

Особенности клинических проявлений и фармакотерапии у пациентов с ревматоидным артритом, нуждающихся в переключении генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ

Бобкова А.О.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}, Каратеев А.Е.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Использование генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и ингибиторов Янус-киназ (иЯК) не всегда позволяет добиться ремиссии и низкой воспалительной активности при ревматоидном артрите (РА), что требует переключения терапии.

Цель исследования – оценить клиническую характеристику и особенности фармакотерапии у больных РА, нуждавшихся в переключении ГИБП/иЯК.

Материал и методы. Исследуемую группу составили 103 больных РА (85,4% женщин, средний возраст – 46,9±13,7 года), у которых на фоне лечения ГИБП/иЯК сохранялась активность заболевания (DAS28-СРБ – 5,42±0,9) или возникли нежелательные реакции, что потребовало переключения терапии. Пациенты были разделены на три группы: 1-я группа – пациенты, у которых проведено 1 переключение (n=50), 2-я группа – 2 переключения (n=39), 3-я группа – ≥3 переключения (n=14) терапии ГИБП/иЯК. Оценивались клинические проявления, активность заболевания и проводимая фармакотерапия.

Результаты и обсуждение. Основной причиной переключения терапии являлась неэффективность ГИБП/иЯК (у 81,6% пациентов). Во 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й группой отмечались тенденции к более высоким значениям DAS28-СОЭ (p=0,052) и DAS28-СРБ (p=0,057) и значимые различия по CDAI (p₁₋₂=0,015 и p₁₋₃=0,011) и SDAI (p₁₋₂=0,013 и p₁₋₃=0,01). В 3-й группе при сопоставлении со 2-й группой прослеживалась тенденция к более высоким значениям DAS28-СРБ, CDAI и SDAI: 5,82±0,92 и 5,53±0,89; 40,5 [33,0; 45,0] и 35,2 [30,3; 43,9]; 36 [32; 42] и 32,0 [28,5; 38,5] соответственно. Однако эти различия были статистически незначимы. Пациенты 2-й и 3-й групп при сравнении с больными 1-й группы имели значимо большее число болезненных суставов (p₁₋₂=0,048 и p₁₋₃=0,036) и общую оценку активности заболевания пациентом (p₁₋₂=0,004 и p₁₋₃=0,013). Пациенты 3-й группы значимо дольше и в более высокой дозе принимали глюкокортикоиды, чем пациенты 1-й группы. В 1-й и 2-й группах чаще использовались ингибиторы фактора некроза опухоли α (50,0 и 41,0% соответственно), а в 3-й группе – ингибиторы интерлейкина 6 (50,0%).

Заключение. Пациенты с РА, которые нуждались в ≥2 переключениях ГИБП/иЯК, имели более высокую активность заболевания по сравнению с больными, которым требовалось 1 переключение терапии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; ингибиторы Янус-киназ; переключение терапии.

Контакт: Анастасия Олеговна Бобкова; nasta07041@gmail.com

Для ссылки: Бобкова АО, Ли́ла АМ, Каратеев АЕ. Особенности клинических проявлений и фармакотерапии у пациентов с ревматоидным артритом, нуждающихся в переключении генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ. Современная ревматология. 2024;18(4):16–22. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-16-22

Characteristics of clinical manifestations and pharmacotherapy in patients with rheumatoid arthritis requiring switching between biologic disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors

Bobkova A.O.¹, Lila A.M.^{1,2}, Karateev A.E.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) and Janus kinase inhibitors (JAKis) do not always allow to achieve remission and low inflammatory activity in rheumatoid arthritis (RA), necessitating switching of therapy.

Objective: to evaluate the clinical characteristics and features of pharmacotherapy in patients with RA requiring a switch from bDMARD/JAKi.

Material and methods. The study group consisted of 103 patients with RA (85.4% women, mean age 46.9±13.7 years) who had persistent disease

activity (DAS28-CRP – 5.42 ± 0.9) despite treatment with bDMARD/JAKi or who experienced adverse events requiring therapy switching. Patients were divided into three groups: Group 1 – patients who underwent one switch ($n=50$), Group 2 – 2 switches ($n=39$), Group 3 – ≥ 3 switches ($n=14$) of bDMARD/JAKi therapy. Clinical manifestations, disease activity and pharmacotherapy were assessed.

