

Эффективность и безопасность применения биоаналога этанерцепта в лечении пациентов с ревматоидным артритом и спондилоартритом

Исаева Б.Г.¹, Дильманова Д.С.¹, Аманжолова А.С.¹, Исаева С.М.¹, Канапина А.Б.¹, Туртаева А.Е.², Тримова Г.Ш.^{3,4}

¹НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы;

²АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», Шымкент; ³Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы; ⁴ГКП на ПХВ «Городской ревматологический центр», Алматы

¹Республика Казахстан, 050012, Алматы, ул. Толе би, 94; ²Республика Казахстан, 160021, Шымкент, площадь Аль-Фараби, 1; ³Республика Казахстан, 050040, Алматы, просп. аль-Фараби, 71;

⁴Республика Казахстан, 050000, Алматы, ул. Курмангазы, 98/71

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения биоаналога этанерцепта (ЭТЦ, Алтебрел) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) и спондилоартритом (СпА) в клинической практике.

Материал и методы. В исследование включено 20 пациентов с достоверным диагнозом РА и 8 со СпА: 5 – с аксиальным СпА с рентгенологическими признаками сакроилиита (р-аксСпА), 3 – с периферическим псориатическим артритом (ПсА). Средний возраст пациентов с РА составил 47,7±12,3 года, СпА – 40,4±15,9 года. Больные РА имели умеренную или высокую активность заболевания: индекс DAS28-COЭ – в среднем 5,2±1,0, медиана CDAI – 22,5 [15,5; 35,0], SDAI – 31,9 [24,4; 38,6], уровня СРБ – 11 [0,9; 32,5] мг/л. У пациентов с р-аксСпА отмечались высокая активность и функциональные нарушения, медиана BASDAI составила 5,5 [3,5; 8,0], BASFI – 6 [4; 6], уровня СРБ – 17,5 [12,5; 27] мг/л. При ПсА DAS28 равнялся в среднем 6,25±0,71.

Всем больным был назначен Алтебрел в дозе 50 мг подкожно еженедельно на фоне терапии базисными противовоспалительными препаратами. Пациентов обследовали исходно, а затем через 3 и 6 мес терапии.

Результаты и обсуждение. На фоне лечения биоаналогом ЭТЦ у всех пациентов с РА наблюдалось снижение показателей воспалительной активности: после 3 и 6 мес терапии среднее значение DAS28-COЭ уменьшилось до 3,5±1,2 и 2,3±0,7 ($p<0,001$), медиана SDAI – до 19,6 [6,9; 32,5] и 8,4 [4,7; 15,6] ($p<0,001$), CDAI – до 9,5 [4; 13,0] и 4,5 [3,0; 7,5] ($p<0,001$), уровня СРБ – до 5,0 [0,7; 21,9] и 5,0 [2,0; 10,9] мг/л ($p<0,001$) соответственно. У пациентов со СпА отмечалось снижение активности заболевания и улучшение функционального статуса: медиана BASDAI уменьшилась до 1,0 [0; 2,5] и 0 [0; 1,5], BASFI – до 0 [0; 1] и 0 [0; 0], уровня СРБ – до 4,5 [2,5; 6,5] и 2,0 [2,0; 2,5] мг/л соответственно. У больных ПсА DAS28 через 3 мес снизился в среднем до 2,92±0,12, а через 6 мес его значения у 2 пациентов составляли 1,74 и 2,29.

Все пациенты завершили исследование, нежелательных явлений в ходе терапии не наблюдалось. Согласно критериям EULAR, у пациентов с РА через 3 мес хороший ответ был получен в 40% случаев, а через 6 мес – в 80%, удовлетворительный ответ – в 20%. У пациентов с р-аксСпА отмечены статистически значимая положительная динамика индексов BASDAI и BASFI, а также нормализация лабораторных показателей активности.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности Алтебрела при ревматических заболеваниях, включая РА и СпА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; спондилоартрит; этанерцепт; биоаналог этанерцепта Алтебрел.

Контакты: Бакытшолпан Габдулхакимовна Исаева; sholpan_issa@mail.ru

Для ссылки: Исаева БГ, Дильманова ДС, Аманжолова АС, Исаева СМ, Канапина АБ, Туртаева АЕ, Тримова ГШ. Эффективность и безопасность применения биоаналога этанерцепта в лечении пациентов с ревматоидным артритом и спондилоартритом. Современная ревматология. 2024;18(5):65–74. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-65-74

Efficacy and safety of the biosimilar etanercept in the treatment of patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis

Issayeva B.G.¹, Dilmanova D.S.¹, Amanzholova A.S.¹, Issayeva S.M.¹, Kanapina A.B.¹, Turtaeva A.E.², Trimova G.Sh.^{3,4}

¹Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov, Almaty;

²South Kazakhstan Medical Academy, Shymkent; ³Kazakh National University named after Al-Farabi, Almaty;

⁴City Rheumatological Center, Almaty

¹94, Tole bi Street, Almaty 050012, Republic of Kazakhstan; ²1, al-Farabi Square, Shymkent 160021, Republic of Kazakhstan; ³71, al-Fabi Prospect, Almaty 050040, Republic of Kazakhstan; ⁴98/71, Kurmangazy Street, Almaty 050000, Republic of Kazakhstan

Objective: to evaluate the efficacy and safety of the biosimilar etanercept (ETC, Altebrel) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and spondyloarthritis (SpA) in clinical practice.

Material and methods. The study included 20 patients with a confirmed diagnosis of RA and 8 with SpA: 5 with axial SpA with radiological signs of sacroiliitis (r-axSpA), 3 with peripheral psoriatic arthritis (PsA). The mean age of the patients with RA was 47.7 ± 12.3 years, and the mean age of SpA patients was 40.4 ± 15.9 years. Patients with RA had moderate or high disease activity: mean DAS28-ESR index 5.2 ± 1.0 , median CDAI – 22.5 [15.5; 35.0], SDAI – 31.9 [24.4; 38.6], CRP level – 11 [0.9; 32.5] mg/L. Patients with r-axSpA had high activity and functional impairment, the median BASDAI was 5.5 [3.5; 8.0], BASFI – 6 [4; 6], CRP level – 17.5 [12.5; 27] mg/L. In PsA, the average DAS28 was 6.25 ± 0.71 . All patients were prescribed Altebrel at a dose of 50 mg subcutaneously weekly against a background of disease-modifying antirheumatic drugs. Patients were examined at baseline and then after 3 and 6 months of treatment.

Results and discussion. During treatment with the biosimilar ETC, all patients with RA showed a decrease in inflammatory activity markers: after 3 and 6 months of therapy, the mean DAS28-ESR value decreased to 3.5 ± 1.2 and 2.3 ± 0.7 ($p < 0.001$), the median SDAI value to 19.6 [6.9; 32.5] and 8.4 [4.7; 15.6] ($p < 0.001$), CDAI value to 9.5 [4; 13.0] and 4.5 [3.0; 7.5] ($p < 0.001$), the CRP level – to 5.0 [0.7; 21.9] and 5.0 [2.0; 10.9] mg/L ($p < 0.001$), respectively. Patients with SpA showed a decrease in disease activity and an improvement in functional status: the median BASDAI decreased to 1.0 [0; 2.5] and 0 [0; 1.5], BASFI to 0 [0; 1] and 0 [0; 0], CRP level to 4.5 [2.5; 6.5] and 2.0 [2.0; 2.5] mg/L, respectively. In patients with PsA, DAS28 decreased on average to 2.92 ± 0.12 after 3 months, and after 6 months the values were 1.74 and 2.29 in 2 patients.

