: to aim for remission? *Ann Rheum Dis*. 1995 Dec;54(12):944–7.
13. Paulus HE. Defining remission in rheumatoid arthritis: what is it? Does it matter? *J Rheumatol*. 2004 Jan;31(1):1–4.
14. Huizinga T, Knevel R. Rheumatoid arthritis: 2014 treat-to-target RA recommendations—strategy is key. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Sep;11(9):509–11. doi: 10.1038/nrrheum.2015.98. Epub 2015 Jul 21.
15. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263–71. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263–71. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
16. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):631–7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
17. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492–509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
18. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960–977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715. Epub 2017 Mar 6.
19. De Hair MJH, Jacobs JWG, Schoneveld JLM, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: an area of unmet clinical need. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Oct 4. doi: 10.1093/rheumatology/kex349. [Epub ahead of print].
20. Polido-Pereira J, Vieira-Sousa E, Fonseca JE. Rheumatoid arthritis: what is refractory disease and how to manage it? *Autoimmun Rev*. 2011 Sep;10(11):707–13. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.023. Epub 2011 May 5.
21. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 Jul 17–23;364(9430):263–9.
22. Goda K, Bascio Z, Szabo G. Multidrug resistance through the spectacle of P-glycoprotein. *Curr Cancer Drug Targets*. 2009 May;9(3):281–97.
23. Ueda K, Cornwell MM, Gottesman MM, et al. The *mdr1* gene, responsible for multidrug-resistance, codes for P-glycoprotein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1986 Dec 30;141(3):956–62.
24. Якушева ЕН, Шулькин АВ, Попова НМ и др. Структура, функции гликопротеина Р и его значение для рациональной фармакотерапии и лекарственной терапии. 2014;12(2):3–11. [Yakusheva EN, Shchul'kin AV, Popova NM, et al. Structure, functions of glycoprotein-P and its importance for rational pharmacotherapy. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2014;12(2):3–11. (In Russ.)].
25. Litman T, Druley TE, Stein WD, Bates SE. From MDR to MXR: new understanding of multidrug resistance systems, their properties and clinical significance. *Cell Mol Life Sci*. 2001 Jun;58(7):931–59.
26. Mohri H, Markowitz M. In vitro characterization of multidrug-resistant HIV-1 isolates from a recently infected patient associated with dual tropism and rapid disease progression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Aug 15;48(5):511–21. doi: 10.1097/QAI.0b013e31817ecb31.
27. Jansen G, Scheper RJ, Dijkmans BA. Multidrug resistance proteins in rheumatoid arthritis, role in disease-modifying antirheumatic drug efficacy and inflammatory processes: an overview. *Scand J Rheumatol*. 2003;32(6):325–36.
28. Van der Heijden JW, Dijkmans BA, Scheper RJ, Jansen G. Drug Insight: resistance to methotrexate and other disease-modifying antirheumatic drugs—from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007 Jan;3(1):26–34.
29. Atisha-Fregoso Y, Lima G, Pascual-Ramos V, et al. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Is Determinant for ABCB1 and ABCG2 Drug-Efflux Transporters Function. *PLoS One*. 2016 Jul 21;11(7):e0159556. doi: 10.1371/journal.pone.0159556. eCollection 2016.

Поступила 29.08.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.