

## МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ БІОЛОГІЧНИХ АГЕНТІВ — ІНГІБІТОРІВ ФАКТОРУ НЕКРОЗУ ПУХЛИН-АЛЬФА — У ХВОРИХ НА РАННІЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ З МЕТОЮ ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЇ ПРОГРАМ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

*Проведено порівняльне дослідження застосування комбінацій препаратів біологічної терапії – інгібіторів фактору некрозу пухлин-альфа (інфліксимаб, адалімумаб) з метотрексатом – у хворих на ранній ревматоїдний артрит. Показано переваги біологічних агентів перед базисною монотерапією метотрексатом. Наведені дані щодо ефективності та безпеки застосування даних лікарських засобів.*

**Ключові слова:** ранній ревматоїдний артрит, лікування, біологічні агенти.

### Вступ

За останнє десятиліття були узагальнені результати багатоцентрових клінічних, плацебоконтрольованих досліджень, присвячених оптимізації фармакотерапії РА, багато в чому відповідним критеріям «медицини, заснованої на доказах» (Breedveld F.C., Calden J.R., 2004). Це знайшло своє вираження в розробці національних рекомендацій щодо тактики ведення пацієнтів (ACR, 2002). Отримані результати вселяють певний оптимізм відносно можливості покращання найближчого/віддаленого прогнозу в багатьох пацієнтів з РА.

Найбільш важливий підсумок проведених досліджень – розробка концепції, відповідно до якої РА є «ургентним» захворюванням, при якому прогноз залежить від проведення активної терапії базисними протизапальними препаратами (БПЗП), починаючи з перших місяців хвороби (Breedveld F.C., Kalden J.R., 2004). Це стало серйозним стимулом для вдосконалення підходів до фармакотерапії РА, які засновані на сучасних медичних технологіях і розшифровці фундаментальних механізмів розвитку ревматоїдного запалення.

Метою ранньої базисної терапії ревматоїдного артриту (РА) є швидке та стійке гальмування активного імунозапального процесу та запобігання незворотній деструкції суглобів. До БПЗП РА належать цитостатики (антиметаболіти – метотрексат (МТХ), азатиоприн, та алкілюючі – хлорбутин, циклофосфамід і проспідин), лефлуномід, препарати золота, сульфасалазин (ССЗ), гідроксіхлорохін (ГСХ), D-пеніциламін, ЦсА, а також біологічна терапія (БТ). Переважна більшість ЛЗ, які визначаються як БПЗП, застосовуються для лікування РА вже більше 30 років. МТХ займає центральне місце («золотий стандарт») в терапії

РА, причому є єдиним БПЗП, лікування яким приводить до зниження передчасної кардіоваскулярної летальності хворих.

Згідно останніх рекомендації EULAR щодо фармакотерапії хворих на РА синтетичними або біологічними «базисними» препаратами, ті пацієнти, у яких ефективність МТХ через 3 місяці після початку терапії розцінюється як недостатня, потребують перегляду терапевтичних заходів: заміни «базисного» препарату, призначення глюкокортикоїдів або комбінованої терапії синтетичними хворобомодифікуючими засобами, а за певних умов – ініціації біологічної терапії, переважно інгібіторами фактору некрозу пухлини (ФНП)-альфа (Smolen J.S. et al., 2010).

За отриманими нами раніше даними (Коваленко В.М., Рекалов Д.Г., 2011), рівні досягнення ремісії серед пацієнтів з раннім РА на фоні монотерапії МТ становлять 21,3%, що є вкрай недостатнім та вимагає призначення більш активних та специфічних фармакотерапевтичних агентів в більшій частині хворих на ранній РА, в першу чергу, біологічних агентів, які блокують при РА найбільш агресивний прозапальний медіатор ФНП- $\alpha$ , (інфліксимаб (ІНФ), адалімумаб (АДА)).

Антагоністи ФНП- $\alpha$  як лікарські засоби (ЛЗ) застосовуються в лікуванні ревматичних захворювань (РЗ) відносно нещодавно, причому суттєво змінили фармакотерапевтичні стратегії щодо ревматоїдного артриту (РА), анкілозивного спондилоартриту (АС), псоріатичного артриту (ПсА).

Антагоністи ФНП- $\alpha$  відносяться до БТ. Термін БТ застосовується стосовно ЛЗ, які вироблені з використанням біотехнологій і здійснюють цілеспрямоване («крапкове») блокування ключових моментів запалення за допомогою антитіл або розчинних рецепторів до цитокінів, а також інших біологічно активних речовин.

