

DOI: 10.31082/1728-452X-2019-201-3-11-16

УДК 616.72-002.77-071

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПОДКОЖНОЙ ФОРМЫ МЕТОТРЕКСАТА У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

О.В. МАШКУНОВА <https://orcid.org/0000-0002-8548-8281>,  
А.З. АХАНОВА, Э.Е. ТУРАРОВА, Ф.А. МЫНЖАСАРОВА

АО «Национальный медицинский университет», г. Алматы, Республика Казахстан



Машкунова О.В.

В настоящее время болезнь-модифицирующее лечение ревматоидного артрита значительно улучшилось за счет внедрения новых способов введения препаратов, в частности подкожной формы метотрексата.

**Цель.** Определить эффективность подкожной формы метотрексата у пациентов с впервые выявленным ревматоидным артритом в реальной клинической практике с помощью индекса активности DAS28 СОЭ.

**Материал и методы.** Обследовано 285 пациентов с впервые выявленным ревматоидным артритом на разных сроках заболевания в реальной практике, среди которых женщины составили 238 человек (83,5%), мужчины 47 человек (16,5%). Средний возраст пациентов составил 48,2 года. Всем пациентам была начата терапия подкожной формой метотрексата от 7,5 мг до максимальной 25 мг с фолицином в дозе 5-10 мг через 24 часа после подкожной инъекции метотрексата. Программа наблюдения включала 5 визитов в течение 6-7 месяцев с измерением DAS28 и определением изменений DAS28 по сравнению с предыдущими значениями.

**Результаты и обсуждение.** Диагностика ревматоидного артрита в среднем происходит через 1,5 года от появления первых симптомов. На момент постановки диагноза ревматоидного артрита всем пациентам были стартованы подкожные инъекции метотрексата в дозе от 7,5 мг до 25 мг. На 5 визите в течение 6-7 месяцев наблюдалась выраженная положительная динамика; количество пациентов, достигших ремиссии, составило 34%, низкой активности – 27%, умеренной активности – 37%, с высокой активностью оставалось 3 пациента (1%). Таким образом, у 61% пациентов достигнуты ремиссия и низкая активность ревматоидного артрита.

**Выводы.** В реальной клинической практике имеет место поздняя диагностика ревматоидного артрита, что приводит к упущению «окна возможностей». Подкожная форма метотрексата в дебюте болезни при раннем артрите и при высокой активности приводит к ремиссии и низкой активности у 61% пациентов, что позволяет отсрочить применение, а в ряде случаев и заменить генно-инженерную биологическую терапию. Важным преимуществом подкожной формы метотрексата является индивидуальный подбор дозы с эскалацией шагом в 2,5 мг.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, подкожная форма метотрексата, ремиссия, индекс активности DAS28, эскалация дозы метотрексата.

**Для цитирования:** Машкунова О.В., Аханова А.З., Турарова Э.Е., Мынжасарова Ф.А. Результаты применения подкожной формы метотрексата у пациентов с впервые выявленным ревматоидным артритом в реальной клинической практике // Медицина (Алматы). – 2019. - №3(201). – С. 11-16

### ТҰЖЫРЫМ

#### ШЫНАЙЫ КЛИНИКАЛЫҚ ТӘЖІРІБЕДЕ АЛҒАШ АНЫҚТАЛҒАН РЕВМАТОИДТЫ АРТРИТПЕН НАУҚАСТАРДА ТЕРІАСТЫЛЫҚ МЕТОТРЕКСАТТЫ ҚОЛДАНУ НӘТИЖЕЛІЛІГІ

О.В. МАШКУНОВА <https://orcid.org/0000-0002-8548-8281>,  
А.З. АХАНОВА, Э.Е. ТУРАРОВА, Ф.А. МЫНЖАСАРОВА

Ұлттық Медицина Университеті АҚ, Алматы қ., Қазақстан республикасы

Қазіргі уақытта дәрілік затты енгізудің жаңа формаларының, соның ішінде метотрексаттың тері астылық түрінің есебінен ревматоидты артритті өзгертуші ем кеңеюде.

**Мақсаты.** Белсенділік көрсеткіштері DAS28, ЭТЖ комегімен шынайы клиникалық тәжірибеде алғаш анықталған ревматоидты артритпен науқастарда метотрексаттың тері астылық түрінің нәтижелілігін анықтау.