All patients completed the study and no adverse events were observed during treatment. According to EULAR criteria, a good response was achieved in 40% of patients with RA after 3 months, and in 80% after 6 months, and a satisfactory response in 20%. Patients with r-axSpA showed statistically significant positive dynamics of BASDAI and BASFI indices as well as normalization of laboratory activity parameters.

Conclusion. The results of the study demonstrate the high efficacy of Altebrel in rheumatic diseases, including RA and SpA.

Keywords: rheumatoid arthritis; spondyloarthritis; etanercept; etanercept bioanalogue Altebrel.

Contact: Bakytsholpan Gabdulkhakimovna Isaeva; sholpan_issa@mail.ru

For reference: Issayeva BG, Dilmanova DS, Amanzholova AS, Issayeva SM, Kanapina AB, Turtaeva AE, Trimova GSh. Efficacy and safety of the biosimilar etanercept in the treatment of patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(5):65–74. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-65-74

Важным достижением медицины конца XX в. является разработка генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [1–3], которые сегодня являются важной составляющей комплексного лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), направленного на достижение главной цели – ремиссии или низкой воспалительной активности в соответствии с принципом «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target) [4]. Фундаментальное значение в иммунопатогенезе ИВРЗ имеет фактор некроза опухоли α (ФНО α), который относится к числу провоспалительных цитокинов [5, 6]. ФНО α вызывает активацию факторов транскрипции с последующим изменением активности ряда генов, что приводит к синтезу медиаторов воспаления [7].

Первыми ГИБП, внедренными в клиническую практику, были ингибиторы ФНО α (иФНО α). В настоящее время в Казахстане зарегистрированы моноклональные антитела инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ) и этанерцепт (ЭТЦ).

ЭТЦ представляет собой рекомбинантную димерную молекулу, содержащую растворимый рецептор ФНО α и Fc-фрагмент IgG1, связывающий ФНО α в плазме крови и препятствующий его взаимодействию с клеточным рецептором, блокируя таким образом провоспалительные эффекты ФНО α [8]. Димерные растворимые рецепторы имеют большее средство к ФНО α , чем естественные моновалентные рецепторы, и являются более сильными конкурентными ингибиторами связывания ФНО α с его поверхностными рецепторами. Использование константного фрагмента иммуноглобулина как элемента связывания в структуре димерного рецептора обеспечивает стабильность молекулы и увеличивает период полувыведения ЭТЦ из сыворотки [9, 10]. Fab-фрагмент классических моноклональных антител содержит гипервариабельные области, положение и происхождение которых стимулируют

выработку антител к препарату (АТП), а у рецептора и Fc-фрагмента практически нет антигенных детерминант, что объясняет крайне редкую сенсибилизацию организма к ЭТЦ. Наряду с ФНО α ЭТЦ связывается с ФНО β (лимфотоксин α , ЛТ α), который играет важную роль в лимфоидном органогенезе и дифференцировке Т-лимфоцитов. Полагают, что ЛТ α активизирует синовиальные фибробласты, внося определенный вклад в процесс гиперплазии синовиоцитов при ревматоидном артрите (РА). Возможно, блокада ЛТ α оказывает дополнительный терапевтический эффект при использовании ЭТЦ [5–10].

ЭТЦ был одобрен в 1998 г. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) для клинического применения при РА. В настоящее время наряду с РА эффективность ЭТЦ доказана при ювенильном идиопатическом артрите, анкилозирующем спондилите (АС), псориатическом артрите (ПсА) и тяжелых формах псориаза [8, 10–23], что подтверждено в ходе длительной серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). По данным, представленным в 2021 г. на сайте Drugs Discovery and Development, ЭТЦ по уровню продаж занимал 26-е место среди наиболее часто назначаемых препаратов в мире (4,54 млрд долл.) [24]. ЭТЦ характеризуется быстрым действием и обеспечивает существенное уменьшение наиболее тягостных проявлений ИВРЗ, таких как боль, нарушение функции и усталость, отличается относительно низким риском развития серьезных инфекций. Высокую эффективность ЭТЦ при РА демонстрируют результаты метаанализа Кокрановского общества, основанные на данных 9 РКИ ($n=2842$) [11]. Эффективность ЭТЦ в сочетании с синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП) была в 2 раза выше, чем при использовании монотерапии сБПВП, а замедление рентгенологического прогрессирования, которое оценивалось

по общему счету Шарпа, было статистически значимым [11]. В РКИ СОМЕТ проводилось сравнение эффективности ЭТЦ в сочетании с метотрексатом (МТ) и монотерапии МТ у 528 пациентов с активным ранним РА. После 52 нед лечения эффект наблюдался соответственно у 50 и 28% больных ($p < 0,0001$), отсутствие рентгенологического прогрессирования – у 74 и 54% ($p < 0,0001$) [12, 13]. В исследованиях ТЕМРО комбинация ЭТЦ с МТ также была более эффективна, чем монотерапия МТ. Эффективность лечения возрастала при использовании более высоких доз МТ [14, 15]. Сравнительная оценка эффективности по критериям АСР (American College of Rheumatology), выявившая наибольшее снижение активности РА на фоне применения ЭТЦ, была проведена в метаанализе 2019 г., включавшем 27 клинических исследований, в которых изучалось 10 препаратов – 8 ГИБП: абатацепт, АДА, анакинра, ГЛМ, ИНФ, цертолизумаб пэгол, ЭТЦ, тоцилизумаб (ТЦЗ) и 2 ингибитора Янус-киназ (иЯК): барцитиниб, тофаситиниб [16, 17].

ЭТЦ существенно уменьшал выраженность как суставных, так и дерматологических проявлений ПсА, что подтверждено данными метаанализа 25 РКИ [18]. В РКИ, проведенном P. Mease и соавт. [19], сопоставлялась эффективность ЭТЦ и плацебо при активном ПсА: через 24 нед ответа по АСР20 достигли 59 и 15% пациентов соответственно.

Одним из наиболее крупных РКИ, посвященных изучению результатов применения ЭТЦ при АС, является работа D. van der Heijde и соавт. [20], в которой 356 пациентов в течение 12 нед получали этот препарат в дозе 50 мг 1 раз в неделю, 25 мг 2 раза в неделю или плацебо. Результаты лечения подтвердили высокую эффективность обеих доз по сравнению с плацебо. Эффективность ЭТЦ при АС продемонстрирована в метаанализе 14 РКИ ($n=1570$), а также в ряде оригинальных исследований [21–24].