У зв'язку з великою кількістю «молекул-мішеней», вплив на які потенційно може пригнічувати аутоімунне запалення при РЗ, був розроблений цілий ряд ЛЗ із цієї групи; кілька препаратів проходять клінічні випробування.

Відмінна риса антагоністів ФНП- $\alpha$  – селективний вплив на найважливіші ланки імунопато-

генезу РЗ при мінімальній інтерференції з нормальними механізмами імунної відповіді.

Для антагоністів ФНП- $\alpha$  характерні виражений клінічний ефект, вірогідно доведене також гальмування деструкції суглобового апарата. Ці ознаки дозволяють віднести антагоністи ФНП- $\alpha$  поставити в один ряд з групою базисних протизапальних препаратів (БПЗП – метотрексат, гідроксіхлорохін, сульфасалазин). У той же час особливістю групи є швидке (нерідко протягом декількох днів, чи, навіть, протягом доби), розвиток яскравого покращання, що поєднує дану терапію з методами інтенсивної терапії. У зв'язку з високою ефективністю при РА, у тому числі в резистентних до звичайної терапії пацієнтів, сьогодні антагоністи ФНП- $\alpha$  займає провідне, а іноді навіть лідируюче, місце у лікуванні цієї важкої хвороби. Сучасні рекомендації передбачають застосування антагоністів ФНП- $\alpha$ , якщо лікування препаратами із групи БПЗП не є адекватним внаслідок недостатньої ефективності / незадовільної переносимості.

Найважливіша молекула-мішень антагоністів ФНП- $\alpha$  – ФНП- $\alpha$  – має прозапальні властивості і сприяє персистенції запального процесу в синовіальній оболонці, деструкції суглобового хряща та кісткової тканини за рахунок прямої дії на синовіальні фібробласти, хондроцити та остеокласти.

Центральне місце, що у цей час займають антагоністи ФНП- $\alpha$  (в Україні зареєстровані препарати ІНФ та АДА в терапії РЗ, базується не тільки на результатах численних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) і великому досвіді застосування в реальній клінічній практиці, але й, з огляду на фундаментальну роль ФНП- $\alpha$  в імунопатогенезі РЗ, має значну теоретичну базу.

**Мета** даної роботи – вивчення ефективності різних комбінацій БТ з БПЗП (АДА+МТХ та ІНФ+МТХ) з монотерапією МТХ та вплив вищезазначених терапевтичних методик на клінічні, рентгенологічні імунологічні показники кістково-хрящової резорбції у хворих з раннім РА (рРА).

## Матеріал та методи

В дослідження на його початку було включено 265 осіб, що відповідали критеріям включення. Вже на ранніх етапах дослідження (до 3-4 місяця дослідження) 18 пацієнтів призупинили прийом МТХ (5,2%) через розвиток ПЕ(Табл.5), 26(7,1%) – призупинили МТХ через інші причини, у 6 (1,6%) осіб в ході спостереження було діагностовано інші захворювання. В результаті для аналізу згідно виставленої мети підлягали дані, отримані від 215 осіб.

Серед лабораторних показників найбільш значущими, враховуючи мету дослідження, були

визначені ШОЕ, С-реактивний білок (СРБ) (hsCRP ELISA, Biomerica, Inc, Німеччина), рівень ревматоїдного фактора (РФ) (Roche Diagnostics, Швейцарія), антитіл к цитрулінованим протеїнам (АСРА) (EliA™ CCP Assay; Phadia GmbH, Німеччина).

Активність захворювання оцінювалась на підставі інтегрального показника активності захворювання DAS28, враховуючи значення ШОЕ. У тих пацієнтів, у яких зазначений показник був відсутній з тієї чи іншої причини, до уваги приймалось значення СРБ. Функціональний статус пацієнтів оцінювався на підставі значення індексу НАQ.

Для моніторингу загального об'єктивного статусу, а також контролю розвитку ПЯ пацієнти підлягали регулярному контролю загального аналізу крові, сечі. Нозологічна приналежність суглобового синдрому уточнювалась на кожному наступному візиті. Пацієнти спостерігались протягом 1 року з частотою візитів (0, 1 місяць, 3 місяці, 6 місяців, 12 місяців).