**Материал және әдістері.** Шынайы тәжірибеде әртүрлі ауру уақытында алғаш анықталған ревматоидты артритпен 285 науқас зерттелді, оның ішінде әйелдер 238 адам – 83,5%, еркектер 47 адам – 16,5%. Науқастардың орта жасы – 48,2 жыл. Барлық науқастарға көрсеткіш бойынша 7,5 мг-нан ең жоғарғы 25 мг-ға дейін тері астылық метотрексат, инъекциядан 24 сағаттан кейін 5-10 мг фолиацинмен бірге берілді. Бақылау бағдарламасы DAS28 мен DAS28-нің алдыңғы көрсеткіштерімен өзгерісін есептеуден тұратын 6-7 ай ішіндегі 5 рет дәрігерге қаралудан тұрды.

**Нәтижелері және талқылауы.** Ревматоидты артрит орта есеппен алғашқы белгілерден кейін 1,5 жылдан кейін анықталады. Ревматоидты артрит диагнозы қойылған уақыттан бастап барлық

**Контакты:** Машкунова Ольга Васильевна, канд. мед. наук, профессор, врач-ревматолог высшей категории, заведующая кафедрой внутренних болезней №3 АО «НМУ», г. Алматы, ул. Төле би, 88, индекс 050000. E-mail: omashkun@mail.ru

**Contacts:** Olga V Mashkunova, PhD, assistant professor, Rheumatologist of the highest category, Head of the Department of Internal Diseases №3 of the National Medical University, Almaty, Tole bi str., 88, index 050000. E-mail: omashkun@mail.ru

Поступила 28.02. 2019

науқастарға 7,5-25 мг аралығында теріастылық метотрексат тағайындалды. 6-7 ай бақыланған науқастарда 5ші рет дәрігерге қаралуда 34%-да айқын оң нәтиже мен ремиссияға қол жеткізілді, 27% төмен белсенділік, 37% орташа белсенділік, 3 науқаста (1%) жоғары белсенділік анықталды. Осылайша 61% бақыланушыларда ремиссия мен төмен белсенділікке қол жеткізілді.

**Қорытынды.** Шынайы клиникалық тәжірибеде «мүмкіндік терезесін» жіберіп алуға алып келетін ревматоидты артриттың кеш диагностикасы орын алады.

Метотрексаттың теріастылық түрі аурудың бастамасында ерте артритте және жоғары белсенділікте 61% науқаста ремиссияға қол жеткізеді, ал кейбір жағдайда генді-инженериялық емнің орнын басады. Метотрексаттың теріастылық түрінің ең басты артықшылығы 2,5 мг қадамдық эскалациямен әр адамға мөлшерін жеке таңдау болып табылады.

**Негізгі сөздер:** ревматоидты артрит, метотрексаттың теріастылық түрі, ремиссия, белсенділік көрсеткіші DAS28, метотрексат дозасының эскалациясы.

## SUMMARY

### THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF THE SUBCUTANEOUS FORM OF METHOTREXATE IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED RHEUMATOID ARTHRITIS IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE

OV MASHKUNOVA <https://orcid.org/0000-0002-8548-8281>,  
AZ AKHANOVA, EE TURAROVA, FA MYNZHASAROVA

*National Medical University, Almaty c., Republic of Kazakhstan*

Currently, the disease modifying treatment of rheumatoid arthritis has greatly expanded due to introduction of new forms of drug administration, in particular, the subcutaneous form of methotrexate.

**Objective.** To assess effectiveness of subcutaneous form of methotrexate in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis in routine clinical practice using the activity index DAS28 ESR.

**Material and methods.** A total of 285 patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis were examined at different stages of the disease in routine practice, among which women comprised 238 patients - 83.5%, men 47 patients - 16.5%. The average age of patients was 48.2 years. All patients were started on therapy with the subcutaneous form of methotrexate, from 7.5 mg up to a maximum of 25 mg according to indications with folacin in a dose of 5-10 mg 24 hours after the injection of methotrexate. The follow up program consisted of 5 visits over a period of 6-7 months with the measurement of DAS28, a change in DAS28 from the previous value.

