

## МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИРЕВМАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

И.Р. Гайсин

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Ижевск

Резюме	<p><b>Цель статьи:</b> ознакомить российское ревматологическое научно-практическое сообщество с международной классификацией антиревматических препаратов.</p> <p><b>Основные положения.</b> В статье обоснована обновленная международная классификация антиревматических препаратов: симптом-модифицирующих, болезнь-модифицирующих, включая синтетические конвенциональные и таргетные и биологические агенты.</p> <p><b>Заключение.</b> Представленная классификация отражает общемировую актуализацию патогенетических болезнь-модифицирующих лекарств при аутоиммунных ревматических заболеваниях. Внедрение термина «болезнь-модифицирующие антиревматические препараты» в российскую ревматологическую практику позволит отечественным ученым и врачам говорить на одном с мировым сообществом медицинском языке и будет залогом возвращения в мировую семью ревматологов.</p> <p><i>Ключевые слова:</i> симптом- и болезнь-модифицирующие антиревматические препараты, конвенциональные и таргетные синтетические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты, биологические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты, классификация.</p>
Для цитирования	<p>Гайсин И.Р. Международная классификация антиревматических препаратов. Вестник терапевта. 2023;1(56). URL: <a href="https://journaltherapy.ru/statyi/mezhdunarodnaja-klassifikacija-antirevmaticheskikh-preparatov/">https://journaltherapy.ru/statyi/mezhdunarodnaja-klassifikacija-antirevmaticheskikh-preparatov/</a> (дата обращения: дд.мм.гг.)</p>
Автор	<p><b>Гайсин Ильшат Равилевич</b> — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональной диагностики ФПК и ПП ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. 426009, Россия, г. Ижевск, ул. Ленина, д. 87б. E-mail: igaisin@mail.ru</p>

## INTERNATIONAL NOMENCLATURE OF ANTIRHEUMATIC DRUGS

I.R. Gaisin

Izhevsk State Medical Academy; 87b Lenin Str., Izhevsk, Russian Federation 426009

Abstract	<p><b>Objective of the Paper:</b> To acquaint the Russian rheumatology community with an international nomenclature of antirheumatic drugs.</p> <p><b>Key points.</b> The article presents the updated international nomenclature of antirheumatic drugs: symptom- and disease-modifying drugs including conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, and biologics.</p>
----------	--

**Conclusion.** The nomenclature reflects the international updating of pathogenic disease-modifying drugs in autoimmune rheumatic diseases. The implementation of the term “disease-modifying antirheumatic drugs” in Russian rheumatology practice will allow Russian rheumatologists to speak same medical language with world community and will be a warrant for return to international society of rheumatology.

**Keywords:** symptom- and disease-modifying antirheumatic drugs, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, biological disease-modifying antirheumatic drugs, nomenclature.

For  
citation

Gaisin I.R. International nomenclature of antirheumatic drugs. Therapist`s Bulletin. 2023;1(56). (in Russian). URL: <https://journaltherapy.ru/statyi/mezhdunarodnaja-klassifikacija-antirevmaticheskikh-preparatov/> (date of access: дд.мм.гг.)

*Терминология — это идеология.*

*В.А. Насонова*

В первом номере 2022 года журнала «Здоровье, экология, демография финно-угорских народов», выпускаемого Ижевской государственной медицинской академией, нами была опубликована статья «Актуализация международной классификации антиревматических препаратов» [1]. После дальнейшей модификации приводим ее для широкого ознакомления российского ревматологического научно-практического сообщества.

Классификация антиревматических препаратов

I. Симптом-модифицирующие антиревматические препараты (СМАРПы):

- 1) нестероидные противовоспалительные средства (НПВС);
- 2) глюкокортикостероиды (ГКС).

II. Болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРПы):

- 1) синтетические БМАРПы — сБМАРПы:
  - а) конвенциональные сБМАРП (ксБМАРПы):
    - нецитотоксические (гидроксихлорохин, пеницилламин, препараты золота, сульфасалазин);
    - цитотоксические (азатиоприн, лефлуноמיד, метотрексат, микофенолата мофетил, такролимус, хлорамбуцил, циклоспорин, циклофосфамид);
  - б) таргетные сБМАРПы (тсБМАРПы): ингибиторы Янус-киназа (ЯКи) (барицитиниб, децертониниб, иматиниб, нилотиниб, пефитиниб, тофацитиниб, упадацитиниб, филготиниб), ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа апремиласт;
- 2) биологические БМАРПы (бБМАРПы), или биологические агенты (абатацепт, адалимумаб, анакинра, атацепт, белимумаб, брентуксимаб ведотин, бродалумаб, вобарлизумаб, голимумаб, гуселькумаб, инебилизумаб, инфликсимаб, канакинумаб, клазакизумаб, олокизумаб, отилимаб, рилонацепт, ритуксимаб, ромилкимаб, сарилумаб, секукинумаб, сирукумаб, тоцилизумаб, трегализумаб,

устекинумаб, фрезолимумаб, цертолизумаба пэгол, эпрагузумаб, этанерцепт и др.):

- а) биологические оригинаторы, или биооригинаторные БМАРПы (боБМАРПы);
- б) биосимиляры, или биосимилярные БМАРПы (бсБМАРПы).

III. Болезнь-контролирующие антиревматические средства (на сегодняшний день ни один из противоревматических препаратов в полной мере не отвечает этим требованиям).

Классификации в медицине всегда являлись отражением существующих взглядов на любую проблему. Представленная классификация антиревматических препаратов, используемых для лечения аутоиммунных ревматических заболеваний, на наш взгляд, не только интересна в теоретическом аспекте, но и чрезвычайно актуальна для врачей практического звена, у которых не хватает информации по этому вопросу.

Существующая в России градация противоревматических лекарственных средств представляет, по сути, разорванную номенклатуру используемых препаратов с не вполне четким принципом подхода к формированию классификации. Отсюда естественное желание российских специалистов отнести к антиревматическим все препараты, применяемые в ревматологии, — медленнодействующие симптоматические средства для лечения остеоартрита (SYSADOA) и гиалуроновую кислоту, противобольные (парацетамол, миорелаксанты, габапентиноиды, антидепрессанты, опиоиды), антиостеопоротические, противовоспалительные, внутривенный иммуноглобулин, специфические средства для лечения легочной гипертензии и феномена Рейно и др.

При применении термина «базисные противовоспалительные препараты» (БВП) российские ревматологи и пациенты воспринимают их как базис, основу, фундамент, на котором строится вся терапия аутоиммунных ревматических заболеваний, и предполагают, что есть небазисные,

неосновные противовоспалительные средства — стероидные и нестероидные. Аббревиатуру БПВП неудобно произносить, поэтому вряд ли вообще кто-то из врачей использует ее в речи. Так же неудобно произносить и НПВП, поэтому мы применяем аббревиатуру НПВС.

По примеру международных публикаций в российской научной литературе БПВП подразделяли на «традиционные» («обычные» или другие варианты перевода) и «целевые (таргетные)», но, в отличие от мировой терминологии, под БПВП подразумевали только синтетические БМАРПы (произносится 'бэ-марпы'), поскольку для биологических БМАРПов в России придуман термин «генно-инженерные биологические препараты» (ГИБП). Понятие ГИБП было направлено на то, чтобы различать биологические агенты в ревматологии и биологически активные добавки к пище (БАД). Разумеется, ни ревматологические пациенты, ни врачи не путают инновационные бБМАРПы с БАДами.

Таким образом, российские врачи под базисными препаратами в ревматологии понимали только цитостатики, а биологические агенты воспринимали как сильные генно-инженерные, но не базисные. Другим важным недостатком термина ГИБП является отсутствие какого-либо отнесения его к ревматологии. Поэтому в России ГИБП уже считаются биологические противоопухолевые препараты, гиполипидемические ингибиторы PCSK9, антирезорбтивный деносуаб и др., что создает путаницу даже у специалистов (ГИБП — это иммуносупрессоры).