Залежно від розподілу показників статистичну обробку матеріалу проводили з використанням непараметричних методів (Крускал-Уоліс тест, кореляція Спірмена) і параметричних методів (t-тест, метод різниць) з використанням пакету "Statisitca 5.0." У випадку нормального розподілу показник представляли у вигляді Середнього значення (М) $\pm$ Стандартне відхилення (СВ), у випадку ненормального – Медіана (25;75). Достовірними вважали відмінності при значенні  $p < 0.05$ .

## Результати

Вихідні демографічні та клінічні показники пацієнтів включених у дослідження представлені в таблиці 1.

Клініко-демографічні показників пацієнтів, що були включені у дане дослідження, представляли досить типову когорту хворих на ранній ерозивний артрит (Табл.1). Переважна більшість була особами жіночої статі, з дебютом захворювання у середньому віці. Розподіл пацієнтів за по-

Таблиця 1  
Вихідні демографічні та клінічні показники хворих на ранній РА (n=215)

Показник		Значення (n=215)
Вік, роки		47,52 $\pm$ 13,05
Стать	Чоловіки, n (%)	60 (28)
	Жінки, n (%)	155 (72)
Тривалість симптомів, міс.		14,91 $\pm$ 6,7
РФ +, n (%)		161 (51)
АСРА+, n (%)		208 (66)
Прийом ГК, n (%)		38 (12)
Прийом НПЗП, n (%)		220 (70)
НАQ, бали		1.2 (0.7-1.8)
DAS28		5.9 (4.6-6.3)

казником паління був майже рівнозначний. Показник активності захворювання можна охарактеризувати як «висока активність». На момент включення у дослідження більшість пацієнтів приймала у якості терапії НПЗП.

Нами оцінювалась активність процесу за такими основними показниками запального процесу СРБ, РФ, ІЛ-1 бета, ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ , АЦЦП, ІЛ-10, ІЛ-19, ШОЕ, DAS 28, індекс Шарпа. Отримані дані статистично достовірні і можуть використовуватися для подальшого аналізу.

Із загальної кількості пацієнтів були відібрані 40, яким проводилася з лікувальною метою біологічна терапія з використанням препаратів ІНФ і АДА.

Згідно отриманих нами даних було виявлено, що у групі хворих, що приймали БТ відзначається швидке істотне покращення як лабораторних даних так клінічних симптомів захворювання. Так, при порівнянні показників до та після проведеного курсу лікування ви виявили значне зниження показників СРБ, АЦЦП та РФ. У групі АДА+МТХ на зниження значення СРБ склало 40,25 % у групі ІНФ+МТХ 19,71 % відповідно (Табл. 2,3,4). Значне покращення цього показника активності РА були нами діагностовані і в групі, що приймала мототерапію МТХ – зниження на 37,65%, але при аналізі вмісту РФ та АЦЦП у сироватці крові тенденція вже дещо інша. При порівнянні початкових значень РФ та АЦЦП після проведеного лікування в групах АДА+МТХ зниження склало 38,17 % і 40,85% відповідно; в групі ІНФ+МТХ – 29,68% і 46,19% відповідно, а у хворих на моноМТХ – 36,94% та 37,75% відповідно ( $p < 0,001$ ). Ще один показник, який ми відстежили у динаміці – це показник ШОЕ. В усіх трьох групах ми діагностували покращення даного значення, але в різних пропорціях: у групі моноМТХ – 38,49%, АДА+МТХ – 42,53%, ІНФ+МТХ – 43,92% ( $p < 0,001$ ).

При аналізі літературних даних ми отримуємо подібні дані. Так, у дослідженні PREMIER було встановлено, що комбінація АДА+МТХ у хворих з рРА достовірно більш ефективна ніж монотерапія. За усіма показниками терапії комбінована терапія істотно превалює над монолікуванням як через рік, так і через 2 роки терапії (Breedveld F.C. et al., 2006). При комбінованому лікуванні ремісія РА к кінцю 2-го року діагностовано у 49% пацієнтів, а при монотерапії – у 25% в кожній з груп ( $p < 0,001$ ).

Подібні дані, щодо підбору пацієнтів, яким рекомендовано максимально раннє призначення комбінованої терапії ІНФ+МТХ були отримані в дослідженні у якому приймали участь хворі на рРА з маркерами маркерами несприятливого прогнозу (критерії PISA – Persistent Inflammatory Sym-

metrical Arthritis). Встановлено, що в групі ІНФ+МТХ ефективність лікування, була значно вище ніж у групі МТХ (Smolen J.S. et al., 2003).

