

Факторы, определяющие длительный успех терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите

Каратеев Д.Е.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Необходимость достижения клинической ремиссии или низкой активности болезни у каждого пациента с ревматоидным артритом подчеркивает важность комбинированной терапии с включением метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов в случаях резистентности к обычным базисным противовоспалительным препаратам. Современные требования подразумевают не только достижение результата, но и его длительное (многолетнее) сохранение. Возможность достижения стабильных результатов лечения определяется сочетанием многих факторов, таких как клиническая эффективность, безопасность, низкая иммуногенность, возможность длительного применения и экономическая целесообразность. Анализ данных литературы за последние 5 лет позволяет сделать вывод, что ингибитор фактора некроза опухоли этанерцепт обладает оптимальным сочетанием этих параметров.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; фактор некроза опухоли α ; этанерцепт; безопасность; иммуногенность; продолжительность терапии.

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев; dekar@inbox.ru

Для ссылки: Каратеев Д.Е. Факторы, определяющие длительный успех терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2015;9(3):54–60.

Factors determining long-term success of biologic therapy in rheumatoid arthritis

Karateev D.E.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

The necessity to achieve clinical remission or low disease activity in every patient with rheumatoid arthritis highlights the importance of combination therapy with methotrexate and biological agents for treatment of resistant to conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs patients. Modern requirements mean not only the achievement of results but also long-term maintaining of success. The possibility to get stable results of treatment is determined by many factors such as: clinical efficacy, safety, low immunogenicity, persistence on therapy and the economic feasibility. Analysis of published data for last 5 years leads to the conclusion that etanercept has an optimal combination of these parameters among inhibitors of tumor necrosis factor alpha.

Key words: tumor necrosis factor alpha; rheumatoid arthritis; etanercept; safety; immunogenicity; persistence on therapy.

Contact: Dmitry Evgenyevich Karateev; dekar@inbox.ru

For reference: Karateev DE. Factors determining long-term success of biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):54–60.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-3-54-60>

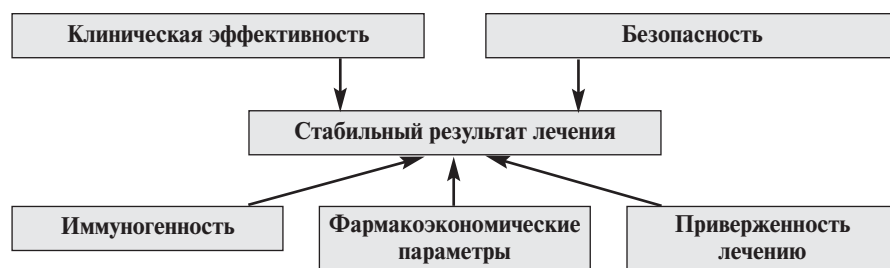
В настоящее время общепризнана необходимость достижения при ревматоидном артрите (РА) клинической ремиссии или, как минимум, низкой активности (НА) болезни, являющаяся основным тезисом рекомендаций «Лечение до достижения цели» («Treat to target» – T2T) [1, 2]. Это отражено в международных [3] и отечественных [4] клинических рекомендациях. Последний обзор данных литературы [5] дает достаточно оснований говорить о том, что достижение целей T2T позволяет не только обеспечить хорошие клинические результаты, но и добиться улучшения трудоспособности больных, а также контролировать коморбидные состояния.

На практике стратегия T2T основывается на применении «золотого стандарта» среди базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) метотрексата (МТ) и ген-

но-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [6], хотя в последнее время появились новые терапевтические возможности, связанные с применением ингибиторов Янус-киназ [7, 8], реальное место которых требует уточнения. МТ, несомненно, остается препаратом первого выбора при всех вариантах РА [9]. Применение современной подкожной формы МТ в оптимальной дозе (20–30 мг/нед) при очень раннем РА позволяет достичь целей T2T приблизительно у половины пациентов даже при высокой активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза [10].