**Results and discussions.** On average, the diagnosis of rheumatoid was established 1.5 years after the first symptoms appeared. At the time of putting the diagnosis of rheumatoid arthritis, all patients were started with a subcutaneous dose of methotrexate from 7.5 to 25 mg. At the 5th visit during 6-7 months, there was a pronounced positive trend and the number of patients who achieved remission was 34%, low activity 27%, moderate activity 37%, with high activity 3 patients remained (1%). Thus, 61% of patients achieved remission and low activity of rheumatoid arthritis.

**Conclusion.** There is a delayed diagnosis of rheumatoid arthritis in real clinical practice, which results in missing of "window of opportunity". The subcutaneous form of methotrexate in the debut of the disease in case of early arthritis and high activity leads to remission and low activity in 61% of patients, allowing them to delay application and, in some cases, to avoid biological therapy. An important advantage of the subcutaneous form of methothorexate is an individual dose selection with escalation in 2.5 mg increments.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, subcutaneous form of methotrexate, dose escalation, remission, DAS28 activity index.

**For reference:** Mashkunova OV, Akhanova AZ, Turarova EE, Mynzhasarova FA. The effectiveness of the use of the subcutaneous form of methotrexate in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis in routine clinical practice. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2019;3 (201):11-16 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2019-201-3-11-16

**Р**евматоидный артрит – эрозивно-деструктивное заболевание суставов, характеризующееся каскадной гиперпродукцией провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина 1, интерлейкина 6, проявляющееся системными проявлениями, кардиоваскулярными и ренальными осложнениями. Ревматоидный артрит считается «ургентным заболеванием», то есть требующим лечения в первые месяцы установления диагноза [1, 2]. К сожалению, выполнить это условие практически невозможно вследствие запоздалой диагностики ревматоидного артрита из-за длительного нахождения пациентов на уровне врачей первичного звена, и тар-

гетная концепция «лечения до достижения цели» с использованием «окна возможностей» остается невыполнимой.

Современная концепция TREAT TO TARGET (T2T) предусматривает достижение ремиссии при очень раннем и раннем артрите и низкой активности при позднем артрите и сохраняющейся высокой активности с неблагоприятными факторами прогноза [2, 3, 5]. Основой лечения являются синтетические и генно-инженерные биологические препараты, которые в соответствии с международными рекомендациями EULAR 2016 года назначаются поэтапно, начиная с «золотого стандарта» метотрексата, комбинированной терапии с другими синтетическими препаратами

ми, переходя в случае отсутствия достижения ремиссии в течение 6 месяцев на генно-инженерную биологическую терапию [6, 7]. Цель их назначения – улучшение качества жизни пациента, выраженное и стойкое снижение активности системного аутоиммунного воспаления, замедление прогрессирования эрозивных процессов в суставах [6, 8, 9]. В настоящее время возможности патогенетического лечения РА значительно расширились за счет внедрения новых форм введения препаратов, в частности подкожной формы метотрексата, лечение которой рекомендуют назначать в случае недостаточной эффективности или непереносимости перорального метотрексата. Имеется достаточно исследований, рекомендующих назначать подкожную форму метотрексата в дебюте болезни при раннем артрите и при высокой активности, что приводит к быстрому эффекту, позволяющему отсрочить применение, а в ряде случаев и избежать генно-инженерную биологическую терапию [10,11,13]. Важным преимуществом подкожной формы метотрексата является индивидуальный подбор дозы с эскалацией шагом в 2,5 мг [10,11,12].

**Цель исследования** - определить эффективность подкожной формы метотрексата у пациентов с впервые выявленным ревматоидным артритом в реальной клинической практике с помощью индекса активности DAS28 СОЭ.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 285 пациентов во всех регионах Республики Казахстан с впервые выявленным ревматоидным артритом на разных сроках заболевания в реальной практике, среди которых женщины составили 238 человек (83,5%), мужчины 47 человек (16,5%).