В процесі аналізу ми також виявили деякі закономірності, які стосуються маркерів як кістково-хрящової деструкції так і прогнозу перебігу РА. Що стосується прозапальних цитокінів – то тут результати виявились дещо неочікуваними. Так, пацієнти, які приймали моноМТХ продемонстрували зниження таких показників як ІЛ-1-в, ІЛ-6 та ФНП- $\alpha$  на 37,75 %, 32,30%, 37,56% відповідно. В групі ІНФ+МТХ виявлені дуже подібні зміни: зниження таких показників як ІЛ-1-в, ІЛ-6 та ФНП- $\alpha$  зниження склало 31,98%, 39,38% та 49,51% відповідно. Тоді як у хворих, які отримували АДА+МТХ зниження вищезазначених даних склало – 46,69%, 40,89% та 43,42% відповідно ( $p < 0,001$ ).

Цікавими для нас стали також дані, які ми отримали в процесі визначення рівнів такого показника, як ІЛ-19. Наприклад у хворих на рРА, які приймали моноМТХ зниження концентрації склало 39,14 % – тобто значно нижче ніж у групах ІНФ+АДА (44,18%) та АДА+МТХ (44,76%), що підтверджує меншу ефективність моноМТХ у порівнянні з комбінованими схемами в процесах запобігання кістково-хрящової деструкції.

І, безумовно, ключовими дефініціями, які відображають клінічні та рентгенологічні властивості хворих на рРА для нас були індекс DAS28 та індекс Шарпа. Що стосується інтегрального показника яким є DAS28 – то результати для нас були очікуваними: найкращі дані ми отримали у хворих АДА+МТХ (47%). В інших групах ми також спостерігали зменшення активності запального процесу, але не настільки значне: моноМТХ (38,41%) та ІНФ+МТХ (44,79%) ( $p < 0,001$ ).

Підсумовуючи динамічні зміни в індексі Шарпа у хворих на РА ми робимо висновок, що найбільш ефективним методом терапії, яка запобігає утворенню ерозій є комбінація АДА+МТХ – по нашим даним покращення вищезазначеного показника в досліджуваній групі склало 33,33%. У пацієнтів з моноМТХ – 19, 07% і в ІНФ+МТХ – 23,05% ( $p < 0,005$ ).

## Обговорення отриманих результатів

В цілому, наші результати збігаються з літературними джерелами. Існує масив даних, у яких було продемонстровано достовірне зменшення рентгенологічного прогресування у хворих на РА при застосуванні при АДА як у монотерапії так і в комбінації АДА+МТХ (Keystone E.C. et al., 2004) Так, були проаналізовані результати терапії АДА 619 пацієнтів з активним РА та недостатньою ефективністю МТХ. Через 52 тижні середній

показник рентгенологічного прогресування за методом Шарпа склав 0,1 серед хворих, які отримували 40 мг АДА, 0,8 серед хворих, які отримували 20 мг АДА і 2,7 в групі плацебо, при цьому різниця між усіма групами були високо достовірними. Клінічна відповідь в групах, які отримували АДА, також істотно вище. Цікавим для нас є і той факт, що, як і в нашому дослідженні, кількість ПЕ в усіх групах було співставним, але інфекційні ускладнення частіше спостерігались при застосуванні АДА+МТХ, ніж в групі моноМТХ.

Підсумовуючи отримані дані, варто зазначити, що комбінація БТ (інфліксимаб, адалімумаб) з метотрексатом у хворих на рРА відчиняє нові перспективи в прогнозі та терапії. З урахуванням власних даних та літературних джерел, із впевненістю можна констатувати, що максимально широке застосування БТ в комбінації з традиційними базисними ліками РА дозволяє не тільки сповільнити перебіг захворювання, але й досягти стійкої ремісії з мінімально можливими побічними ефектами.

## Висновки

1. Враховуючи дані нашого дослідження, індивідуалізований підхід до призначення «базисної» терапії з врахуванням вихідної клінічної картини потенційно дозволить оцінити ефективність вже на ранніх етапах ступінь відповіді пацієнта на лікування, і у певній мірі модифікувати її, враховуючи потенційно змінні фактори.
2. На тлі застосування адекватної фармакотерапії у більшості хворих на рРА спостерігалась нормалізація клініко-лабораторних показників, що була найбільш значима у пацієнтів на фоні біологічної терапії інгібіторами ФНП-альфа (інфліксимаб, адалімумаб).
3. Неефективність фармакотерапії базисними синтетичними препаратами (метотрексат) є показанням для призначення препаратів біологічної терапії інгібіторами ФНП-альфа.
4. Ефективність застосування комбінації адалімумабу та метотрексату є вищою порівняно з схемою інфліксимаб та метотрексат, а також метотрексатом.