В то же время эти же результаты демонстрируют важность комбинированной терапии, которая необходима остальной части больных, при этом по мере увеличения длительности болезни и нарастания опыта предшествующей

О Б З О Р Ы



Факторы, определяющие устойчивость результатов лечения

терапии вероятность достижения ремиссии и НА снижается, повышая потребность в ГИБП [10, 11]. Конечно, имеются альтернативные варианты интенсификации лечения при недостаточном ответе на МТ, такие как применение комбинаций синтетических БПВП с глюкокортикоидами, которые в ряде стратегических исследований были сопоставимы по ряду параметров с комбинациями МТ + ГИБП [12–15]. В то же время по скорости достижения эффекта, а также способности подавлять рентгенологическое прогрессирование ГИБП, несомненно, превосходят стандартную терапию. Хотя все сказанное справедливо для всех ГИБП, речь в первую очередь идет об ингибиторах фактора некроза опухоли α (иФНОα), сохраняющих лидирующие позиции по частоте назначения в мире при терапии РА.

Современные требования, предъявляемые к лечению РА, включают возможность быстрого достижения НА или ремиссии, а также длительное сохранение достигнутого результата [16]. Последний параметр сегодня выходит на передний план, поскольку для практикующих врачей очевидно, что сам по себе важный факт достижения у пациента хорошего клинического результата на данный момент не гарантирует, к сожалению, благоприятных отдаленных результатов. Устойчивость результатов лечения зависит от ряда характеристик препаратов (см. рисунок). Такие показатели, как эффективность и безопасность терапии, несомненно, являются ключевыми для достижения стойкого результата. Развитие вторичной неэффективности («ускользание эффекта»), характерное для иФНОα, также в значительной мере определяет возможности продолжения терапии. Большое значение для стабильности результатов лечения ГИБП (как и любыми лекарственными средствами) имеет приверженность больных терапии, зависящая от лекарственной формы, пути, частоты введения препарата и ряда других параметров. Экономическая составляющая терапии важна в первую очередь для пациентов из экономически слабых регионов, однако в современных условиях рыночной нестабильности она имеет существенное значение и для пациентов в развитых странах.

Таблица 1. Относительный риск развития серьезных инфекций у больных РА, получавших иФНОα по сравнению с пациентами, получавшими синтетические БПВП

Источник	Особенности анализа	АДА	ИНФ	ЭТЦ
W.G. Dixon и соавт., 2006 [20]	Данные регистра BSRBR, Великобритания	1,07	1,04	0,97
W.G. Dixon и соавт., 2007 [21]	Данные регистра BSRBR, Великобритания	1,17	1,28	1,15
A. Alonso-Ruiz и соавт., 2008 [22]	Метаанализ РКИ	1,2	1,8	0,9
J.P.Leomburgo и соавт., 2009 [23]	Метаанализ РКИ	1,53	1,46	0,89
K.J. Aaltonen и соавт., 2015 [24]	Данные National Register for Biologic Treatment, Финляндия	0,98	1,2	0,84

Примечание. РКИ – рандомизированные клинические исследования.

Традиционно считается, что все ГИБП (как иФНОα, так и других классов) одинаково эффективны при РА при назначении по рекомендованным схемам в сочетании с МТ, что подтверждается метаанализами и прямыми сопоставлениями [17, 18], отражено в клинических рекомендациях [3]. В то же время эти выводы могут быть справедливы не для всех популяций пациентов, поскольку, как известно, ответ на различные виды терапии РА варьирует в зависимости от активности, стадии болезни, возраста, национальных особенностей пациентов и др.