Метаанализ 71 РКИ ($n=22\,760$), в котором оценивался риск неблагоприятных реакций (НР) при использовании различных иФНО α при РА, ПсА и АС, выявил позитивный профиль безопасности ЭТЦ, что объясняется особенностями структуры препарата [25]. При изучении безопасности терапии ЭТЦ, по данным РКИ и постмаркетинговых наблюдений, установлено, что он реже других иФНО α способствует развитию инфекционных НР, в том числе туберкулеза, и обладает в целом хорошей переносимостью [26–28].

Иммуногенность при лечении иФНО α , вызванная выработкой специфических АТП, во многих случаях служит причиной прекращения лечения из-за неэффективности или развития НР [29, 30]. В метаанализе 443 исследований при различных ИВРЗ оценивалась частота формирования АТП к ГИБП. Показано, что развитие вторичной неэффективности и появление АТП чаще отмечались при использовании ИНФ (0–83%) и АДА (0–54%), реже – ЭТЦ (0–13%). При этом антитела к ЭТЦ не имеют блокирующего характера, т. е. не вызывают существенного снижения эффективности препарата в отличие от других ГИБП [29]. Согласно данным национальных регистров Дании (DANBIO) [31] и Италии (GISEA) [32], лечение ЭТЦ сопровождалось меньшим риском отмены из-за неэффективности или непереносимости, чем применение ИНФ или АДА, а продолжительность терапии ЭТЦ была статистически значимо большей ($p < 0,01$). Стабильная эффективность ЭТЦ в сроки до 10 лет как при ран-

нем, так и при развернутом РА отмечена в работе L. Klareskog и соавт. [33].

В рекомендациях АСР по лечению РА ЭТЦ упоминается в качестве единственного ГИБП, применение которого возможно у больных РА с коморбидной инфекцией вируса гепатита С (HCV) [34]. Представляют интерес данные об успешном использовании ЭТЦ в сочетании с противовирусной терапией препаратами интерферона (ИФН) α и рибавирином у больных РА с сопутствующей HCV-инфекцией [35]. ЭТЦ назначали в превентивном режиме, т. е. за 3 мес до начала противовирусной терапии. Полагают, что такой подход позволяет избежать ИФН α -ассоциированного обострения РА [36].

В настоящее время появились биоаналоги ЭТЦ, которые также подтвердили свою эффективность и безопасность [37, 38]. Биоэквивалентность нового биоаналога и оригинального (референтного) ЭТЦ была показана в двух РКИ – EGALITY и EQUIRA [39, 40]. В исследованиях EGALITY и EQUIRA установлено, что простое переключение с оригинального препарата на его биоаналог является безопасным и эффективным, как это было сформулировано в основанных на мнении экспертов рекомендациях EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) [41]. Внедрение биоаналогов ГИБП в клиническую практику позволяет снизить стоимость и увеличить доступность оптимальной терапии для пациентов с ИВРЗ [41]. В соответствии с современными рекомендациями [1–4, 42] биоаналоги, одобренные регуляторными органами, относятся к классу ГИБП наравне с оригинальными препаратами и являются взаимозаменяемыми.

В ряде стран ЭТЦ включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств и может быть рекомендован для государственных закупок, проводимых с целью обеспечения отдельных категорий граждан, а также пациентов, проходящих лечение в условиях стационара. Внедрение в клиническую практику биоаналогов ГИБП в Казахстане также позволит снизить стоимость лечения и увеличить доступность оптимальной терапии для больных с ИВРЗ.

В 2021 г. в Казахстане зарегистрирован биоаналог ЭТЦ – Алтебрел¹, раствор 25 мг/0,5 мл и 50 мг/1,0 мл, шприц. Учитывая данные РКИ и реальной клинической практики, допускается использование этого препарата при инициации терапии и переключении пациентов с других ГИБП в случае потери их эффективности и/или развития НР. До настоящего времени в Казахстане не проводилась оценка эффективности и безопасности Алтебрела у пациентов, страдающих РА, ПсА и АС, в том числе при наличии антител к ГИБП, что явилось идеей нашей работы.

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения биоаналога ЭТЦ Алтебрела у пациентов с РА и спондилоартритом (СпА) в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. В проспективное 6-месячное исследование было включено 28 пациентов, получавших Алтебрел. У 20 из них имелся достоверный диагноз РА в соответствии с критериями АСР/EULAR 2010 г. [43] и у 8 – СпА, в том числе у 5 – аксиальный СпА с рентгенологическими признаками сакроилиита (p-аксСпА), подтвержденный критериями ASAS (Assessment in SpondyloArthritis international Society) 2009 г. [44] или модифицированными Нью-Йоркскими

¹Производство AyoGen (Иран), РК-ЛС-5№025286; РК-ЛС-5№025285 от 20.10.2021.

критериями 1984 г., у 3 – периферический ПсА, соответствующий классификационным критериям CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) 2006 г. [45, 46]. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: наличие рефрактерности к проводимой стандартной терапии или к первому ГИБП; достоверный диагноз РА или СпА с умеренной или высокой активностью.

В период исследования больные продолжали лечение МТ, лефлуномидом (ЛЕФ) или сульфасалазином (ССЗ) в виде монотерапии или в комбинации с глюкокортикоидами (ГК) и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Все пациенты перед назначением биоаналога ЭТЦ прошли обследование для исключения латентной туберкулезной инфекции.

Критерии исключения: тяжелая сопутствующая патология, инфекционные заболевания, беременность и лактация.

Пациенты, удовлетворявшие критериям отбора, были госпитализированы в Центр внутренних болезней НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова» и Городской ревматологический центр Алматы, на клинические базы кафедры терапии АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» (областная больница Шымкента). Больных обследовали исходно, через 3 и 6 мес терапии.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова».

Пациентам, включенным в исследование, был назначен Алтебрел (ЭТЦ), раствор для подкожного (п/к) введения, 25 мг/0,5 мл или 50 мг/1,0 мл сроком до 6 мес.

Результаты лечения пациентов с РА оценивали по динамике клинических и лабораторных показателей, включая число болезненных (ЧБС) и число припухших (ЧПС) суставов, общую оценку состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, от 0 до 10 см), общую оценку состояния здоровья врачом (ОСЗВ) по ВАШ (от 0 до 10 см), индексы DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 с учетом уровня СОЭ), SDAI (Simplified Disease Activity Index) и CDAI (Clinical Disease Activity Index), уровень СРБ и СОЭ. Для определения эффективности терапии использовали критерии EULAR [19]. Основным показателем эффективности являлась динамика DAS28-СОЭ, дополнительными – частота ответа по критериям EULAR и частота достижения 20, 50 и 70% улучшения по критериям ACR. Оценка безопасности включала регистрацию НР.