Средний возраст пациентов составил 48,2 года. Дизайн обследования включал следующие параметры: паспортные данные пациента, дата начала наблюдения врачом-ревматологом, дата установления ревматоидного артрита и длительность заболевания, дата появления первых симптомов в дебюте болезни, дата первого обращения к врачу-не ревматологу и его специализация (хирург, ВОП, травматолог, невропатолог). Пациентам устанавливался диагноз в соответствии с диагностическими критериями раннего ревматоидного артрита EULAR/ACR 2010 года, ACR 1987. Всем пациентам была назначена стартовая терапия подкожной формой метотрексата, от 7,5 мг до максимальной 25 мг по показаниям с фолиацином в дозе 5-10 мг через 24 часа после инъекции метотрексата. Программа наблюдения включала 5 визитов в течение 6-7 месяцев с измерением DAS28, изменением DAS28 по сравнению с предыдущим значением. Отслеживались базисная терапия синтетическими и генно-инженерными биологическими препаратами, комбинированная терапия, применение глюкокортикоидов, нестероидных противовоспалительных

препаратов. На каждого пациента была заведена карта наблюдения, дизайн которой включал указанные параметры. Исследование проводилось в течение 6 месяцев. Обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ Microsoft Excel.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Время от появления первых симптомов до обращения к не-ревматологу в среднем составило 48,29 недели; время от обращения к НЕ ревматологу до обращения к ревматологу, установления диагноза и начала терапии подкожной формой метотрексата составило в среднем 24,37 недель. Очень ранняя форма ревматоидного артрита наблюдалась у 152 человек (53,3%) длительностью в среднем 4 месяца; ранняя - у 64 человек (22,5%) длительностью в среднем 9 месяцев; развернутая – у 29 человек (10,1%) в среднем - 16 месяцев; поздняя – у 40 человек (14,1%) - 59 месяцев в среднем. У большинства пациентов стартовая доза метотрексата составила 10-15 мг, у одного пациента – 7,5 мг (диаграмма 1). В связи с высокой активностью в дебюте заболевания комбинированная терапия подкожным метотрексатом и лефлюнамидом была назначена 5 пациентам; подкожным метотрексатом и сульфасалазином – 12 пациентам; подкожным метотрексатом и голимумабом 50 мг через 3 месяца от начала терапии в связи с высокой активностью. В связи с развитием нежелательных явлений на метотрексат, потребовавших отмену препарата, 5 человек на 5 визите принимали только лефлюнамид.

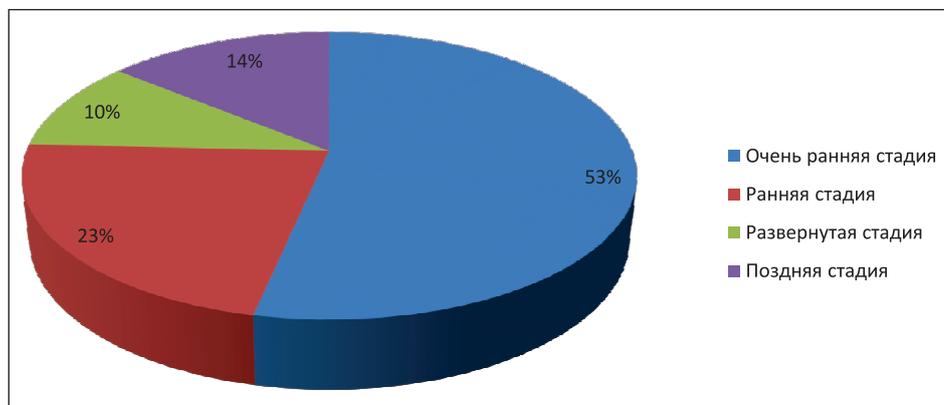


Диаграмма 1 - Количество пациентов в зависимости от стадии ревматоидного артрита

На 1 визите с ремиссией был 1 пациент (0,35%), с низкой активностью - 4 пациента (1,4%), с умеренной активностью – 98 (34,4%), с высокой активностью - 182 (63%) пациента. Средняя стартовая доза метотрексата при низкой активности заболевания составила 15 мг, при умеренной – 14,4 мг, при высокой – 14,8 мг.