Results and discussion. The main reason for switching therapy was ineffectiveness of bDMARD/JAKi (in 81.6% of patients). There was a tendency towards higher DAS28-ESR ($p=0.052$) and DAS28-CRP values ($p=0.057$) in groups 2 and 3 compared to group 1, as well as significant differences in CDAI ($p_{1-2}=0.015$ and $p_{1-3}=0.011$) and SDAI ($p_{1-2}=0.013$ and $p_{1-3}=0.01$). In group 3, there was a tendency towards higher DAS28-CRP, CDAI and SDAI values compared to group 2: 5.82 ± 0.92 and 5.53 ± 0.89 ; 40.5 [33.0; 45.0] and 35.2 [30.3; 43.9]; 36 [32; 42] and 32.0 [28.5; 38.5], respectively. However, these differences were statistically insignificant. Patients in groups 2 and 3 had a significantly higher number of painful joints compared to patients in group 1 ($p_{1-2}=0.048$ and $p_{1-3}=0.036$) and a significantly higher patient global assessment of disease activity ($p_{1-2}=0.004$ and $p_{1-3}=0.013$). Patients in group 3 took glucocorticoids significantly longer and at higher doses than patients in group 1. Tumour necrosis factor- α inhibitors were used more frequently in groups 1 and 2 (50.0 and 41.0%, respectively), and interleukin-6 inhibitors in group 3 (50.0%).

Conclusion. Patients with RA who required ≥ 2 switches of bDMARD/JAKi had higher disease activity compared to patients who required only one switch of therapy.

Keywords: rheumatoid arthritis; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; Janus kinase inhibitors; switching therapy.

Contact: Anastasia Olegovna Bobkova; nasta07041@gmail.com

For reference: Bobkova AO, Lila AM, Karateev AE. Characteristics of clinical manifestations and pharmacotherapy in patients with rheumatoid arthritis requiring switching between biologic disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(4):16–22. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-4-16-22

Основным принципом лечения ревматоидного артрита (РА) является стратегия «Treat-to-Target» (T2T), направленная на достижение ремиссии или низкой воспалительной активности (НВА) заболевания [1–5]. Для реализации этой цели активно используется весь арсенал современной фармакотерапии, включающий генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α), блокатор костимуляции Т-клеток абатацепт (АБЦ), анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ), ингибиторы интерлейкина 6 (иИЛ6) и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП) – ингибиторы Янус-киназы (иЯК – тофацитиниб, упадацитиниб и барицитиниб) [6–8].

Однако, несмотря на широкий спектр терапевтических возможностей, добиться ремиссии/НВА при РА удается лишь у 40–60% пациентов. Так, К. Лаурег и соавт. [9] провели анализ 19 регистров больных РА, получавших ГИБП и иЯК (всего 31 846 курсов): ремиссия и НВА по CDAI (Clinical Disease Activity Index) при использовании иФНО α ($n=17 522$) была зарегистрирована у 16 и 54% больных, АБЦ ($n=2775$) – у 12 и 50%, иИЛ6 ($n=3863$) – у 16 и 55%, иЯК ($n=7686$) – у 15 и 56% соответственно. По данным европейского проспективного наблюдательного исследования RA-BE-REAL ($n=1073$), ремиссии/НВА достигли 41,1 и 15,2% пациентов, получавших барицитиниб; 36,4 и 16,2% – иФНО α , 30,4 и 7,6% – ГИБП с другим механизмом действия [10]. Схожие результаты опубликовали Д.А. Раррас и соавт. [11], проанализировавшие крупный регистр пациентов ($n=4816$), получавших ГИБП и иЯК (тофацитиниб) в течение 1 года. В группе пациентов, которым назначали иФНО α , ремиссия по CDAI отмечена в 17,6% случаев, НВА – в 39,9%, а в группе пациентов, использовавших ГИБП с другим механизмом действия и иЯК, – в 16,3 и 41,6% соответственно.

Таким образом, в реальной клинической практике около 40–50% пациентов не достигают цели T2T и вынуждены переходить на другой ГИБП или иЯК [7, 12, 13]. При этом до 2010 г. наиболее часто проводилась замена препаратов внутри группы иФНО α (стратегия «цикличности» – «cycling»),

а после 2010 г., в связи с увеличением числа ГИБП и появлением иЯК, чаще в качестве средства второй линии стали использовать препараты с другим механизмом действия (стратегия «смены» – «swapping») [10–12]. Консенсуса по данной проблеме до настоящего времени не найдено, оба подхода демонстрируют сопоставимую эффективность [11, 14, 15]. При этом АБЦ, РТМ, иИЛ6 столь же часто назначаются в качестве препаратов первой линии, как и иФНО α [9, 16–18].