## Література

1. Коваленко В.М., Рекалов Д.Г. (2011) Вихідний клініко-демографічний статус як предиктор ефективності терапевтичних втручань у хворих на ревматоїдний артрит. Укр. ревматол. журн., 4(46). — 77-81.
2. Насонов Е. Л. (2003) Моноклональные антитела к фактору некроза опухоли в ревматологии: РМЖ,;11(7), 390-394.

Таблиця 2

### Ефективність застосування базисної монотерапії метотрексатом у хворих на ранній РА

	До лікування	Після лікування
<b>СРБ</b>	12,43±5,84	7,75±4,10
<b>РФ</b>	150,50±67,73	94,91±48,36
<b>ІЛ-1-β</b>	172,64±45,20	107,46±36,43
<b>ІЛ-6</b>	71,39±24,95	43,33±18,18
<b>ФНП-α</b>	210,49±86,09	131,42±62,51
<b>АЦЦП</b>	123,72±43,53	77,01±32,19
<b>ІЛ-19</b>	578,41±211,21	352,02±147,23
<b>ШОЕ</b>	25,98±7,51	15,98±5,88
<b>DAS28</b>	6,17±2,02	3,80±1,46
<b>Інд. Шарпа</b>	1,94±1,51	1,57±0,80

Таблиця 3

### Ефективність використання комбінації інфліксимаба та метотрексата в лікуванні хворих РА

	До лікування	Після лікування
<b>СРБ</b>	9,79±2,72	7,86±4,04
<b>РФ</b>	105,41±42,04	74,12±41,22
<b>ІЛ-1-β</b>	133,94±25,98	91,10±33,74
<b>ІЛ-6</b>	54,16±15,54	32,83±8,69
<b>ФНП-α</b>	170,57±55,42	86,11±51,41
<b>АЦЦП</b>	107,74±31,98	57,97±25,28
<b>ІЛ-19</b>	515,27±151,82	284,63±110,97
<b>ШОЕ</b>	22,65±3,47	12,70±3,16
<b>DAS28</b>	4,80±1,96	2,65±1,53
<b>Інд. Шарпа</b>	2,00±1,62	1,53±0,47

Таблиця 4

### Ефективність застосування комбінації адалімумаба та метотрексата в лікуванні хворих РА

	До лікування	Після лікування
<b>СРБ</b>	9,39±2,69	5,61±1,74
<b>РФ</b>	89,91±35,10	55,59±21,73
<b>ІЛ-1-β</b>	118,28±29,93	63,05±24,01
<b>ІЛ-6</b>	44,90±16,41	26,54±11,27
<b>ФНП-α</b>	126,55±52,15	71,59±33,26
<b>АЦЦП</b>	82,87±26,21	49,01±24,32
<b>ІЛ-19</b>	397,04±133,73	221,61±125,88
<b>ШОЕ</b>	22,10±3,43	12,70±3,16
<b>DAS28</b>	5,00±2,03	2,65±1,53
<b>Інд. Шарпа</b>	1,05±0,69	0,70±0,47

Таблиця 5

### Побічні ефекти фармакотерапії при лікуванні хворих на ранній РА

Небажаннявища	Побічні ефекти (ПЕ), n=265		
	МТХ	МТХ+АДА	МТХ+ІНФ
Нудота, блювання	12	11	18
Головний біль	3	1	6
Підвищення рівнів печінкових ферментів, вище 2xULN	11	8	7
Еритематозні висипання, свербіж, кропив'янка	5	6	3
Ретинопатія зі зміною пігментації та дефектами поля зору	-	-	-
Периферична нейропатія	-	-	1
Інфекції верхніх дихальних шляхів	2	4	1
Артеріальна гіпертензія	11	2	2
Гіпотонія	-	-	1

Примітки: \*МТХ – метотрексат, АДА-адалімумаб, ІНФ – інфліксимаб, ULN — верхня межа норми.