**Количество пациентов, достигших ремиссии через 5-6 месяцев с DAS28 <2,6**, составило 98 человек (34%) – среднее значение DAS 28 – 2,0; с низкой активностью составило с DAS28 от 2,6 – 3,2 составило 77 человек (27%), среднее значение DAS28 – 2,89; с умеренной активностью DAS28 от 3,2 – 5,1 – 107 человек (37%), среднее значение DAS28 – 3,9; с высокой активностью оставалось 3 пациента (1%) с DAS28 со значением 5,1 со средним значением 5,65. Таким образом у 61% пациентов достигнуты ремис-

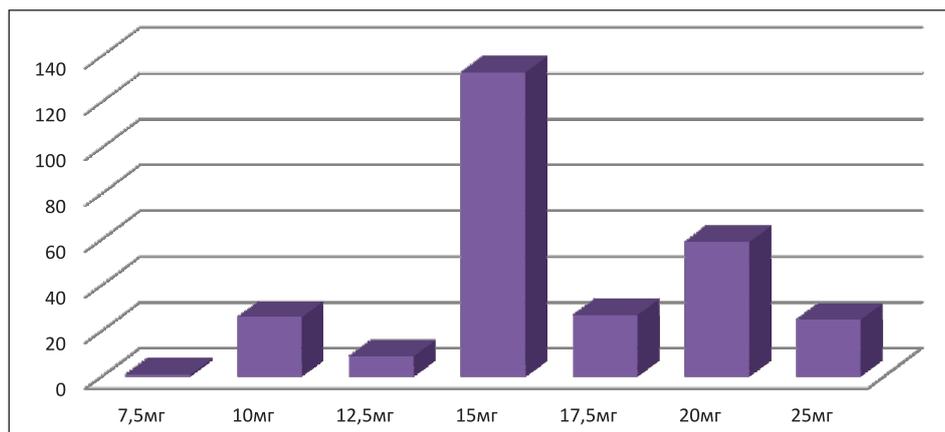


Диаграмма 2 - Количество пациентов в зависимости от дозы метотрексата

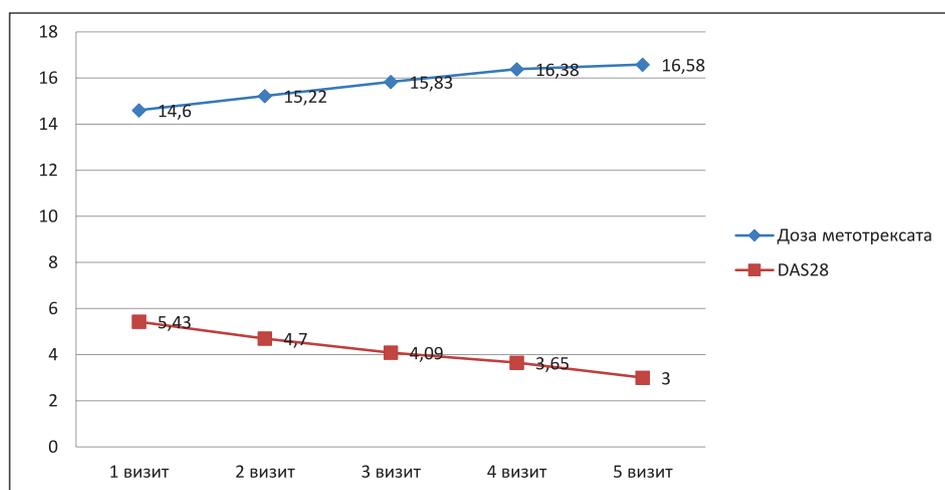


Диаграмма 3 - Динамика DAS28 и средних доз метотрексата в зависимости от визита

сия и низкая активность ревматоидного артрита. Средние дозы метотрексата, на которых были достигнуты ремиссия и низкая активность, составили соответственно 16 и 16,3 мг. Умеренная активность была достигнута на средних дозах метотрексата 16,8 мг. При сохраняющейся высокой активности средняя доза метотрексата составила 16,7 мг (табл. 1).