Актуальность проблемы переключения ГИБП/тсБПВП наглядно иллюстрирует когорта KURAMA [19]. По данным 10-летнего наблюдения, из 1816 пациентов, начавших терапию ГИБП, 54,8% были вынуждены перейти на другой ГИБП/иЯК [19]. По материалам британского регистра, включавшего 22 934 пациента с РА, после неудачи первой линии терапии ГИБП или иЯК у 47,2% больных было проведено 1, у 22,0% – 2, у 9,3% – 3, у 3,3% – ≥ 4 переключений препаратов [15].

Увеличение числа БПВП с разным механизмом действия, доступных для лечения РА, способствовало тому, что больных все чаще стали переводить с одного препарата на другой, при этом пациенты по-прежнему не достигают ремиссии или низкой активности заболевания. Изучение данной проблемы привело к формированию концепции труднолечимого РА (Difficult-to-Treat, D2T), характеризующегося отсутствием адекватного ответа на терапию, несмотря на применение ≥ 2 ГИБП с разным механизмом действия или иЯК [5, 20–25]. В связи с этим особое внимание уделяется выявлению предикторов ответа на терапию при переключении ГИБП/иЯК [13, 16, 19, 26].

Цель исследования – оценить клиническую характеристику и особенности фармакотерапии у больных РА, нуждающихся в переключении ГИБП/иЯК.

Материал и методы. Обследовано 502 пациента с достоверным диагнозом РА, соответствовавшим классификационным критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., поступивших в клинику ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с октября 2022 по октябрь 2023 г.

в связи с обострением заболевания и неэффективностью предшествующей терапии.

Критериями включения являлись: возраст старше 18 лет; использование ГИБП/иЈАК до госпитализации; признаки неэффективности (сохраняющаяся активность) или непереносимости (нежелательные реакции, НР) терапии ГИБП/иЈАК; необходимость изменения терапии ГИБП/иЈАК, по мнению лечащего врача.

В исследование не включали пациентов, прекративших терапию ГИБП/иЈАК по немедицинским (административным) причинам.

В результате была набрана группа из 103 больных РА. Большинство из них составили женщины среднего возраста с большой длительностью заболевания (медиана >10 лет), развернутой или поздней стадией, эрозивным артритом, умеренной или высокой активностью по индексам DAS28, CDAI, SDAI (Simplified Disease Activity Index). Около половины больных имели системные проявления, большинство принимали глюкокортикоиды (ГК) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП; табл. 1).

На момент включения в исследование все пациенты были представлены на экспертной комиссии по назначению ГИБП, на которой было принято решение об их переводе на другую терапию. Так, РТМ был назначен в 44,7%, иИЛ6 – в 30,1%, иФНОα – в 14,6%, иЈАК – в 9,6% и АБЦ – в 1% случаев.

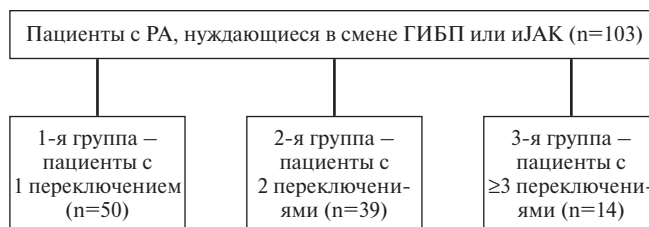


Рис. 1. Группы пациентов с РА
Fig. 1. Groups of patients with RA

Больные были разделены на три группы в зависимости от числа использованных классов ГИБП или тсБПВП в анамнезе (рис. 1).

Под «переключением» подразумевается переход на ГИБП или тсБПВП с другим механизмом действия. Всем пациентам проводилось общепринятое клиничко-инструментальное обследование. Оценивались СОЭ, уровень СРБ, число болезненных (ЧБС) и число припухших (ЧПС) суставов, проводилась общая оценка активности заболевания пациентом (ОАЗП) и врачом (ОАЗВ) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–100 мм). Для определения активности РА вычислялись индексы DAS28-СОЭ (Disease Activity Score по уровню СОЭ), DAS28-СРБ (Disease Activity Score по уровню СРБ), CDAI и SDAI. Также анализировалась терапия РА на момент включения в исследование.