3. Насонов Е. Л. (2006) Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. Москва, 118 с.
4. Панасюк О.В., Мельник В.П., Солонинка Г.Я. та ін. (1998) Інфікованість мікобактеріями туберкульозу осіб молодого віку. Матеріали наукових праць II з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України: Тези доп., К., 103.
5. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. 2002 Update. Arthritis Rheumatism. 2002; 46:328-346.
6. Braun J., Davis J., Dougados M. et al.; ASAS Working Group (2006) First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis., 65(3):316-320.
7. Breedveld FC, Emery P, Keystone E, et al. (2004) Infliximab in active early rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 63:149-155.
8. Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F. et al. The PREMIER Study. A multicenter, randomized, double-blind clinical study of combination therapy with adalimumab and methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate therapy. Arthr. Rheum., 2006, v.54, p.26-37.
9. Smolen JS, Emery P, Bathon J, et al. treatment of early rheumatoid arthritis with infliximab plus methotrexate or methotrexate alone; preliminary results of the ASPIRE trials. EULAR 2003
10. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for using the QuantiFERON-TB test for diagnosing latent Mycobacterium tuberculosis infection (2003) MWR Recomm. Rep., 52(RR-2):15-18.
11. Emery P., Reginster J-Y., Appelboom T., et al. (2001) WHO Collaborative Centre consensus meeting on anti-cytokine therapy in rheumatoid arthritis. Rheumatology, 40:699-70.
12. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. (2006) Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. Ann. Rheum. Dis., 65 (suppl. 3): iii2-iii5.
13. Keat A., Barkham N., Bhalla A. et al. (2005) BSR guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. Rheumatology (Oxford), 44: 939-947.
14. Keystone E.C., Kavanaugh A.F., Sharp J.T. et al. Radiographic, clinical and functional outcomes of treatment with adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy. Arthr. Rheum., 2004, v.50, p.1400-1411.
15. Khanna D, McMahon M, Furst DE. (2004) Anti-tumor necrosis factor therapy and heart failure. Arthritis Rheum; 50: 1040-1050.
16. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. (2004) Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. Arthritis Rheum.; 50:1051-1065.
17. Maksymowych W.C., Inman R.D., Gladman D. et al. (2003) Canadian Rheumatology Association Consensus for the use of anti-tumor necrosis factor directed therapies in the treatment of the spondyloarthritis. J. Rheumatol., 30:1356-1363.
18. Mease P. (2004) Recent advances in the management of psoriatic arthritis. Curr. Opin. Rheumatol.; 18:366-370.
19. Smolen JS, Emery P, Bathon J, et al. (2003) Treatment of early rheumatoid arthritis with infliximab plus methotrexate or methotrexate alone; preliminary results of the ASPIRE trials. EULAR 2003; OP0001 (abstr.).
20. Suarez-Almazor ME, Osiri M, Emery P, Ottawa Methods Group (2004) Rheumatoid arthritis. In Evidence-based rheumatology Ed. P. Tugwell, B. Shea, M. Boers, P. Brooks, L.S. Simon, V. Strand, G. Wells. BMJ Book: 243-314.
21. World Health Organization. WHO report 2006: global tuberculosis control; surveillance, planning, financing. Geneva: WHO, 2006. – 362.

## Резюме

*Д.Г.Рекалов, Г.А.Проценко*

**Возможности использования биологических агентов — ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа — у больных с ранним ревматоидным артритом с целью индивидуализации программ фармакотерапии**

*Проведено сравнительное исследование применения комбинаций препаратов биологической терапии — ингибиторов фактора некроза опухоли — альфа (инфликсимаб, адалимумаб) с метотрексатом — у больных ранним ревматоидным артритом. Показаны преимущества биологических агентов перед базисной монотерапией метотрексатом. Приведены данные относительно эффективности и безопасности применения данных лекарственных средств.*

**Ключевые слова:** ранний ревматоидный артрит, лечение, биологические агенты.

## Summary

*D.G.Rekalov, G.A.Protsenko*

**Possibilities of biological agents' (TNF- $\alpha$ -inhibitors) usage in patients with early rheumatoid arthritis for the purpose of individualization of pharmacotherapy programs**

*There was conducted the comparative research of combination of biological therapy medications' (TNF- $\alpha$ -inhibitors — infliximab, adalimumab) and methotrexate vs methotrexate in early rheumatoid arthritis. Advantages of biological agents vs basic metotrexate monotherapy are shown. The obtained results show the efficacy and safety of infliximab and adalimumab in patients with early rheumatoid arthritis.*

**Keywords:** rheumatoid arthritis, treatment, biological agents.