**Количество пациентов через 6 месяцев на дозе 7,5 мг** составило 1 человек (0,3%); на дозе 10 мг – 26 человек (9,1%); 12,5 мг – 9 человек (3,1%); 15 мг – 133 человека (46,6%); 17,5 мг – 27 человек (9,5%); 20 мг – 59 человек (20,7%); 25 мг – 25 человек (8,8%); монотерапия лефлунамидом – 5 человек (1,7%) (диаграмма 2).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Как видно из результатов исследования, время от появления первых симптомов до обращения к врачу первого контакта составило в среднем 48,29 недели или 12 месяцев, то есть около года. Таким

Таблица 1 - Количество пациентов и средние дозы метотрексата в зависимости от DAS28

1 визит			5 визит		
DAS28	количество пациентов	средняя доза метотрексата (мг)	DAS28	количество пациентов	средняя доза метотрексата (мг)
Ремиссия 2,4 ср.	1 (0,35%)	10	ремиссия DAS 2,0 ср.	98 (34%)	16,0
Низкая активность DAS 2,98 ср.	4 (1,4%)	15	низкая активность DAS 2,89	77 (27%)	16,3
Умеренная DAS 4,4 ср.	98 (34,3%)	14,4	умеренная DAS 3,9	107 (37%)	16,8
Высокая DAS >6,1 ср.	182 ( 63%)	14,8	высокая DAS 5,65	3 (1%)	16,7

Таблица 2 - Динамика DAS28 и средних доз метотрексата в зависимости от визита

№	Номер визита	DAS28	Доза подкожной формы метотрексата	Изменения DAS28 (шаг эффективности)
1	1	5,43	14,6 мг	
2	2	4,7	15,22 мг	0,7
3	3	4,09	15,83 мг	0,63
4	4	3,65	16,38 мг	0,45
5	5	3,0	16,58 мг	0,65

образом, пациенты обращаются к врачу первого контакта – ВОП, травматологу, хирургу при появлении болей в суставах примерно только через год. А время обращения и направления к ревматологу после обращения к другому врачу составило в среднем 24,37 недели, или 6 месяцев. Вследствие этого установление диагноза ревматоидного артрита и начала терапии подкожной формой метотрексата начинаются в среднем через 1,5 года от начала первых симптомов артрита, когда «окно возможностей» уже упущено.

На первом визите наибольшее количество пациентов наблюдалось с высокой степенью активности – 63%, с умеренной степенью активности – 34,4%, низкой степенью – 1,4%. Средняя стартовая доза метотрексата составляла 10 мг – 15 мг. На 5 визите в течение 6-7 месяцев наблюдалась выраженная положительная динамика, и количество пациентов, достигших ремиссии, составило 34%, низкой активностью 27%, умеренной активности 37%, с высокой активностью оставалось 3 пациента (1%). Таким образом у 61% пациентов достигнуты ремиссия и низкая активность ревматоидного артрита. Средние дозы метотрексата, на которых были достигнуты ремиссия и низкая активность, составили соответственно 16 и 16,3 мг. Умеренная активность была достигнута на средних дозах метотрексата 16,8 мг. При сохраняющейся высокой активности средняя доза метотрексата составила 16,7 мг.

DAS28 в среднем снижался в течение 5 визитов от 5,43 до 3,0; шаг эффективности составил от 0,7 до 0,65, что составило умеренную эффективность. Наибольшее количество пациентов принимало дозу 15 мг, минимальное количество – 7,5 мг и 25 мг. Дозы 10 мг принимали 9,1%; 12,5 мг – 3,1%; 15 мг – 46,6%; 17,5 мг – 9,5%; 20 мг – 20,7%. Как видно, эскалация дозы для достижения ремиссии была недостаточна, дозы с шагом в 2,5 мг тоже использовались в минимальном количестве.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты данного исследования демонстрируют позднюю диагностику ревматоидного артрита в условиях реальной клинической практики, которая наступает в среднем только через 1,5 года от появления

первых симптомов ревматоидного артрита. Это говорит о недостаточной осведомленности населения о симптомах ревматоидного артрита, а также врачей первичного звена о важности ранней диагностики ревматоидного артрита, необходимой для более эффективной терапии. Это затрудняет достижение ремиссии, которую можно было бы достичь намного чаще при ранней диагностике и начале терапии в период от 3 до 6 месяцев от начала заболевания, то есть использование «окна возможностей». Что касается ревматологов, то стартовые дозы 10-15 мг соответствуют международным рекомендациям. При этом эскалация доз шагом в 2,5 мг с достижением максимальных доз до 25 мг наблюдалась недостаточно. Причинами этого могли быть побочные действия, наблюдаемые при повышении дозы (отмена метотрексата наблюдалась у 5 человек), а также наступление ремиссии и низкой активности на средних дозах. Данное исследование позволяет рекомендовать более широкое внедрение в общую врачебную практику обучающих программ для ранней диагностики ревматоидного артрита с целью более раннего начала базисной терапии, а ревматологам более широко использовать пошаговые и высокие дозы подкожной формы метотрексата с учетом индекса активности. В целом, подкожная форма метотрексата демонстрирует высокую эффективность достижения ремиссии и низкой активности в течение 6 месяцев у большинства пациентов и минимальным количеством побочных эффектов при ведении больных в реальной клинической практике.