Активность АС определялась по BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), функциональный статус – по BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), аксиальное поражение – по уровню воспалительной и ночной боли в позвоночнике. Оценка периферического артрита у пациентов с ПсА (n=3) проводилась по индексу DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с учетом уровня СРБ), у всех пациентов со СпА (n=8) анализировалось ЧПС и ЧБС. В ходе на-

Таблица 1. Характеристика пациентов с РА и СпА
Table 1. Characteristics of patients with RA and SpA

Показатель	Значение	
	РА	СпА
Пол (женщины/мужчины), n (%)	19 (95)/1(5)	3 (37,5)/5 (62,5)
Возраст, годы, М±σ	47,7±12,3	40,4±15,9
Возраст начала болезни, годы, М±σ	38,9±13,5	28,6±18,6
Возраст при установлении диагноза, годы, М±σ	39,7±13,3	31,75±18,9
Длительность заболевания, годы, М±σ	8,7±5,9	8,9±3,1
Социальный статус, n (%):		
высшее/среднее специальное образование	15 (75)/5 (25)	4 (50)/4 (50)
инвалидность	7 (35)	2 (25)
неработающие/работающие	6 (30)/14 (70)	4 (50)/4 (50)
Курение, n (%)	0	0
Травмы в анамнезе, n (%)	4 (20)	3 (37,5)
Семейная отягощенность, n (%)	8 (40)	2 (25)
Сопутствующие заболевания, n (%)	9 (45)	6 (75)

блюдения подсчитывалось количество энтезитов и дактилитов. Распространенность кожного псориаза определялась с помощью шкалы BSA (Body Surface Area). Анализировалась ОСЗП по ВАШ. Для лабораторной оценки активности заболевания определялись СОЭ (по Вестергрену) и уровень СРБ (в мг/л). Эффективность и безопасность терапии оценивалась по динамике клинико-лабораторных показателей после 3 и 6 мес наблюдения. Концентрация СРБ и IgM ревматоидного фактора (РФ) в сыворотке крови определялась иммунотурбидиметрическим методом. Содержание антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови изучалось методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов (ООО «Омникс», Россия).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для определения статистической значимости изменений переменных в динамике (связанные выборки) использовался критерий Вилкоксона. Результаты представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом (Ме [25-й; 75-й перцентили]), среднего значения (М) и стандартного отклонения (σ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Большинство (95%) пациентов с РА составляли женщины, средний возраст больных – $47,7 \pm 12,3$ года, длительность заболевания – $8,7 \pm 5,9$ года, возраст дебюта болезни – $38,9 \pm 13,5$ года, диагноз был установлен в течение первого года болезни (табл. 1).

В группе пациентов со СпА преобладали мужчины (62,5%) молодого возраста (в среднем $40,4 \pm 15,9$ года) с длительностью заболевания $8,9 \pm 3,1$ года и более продолжительным временем до установления диагноза (более 2 лет). Преобладающее большинство пациентов с РА и СпА имели высшее образование (75 и 50% соответственно), продолжали работать (70 и 50%), треть из них имели инвалидность (35 и 25%). Пациенты не курили, у части из них (20 и 37,5% соответственно) отмечались травмы суставов, позвоночника, се-

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с РА
Table 2. Clinical characteristics of patients with RA

Показатель	Значение
РФ+, n (%)	18 (90)
АЦЦП+, n (%)	16 (80)
Рентгенологическая стадия I/II/III/IV, n	3/6/11/0
ФК I/II/III/IV, n	2/11/7/0
DAS28-СОЭ, М±σ	5,2±1,0
SDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	33,1 [23,1; 61,3]
CDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	22,5 [15,5; 35]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	20,0 [13,5; 32,5]
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	11 [0,9; 32,5]
ОСЗП по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	70 [56,5; 80,0]
ОСЗВ по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60 [50; 65]
Базисная терапия до назначения ГИБП, годы, М±σ	6,5±4,3
Предшествующая терапия ГИБП, n (%):	10 (50)
ГЛМ	5
ТЦЗ	2
РТМ	1
ГЛМ + РТМ	1
ГЛМ + ТЦЗ	1

мейная отягощенность по ИВРЗ (40 и 25%) и сопутствующие заболевания (45 и 75%), включая артериальную гипертензию, хронический гастрит, хроническую болезнь почек, остеоартрит.

Подавляющее большинство пациентов с РА были серопозитивны по IgM РФ и/или АЦЦП, имели II или III рентгенологическую стадию, II или III функциональный класс, умеренную или высокую активность заболевания по DAS28-СОЭ, SDAI, CDAI (табл. 2).

Все пациенты получали базисные противовоспалительные препараты (МТ, ЛЕФ или ССЗ) и ГК (до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон), на фоне лечения отмечались частые простудные заболевания. Некоторым больным ранее назначали ГИБП, включая ГЛМ (n=5), ТЦЗ (n=2), ритуксимаб (РТМ, n=1), ГЛМ + РТМ (n=1), ГЛМ + ТЦЗ (n=1). У 3 пациентов, которые прежде получали ГЛМ (п/к 50 мг ежемесячно), после 2 лет терапии отмечалась ее вторичная неэффективность, у 1 больной наблюдалась непереносимость в виде боли в горле, обострения хронического бронхита, еще у 1 пациентки – рецидивирующий фурункулез.

Двое больных находились на терапии ТЦЗ (п/к по 162 мг 1 раз в 2 нед), на фоне лечения произошло уменьшение воспалительных изменений суставов, но у одной из них зарегистрировано повышение уровня трансаминаз, а у другого пациента – аллергические высыпания на теле. Пациентка, которой был назначен РТМ, отмечала аллергическую реакцию на введение. Двое больных получали по 2 ГИБП: после неэффективности ГЛМ у одной из них он был заменен на РТМ, у другой – на ТЦЗ, однако в

Таблица 3. Клиническая характеристика пациентов со SpA
Table 3. Clinical characteristics of patients with SpA

Показатель	р-аксSpA (АС, n=5)	ПсА (n=3)
HLA-B27-позитивные	5 (100)	0
Рентгенологическая стадия I/II/III/IV, n	0/1/4/0	0/2/1/0
ФК I/II/III/IV, n	0/0/5/0	0/3/0/0
Спондилит	5 (100)	1 (33,3)
Воспалительная боль в позвоночнике	5 (100)	1 (33,3)
Ночная боль в позвоночнике	2 (40)	0 (0)
Периферический артрит	2 (40)	3 (100)
Коксит	3 (60)	1 (33,3)
Дактилит	0 (0)	2 (66,6)
Энтезит	2 (40)	0 (0)
Увеит	2 (40)	1 (33,3)
Псориаз	0 (0)	3 (100)
Длительность лечения до назначения ГИБП, годы, М±σ	11,5±5,3	9±12,7
Предшествующая терапия ГИБП	2 (40)	0

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иначе.

течение года у обеих пациенток развилась вторичная неэффективность.

Ввиду неэффективности проводимой терапии всем пациентам был назначен Алтебрел в дозе 50 мг п/к еженедельно на фоне терапии МТ, ЛЕФ, НПВП и ГК.

Пять пациентов с р-аксSpA были позитивны по HLA-B27, у них выявлена II или III рентгенологическая стадия, II или III функциональный класс (табл. 3).