Необходимость замены российской терминологии антиревматических лекарств обусловлена в первую очередь широким международным использованием номенклатуры БМАРПов [2, 3] и потребностью ввести отечественную ревматологию в мировое научно-информационное пространство. Более 30 лет в мире применяется понятие *disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)* — БМАРПы [4, 5]. Первоначально к ним относились препараты золота, пеницилламин, антималярийные средства и сульфасалазин [6], в дальнейшем БМАРПами стали метотрексат и гидроксихлорохин [7].

По мере расширения перечня цитостатических средств, применяемых в ревматологии, и с появлением биологических агентов БМАРПы разделили на синтетические и биологические [8].

Термин БМАРПы первоначально применялся только в отношении лечения ревматоидного артрита [2–9], но в дальнейшем стал использоваться и в рекомендациях по ведению пациентов с серонегативными спондилоартритами [10, 11]. При этом до сих пор нет принятого на международном уровне консенсусного документа, и все антиревматические препараты негласно делят на НПВС, ГКС и БМАРПы (кБМАРПы, тБМАРПы и бБМАРПы): *antirheumatic medications include nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticoids and disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), which comprise conventional synthetic DMARDs, targeted synthetic DMARDs and*

*biological DMARDs* [12]. Представленная нами классификация, следовательно, является суммированием существующих в мировой ревматологии данных о номенклатуре антиревматических средств, применяемых при аутоиммунных ревматических заболеваниях.

Как считают J.S. Smolen и соавт. (2007), БМАРПы в целом характеризуются способностью уменьшать или устранять симптомы и признаки ревматических заболеваний, нарушения функций и качества жизни пациентов, их нетрудоспособность и прогрессирование поражения суставов, вмешиваясь, таким образом, во всеобъемлющий процесс болезни [9]. БМАРПы в первую очередь являются патогенетическими препаратами, замедляющими и приостанавливающими прогрессирование аутоиммунных ревматических заболеваний, что гораздо точнее и полнее выражено в названии «болезнь-модифицирующие антиревматические препараты», чем в понятии «базисные противовоспалительные препараты». Кстати, термин «болезнь-модифицирующие препараты» по примеру ревматологии стал широко применяться в мировой кардиологии и эндокринологии [13].

СМАРПы, в свою очередь, оказывают преимущественно симптоматическое действие на течение ревматических заболеваний, хотя существуют исключения в виде патогенетической эффективности нитроглицерина при ангиооблитерирующем спондилите и многочисленные исключения для ГКС (системная красная волчанка, системные васкулиты, дермато- и полимиозит и др.), что только подтверждает правило: НПВС и ГКС — симптом-модифицирующие лекарства при аутоиммунных ревматических заболеваниях.

С появлением ЯКи синтетические БМАРПы стали делить на конвенциональные и таргетные [14]. Сама аббревиатура ЯКи, на наш взгляд, максимально созвучна общемировой JAKi — *Janus kinase inhibitors* [15].

Оральные тБМАРПы — это не только ЯКи, но и малая молекула апремиласт (*табл. 1*) [1, 16]. Возможно, к тБМАРПам необходимо будет в дальнейшем отнести нинтеданиб — малую молекулу, таргетно применяемую при интерстициальных заболеваниях легких у больных системной склеродермией (ССД), а также активатор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат, потенциально эффективный для лечения самой ССД, а не только легочной гипертензии при ней, зиритаксестат, таргетно блокирующий аутоаксин, и другие средства, исследуемые при ССД [17, 18].

*Таблицу 1, на наш взгляд, необходимо продолжить показаниями к применению тБМАРПов в ревматологии, режимами дозирования, завершившимися и проходящими на сегодняшний день рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) с указанием целевых групп пациентов и опубликованными результатами.*

Если благодаря известной в ревматологии доктрине *treat (treating) to target* слово «таргетные» уже не требует перевода на «целевые», то к термину «конвенциональные» необходимо привыкнуть.