## Прозрачность исследования

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

## Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.*

## Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69 (4). – P. 631–637. doi: 10.1136/ard.2009.123919.
- Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В. и др. Применение подкожного метотрексата для лечения пациентов с активным ревматоидным артритом: исследование REMARCA // *Научно-практическая ревматология.* – 2016. – Т. 54 (2). – С. 138-3
- Jurgens M.S., Jacobs J.W., Bijlsma J.W. The use of conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in established RA // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 25 (4). – P. 523–533. doi: 10.1016/j.berh.2011.10.006
- Chiaravalloti A.J., Strober B.E. The use of self-administered subcutaneous methotrexate for the treatment of psoriasis // *J Drugs Dermatol.* – 2014. – No. 13 (8). – P. 929-31
- Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. 2-е изд., доп. – М.: Практ. медицина, 2009. – 302 с.
- Allaart C.F., Goekoop-Ruiterman Y.P., Vries-Bouwstrade J.K. et al. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with

## REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69(4): 631–637. doi: 10.1136/ard.2009.123919.
- Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. Use of subcutaneous methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis: The REMARCA trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016; 54 (2): 138-144 (In Russ). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-138-144>
- Jurgens MS, Jacobs JW, Bijlsma JW. The use of conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs in established RA. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2011;25(4):523–533. doi: 10.1016/j.berh.2011.10.006
- Chiaravalloti AJ, Strober BE. The use of self-administered subcutaneous methotrexate for the treatment of psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(8):929-31
- Sigidin Ya.A., Lukina G.V. *Biologicheskaja terapija v revmatologii* [Biological therapy in rheumatology]. 2nd ed., Ext. M.: Pract. Medicine;2009.302 p.
- Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YP, Vries-Bouwstrade JK, et

initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the Beast study // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 24 (Suppl. 43). – P. 77–82

7 Smolen J.S., Landew R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – No. 69. – P. 964–975. doi: 10.1136/ard.2009.126532

8 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. – No. 364. – P. 263–269

9 Kitty Y., Kwok M., Leung H. Tight control early rheumatoid arthritis clinic in Hong Kong: a pilot study // *Hong Kong Med. J.* – 2012. – Vol. 18 (2). – P. 108–114

10 Schoels M., Knevel R., Aletaha D. et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – No 69. – P. 638–643. doi: 10.1136/ard.2009.123976

11 Funovits J., Aletaha D., Bykerk V. et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – No 69. – P. 1589–1595. doi: 10.1136/ard.2010.130310

12 Kita J., Tamai M., Arima K. et al. Treatment discontinuation in patients with very early rheumatoid arthritis in sustained simplified disease activity index remission after synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug administration // *Mod. Rheumatol.* 2012. – No. 3. – P. 346–352

13 Felson D. Defining remission in rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71 (Suppl. 2). – P. 86–88. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200618

al. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the Beast study. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2006; 24 (Suppl. 43):77–82

7 Smolen JS, Landew R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69:964–975. doi: 10.1136/ard.2009.126532

8 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;364:263–9

9 Kitty Y., Kwok M., Leung H. Tight control early rheumatoid arthritis clinic in Hong Kong: a pilot study. *Hong Kong Med. J.* 2012;18(2):108–14

10 Schoels M, Knevel R, Aletaha D, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69:638–43. doi: 10.1136/ard.2009.123976

11 Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, et al. The 2010 American College of rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69: 1589–95. doi: 10.1136/ard.2010.130310

12 Kita J, Tamai M, Arima K, et al. Treatment discontinuation in patients with very early rheumatoid arthritis in sustained simplified disease activity index remission after synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug administration. *Mod. Rheumatol.* 2012;(3):346–52

13 Felson D. Defining remission in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2012;71(Suppl.2):86–88. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200618