

Многоцентровое наблюдательное 16-недельное исследование эффективности и безопасности терапии ревматоидного артрита метотрексатом и гидроксихлорохином в реальной клинической практике

Балабанова Р.М.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель — оценка эффективности комбинированной терапии метотрексатом (МТ) и гидроксихлорохином (ГХ) при ревматоидном артрите (РА) в условиях реальной клинической практики.

Пациенты и методы. В исследование включено 430 пациентов с достоверным РА, наблюдавшихся 16 нед ревматологами в разных регионах страны. На пациентов заполняли индивидуальные карты, в которые вносили демографические, клинические и лабораторные показатели, позволяющие оценить активность заболевания, а также уровень глюкозы, холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Результаты исследования оценивали при включении в него и затем на 8-й и 16-й неделях. Учитывая недостаточный предшествующий эффект МТ, терапию усиливали гидроксихлорохином (ГХ).

Результаты и обсуждение. К концу исследования комбинированная терапия МТ + ГХ привела к достоверному снижению числа припухших и болезненных суставов, длительности утренней скованности, выраженности боли — параметров, отражающих интегральный индекс активности болезни DAS28. Установлено позитивное влияние терапии на уровень глюкозы натощак, холестерина, ЛПНП. К 3-му визиту улучшилось качество жизни пациентов. Полученные результаты согласуются с данными зарубежных и отечественных исследователей о большей эффективности комбинированной терапии МТ + ГХ по сравнению с монотерапией МТ и плеiotропном (сахароснижающий и гиполлипидемический) эффекте ГХ.

Выводы. Сделано заключение, что в условиях отечественной практики при недостаточном эффекте монотерапии МТ или невозможности применять его высокие дозы для повышения эффективности терапии РА можно использовать комбинацию МТ + ГХ, особенно у больных старшей возрастной группы с сопутствующей патологией (гипергликемия и гиперхолестеринемия).

Ключевые слова: ревматоидный артрит; метотрексат; гидроксихлорохин; эффективность; безопасность.

Контакты: Римма Михайловна Балабанова; balabanova@iramn.ru

Для ссылки: Балабанова Р.М. Многоцентровое наблюдательное 16-недельное исследование эффективности и безопасности терапии ревматоидного артрита метотрексатом и гидроксихлорохином в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2018;12(4):106–111.

A 16-week multicenter observational study of the efficiency and safety of rheumatoid arthritis therapy with methotrexate and hydroxychloroquine in real clinical practice

Balabanova R.M.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

Objective: to evaluate the efficiency of combination therapy with methotrexate (MTX) and hydroxychloroquine (HC) in rheumatoid arthritis (RA) in real clinical practice.

Patients and methods. The investigation enrolled 430 patients with documented RA who had been followed up for 16 weeks by rheumatologists in different regions of the country. Individual schedules were filled out for the patients, by adding demographic, clinical, and laboratory parameters that made it possible to assess the activity of the disease and to estimate the level of glucose, cholesterol, and low-density lipoproteins (LDL). The results of the investigation were evaluated at the inclusion of patients in it and then at 8 and 16 weeks. Taking into account the insufficient previous effect of MTX, the treatment was enhanced by HC.

Results and discussion. By the end of the investigation, the combination therapy with MTX + HC led to significant decreases in the number of swollen and tender joints, the duration of morning stiffness, the severity of pain, and the integrated DAS28 index. The therapy showed a positive effect on the levels of fasting glucose, cholesterol, and LDL. The quality of life improved in patients by Visit 3. The results obtained are in good agreement with the data by foreign and Russian investigators on the greater efficiency of combination therapy with MTX + HC than that of MTX monotherapy and on the pleiotropic (hypolipidemic and hypolipidemic) effect of HC.

Conclusion. It is concluded that in Russian practice when monotherapy with MTX shows an insufficient effect or its high doses cannot be admin-

istered to enhance the efficacy of RA therapy, it is possible to use a combination of MTX + HC, especially in older patients with comorbidity (hyperglycemia and hypercholesterolemia).

Keywords: rheumatoid arthritis; methotrexate; hydroxychloroquine; efficacy; safety.