Таблица 1. Характеристика пациентов с РА (n=103)
Table 1. Characteristics of patients with RA (n=103)

Показатель	Значение
Возраст, годы, М±σ	46,9±13,7
Пол, женщины/мужчины, %	85,4/14,6
Длительность РА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,0 [6,0; 16,5]
Ювенильное начало, %	14,6
ИМТ, кг/м ² , М±σ	26,8±6,37
Системные проявления, %	48,5
Ревматоидные узелки, %	19,4
Васкулит, %	2,9
Синдром Шегрена, %	29,1
ИПЛ, %	3,9
Клиническая стадия, %: развернутая поздняя	57,3 42,7
Эрозивный артрит, %	90,3
Рентгенологическая стадия, %: II III IV	42,7 32,0 25,2
РФ+, %	78,6
АЦЦП+, %	71,8
ЧБС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11,0 [7,0; 15,5]

Показатель	Значение
ЧПС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [4,0; 9,0]
ОАЗП по ВАШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	70,0 [60,0; 80,0]
ОАЗВ по ВАШ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	70,0 [60,0; 70,0]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	36,0 [14,0; 64,5]
СРБ, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14,6 [4,05; 33,15]
DAS28-СОЭ, М±σ	5,87±1,11
DAS28-СРБ, М±σ	5,42±0,90
SDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	32,5 [25,6; 42,0]
CDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	32 [23,5; 37,5]
сБПВП, %: МТ ЛЕФ ГКХ ССЗ	32,0 30,1 11,7 11,7
ГК, %	62,1
Суммарная длительность приема ГК в анамнезе, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	40,5 [11; 101]
Максимальная доза ГК в анамнезе, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,0 [10,0; 15,0]
НПВП, %	80,6

Примечание. Здесь и в табл. 2: ИПЛ – интерстициальное поражение легких. Здесь и в табл. 3: сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты; МТ – метотрексат; ЛЕФ – лефлуномид; ГКХ – гидроксихлорохин; ССЗ – сульфасалазин.

Таблица 2. Сравнительная характеристика трех групп пациентов с РА
Table 2. Comparative characteristics of three groups of patients with RA

Показатель	1-я группа (n=50)	2-я группа (n=39)	3-я группа (n=14)	p
Возраст, годы, M±σ	48,0±13,6	45,8±14,2	46,0±13,6	0,719
Женщины/мужчины	86,0/14,0	87,2/12,8	78,6/21,4	0,727
Длительность РА, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	8 [4; 15]	13 [9,5; 17,5]	12 [6; 20]	p ₁₋₂ = 0,01*
Ювенильное начало	10,0	17,9	21,4	0,422
ИМТ, кг/м ² , M±σ	27,9±6,00	25,4±6,29	26,4±7,48	0,093
Системные проявления	54,0	48,7	28,6	0,243
Ревматоидные узелки	22,0	17,9	14,3	0,778
Васкулит	4,0	0	7,1	0,255
Синдром Шегрена	28,0	33,3	21,4	0,681
ИПЛ	6,0	0	7,1	0,25
Клиническая стадия: развернутая поздняя	66,0 34,0	48,7 51,3	50,0 50,0	0,22
Эрозивный артрит	86,0	94,9	92,9	0,431
Рентгенологическая стадия: II III IV	48,0 30,0 22,0	35,9 35,9 28,2	42,9 28,6 28,6	0,833
РФ+	80,0	79,5	71,4	0,777
АЦЦП+	72,0	71,8	71,4	0,999

Примечание. Здесь и в табл. 3: * – статистически значимые различия. Данные представлены в процентах, если не указано иначе.

Статистический анализ данных проводился с использованием стандартного пакета для статистического анализа IBM SPSS Statistics 27 (IBM Corp., США). Количественные переменные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения (M±σ), при отсутствии нормального распределения в группах – в виде медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Проверку нормальности распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Качественные переменные представлены абсолютными значениями и их относительными частотами (в %). При оценке полученных результатов использовались χ²-критерий Пирсона и точный критерий Фишера (анализ таблиц сопряженности), однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), при отсутствии нормального распределения – критерий Краскела–Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Настоящее исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол №23 от 17.11.2022).

Результаты. Исследуемые группы статистически значимо не различались по основным параметрам: полу, возрасту, длительности болезни, ее началу в возрасте до 18 лет, индексу массы тела (ИМТ), клинической и рентгенологической стадии, системным проявлениям, серопозитивности по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП; табл. 2).

В то же время были отмечены различия по ряду показателей, отражающих активность заболевания и проводимое лечение. Так, ЧБС и ОАЗП были значимо выше во 2-й и 3-й группах, чем в 1-й группе. Пациенты 3-й группы значимо дольше и в более высокой дозе принимали ГК по сравнению с больными 1-й группы. Статистически значимого различия между 2-й и 3-й группой не выявлено (табл. 3).