Воспалительная боль в позвоночнике отмечалась у 6 пациентов (у 5 – с АС, у 1 – с ПсА), ее медиана по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) составила 8 [5; 8]. У 2 пациентов с АС присутствовала выраженная ночная боль в позвоночнике (7–8 по ЧРШ), из-за которой нарушался сон. У 2 пациентов с р-аксSpA имелся периферический артрит. Отдельно выделяли коксит как фактор неблагоприятного прогноза. Коксит выявлен у 4 пациентов со SpA: у 3 – с АС (у 2 – односторонний, у 1 – двусторонний) и у 1 – с ПсА (односторонний). Дактилит отмечался только у пациентов с ПсА: у 2 из них выявлено по 1 пораженному пальцу на стопе и у 1 – энтезит ахиллова сухожилия. У 3 больных в анамнезе имелся хронический увеит (у 2 – с АС и у 1 – с ПсА). Псориаз обнаружен только в группе ПсА: 1 пациент страдал выраженным псориазом с поражением 5% поверхности тела по BSA. Воспалительных заболеваний кишечника не отмечалось. ОСЗП по ВАШ исходно составила в среднем 78,75±3,50 мм. На момент включения в исследование лабораторные показатели отражали высокую активность системного воспалительного процесса. Так, медиана СОЭ достигала 31,5 [23,5; 47,5] мм/ч, СРБ – 17,5 [12,5; 27] мг/л.

До назначения биоаналога ЭТЦ проводилось лечение ССЗ по 2 г/сут (n=5), МТ по 15–17,5 мг/нед (n=3), все пациенты получали НПВП. На момент включения в исследование у 7 пациентов зафиксирована высокая активность заболевания, несмотря на предшествующую терапию. У 1 пациента была низкая активность на фоне комбинированного лечения, включавшего ГЛМ. При мониторинге безопасности терапии у него выявлена слабоположительная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест), что явилось причиной отмены ГЛМ, назначения специфической терапии и перевода на Алтебрел.

На фоне терапии биоаналогом ЭТЦ через 3 и 6 мес наблюдалось статистически значимое снижение показателей воспалительной активности РА по сравнению с их исходным уровнем (табл. 4).

Через 3 мес после начала лечения Алтебрелом отмечались статистически значимая положительная динамика ЧБС, ЧПС, DAS28-СОЭ, CDAI, SDAI, ОСЗП, ОСЗВ, функционального состояния больных по HAQ-DI, нормализация СОЭ и уровня СРБ (см. табл. 4). Достигнутое улучшение сохранялось и после 6 мес лечения. Концентрация РФ и АЦЦП за время наблюдения существенно не менялась.

В ходе исследования на фоне терапии биоаналогом ЭТЦ нежелательные явления (НЯ) зарегистрированы у 3 (15%) пациентов с РА. После первой инъекции препарата у одной пациентки возникло покраснение носа, которое самостоятельно прошло через несколько дней, у другой – бессонница, которую она связала с назначением Алтебрела. У 1 пациентки на фоне хорошей динамики проявлений артрита на контрольной рентгенограмме через 6 мес был заподозрен плеврит, в связи с чем она была направлена на дополнительное обследование.

Оценка по DAS28-СОЭ показала высокую эффективность терапии Алтебрелом у пациентов с РА (рис. 1). У пациентов, исходно имевших высокую и умеренную активность, уже после 3 мес лечения отмечалась положительная динамика DAS28-СОЭ. Хороший эффект по критериям EULAR после 3 мес терапии биоаналогом ЭТЦ зарегистрирован у 8 (40%) больных, удовлетворительный – у 9 (45%), его отсутствие отмечено в 3 (15%) случаях. В целом к 6-му месяцу терапии хороший эффект получен у 16 (80%) больных, удовлетворительный – у 4 (20%). При определении эффективности терапии по критериям ACR выявлено увеличение числа больных с 70% улучшением и уменьшение количества пациентов с улучшением 50 и 20%. На 12-й неделе 20% пациентов не ответили на терапию, но к 24-й неделе у них отмечалось улучшение.

В группе СпА наблюдение завершили 7 из 8 больных. У 1 пациентки с ПсА после 12 нед терапии развилось выраженное обострение псориаза (увеличение площади кожного поражения на 50%), в связи с чем Алтебрел был отменен. При этом после первой инъекции препарата пациентка от-

Таблица 4. Динамика показателей воспалительной активности на фоне терапии Алтебрелом
Table 4. Dynamics of inflammatory activity markers during therapy with Altebrel

Показатель	Исходно (n=20)	Через 3 мес (n=20)	Через 6 мес (n=18)
ЧБС	7,0 [3,0; 12,0]	2,0 [0,5; 3,5]	0 [0; 1]
ЧПС	4,0 [1,5; 6,0]	0 [0; 1]	0 [0; 0]
DAS28, M±σ	5,2±1,0	3,5±1,2	2,3±0,7
SDAI	33,1 [23,1; 61,3]	19,6 [6,9; 32,5]	8,4 [4,7; 15,6]
CDAI	22,5 [15,5; 35]	9,5 [4; 13]	4,5 [3; 7,5]
ОСЗП по ВАШ, мм	70 [56,5; 80,0]	40 [20; 50]	20 [10; 30]
ОСЗВ по ВАШ, мм	60 [50; 65]	30 [17,5; 40,0]	10 [10; 25]
СОЭ, мм/ч	20,0 [13,5; 32,5]	12,5 [9,5; 21,5]	12 [6; 15]
СРБ, мг/л	11 [0,9; 32,5]	5,0 [0,7; 21,9]	5,0 [2; 10,9]
РФ, МЕ/мл	50,95 [18,3; 124,3]	32,0 [7,7; 103,8]	59,4 [15,7; 104,7]
АЦЦП, Ед/мл	73,0 [19,6; 254,0]	0 [0; 32,7]	35,9 [23,0; 118,6]
HAQ-DI	1,06 [0,86; 1,75]	0,74 [0,36; 1,00]	0,73 [0,13; 1,0]

Примечание. Данные представлены как Ме [25-й; 75-й перцентили], если не указано иначе. HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire Disability Index.

мечала уменьшение боли в позвоночнике и проявлений периферического артрита. Исходно уровень воспалительной боли в позвоночнике у нее составлял 8 по ЧРШ, а к 3-му месяцу наблюдения снизился до 0; индекс DAS28 уменьшился с 7,58 до 3,09 (на 50%).

На фоне терапии биоаналогом ЭТЦ зафиксирована положительная динамика клинико-лабораторных показателей активности СпА. У пациентов с АС выявлена статистически значимая клиническая эффективность терапии по индексам BASDAI, BASFI (рис. 2). После 3 мес терапии медиана индекса BASDAI уменьшилась с 5,5 [3,5; 8] до 1 [0; 2,5], и этот эффект сохранялся до конца наблюдения. Отмечалась также позитивная динамика индекса BASFI: его медиана через 3 мес уменьшилась с 6 [4; 6] до 2 [1; 2], а через 6 мес – до 1 [0; 1]. Функциональные нарушения в большей степени были связаны с воспалительным процессом и в меньшей степени – со структурными изменениями опорно-двигательного аппарата.

Терапия Алтебрелом позволила снизить уровень воспалительной боли в позвоночнике к 3-му месяцу наблюдения, и ее медиана уменьшилась с 8 [5; 8] до 0 [0; 1,5], к 6-му месяцу – до 0 [0; 0]. Ночная боль в позвоночнике у 2 пациентов с АС была полностью купирована к 3-му месяцу лечения. Отсутствие ночной боли позволило улучшить качество сна. Все пациенты отметили выраженное уменьшение воспалительной и ночной боли в позвоночнике уже после первой инъекции.