Contact: Rimma Mikhailovna Balabanova; balabanova@irramn.ru

For reference: Balabanova RM. A 16-week multicenter observational study of the efficiency and safety of rheumatoid arthritis therapy with methotrexate and hydroxychloroquine in real clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):106–111.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-106-111

В начале XXI в. произошли существенные изменения в стратегии лечения ревматоидного артрита (РА), основой которой является «Лечение до достижения цели», т. е. достижение ремиссии. [1]. Особенно это актуально при раннем РА, когда возможно приостановить развитие аутоиммунного процесса и деструктивных изменений в суставах, что позитивно сказывается на исходах болезни [2–4]. Основным препаратом для лечения РА является метотрексат (МТ) [5]. Безусловно, появление нового класса лекарственных агентов — генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — позволяет повысить эффективность терапии РА, в более короткие сроки снизить активность процесса в дебюте болезни [6]. В силу экономических причин в нашей стране широкое использование ГИБП ограничено, поэтому встает вопрос о возможности применения комбинированной терапии РА синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП) у пациентов с недостаточным эффектом монотерапии МТ [7]. Для уменьшения частоты возможных нежелательных реакций (НР) при комбинированной терапии сБПВП желательно использовать препараты с минимальной токсичностью и хорошей длительной переносимостью (выживанием) [8]. В этом плане наиболее удачным представляется сочетание МТ с гидроксихлорохином (ГХ), особенно на ранних стадиях болезни [9]. В России зарегистрированы два препарата ГХ — плаквенил и иммард¹. В ранее опубликованных работах отечественных исследователей в комбинации с МТ использовали плаквенил [10]. Было показано преимущество такой комбинированной терапии по сравнению с монотерапией МТ в отношении как снижения активности РА, так и замедления деструкции суставов [11]. В последнее время особое внимание сконцентрировано на коморбидности у больных РА, которая утяжеляет течение и прогноз болезни и затрудняет выбор тактики лечения [12–14]. Учитывая плейотропные эффекты ГХ — сахароснижающий и гиполипидемический, — именно его комбинация с МТ может иметь преимущество у больных РА с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [15, 16].

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии МТ + ГХ при РА в условиях клинической практики.

Пациенты и методы. Проведено многоцентровое наблюдательное 16-недельное исследование, в котором приняли участие 88 ревматологов из 30 городов России². Всего было получено 508 индивидуальных карт, в статистический анализ включено 430 карт, в которых имелись данные 3 визитов.

Проанализированы результаты обследования 430 пациентов с достоверным, согласно критериям ACR (American College of Rheumatology) 1987 г. или ACR/EULAR (European League Against Rheumatism) 2010 г., ревматоидным артритом (РА), большую часть из которых составили женщины (n=339). Средний возраст пациентов — 52 года, средняя продолжительность болезни — $39,96 \pm 45,34$ мес. Длительность РА <12 мес была у 87 (20%) пациентов. В специально разработанную индивидуальную карту пациента вносились демографические показатели, результаты электрокардиографии и рентгенографии легких, общеклинического обследования, число болезненных (ЧБС) и число припухших (ЧПС) суставов, общая оценка активности болезни пациентом и врачом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) — показатели активности болезни, необходимые для подсчета интегрального индекса DAS28. Выполняли общеклинический анализ крови, определяли СОЭ (по Вестергрэну) и содержание СРБ, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), глюкозы натощак, холестерина и его фракций. В индивидуальной карте пациента была выделена графа, в которую заносили информацию о НР в период лечения. Больных обследовали при включении в исследование (1-й визит), через 8 нед (2-й визит) и 16 нед (3-й визит).

Пациентам назначали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) различных классов, преимущественно нимесулиды и мелоксикам. При включении в исследование НПВП получали 345 пациентов. МТ использовали 7 пациентов в дозе 7,5 мг/нед, 166 — 10 мг/нед, 5 — 12,5 мг/нед, 227 — 15 мг/нед, 7 — 17,5 мг/нед, 14 — 20 мг/нед и 4 — 25 мг/нед. Все больные после приема МТ получали

¹Иммард (ИПКА Лабораториз Лимитед).