У больных 2-й и 3-й групп по сравнению с пациентами 1-й группы отмечались отчетливая тенденция к более высоким значениям индексов DAS28-СОЭ (p=0,052) и DAS28-СРБ (p=0,057) и статистически значимое различие по CDAI (p₁₋₂=0,015 и p₁₋₃=0,011) и SDAI (p₁₋₂=0,013 и p₁₋₃=0,01). Индексы активности DAS28, CDAI и SDAI в 3-й группе были выше, чем во 2-й группе, однако это различие оказалось статистически не значимым (рис. 2).

Основной причиной прекращения терапии являлась ее неэффективность (т.е. сохранение активности РА), которая суммарно отмечалась у 81,6% пациентов: в 1-й группе – у 84,0%, во 2-й группе – у 84,6% и в 3-й группе – у 64,3% (p=0,2). Второй по частоте причиной отмены терапии были НР, которые в целом зарегистрированы в 36,2% наблюдений: в 1-й группе – в 24,0%, во 2-й группе – в 17,9%, в 3-й группе – в 57,1%. В 3-й группе частота НР была статистически значимо выше, чем в 1-й и 2-й группах (p₁₋₃=0,027, p₂₋₃=0,016).

При анализе терапии ГИБП/тсБПВП за период, предшествующий госпитализации, выяснено, что 41 (39,8%) больной ранее получал и ФНОα, 23 (22,3%) – и JAK,

Таблица 3. Показатели активности РА у пациентов трех групп на момент включения в исследование (n=103)
Table 3. RA activity indices in patients of three groups at the time of enrolment in the study (n=103)

Показатель	1-я группа (n=50)	2-я группа (n=39)	3-я группа (n=14)	p
ЧБС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,5 [6; 14]	12 [9; 15,5]	14 [11; 16]	p ₁₋₂ =0,048* p ₁₋₃ =0,036*
ЧПС, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [4; 7]	7 [4; 10]	8,5 [4; 10]	0,151
ОАЗП, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [60; 70]	70 [65; 80]	75 [60; 80]	p ₁₋₂ =0,004* p ₁₋₃ =0,013*
ОАЗВ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [50; 70]	70 [60; 70]	70 [60; 70]	0,059
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	36 [14; 58]	36 [16,5; 65,5]	38 [20; 70]	0,811
СРБ, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14,6 [4,3; 33,0]	12,5 [2,3; 30,6]	27,0 [6,6; 42,8]	0,564
сБВП, %:				
МТ	32,0	35,8	21,4	0,609
ЛЕФ	28,0	30,8	35,7	0,851
ГКХ	16,0	7,7	7,1	0,573
ССЗ	16,0	5,1	14,3	0,243
ГК, %	54,0	69,2	71,4	0,252
Суммарная длительность приема ГК в анамнезе, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	23 [7; 70]	65 [28; 141]	61,5 [30; 180]	p ₁₋₂ =0,003* p ₁₋₃ =0,024*
Максимальная доза ГК в анамнезе, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10 [5; 15]	10 [8,75; 15]	15 [10; 20]	p ₁₋₃ =0,012*
НПВП, %	78,0	76,9	100,0	0,141

17 (16,5%) – иИЛ6, 11 (10,7%) – РТМ, 11 (10,7%) – АБЦ. Важно отметить, что в 1-й группе 50% пациентов ранее использовали иФНОα, в то время как в 3-й группе таких пациентов не было (p=0,003). В 3-й группе иИЛ6 применялись статистически значимо чаще (в 50% случаев), чем в 1-й и 2-й группах (в 14,0 и 7,7% соответственно; p₁₋₃=0,006, p₂₋₃=0,002). Остальные пациенты 3-й группы получали АБЦ (14,3%) и иЯК (35,7%). Внутригрупповой анализ показал, что в 1-й и 2-й группах чаще назначали иФНОα (соответственно 50,0 и 41,0%), а в 3-й группе – иИЛ6 (50,0%). Следует также отметить довольно широкое использование иЯК, которые применялись у 18,0% больных в 1-й группе, у 23,1% во 2-й группе и у 35,7% в 3-й группе.

Терапия, которая проводилась в ходе последней госпитализации, существенно различалась в разных группах. Так, чаще всего при новом переключении назначали РТМ (46, 44,7% пациентов) и иИЛ6 (31, 30,1%) и значительно реже – иФНОα (15, 14,6%) и иЯК (10, 9,6%). АБЦ получал только 1 больной с тяжелым инфекционно-аллергическим анамнезом.

Обсуждение. Согласно результатам настоящего исследования, группы пациентов с повторными переключениями терапии ГИБП/иЯК характеризовались большим ЧБС, более высокой ОАЗП и большими значениями DAS28, CDAI и SDAI, более длительным применением ГК в более высоких суточных дозах, чем группа пациентов с неэффективностью первого ГИБП или иЯК, нуждавшихся в 1 переключении терапии.