У пациентов с ПсА индекс DAS28 снизился в среднем с 6,25±0,71 до 2,92±0,12 к 3-му месяцу терапии. К 6-му месяцу лечения у пациентов с ПсА, завершивших наблюдение (n=2), индекс DAS28 составил 1,74 и 2,29. У всех 5 пациентов со СпА зарегистрировано уменьшение ЧБС и ЧПС (табл. 5). К концу исследуемого периода у всех пациентов со СпА, исходно имевших коксит, его явления были купированы.

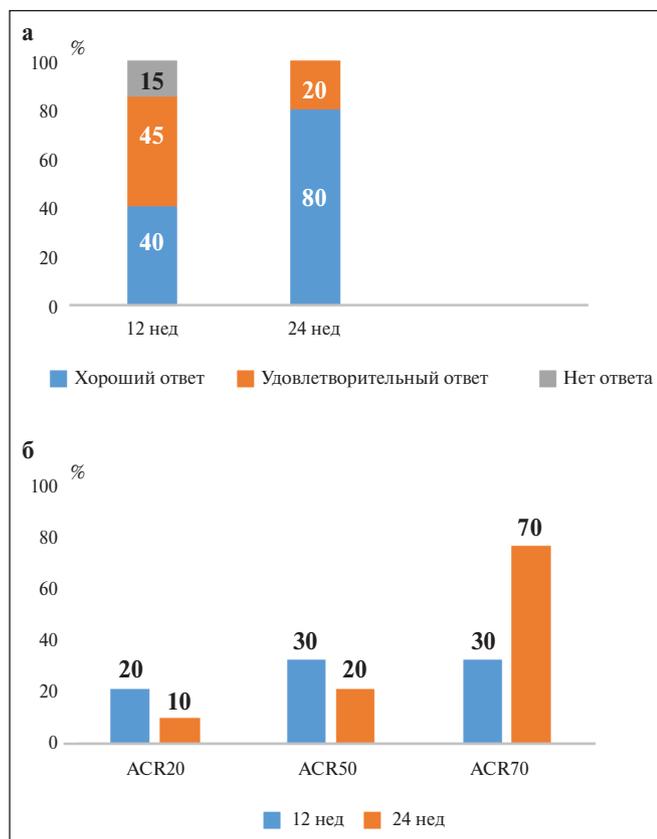


Рис. 1. Эффективность терапии Алтебрелом: а – доля пациентов с удовлетворительным и хорошим ответом по критериям EULAR; б – частота ответа по ACR20, ACR50 и ACR70. Сравнения представлены для пациентов с хорошим, удовлетворительным эффектом и отсутствием ответа на терапию на 12-й и 24-й неделях

Fig. 1. Efficacy of treatment with Altebrel: a – proportion of patients with satisfactory and good response according to EULAR criteria; b – response rate according to ACR20, ACR50 and ACR70. Comparisons are shown for patients with good, satisfactory response and no response to therapy after 12 and 24 weeks

К 3-му месяцу терапии полностью регрессировали симптомы энтезита и дактилита.

На фоне лечения биоаналогом ЭТЦ распространенность псориатического поражения кожи у 2 завершивших наблюдения пациентов с ПсА уменьшилась (BSA >1%).

ОСЗП по ВАШ улучшилась к 3-му и 6-му месяцам наблюдения и составила в среднем $22,5 \pm 5,26$ и $9,29 \pm 2,77$ соответственно.

Таблица 5. Динамика клинических признаков активности периферического артрита при СпА на фоне терапии Алтебрелом, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Table 5. Dynamics of clinical signs of peripheral arthritis activity in patients with SpA during treatment with Altebrel, Ме [25th; 75th percentiles]

Показатель	Исходно (n=5)	Через 3 мес (n=5)	Через 6 мес (n=4)
ЧБС	6 [3; 13]	1 [0; 3]	0 [0; 1]
ЧПС	4 [1; 10]	0 [0; 0]	0 [0; 0]

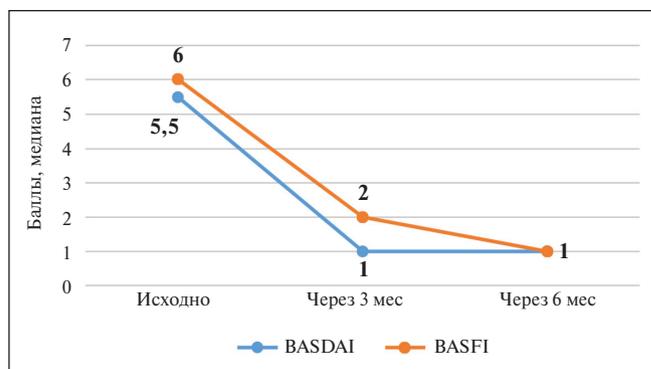


Рис. 2. Динамика индексов BASDAI и BASFI у пациентов с АС на фоне терапии Алтебрелом

Fig. 2. Dynamics of BASDAI and BASFI indices in patients with AS during treatment with Altebrel

Лабораторные показатели воспалительного процесса у больных СпА существенно снизились к 3-му месяцу наблюдения (рис 3). Медиана СОЭ уменьшилась с 31,5 [23,5; 47,5] до 10 [7; 18,5] мм/ч, уровня СРБ – с 17,5 [12,5; 27] до 4,5 [2,5; 6,5] мг/л. После 3-го месяца наблюдения скорость снижения СОЭ и уровня СРБ замедлилась, однако тенденция к нормализации сохранялась, и к 6-му месяцу эти показатели были в пределах нормы: медиана СОЭ – 7 [4; 10] мм/ч; уровня СРБ – 2 [2; 2,5] мг/л.

У 7 завершивших наблюдения пациентов со СпА НЯ не отмечалось; субъективная переносимость препарата была хорошей. На фоне применения Алтебрела развития увеита и его обострений не выявлено.

Таким образом, терапия биоаналогом ЭТЦ способствовала положительной динамике всех клинических и лабораторных показателей активности СпА.