Таблица 1

## Таргетные синтетические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты [1, 19]

Международное непатентованное наименование	Торговое название	Мишень	Производитель
Апремиласт	Отесла®	Фосфодиэстераза 4-го типа	Celgene
Барицитиниб	Олумиант™	JAK-1, 2	Eli Lilly
Децернотиниб	Н.д.	JAK-3	Н.д.
Пефицитиниб	Н.д.	JAK-1, 2, 3	Н.д.
Тофацитиниб	Яквинус® Тофара®	JAK-1, 2, 3	Pfizer ПСК Фарма
Упадацитиниб	Ранвэк	JAK-1	AbbVie
Филготиниб	Jyseleca	JAK-1	Gilead Sciences

Примечание: JAK — Янус-киназы, н.д. — нет данных.

Во-первых, это буквальный перевод английского слова conventional; во-вторых, если в более ранней медицинской литературе еще использовался термин traditional DMARDs [20, 21], то клинические руководства и современные публикации применяют только понятие conventional DMARDs [3, 10–12, 15, 22]; в-третьих, если назвать их «обычными, традиционными» сБМАРПами, значит таргетные сБМАРПы — «необычные, нетрадиционные».

Возможным недостатком приведенной выше классификации является разделение конвенциональных сБМАРПов на нецитотоксические и цитотоксические. Известно, что за исключением алкилирующих агентов у других антиревматических средств нет цитостатического эффекта: у лефлуномида, циклоспорина, у метотрексата в ревматологических дозировках имеется только иммуносупрессивный эффект, а не цитостатический. Поэтому мы называем препараты не цитостатиками, а цитотоксиками для того, чтобы актуализировать потенциальное цитотоксическое действие этих лекарственных средств. И, на наш

взгляд, необходимо выделять значительно более безопасные гидроксихлорохин, сульфасалазин и др. в отдельную подгруппу нецитотоксических ксБМАРПов.

Мировое деление инъекционных биологических агентов в ревматологии на биооригинаторные и биосимилярные бБМАРПы отражено в нашей классификации. Биосимиляры (от англ. similar — похожий) — это «биопохожести». Биологически похожие на референсные бБМАРПы биосимиляры не могут называться биоаналогами (т. к. технологически невозможно воспроизвести точную копию биологических препаратов), хотя и демонстрируют часто схожие эффективность, безопасность и иммуногенность [23].

В таблице 2 представлены основные характеристики большинства используемых в мировой и российской ревматологической практике бБМАРПов [1, 19]. Для практического использования она также должна быть расширена показаниями к применению в ревматологии, схемами инъекционного введения и данными РКИ.

Таблица 2

## Биологические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты [1, 19]

Международное непатентованное наименование	Торговое название	Мишень	Производитель	Молекулярная структура
Абатацепт	Оренсия®	CD-80/CD-86	Bristol-Myers Squibb	Человеческий рекомбинантный белок CTLA4-Ig-рецептор
Адалимумаб	бБМАРП — Хумира®	ФНО-α	AbbVie	Рекомбинантные человеческие IgG <sub>1</sub> МАТ
	бсБМАРП — Далибра®		Биокад	
Белимумаб	Бенлиста®	BLyS	GlaxoSmithKline	Человеческие IgG <sub>1λ</sub> МАТ