Наши данные в целом соответствуют результатам, представленным Е.А. Галушко и соавт. [2] при сравнении клини-

ческого статуса 35 больных D2Т РА и 291 больного РА с неэффективностью терапии ГИБП/иЯК или ее прерыванием по административным причинам. Авторы также зафиксировали более высокую активность РА у пациентов группы D2Т, т. е. имевших ≥2 переключения ГИБП/иЯК. Важно, что данные нашей работы и исследования Е.А. Галушко основаны на анализе разных групп пациентов, набранных в разное время (в 2021 г. и 2022–2023 гг. соответственно) [2]. Сходство полученных результатов подтверждает принципиальную общность патофизиологических закономерностей, лежащих в основе недостаточного ответа на терапию ГИБП/иЯК. Вместе с тем важным отличием нашей работы являлся анализ только тех случаев переключения терапии, которые были связаны с медицинскими, а не с административными причинами.

В настоящей работе наиболее интересные результаты дало сравнение пациентов 2-й и 3-й групп. Хотя общее число пациентов в этих группах относительно невелико, тем не менее, анализ клинических показателей и проводимой терапии позволяет определить важную тенденцию: чем больше переключений оказывались неудачными (не обеспечивали достижение ремиссии/НВА или сопровождалась НР), тем выше была активность РА. Мы не выявили статистически значимых различий между 2-й и 3-й группой по DAS28, CDAI и SDAI, однако все эти показатели были выше в 3-й группе. Аналогично отражением более высокой активности РА у пациентов с ≥3 переключениями ГИБП/иЯК являлись большая длительность применения и более высокие дозы ГК, а также необходимость регулярного приема НПВП.

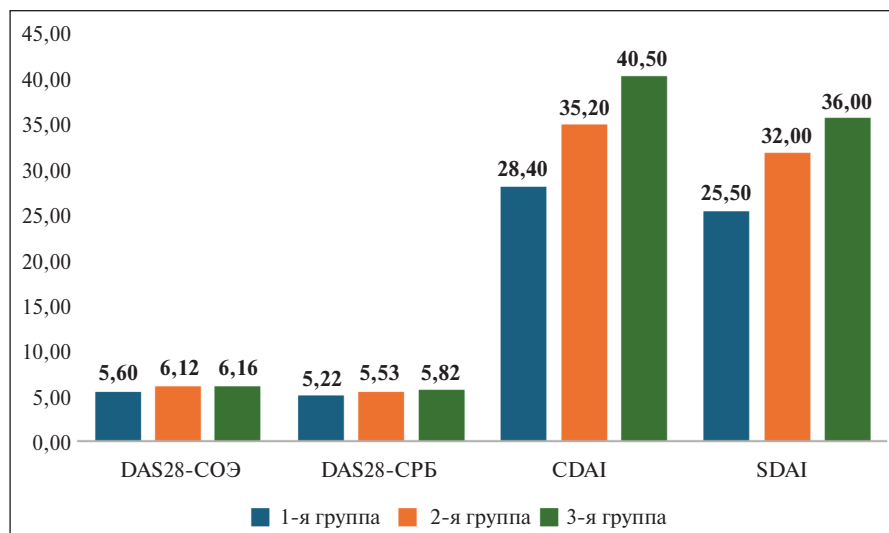


Рис. 2. Сравнение индексов активности РА у пациентов трех групп
Fig. 2. Comparison of RA activity indices in patients of three groups

Эти данные позволяют предположить, что больные РА с недостаточным эффектом нескольких последовательно назначенных ГИБП и иЯК имели более агрессивное течение заболевания, что, в свою очередь, связано с персистирующим аутоиммунным воспалением. Так, в недавно опубликованной работе А. Bertsias и соавт. [27], в которой проводилось сравнение 251 пациента с D2T РА и 1013 лиц с не-D2T РА, была показана исходно более высокая активность заболевания у больных с неоднократными переключениями терапии. Значение DAS28-COЭ у этих пациентов на момент инициации терапии составляло $5,59 \pm 1,23$ и $5,93 \pm 1,14$ соответственно ($p < 0,0001$).

Косвенным подтверждением более агрессивного течения РА у лиц с множественными переключениями ГИБП/иЯК являлись менее значимые результаты лечения при каждом последующем изменении терапии. Так, тенденцию к уменьшению эффективности ГИБП и иЯК при множественных переключениях иллюстрирует приведенное выше масштабное

исследование S.S. Zhao и соавт. [15], которые оценили результаты лечения 22 934 пациентов с РА. После первого переключения ремиссия/НВА была достигнута у 17 и 29% больных, после второго – у 13 и 23%, а после третьего–шестого – у 8–13 и 17–22%.