Обсуждение. Результаты настоящего исследования согласуются с ранее полученными данными о том, что применение ЭТЦ приводит к статистически значимому снижению клинико-лабораторных показателей активности при умеренной или высокой активности РА, резистентного к стандартному лечению БПВП и ГК, а также к уменьшению ЧБС, ЧПС, DAS28-СОЭ, уровня СРБ [8–17], при ПсА и АС [18–24]. Данные литературы о применении ЭТЦ у больных с аксСпА согласуются с результатами, представленными на конгрессе EULAR 2020 г., которые демонстрируют вы-

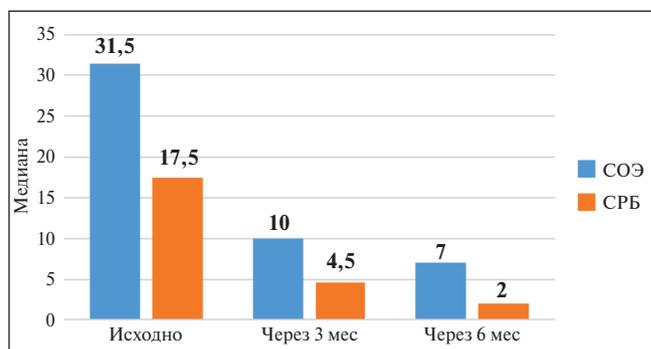


Рис. 3. Динамика острофазовых показателей воспаления у пациентов со СпА на фоне терапии Алтебрелом

Fig. 3. Dynamics of the acute phase inflammation markers in patients with SpA during treatment with Altebrel

сокую удовлетворенность лечением с применением иФНО α у пациентов с ревматическими заболеваниями [47]. ASQA – одно из крупных открытых многоцентровых проспективных постмаркетинговых наблюдательных исследований IV фазы. Его целью была оценка безопасности и эффективности биоаналога ЭТЦ Алтебрела у пациентов с РА, АС и ПсА. В общей сложности 583 пациента (средний возраст – 44,80±13,09 года) были включены в это исследование и наблюдались в среднем в течение 8,12±3,96 мес. У 172 (29,50%) из них зарегистрировано по крайней мере 1 НЯ. Наиболее распространенными НЯ были реакция в месте инъекции, боль в животе и инфекция верхних дыхательных путей. За 12 мес у пациентов с РА и ПсА HAQ снизился в среднем с 1,32±0,77 до 0,81±0,61 ($p<0,01$), а у больных АС – с 0,82±0,58 до 0,66±0,63 ($p=0,18$). За время наблюдения боль уменьшилась с 6,49±2,41 до 3,51±2,39 см ($p=0,01$). Полученные результаты продемонстрировали реальную безопасность и эффективность биоаналога ЭТЦ у пациентов с РА, ПсА и АС [47–51]. Наши данные об эффективности и безопасности Алтебрела согласуются с результатами зарубежных авторов.

Сопоставимая эффективность Алтебрела и оригинального ЭТЦ доказана и в работе R. Fazel и соавт. [52]. Биоаналог ЭТЦ не уступал референтному препарату у пациентов с активным РА. Не обнаружено статистически значимых различий

в эффективности, безопасности и иммуногенности между изучавшимися группами.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности Алтебрела в сочетании с БПВП у больных активным РА с резистентностью к монотерапии МТ и у части пациентов – к первому ГИБП, что подтверждается значимым снижением активности РА, торможением структурных изменений в суставах и улучшением качества жизни. В течение анализируемого периода Алтебрел при введении 1 раз в неделю в дозе 50 мг п/к продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, соответствующий известным данным для препаратов группы иФНО α . В настоящем исследовании, проводившемся в реальной клинической практике, отмечен выраженный клинический противовоспалительный эффект препарата при ревматических заболеваниях, включая РА и СпА.

Наше исследование выполнено на небольшой выборке и полученные результаты/тенденции должны быть подтверждены в будущих работах. Тем не менее в нем отражены данные реальной клинической практики ведения больных с воспалительными заболеваниями суставов и позвоночника. Полученные результаты позволяют рекомендовать широкое использование нового биоаналога ЭТЦ Алтебрела в ревматологической практике как в качестве первого ГИБП, так и для переключения с другого ГИБП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22; 388(10055):2023–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8. Epub 2016 May 3.
- Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. [Nasonov EL, editor. Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Moscow: IMA-PRESS; 2013].
- Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating Rheumatoid Arthritis to Target: Recommendations of an International Task Force. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):631–7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
- 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.
- Beaumont R, Fiers W. Tumor necrosis factor and lymphotoxin. In: Mire-Sluis AR, Thorpe R., editors. Cytokines. 1st edition. London: Academic Press; 1998. P. 235–60.
- Feldman M, Brennan F, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol*. 1996;14:397–440. doi: 10.1146/annurev.immunol.14.1.397.
- Zhang G. Tumor necrosis factor family ligand-receptor binding. *Curr Opin Struct Biol*. 2004 Apr;14(2):154–60. doi: 10.1016/j.sbi.2004.03.003.
- Насонов ЕЛ. Эффективность и безопасность ингибиторов фактора некроза опухоли- α при ревматоидном артрите. Русский медицинский журнал. 2008;(24): 1602–1609. [Nasonov EL. Efficacy and safety of tumor necrosis factor - α inhibitors in rheumatoid arthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2008;(24):1602–1609. (In Russ.)].
- Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008 Feb;117(2):244–79. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.10.001. Epub 2007 Oct 26.
- Mohler KM, Torrance DS, Smith CA, et al. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. *J Immunol*. 1993 Aug 1;151(3):1548–61.
- Lethaby A, Lopez-Olivo MA, Maxwell L, et al. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;2013(5):CD004525. doi: 10.1002/14651858.CD004525.pub2.
- Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008 Aug 2;372(9636):375–82. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61000-4. Epub 2008 Jul 16.
- Emery P, Jones H, Marshall L, et al. Continuation of etanercept monotherapy after achievement of remission with etanercept and methotrexate combination therapy: subanalysis from the COMETstudy. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):468. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.2968.
- Van der Heijde D, Klareskog L, Rodríguez-Valverde V, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis. Two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum*. 2006 Apr;54(4):1063–74. doi: 10.1002/art.21655.
- Fleischmann R, Koenig AS, Pedersen R, et al. Treatment outcomes based on methotrexate dose range in patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept plus methotrexate versus methotrexate alone. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Nov;53(11):1984–93. doi: 10.1093/rheumatology/keu235. Epub 2014 Jun 6.
- Camean-Castillo M, Gimeno-Ballester V, Rios-Sanchez E, et al. Network meta-analysis of tofacitinib versus biologic treatments in moderate-to-severe rheumatoid arthritis patients. *J Clin Pharm Ther*. 2019 Jun;44(3): 384–396. doi: 10.1111/jcpt.12795. Epub 2019 Feb 6.
- Eng G, Stoltenberg MB, Szkudlarek M. Efficacy of treatment intensification with adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis: A systematic review of cohort studies with focus on dose. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Oct;43(2):144–51. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.01.007. Epub 2013 Jul 6.
- Ruysen-Witrand A, Perry R, Watkins C,