²Результаты работы основаны на данных, полученных от ревматологов: Т.Н. Спиридоновой, В.С. Емельянова, Н.А. Гулько, Г.А. Кирсановой, С.К. Маршала (Москва); К.И. Кондратьевой, М.П. Александровой, Е.В. Ватулиной, Е.А. Можаровской, С.Е. Тросман, Е.Э. Ночвай, Э.Г. Паникиди, Т.И. Гульевой (С.-Петербург); Э.Р. Хаснетдиновой, З.Н. Нигматуллиной, Г.Г. Абубакировой, А.З. Мардамшина, Г.Р. Латыповой, Г.Р. Мингалиевой (Казань); Ю.Ю. Мангутовой, М.Ю. Родиной, Ю.Ю. Альтерман (Н. Новгород); Н.В. Шушпановой, Л.В. Солодовниковой (Саранск); Л.С. Хахичевой, О.О. Свиридовой (Орел); Н.С. Туриновой (Тамбов); В.В. Салихановой, О.Н. Орловой, И.Н. Масловой, Э.С. Рябковой, А.В. Сарапуловой, Е.В. Биткиной, Е.А. Александровской (Екатеринбург); Н.Н. Степановой, М.А. Гуляевой (Симферополь); А.А. Суховской, М.Ю. Коноплянской, С.Г. Вагановой (Воронеж); Е.В. Яковлевой, Н.Р. Дегула, Т.М. Будановой, Н.Н. Дегтярь, Н.Г. Ткаченко (Краснодар); Х.Р. Апушевой (Омск); А.В. Лоховой, Е.В. Грищенко, А.Д. Архановой (Чебоксары); И.А. Погонской (Челябинск); И.И. Кобляковой, Е.Н. Шалашновой, А.М. Карякина (Новокузнецк); А.М. Саишиной, Д.С. Гордеевой (Кемерово); Л.В. Ивановой, Н.И. Торопцевой, Н.А. Бурлаевой, Р.Л. Пиадуллиной (Ижевск); И.Н. Дашковым, Л.А. Базевич, Г.В. Прониной, В.Н. Камышиным (Брянск); Л.В. Комлевой, Е.С. Витковской, С.Б. Горбенко, М.А. Горбачевой, Н.В. Адушевой, Б.А. Войцеховой (Самара); В.А. Левченко, В.А. Емельяновой (Астрахань); Т.В. Тупаевой, О.В. Кухаренко (Красноярск); Н.В. Вайнштейн, Г.В. Любимовой, В.В. Ялтырян (Ростов); Л.С. Фирсовой, С.И. Филимоновой, И.В. Потемкиной (Саратов); М.В. Семиенковой (Смоленск); Н.В. Кузьминых (Йошкар-Ола); Т.С. Воеводиной, И.А. Валовой (Пенза); И.М. Бизинной, И.В. Забровским (Липецк); О.В. Сальниковой, О.А. Чертоштовой (Ульяновск); А.В. Оценковой (Пермь); С.М. Цивигер (Чита).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

5 мг фолиевой кислоты. ГХ (иммард) 400 мг/сут принимали 389 больных, 200 мг/сут — 41. По условиям протокола пациентов, использовавших глюкокортикоиды, в исследование не включали. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ проведен с помощью общепринятых статистических методик. Различия между показателями считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. Активность РА по DAS28 на момент включения в исследование у 249 пациентов была $>5,1$, у 179 — от $>3,2$ до $\leq 5,1$ и у 2 — от $>2,6$ до $\leq 3,2$, т. е. практически во всех случаях она была высокой, что требовало оптимизации терапии.

В табл. 1 представлена динамика основных показателей за 16 нед комплексной терапии МТ + ГХ, свидетельствующая о ее высокой клинической и лабораторной эффективности. Уже через 2 мес уменьшились ЧБС и ЧПС, длительность утренней скованности, выраженность боли, показатели СОЭ и СРБ. Через 4 мес терапии все оцениваемые параметры имели статистически достоверные различия по сравнению с исходными данными.

Как показал анализ результатов лечения, у 87 пациентов с длительностью РА <12 мес при включении в исследование активность РА по DAS28 была несколько выше, чем в группе в целом ($5,96 \pm 0,99$), а к 16-й неделе она, наоборот, стала ниже ($3,94 \pm 0,76$), но статистических различий между показателями в целом по группе и у больных с ранним РА не получено. При анализе динамики степени активности процесса (табл. 2) установлено, что через 16 нед комплексной терапии на 49% уменьшилось число больных с высокой активностью, на 27,5% увеличилось число больных с умеренной и на 17,4% — с низкой активностью РА, при этом у 21 пациента достигнута ремиссия.