Международное непатентованное наименование	Торговое название	Мишень	Производитель	Молекулярная структура
Вобарилизумаб	Н.д.	Рецептор ИЛ-6	Н.д.	Н.д.
Голимумаб	Симпони®	ФНО-α	МСД Фармасьютикалс	Человеческие IgG <sub>1к</sub> МАТ
Гуселькумаб	Тремфея	ИЛ-23	Janssen-Cilag	Н.д.
Инфликсимаб	боБМАРП — Ремикейд®	ФНО-α	МСД Фармасьютикалс	Химерные IgG <sub>1</sub> МАТ
	бсБМАРП — Фламмэгис®		Gensenta Ilac Sanayi Ve Ticaret	
	Инфликсимаб		Биокад	
Канакинумаб	Иларис®	ИЛ-1β	Novartis	Человеческие IgG <sub>1</sub> , каппа МАТ
Левилимаб	Илсира®	Рецептор ИЛ-6	Биокад	Рекомбинантные МАТ
Мавриликумаб	Н.д.	Рецептор GM-CSF	Kiniksa Pharmaceuticals	Н.д.
Нетакимаб	Эфлейра®	ИЛ-17	Биокад	Высоко гуманизированные МАТ
Олокизумаб	бсБМАРП — Артлегия	ИЛ-6	Ajinomoto Althea, P-Фарм	Гуманизированные IgG <sub>4к</sub> МАТ
Отилимаб	Н.д.	GM-CSF	GlaxoSmithKline	Рекомбинантные человеческие МАТ
Ритуксимаб	боБМАРП — Мабтера®	CD-20 В-клеток	F. Hoffmann-La Roche	Химерные (мышь/человека) IgG <sub>1</sub> МАТ
	бсБМАРП — Реддитукс®		Dr. Reddy's Laboratories	
	Ацеллбия®		Биокад	
Сарилумаб	Кевзара®	Рецептор ИЛ-6	Sanofi Winthrop	Человеческие IgG <sub>1</sub> МАТ
Секукинумаб	Козэнтикс	ИЛ-17	Novartis	Человеческие IgG <sub>1</sub> МАТ
Сирукумаб	Plivensia	ИЛ-6	Janssen-Cilag	Н.д.
Тоцилизумаб	Актемра®	Рецептор ИЛ-6	F. Hoffmann-La Roche	Гуманизированные IgG <sub>1</sub> МАТ
Трегализумаб	Н.д.	CD-4	Н.д.	Н.д.
Устекинумаб	Стелара®	ИЛ-12/23	Janssen-Cilag	Человеческие IgG <sub>1к</sub> МАТ
Цертолизумаба пэгол	Симзия®	ФНО-α	UCB Pharma	Пэгилированные полиэтиленгликолем МАТ, свободные от Fc-фрагмента
Этанерцепт	боБМАРП — Энбрел®	ФНО-α	Pfizer	Человеческий рекомбинантный белок 75-Fc-ФНО-рецептор
	Эрелзи®		Sandoz, Novartis	
	бсБМАРП — Этанерцепт ПСК		ПСК Фарма	

Примечание: боБМАРП — биооригинаторный биологический болезнь-модифицирующий антиревматический препарат, бсБМАРП — биосимильный биологический болезнь-модифицирующий антиревматический препарат, ИЛ — интерлейкин, МАТ — моноклональные антитела, н.д. — нет данных, ФНО — фактор некроза опухоли, BLyS — белок-стимулятор В-лимфоцитов, CD — кластер дифференциации, GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

## Заклучение

Представленная классификация антиревматических препаратов отражает общемировую актуализацию патогенетических болезнь-модифицирующих лекарств в ревматологии (синтетических, включая конвенциональные и таргетные, и биологических

болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов). Внедрение термина «болезнь-модифицирующие антиревматические препараты» в российскую ревматологическую практику позволит отечественным ученым и врачам говорить на одном с мировым сообществом медицинском языке и будет залогом возвращения в мировую семью ревматологов.