- et al. Efficacy and safety of biologics in psoriatic arthritis: a systematic literature review and network meta-analysis. *RMD Open*. 2020 Feb; 6(1):e001117. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001117.
19. Mease P, Kivitz A, Burch F, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis. Safety, efficacy and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004 Jul;50(7):2264-72. doi: 10.1002/art.20335.
20. Van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Dec;65(12):1572-7. doi: 10.1136/ard.2006.056747. Epub 2006 Sep 12.
21. Li ZH, Zhang Y, Wang J, Shi ZJ. Etanercept in the treatment of ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials, and the comparison of the Caucasian and Chinese population. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2013 Jul;23(5):497-506. doi: 10.1007/s00590-012-1035-7. Epub 2012 Jun 29.
22. Gorman JD, Sack KE, Davis JC. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med*. 2002 May 2;346(18):1349-56. doi: 10.1056/NEJMoa012664.
23. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2003 Jun;48(6):1667-75. doi: 10.1002/art.11017.
24. Calin A, Dijkmans BAC, Emery P, et al. Outcomes of a multicentre randomized clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Dec;63(12):1594-600. doi: 10.1136/ard.2004.020875. Epub 2004 Sep 2.
25. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Dec;15(sup1):11-34. doi:10.1080/14740338.2016.124078325.
26. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials. National registries and postmarketing surveillance. *J Rheumatol Suppl*. 2014 May;91:47-55. doi: 10.3899/jrheum.140102.
27. Насонов ЕЛ, Козлов РС, Якушин СБ. Инфекционные осложнения терапии блокерами фактора некроза опухоли: предупрежден — значит вооружен. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2006;8(4):314-324. [Nasonov EL, Kozlov RS, Yakushin SB. Infectious complications of therapy with tumor necrosis factor blockers: forewarned is forearmed. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2006;8(4):314-324. (In Russ.)].
28. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The tree-year prospective french research axed tolerance of biotherapy registry. *Arthritis Rheum*. 2009 Jul;60(7):1884-94. doi: 10.1002/art.24632.
29. Strand V, Goncalves J, Isaacs JD. Immunogenicity of biologic agents in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Feb;17(2):81-97. doi: 10.1038/s41584-020-00540-8. Epub 2020 Dec 14.
30. Kalden JR, Schulze-Koops H. Immunogenicity and loss of response to TNF inhibitors: implications for rheumatoid arthritis treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Nov 21; 13(12):707-718. doi: 10.1038/nrrheum.2017.187.
31. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):22-32. doi: 10.1002/art.27227.
32. Iannone F, Gremese E, Atzeni F, et al. Longterm retention of tumor necrosis factor- α inhibitor therapy in a large Italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from the GISEA registry: an appraisal of predictors. *J Rheumatol*. 2012 Jun;39(6):1179-84. doi: 10.3899/jrheum.111125. Epub 2012 Apr 1.
33. Klareskog L, Moreland LW, Cohen SB, et al. Safety and efficacy of over 10 years of continuous etanercept therapy in patients with rheumatoid arthritis in North America and Europe. *Ann Rheum Dis*. 2008 Mar;67(3):346-52. doi: 10.1136/ard.2007.078139. Epub 2007 Oct 29.
34. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American college of rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 May;64(5):625-39. doi: 10.1002/acr.21641.
35. Jazwinski AB, Jezsik J, Ardoin SP, et al. Etanercept Treatment to Enable Successful Hepatitis C Virus Clearance in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011 Nov;7(11):772-4.
36. Borman M, Swain MG. Hepatitis C Virus Treatment Complicated by Rheumatoid Arthritis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011 Nov;7(11):774-6.
37. Мазуров ВИ, Лила АМ, Коротаева ТВ. Эзелзи® — биоаналог этанерцепта в лечении ревматических заболеваний и псориаза (резольюция Совета Экспертов). Современная ревматология. 2021;15(4):129-131. [Mazurov VI, Lila AM, Korotaeva TV. Erelzi® biosimilar of etanercept in the treatment of rheumatic diseases and psoriasis (Resolution of the Expert Panel). *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021; 15(4):129-131. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-129-131
38. Deeks ED. GP2015: An Etanercept Biosimilar. *BioDrugs*. 2017 Dec;31(6):555-8. doi: 10.1007/s40259-017-0246-1.
39. Griffiths CEM, Thaci D, Gerdes S, et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017 Apr;176(4):928-38. doi: 10.1111/bjd.15152. Epub 2017 Mar 1.
40. Gerdes S, Thaci D, Griffiths CEM, et al. Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity in patients with chronic plaque-type psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EGALITY study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Mar;32(3):420-7. doi: 10.1111/jdv.14605. Epub 2017 Nov 2.
41. Kay J, Shoels MM, Dorner T, et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb;77(2):165-174. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211937. Epub 2017 Sep 2.
42. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Jul;73(7):924-939. doi: 10.1002/acr.24596. Epub 2021 Jun 8.
43. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep; 62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584.
44. Sieper J, van der Heijde DM, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):784-8. doi: 10.1136/ard.2008.101501. Epub 2009 Jan 15.
45. Moll J, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3(1):55-78. doi: 10.1016/0049-0172(73)90035-8.
46. Коротаева ТВ. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):650-9. [Korotaeva TV. Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(6):650-9. (In Russ.)].
47. Hu R, Yuan T, Wang H, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of etanercept biosimilars versus reference biologics in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023 Feb 16;14:1089272. doi: 10.3389/fphar.2023.1089272. eCollection 2023.

48. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Kavanaugh A, et al. Efficacy, Safety and Immunogenicity of GP2015, an Etanercept Biosimilar, Compared with the Reference Etanercept in Patients with Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: 24-Week Results from the Comparative Phase III, Randomized, Double-Blind EQUIRA Study. *RMD Open*. 2018 Nov 14;4(2):e000757. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000757. eCollection 2018.
49. Jaworski J, Matucci-Cerinic M, Schulze-Koops H, et al. Switch from Reference Etanercept to SDZ ETN, an Etanercept Biosimilar, Does Not Impact Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Etanercept in Patients with Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: 48-Week Results from the Phase III, Randomized, Double-Blind EQUIRA Study. *Arthritis Res Ther*. 2019 May 28;21(1):130. doi: 10.1186/s13075-019-1907-x.
50. Чичасова НВ, Лила АМ. Применение биосимиляров как новый подход к терапии ревматоидного артрита. Медицинский совет. 2021;(10):89-97. [Chichasova NV, Lila AM. The use of biosimilars as a new approach to the treatment of rheumatoid arthritis. *Meditsinskii sovet*. 2021;(10):89-97. (In Russ.)].
51. Lee SH, Lee SG, Kim YG, et al. Patients' satisfactions to tumour necrosis factor inhibitors for management of ankylosing spondylitis in Korea; results from a multicentered, observational, and cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(Suppl 1):554. doi: 10.1136/annrheumdis2020-eular.5090
52. Fazel R, Mahboudi E, Seyedjafari E, et al. Physicochemical Characterization of Altbrel™, a Proposed Etanercept Biosimilar. *Iran J Biotechnol*. 2019 Dec 1;17(4):e2470. doi: 10.30498/IJB.2019.99581. eCollection 2019 Dec.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
02.08.2024/19.09.2024/21.09.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией TOO SaaPharma.

Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. 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 is sponsored by SaaPharma.

The conflict of interest has not affected the results of the investigation.

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.

Исаева Б.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4630-3985>
Дильманова Д.С. <https://orcid.org/0000-0001-9482-1878>
Аманжолова А.С. <https://orcid.org/0000-0002-7539-9736>
Исаева С.М. <https://orcid.org/0000-0002-0020-8464>
Канапина А.Б. <https://orcid.org/0009-0009-9244-6731>
Туртаева А.Е. <https://orcid.org/0009-0009-6392-5178>
Тримова Г.Ш. <https://orcid.org/0000-0001-8130-4150>