Интересным является изменение характера терапии при многократных переключениях, отмеченное в настоящем исследовании. Так, среди ГИБП для первого переключения наиболее часто использовались иФНОα (их суммарно получали 50% больных). Однако пациентам 3-й группы иФНОα больше не назначались, и основными средствами для продолжения лечения здесь были иИЛ6 и иЯК. Тем не менее это не привело к терапевтическому успеху. На уменьшение частоты использования иФНОα при многократных переключениях указывают и S.S. Zhao и соавт.

[15]: если при первом и втором переключении эти препараты лидировали, составляя 90 и 60% всех назначений соответственно, то при последующих переключениях уже преобладали другие препараты. Наиболее часто при третьем переключении использовался РТМ (39%), при четвертом – иИЛ6 (33%), при пятом – АБЦ (32%), а при шестом – иЯК (28%).

Заключение. Таким образом, больные РА с неоднократным изменением терапии ГИБП/иЯК представляют серьезную медицинскую проблему. Чем больше переключений, тем сложнее добиться хорошего ответа на лечение. К сожалению, использование иИЛ6 и иЯК при неэффективности или непереносимости иФНОα [17, 26] далеко не всегда бывает успешным. Требуются дальнейшие исследования для выявления предикторов недостаточного ответа на ГИБП/иЯК и определения возможностей модификации лечения для достижения ремиссии или низкой активности заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Ли́ла АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(3):263-271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(3):263-271. (In Russ.).]
- Галушко ЕА, Гордеев АВ, Матянова ЕВ и др. Труднолечимый ревматоидный артрит в реальной клинической практике. Предварительные результаты. Терапевтический архив. 2022;94(5):661-666. [Galushko EA, Gordeev AV, Matyanova EV, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in real clinical practice. Preliminary results. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(5):661-666. (In Russ.).]
- Бобкова АО, Ли́ла АМ. Проблема переключений генно-инженерных биологических препаратов и ингибиторов Янус-киназ у пациентов с ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2023; 17(3):82-88. [Bobkova AO, Lila AM. Switching biological disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):82-88. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2023-3-82-88
- Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА и др. Труднолечимый ревматоидный артрит. Какой он? Современная ревматология. 2021;15(5):7-11. [Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis. What is it? *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):7-11. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2021-5-7-11
- Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):31-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344. Epub 2020 Oct 1.
- Smolen JS. Treat to Target in Rheumatology: A Historical Account on Occasion of the 10th Anniversary. *Rheum Dis Clin North Am*. 2019 Nov;45(4):477-485. doi: 10.1016/j.rdc.2019.07.001. Epub 2019 Aug 16.
- Rubbert-Roth A, Szaby MZ, Kedves M, et al. Failure of anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis: The pros and cons of the early use of alternative biological agents. *Autoimmun Rev*. 2019 Dec;18(12):102398. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102398. Epub 2019 Oct 19.