Оценку качества жизни пациентов проводили по индексу HAQ (табл. 3). В начале исследования у трети больных отмечалось низкое качество жизни, а к завершению исследования у большей части пациентов (63%) качество жизни значительно улучшилось и соответствовало минимальным нарушениям. Различия HAQ в целом по группе между 1-м и 3-м визитами были достоверны ($p < 0,05$).

Принимая во внимание данные зарубежных исследователей о сахароснижающем эффекте ГХ, мы проанализировали показатели глюкозы натошак в динамике. У большинства больных ($n=381$) уровень глюкозы был в пределах нормы ($<5,8$ ммоль/л), у 43 — от 5,8 до 6,5 ммоль/л, у 5 — 7,2 ммоль/л и у 1 — 9,3 ммоль/л. К концу исследова-

Таблица 1. Динамика клинических и лабораторных показателей на фоне комбинированной терапии МТ + ГХ ($n=430$)

Показатель	1-й визит	2-й визит	3-й визит
ЧБС	$11,25 \pm 6,34$	$8,16 \pm 3,54$	$4,99 \pm 3,84^*$
ЧПС	$7,18 \pm 5,24$	$4,55 \pm 3,54$	$4,99 \pm 3,84^*$
Утренняя скованность, мин	$99,77 \pm 83,69$	$63,37 \pm 49,2$	$39,20 \pm 36,93^*$
ВАШ боли, мм	$62,95 \pm 16,11$	$47,26 \pm 12,60$	$33,51 \pm 14,61^*$
СОЭ, мм/ч	$32,86 \pm 12,24$	$26,81 \pm 10,91$	$21,41 \pm 10,86^*$
СРБ, мг/л	$20,95 \pm 28,96$	$14,15 \pm 15,95$	$8,81 \pm 9,25^*$
DAS28 (СОЭ)	$5,77 \pm 1,03$	$4,98 \pm 0,84$	$4,02 \pm 0,90^*$

* $p < 0,05$ при сравнении показателей при 1-м и 3-м визитах.

Таблица 2. Динамика степени активности болезни у 87 пациентов с ранним РА, n (%)

DAS 28	1-й визит	2-й визит	3-й визит
Ремиссия ($<2,6$)	0	0	21 (4,9)
1-я степень (от $>2,6$ до $<3,2$)	2 (0,5)	8 (1,9)	77 (17,9)
2-я степень (от $>3,2$ до $<5,2$)	179 (41,6)	304 (70,7)	297 (69,1)
3-я степень ($>5,1$)	249 (57,9)	118 (27,4)	35 (8,1)

Таблица 3. Оценка качества жизни у больных РА по индексу HAQ ($n=430$)

Показатель	1-й визит	2-й визит	3-й визит
Количество больных, %:			
с минимальными значениями HAQ (0–1,0 балл)	22	38	63
с умеренными значениями HAQ (1,1–2,0 балла)	48	54	37
с повышенными значениями HAQ (2,1–3,0 балла)	30	8	0
HAQ, баллы	1,69	1,3	0,89*

* $p < 0,05$ между данными, полученными при 1-м и 3-м визитах.

ния у 7 пациентов уровень глюкозы составлял 5,8 ммоль/л и у 7 — от 6 до 6,8 ммоль/л, причем эти показатели были ниже исходных. В целом по группе динамика уровня глюкозы была следующей: при 1-м визите — $6,27 \pm 1,17$ ммоль/л; при 2-м — $5,03 \pm 0,42$ ммоль/л; при 3-м — $4,09 \pm 0,50$ ммоль/л. Различия между 1-м и 3-м визитом были достоверны ($p < 0,001$). У 6 больных с высоким (7,2–9,3 ммоль/л) уровнем глюкозы при 1-м визите к концу исследования отмечено его снижение: у 5 — до 4,6 ммоль/л и у 1 — до 6,0 ммоль/л. Полученные данные являются относительными, так как неизвестно, соблюдали ли пациенты диету, ограничивающую поступление глюкозы, принимали ли сахароснижающие препараты. Однако то, что ни у одного больного за период лечения не отмечено повышения уровня глюкозы, косвенным образом свидетельствует о возможности предупреждения развития сахарного диабета при включении ГХ в комплексную терапию РА.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 4. Динамика уровня холестерина у 140 пациентов с высоким уровнем холестерина при включении в исследование, n (%)