## Литература

1. Гайсин И.Р. Актуализация международной классификации антиревматических препаратов. *Здоровье, экология, демография финно-угорских народов*. 2022; 1: 43–6. [Gaisin I.R. Updating international classification of antirheumatic drugs. *Health, Demography, Ecology of Finno-Ugric Peoples*. 2022; 1: 43–6. (in Russian)]
2. Smolen J.S., van der Heijde D., Machold K.P., Aletaha D. et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73(1): 3–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204317
3. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bijlsma J.W.J., Burmester G.R. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79(6): 685–99. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
4. Smith M.D. Disease-modifying antirheumatic drugs: gold, penicillamine, antimalarials, and sulfasalazine. *Curr. Opin. Rheumatol.* 1989; 1(1): 74–9. DOI: 10.1097/00002281-198901010-00015
5. Paulus H.E. The use of combinations of disease-modifying antirheumatic agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33(1): 113–20. DOI: 10.1002/art.1780330116
6. McConkey B. Disease-modifying antirheumatic drugs: gold, penicillamine, antimalarials, and sulfasalazine. *Curr. Opin. Rheumatol.* 1991; 3(3): 348–54. DOI: 10.1097/00002281-199106000-00004
7. Conaghan P.G., Lehmann T., Brooks P. Disease-modifying antirheumatic drugs. *Curr. Opin. Rheumatol.* 1997; 9(3): 183–90. DOI: 10.1097/00002281-199705000-00003
8. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Breedveld F.C., Dougados M. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69(6): 964–75. DOI: 10.1136/ard.2009.126532
9. Smolen J.S., Aletaha D., Koeller M., Weisman M.H. et al. New therapies for the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2007; 370(9602): 1861–74. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60784-3
10. van der Heijde D., Ramiro S., Landewé R.B.M., Baraliakos X. et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76(6): 978–91. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210770
11. Ogdie A., Coates L.C., Gladman D.D. Treatment guidelines in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59(suppl.1): i37–46. DOI: 10.1093/rheumatology/kez383
12. Benlidayi I.C., Kutsal Y.G. Antirheumatic drugs in older adults and polypharmacy issues. *Z Gerontol. Geriatr.* 2022; 55(6): 507–12. DOI: 10.1007/s00391-021-01907-6
13. Галявич А.С., Фомин И.В., Гайсин И.Р., Валеева Ф.В. и др. Подходы к терапии сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. Резолюция онлайн-совета экспертов Приволжского федерального округа. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(54): 4791. [Galyavich A.S., Fomin I.V., Gaisin I.R., Valeeva F.V. et al. Approaches to the therapy of heart failure with reduced ejection fraction. Resolution of an online meeting of the Volga Federal District experts. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(54): 4791. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4791
14. Schwartz D.M., Kanno Y., Villarino A., Ward M. et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2017; 16(12): 843–62. DOI: 10.1038/nrd.2017.201
15. Kerschbaumer A., Sepriano A., Smolen J.S., van der Heijde D. et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79(6): 744–59. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216656
16. Sandhu V.K., Eder L., Yeung J. Apremilast and its role in psoriatic arthritis. *G Ital. Dermatol. Venereol.* 2020; 155(4): 386–99. DOI: 10.23736/S0392-0488.20.06640-7
17. Campo Chiaro C., Allanore Y. An update on targeted therapies in systemic sclerosis based on a systematic review from the last 3 years. *Arthritis Res. Ther.* 2021; 23(1): 155. DOI: 10.1186/s13075-021-02536-5
18. Bohdziewicz A., Pawlik K.K., Maciejewska M., Sikora M. et al. Future treatment options in systemic sclerosis — potential targets and ongoing clinical trials. *J. Clin. Med.* 2022; 11(5): 1310. DOI: 10.3390/jcm11051310
19. European Medicines Agency. URL: <https://www.ema.europa.eu> (дата обращения — 09.01.2023).
20. Singh J.A., Hossain A., Ghogomu E.T., Kotb A. et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 2016(5): CD012183. DOI: 10.1002/14651858.CD012183
21. Hazlewood G.S., Barnabe C., Tomlinson G., Marshall D. et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 2016(8): CD010227. DOI: 10.1002/14651858.CD010227
22. Kedra J., Lafourcade A., Combe B., Dougados M. et al. Positive impact on 10-year outcome of the window of opportunity for conventional synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis: results from the ESPOIR cohort. *RMD Open*. 2022; 8(1): e002040. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-002040
23. Cohen S.B., Alonso-Ruiz A., Klimiuk P.A., Lee E.C. et al. Similar efficacy, safety and immunogenicity of adalimumab biosimilar BI 695501 and Humira reference product in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis: results from the phase III randomised VOLTAIRE-RA equivalence study. *Ann. Rheum. Dis.* 2018; 69(6): 914–21. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212245 ■