8. Каратеев АЕ, Ли́ла АМ, Паневин ТС и др. Динамика показателей, оцениваемых самим пациентом, при использовании различных генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2022;60(4):427-437. [Karateev AE, Lila AM, Panevin TS, et al. Dynamics of patient reported outcomes during the use various biological disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(4):427-437. (In Russ.)].
9. Lauper K, Iudici M, Mongin D, et al. Effectiveness of TNF-inhibitors, abatacept, IL6-inhibitors and JAK-inhibitors in 31 846 patients with rheumatoid arthritis in 19 registers from the 'JAK-pot' collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2022 Oct;81(10):1358-1366. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222586. Epub 2022 Jun 15.
10. Alten R, Burmester GR, Maticci-Cerinic M, et al. Comparative Effectiveness, Time to Discontinuation, and Patient-Reported Outcomes with Baricitinib in Rheumatoid Arthritis: 2-Year Data from the Multinational, Prospective Observational RA-BE-REAL Study in European Patients. *Rheumatol Ther*. 2023 Dec;10(6):1575-1595. doi: 10.1007/s40744-023-00597-3. Epub 2023 Sep 27.
11. Pappas DA, St John G, Etzel CJ, et al. Comparative effectiveness of first-line tumour necrosis factor inhibitor versus non-tumour necrosis factor inhibitor biologics and targeted synthetic agents in patients with rheumatoid arthritis: results from a large US registry study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):96-102. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217209. Epub 2020 Jul 21.
12. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Feb 8;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1.
13. Kim MJ, Park JW, Lee SK, et al. Treatment Sequence After Initiating Biologic Therapy for Patients With Rheumatoid Arthritis in Korea: A Nationwide Retrospective Cohort Study. *J Rheum Dis*. 2023 Jan 1;30(1):26-35. doi: 10.4078/jrd.22.0024. Epub 2022 Aug 30.
14. Taylor PC, Maticci Cerinic M, et al. Managing inadequate response to initial anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis: optimizing treatment outcomes. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022 Aug 16;14:1759720X221114101. doi: 10.1177/1759720X221114101. eCollection 2022.
15. Zhao SS, Kearsley-Fleet L, Bosworth A, et al. Effectiveness of sequential biologic and targeted disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Nov 28;61(12):4678-4686. doi: 10.1093/rheumatology/keac190.
16. Buch MH. Sequential use of biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 May;22(3):321-9. doi: 10.1097/BOR.0b013e328337bd01.
17. Karpes Matusевич AR, Duan Z, Zhao H, et al. Treatment Sequences After Discontinuing a Tumor Necrosis Factor Inhibitor in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Comparison of Cycling Versus Swapping Strategies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Oct; 73(10):1461-1469. doi: 10.1002/acr.24358. Epub 2021 Aug 26.
18. Ebina K, Hirano T, Maeda Y, et al. Drug retention of secondary biologics or JAK inhibitors after tocilizumab or abatacept failure as first biologics in patients with rheumatoid arthritis – the ANSWER cohort study. *Clin Rheumatol*. 2020 Sep;39(9):2563-2572. doi: 10.1007/s10067-020-05015-5. Epub 2020 Mar 11.
19. Fujii T, Murata K, Onizawa H, et al. Management and treatment outcomes of rheumatoid arthritis in the era of biologic and targeted synthetic therapies: evaluation of 10-year data from the KURAMA cohort. *Arthritis Res Ther*. 2024 Jan 9;26(1):16. doi: 10.1186/s13075-023-03251-z.
20. Conran C, Kolfenbach J, Kuhn K, et al. A Review of Difficult-to-Treat Rheumatoid Arthritis: Definition, Clinical Presentation, and Management. *Curr Rheumatol Rep*. 2023 Dec;25(12):285-294. doi: 10.1007/s11926-023-01117-6.
21. Watanabe R, Okano T, Gon T, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: Current concept and unsolved problems. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Oct 24;9:1049875. doi: 10.3389/fmed.2022.1049875. eCollection 2022.
22. Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, van Roon J, et al. Mechanisms underlying DMARD inefficacy in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a narrative review with systematic literature search. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Aug 30;61(9):3552-3566. doi: 10.1093/rheumatology/keac114.
23. Jung JY, Lee E, Kim JW, et al. Unveiling difficult-to-treat rheumatoid arthritis: long-term impact of biologic or targeted synthetic DMARDs from the KOBIO registry. *Arthritis Res Ther*. 2023 Sep 19;25(1):174. doi: 10.1186/s13075-023-03165-w.
24. Ochi S, Sonomoto K, Nakayamada S, Tanaka Y. Preferable outcome of Janus kinase inhibitors for a group of difficult-to-treat rheumatoid arthritis patients: from the FIRST Registry. *Arthritis Res Ther*. 2022 Mar 1;24(1):61. doi: 10.1186/s13075-022-02744-7.
25. Garcia-Salinas R, Sanchez-Prado E, Mareco J, et al. Difficult to treat rheumatoid arthritis in a comprehensive evaluation program: frequency according to different objective evaluations. *Rheumatol Int*. 2023 Oct; 43(10):1821-1828. doi: 10.1007/s00296-023-05349-8. Epub 2023 Jun 3.
26. Edgerton C, Frick A, Helfgott S, et al. Real-World Treatment and Care Patterns in Patients With Rheumatoid Arthritis Initiating First-Line Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy in the United States. *ACR Open Rheumatol*. 2024 Apr;6(4):179-188. doi: 10.1002/acr2.11646. Epub 2024 Jan 14.
27. Bertias A, Flouri ID, Repa A, et al. Patterns of comorbidities differentially affect long-term functional evolution and disease activity in patients with 'difficult to treat' rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2024 Jan 19; 10(1):e003808. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003808.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.04.2024/12.06.2024/18.06.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной темы FURS-2022-008, номер государственного задания 1021051503137-7. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of the basic research topic FURS-2022-008, government contract №1021051503137-7.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Бобкова А.О. <https://orcid.org/0000-0002-9958-8988>

Ли́ла А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>