Уровень холестерина, ммоль/л	1-й визит	2-й визит	3-й визит
≤ 5,2	0	17 (12,1)	39 (27,8)
>5,2 ≤ 6,0	82 (58,6)	91 (65,0)	78 (55,7)
>6,0 ≤ 7,0	47 (33,6)	25 (17,6)	17 (12,2)
>7,0 ≤ 8,0	9 (6,4)	5 (3,5)	4 (2,9)
>9,0	2 (1,4)	2 (1,4)	2 (1,4)

Таблица 5. Динамика показателей ЛПНП у 197 пациентов с РА на фоне комбинированной терапии, n (%)

ЛПНП, ммоль/л	1-й визит	2-й визит	3-й визит
≤ 2,6	87 (44,1)	76 (38,6)	116 (58,8)
>2,6 ≤ 4,12	91 (46,2)	112 (56,8)	68 (34,5)
>4,12 ≤ 4,9	17 (8,6)	9 (4,5)	13 (6,6)
>4,9	2 (1,0)	0	0

Оценивали также влияние ГХ на липидный профиль. Динамика показателей холестерина в целом по группе была следующей: при 1-м визите его уровень составлял $6,1 \pm 0,52$ ммоль/л; при 2-м визите — $5,13 \pm 0,14$ ммоль/л; при 3-м визите — $5,08 \pm 0,62$ ммоль/л. Различия между 1-м и 3-м визитами были достоверны ($p < 0,001$). Мы выделили 140 пациентов, у которых уровень холестерина превышал верхнюю границу нормы ($5,2$ ммоль/л). Динамика уровня холестерина у этих пациентов представлена в табл. 4.

Как видно из табл. 4, уже ко 2-му визиту 12,1% больных имели нормальный уровень холестерина, а через 16 нед почти у трети пациентов этот показатель нормализовался. Позитивной динамики не наблюдалось только у 2 пациентов, у которых сохранялась гиперхолестеринемия >9 ммоль/л.

В индивидуальных картах уровень атерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) был указан лишь у 197 пациентов. В этой группе на протяжении 1–3-го визитов уровень ЛПНП имел тенденцию к снижению: $3,15 \pm 2,34$; $2,92 \pm 0,84$ и $2,78 \pm 0,80$ ммоль/л соответственно. Между 1-м и 3-м визитами различия показателей были достоверны ($p < 0,001$). К концу исследования более чем у половины пациентов уровень ЛПНП был нормальным, уменьшилось число пациентов с повышенными показателями ЛПНП, что косвенно указывает на гиполипидемический эффект препарата (табл. 5).

НР в виде тошноты, изжоги, головокружения, головной боли отмечены у 4 пациентов. Продолжительность и выраженность этих НР были незначительными и не потребовали изменения тактики лечения. Не выявлено негативного влияния комплексной терапии на лабораторные показатели. У 8 пациентов в начале исследования имелось повышение уровня печеночных ферментов (АСТ) не более 1,5 нормы, к моменту завершения исследования этот показатель нормализовался.

Обсуждение. Настоящая работа, основана на 16-недельном наблюдении за 430 больными РА, получавшими комби-

нированную терапию МТ + ГХ (иммард), в условиях обычной клинической практики. В когорту вошли пациенты из разных климато-географических областей нашей страны и с разными возможностями получить лечение дорогостоящими биологическими препаратами на региональном уровне. Пациенты использовали различные дозы МТ, преимущественно 10 и 15 мг/нед, ГХ — в дозе 400 мг/сут (небольшая часть больных — 200 мг/сут) и НПВП (в основном нимесулиды и мелоксикам). За относительно короткий период комбинированной терапии у пациентов достоверно уменьшились ЧБС, ЧПС, продолжительность утренней скованности, а также показатели лабораторной активности РА (СОЭ и СРБ).