Недавно опубликованный систематический анализ с непрямым парным сопоставлением результатов лечения различными ГИБП больных ранним РА показал [19], что назначение этанерцепта (ЭТЦ) в дозе 50 мг/нед было связано со значимо большей вероятностью достижения ответа на уровне ACR20 по сравнению с адалимумабом (АДА) 40 мг 1 раз в 2 нед (отношение шансов – ОШ 1,05–3,34), голимумабом (ГЛМ) 50 мг в месяц (ОШ 1,16–4,07), инфликсимабом (ИНФ) 3 мг/кг (ОШ 1,21–3,61) и 6 мг/кг (ОШ 1,02–3,06). В отношении достижения ACR50 ЭТЦ и ритуксимаб (РТМ) 1000 мг были достоверно лучше, чем ГЛМ 100 мг (ОШ 1,06–3,42 и 1,07–3,42 соответственно). При оценке ответа по ACR70 и ACR90 достоверных различий между ГИБП не обнаружено. Таким образом, ЭТЦ и РТМ имели определенные преимущества по эффективности в группе раннего РА. Конечно, не прямые сопоставления имеют существенные ограничения в плане интерпретации, тем не менее, эта работа привлекает особое внимание к проблеме выбора терапии ГИБП в ранней стадии болезни.

Хорошо известна проблема безопасности при лечении ГИБП – наиболее часто это повышенный риск развития серьезных инфекций (СИ). В табл. 1 представлены результаты ряда проведенных в разное время метаанализов и наблюдательных исследований, в которых оценивали частоту развития СИ на фоне терапии различными ГИБП по сравнению с терапией только синтетическими БПВП. Можно видеть, что минимальный риск развития СИ имел место на фоне терапии ЭТЦ. Необходимо отметить, что, по данным обширного Кохрановского метаанализа [25], терапия ЭТЦ в сочетании с БПВП не ассоциировалась с достоверным повышением риска СИ по сравнению с монотерапией БПВП, что сближает ЭТЦ с абатацептом (АБЦ) – препаратом другого класса, считающимся наименее опасным в отношении СИ среди всех ГИБП. Кроме

ОБЗОРЫ

Таблица 2. Продолжительность терапии различными иФНОα

Источник	Характер исследования, популяция больных, длительность наблюдения	Результаты
V. Tang и соавт., 2008 [40]	США, анализ базы данных PharMetrics, 1242 больных РА, 272 дня	Продолжили терапию ИНФ, ЭТЦ и АДА 78,0, 72,8 и 70,8% больных соответственно
L. Degli Esposti и соавт., 2014 [41]	Италия, анализ административных баз данных, 1219 больных РА, ПС, болезнью Крона, ПсА, АС, НЯК, 1 год	Среди 94% больных, которые не были переключены на другой препарат, остались на терапии ИНФ 51%, ЭТЦ 27%, АДА 23%
S. Neubauer и соавт., 2014 [42]	Германия, анализ базы данных страхового фонда, 2201 больных РА, 3 года	Продолжили терапию ЭТЦ 24,27%, АДА 22,47% и ИНФ 21,49% больных при первичном назначении
S.K. Cho и соавт., 2012 [43]	Южная Корея, анализ национальной страховой базы данных, 388 больных РА, 12–18 мес	К 6 мес продолжили терапию АДА 82% и ЭТЦ 85% больных, к 12 мес – АДА 73% и ЭТЦ 78%
J.A. Markenson и соавт., 2011 [44]	США, регистр RADIUS, 2418 больных РА, 30–54 мес	Сохранение на терапии ЭТЦ, ИНФ, АДА: первичное назначение – 51, 48 и 48% соответственно; как второй ГИБП: 56, 50 и 46%. Частота отмен из-за НР: 14, 22 и 17% (p=0,0006)
M.L. Hetland и соавт., 2010 [45]	Дания, регистр DANBIO, 2326 больных РА, 48 мес	Риск отмены препарата составил 1,98 для ИНФ против ЭТЦ, 1,35 для ИНФ против АДА, 1,47 для АДА против ЭТЦ
P. Jobanputra и соавт., 2012 [46]	Великобритания, открытое сравнительное исследование RED SEA, 125 больных РА, 2 года	Через 1 год продолжили терапию АДА 65% больных и ЭТЦ 56,7%, через 2 года – 58,3 и 43,3% (н/д)
C.A. Scire и соавт., 2013 [47]	Италия, анализ базы данных MonitorNet, 2640 больных РА и 1220 больных СпА, 17 мес	При терапии ИНФ – наибольший риск отмены препарата. ОР отмены при лечении ЭТЦ – 0,46, АДА – 0,68 (по сравнению с ИНФ)
A. Aroga и соавт., 2013 [48]	Метаанализ опубликованных данных европейских регистров, 9883 больных РА, 48–60 мес	Через 60 мес лечение продолжили: ИНФ 37% больных, АДА 48%, ЭТЦ 52%
A. Fisher и соавт., 2014 [49]	Канада, когортное исследование, 2923 больных РА, до 9 лет	Продолжительность терапии составила: ИНФ 3,7 (2,9–4,9) года, АДА 3,3 (2,6–4,1) года, ЭТЦ 3,8 (3,3–4,3) года. Риск отмены – 0,98 (0,85–1,13) для ИНФ против ЭТЦ, 0,95 (0,78–1,15) для ИНФ против АДА и 1,04 (0,88–1,22) для АДА против ЭТЦ