Полученные нами данные совпадают с результатами других исследований, посвященных оптимизации лечебного эффекта МТ у больных РА. В этих работах проводилось в основ-

ном сравнение монотерапии МТ с тройной комбинацией сБПВП: МТ + ГХ + сульфасалазин (СУЛЬФ) в течение года и более [17–19]. При сравнении двойной терапии МТ + ГХ и МТ + СУЛЬФ лучшие результаты отмечались в случае использования МТ + ГХ [8]. В работах отечественных исследователей также показано, что комбинированная терапия МТ + ГХ (плаквенил) эффективнее монотерапии МТ [20]. Настоящее исследование было непродолжительным, тем не менее получено достоверное улучшение основных показателей, определяющих активность РА.

В начале этого столетия появился новый класс противовоспалительных препаратов — ГИБП, механизм действия которых направлен на патогенетические аспекты РА, в частности на блокаду провоспалительных цитокинов [6]. Однако затраты на такое лечение весьма существенны, и в экономически развитых странах проводились сравнительные исследования эффективности и стоимости комбинированной терапии МТ + сБПВП и МТ + ГИБП. Оказалось, что эффект лечения и замедление деструкции суставов наступают раньше при лечении МТ + ГИБП, но отдаленные результаты лечения двумя комбинациями очень близки [21, 22]. Стоимость лечения (прямые и косвенные затраты) была существенно выше при использовании ГИБП [23].

Для ревматологов представляет интерес антидиабетическое и гиполипидемическое действие ГХ [15, 24–26], которое способствует снижению риска кардиоваскулярных осложнений [27]. В данном исследовании у больных с повышенными показателями глюкозы, холестерина, ЛПНП выявлена тенденция к их нормализации. Позитивное сахароснижающее действие ГХ, улучшение липидного профиля представляются важными, учитывая частоту коморбидных заболеваний при РА.

Настоящая работа имеет ряд ограничений: относительно короткий период лечения, учитывая отсроченное наступление эффекта ГХ; отсутствие данных о предшест-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

вующей терапии БПВП; различные дозы МТ; большой разброс таких показателей, как длительность РА и возраст пациентов; отсутствие сведений о сопутствующих заболеваниях.

Выводы. Полученные результаты показали, что в условиях российской практики при недостаточном эффекте монотерапии МТ или невозможности применять его высокие дозы для повышения эффективности терапии РА можно ис-

пользовать комбинацию МТ + ГХ, особенно у больных старшей возрастной группы с сопутствующей патологией (гипергликемия и гиперхолестеринемия).

Для более обоснованных выводов необходимы отечественные контролируемые рандомизированные исследования сравнительной эффективности комбинированной терапии МТ с синтетическими или биологическими БПВП с оценкой выживаемости и стоимости лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Рекомендации по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»-2014 (часть I). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5): 477-94. [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-russian public organization «Association of rheumatologists of Russia» – 2014 (Part I). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477-94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494.
2. Насонов ЕЛ. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):138-50. [Nasonov EL. The 2016 EULAR guidelines for the diagnosis and treatment of early arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):138-50. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-138-150.
3. Combe B, Landewe R, Daïen CI, et al. 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):948-959. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210602. Epub 2016 Dec 15.
4. Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):277-94. [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: evolution of the disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294.
5. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите-2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):421-33. [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: new facts and ideas. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421-33. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433.
6. Насонов ЕЛ. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL. *Genno-inzhen-*
7. *ernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetic engineering biological preparations in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.]
7. 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.
8. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002 May; 46(5):1164-70.
9. Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzgerald MA, et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year follow up on hydroxychloroquin in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J Rheumatol*. 2000 Mar;27(3):623-9.
10. Ключкина НГ. Показания к применению аминохинолиновых препаратов при ревматических заболеваниях. Лечащий врач. 2012;(7):82-9. [Klyukvina NG. Indications for use of aminoquinoline drugs in rheumatic diseases. *Lechashchii vrach*. 2012;(7):82-9. (In Russ.)].
11. Чичасова НВ. Использование плаквенила в лечении ревматоидного артрита. Русский медицинский журнал. 2010;(9): 3-6. [Chichasova NV. Use of plaquenil in the treatment of rheumatoid arthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2010;(9):3-6. (In Russ.)].
12. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбылдыев АМ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных ревматоидным артритом (Сообщение I). Научно-практическая ревматология. 2015;53(5): 472-84. [Nasonov EL, Karateev DE, Satybyldyev 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.
13. Новикова ДС, Попкова ТВ, Кириллова ИГ и др. Оценка кардиоваскулярного риска у больных ранним ревматоидным артритом в рамках исследования РЕМАРКА. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):24-31. [Novikova DS, Popkova TV, Kirillova IG, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with early rheumatoid arthritis within the REMARCA study: preliminary data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):24-31. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-24-31.
14. Никитина НМ, Афанасьев ИА, Ребров АП. Коморбидность у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):149-54. [Nikitina NM, Afanas'ev IA, Rebrov AP. Comorbidity in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):149-54. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-149-154.
15. Wasko MC, Hubert HB, Ligala VB, et al. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA*. 2007 Jul 11;298(2):187-93.
16. Morris SJ, Wasko MC, Antohe JL, et al. Hydroxychloroquine use associated with improvement in lipid profiles in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):530-4. doi: 10.1002/acr.20393.
17. O'Dell JR. Combination DMARD therapy with hydroxychloroquine, sulfasalazine, and methotrexate. *Clin Exp Rheumatol*. 1999 Nov-Dec;17(6 Suppl 18):S53-8.
18. Van der Heijde DM, Van Riel PL, Nuvér-Zwart IH, et al. Effect of hydroxychloroquine and sulfasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1989 May 13;1(8646):1036-8.
19. Губарь ЕЕ, Бочкова АГ, Бунчук НВ. Сравнение эффективности и переносимости тройной комбинированной терапии с монотерапией метотрексатом у больных ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2008;80(5):25-30. [Gubar' EE, Bochkova AG, Bunchuk NV. Comparison of efficacy and tolerability of triple combination therapy with methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2008;80(5):25-30. (In Russ.)].
20. Чичасова НВ, Имамединова ГР, Насонов ЕЛ. Место Плаквенила в современ-

ной терапии ревматоидного артрита. Русский медицинский журнал. 2009;(7): 487-90. [Chichasova NV, Imametdinova GR, Nasonov EL. Place of Plakvenil in modern therapy of rheumatoid arthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2009;(7):487-90. (In Russ.)].

21. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2012 Sep;64(9):2824-35. doi: 10.1002/art.34498.

22. Karlsson JA, Neovins M, Nilsson JA, et al. Addition of infliximab compared with addition sulphasalazine and hydroxychloroquin to methotrexate in early rheumatoid arthritis: 2-year quality-of-life results of the randomized, controlled, SWEFOT trial. *Ann*

Rheum Dis. 2013 Dec;72(12):1927-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202062. Epub 2012 Nov 29.

23. Eriksson JK, Karlsson JA, Bratt J, et al. Cost-effectiveness of infliximab versus conventional combination treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis :2-year results of the register-enriched randomized controlled SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1094-101. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205060. Epub 2014 Apr 15.

24. Charles-Schoerman C, Wang X, Lee YY, et al. Association of Triple therapy with improvement in cholesterol profiles over two year follow-up in the treatment of early aggressive rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Mar;68(3):577-86. doi: 10.1002/art.39502.

25. Charles-Schoerman C, Yin Lee Y,

Shahbazian A, et al. Improvement of high-density lipoprotein function in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate monotherapy or combination therapies in a randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jan;69(1):46-57. doi: 10.1002/art.39833.

26. Kerr G, Aujero M, Richards J, et al. Associations of hydroxychloroquine use with lipid profiles in rheumatoid arthritis: pharmacologic implications. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Nov;66(11):1619-26. doi: 10.1002/acr.22341.

27. Sharma TS, Wasko MC, Tang X, et al. Hydroxychloroquine use is associated with decreased incident cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients. *J Am Heart Assoc*. 2016 Jan 4;5(1). pii: e002867. doi: 10.1161/JAHA.115.002867.

Поступила 26.03.2018

Прозрачность исследования. Исследование было инициировано компанией Ipsa Lab Ltd.: были подготовлены и распечатаны индивидуальные карты пациентов, на основании этих карт составлена база данных. Автором проведена статистическая обработка материала и подготовлена рукопись. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Автор получил гонорар за статистическую обработку материала и оформление рукописи.