Примечание. Здесь и в табл. 3: ПС – псориаз; ПсА – псориатический артрит; АС – анкилозирующий спондилит; СпА – спондилоартрит; НЯК – неспецифический язвенный колит; н/д – недостоверно; ОР – относительный риск.

того, во многих исследованиях для ЭТЦ продемонстрирован самый низкий среди всех иФНОα риск развития/активации туберкулезной инфекции, причем в странах как с низкой, так и с высокой популяционной частотой туберкулеза (Юго-Восточная Азия и др.) [26–28]. Частота развития оппортунистических инфекций нетуберкулезного характера, по данным французского регистра RATIO, также была минимальной при лечении ЭТЦ [29].

Вопросы иммуногенности ГИБП, в первую очередь иФНОα, активно изучаются уже несколько лет, поскольку было показано, что образование антител к препарату является ключевым моментом в развитии вторичной неэффективности при лечении ИНФ и (в меньшей степени) АДА [30, 31]. Антитела могут образовываться к любым ГИБП и снижать эффективность лечения путем повышения их клиренса и конкуренции за субстрат [32, 33]. Способность индуцировать появление антител непосредственно зависит от структуры молекулы: «химерные» и «гуманизированные» молекулы, содержащие мышинный белок, более иммуногенны, чем белки, полностью идентичные человеческим; «полные» моноклональные антитела более иммуногенны, чем препараты, содержащие только фрагменты антител или представляющие собой искусственные гибридные молекулы [32]. Сравнительный анализ показывает, что среди

иФНОα наименее иммуногенным является ЭТЦ (который содержит только человеческий белок и представляет собой гибридную молекулу), кроме того, образующиеся в небольшом проценте случаев антитела к нему не являются нейтрализующими [34, 35]. Последний метаанализ данных литературы [36], включающий 68 исследований, отобранных по строгим критериям (суммарные данные 14 651 пациента с различными аутоиммунными заболеваниями), показал, что антитела к препарату вырабатывались в среднем у 25,3% больных на фоне терапии ИНФ, у 14,1% – АДА, у 6,9% – цертолизумаба пэголом (ЦЗП), у 3,8% – ГЛМ и у 1,2% – ЭТЦ. Выработка антител снижала эффективность терапии в среднем на 67% (большинство данных получено в отношении ИНФ и АДА).

Возможность длительного ведения больного на терапии одним препаратом (продолжительность терапии, «persistence on therapy», «drug survival») часто используется в качестве суррогатного показателя, характеризующего сочетание положительных качеств препарата при его применении в реальной практике. Конечно, это весьма комплексный параметр, который в первую очередь зависит от сочетания возможности длительного сохранения эффективности и безопасности терапии, а также благоприятных потребительских качеств, определяющих удобство применения

О Б З О Р Ы

Таблица 3. Экономический анализ терапии различными иФНОα

Источник	Характер исследования, популяция больных	Результаты
A. Howe и соавт., 2014 [50]	США, анализ базы данных Humana, 2721 больных РА, АС, ПсА, ПС	Средняя стоимость лечения 1 больного в год составила: за первый год – 20 916 долл. для АДА, 22 516 долл. для ИНФ и 23 567 долл. для ЭТЦ; при продолжении лечения – 21 508 долл. для ЭТЦ, 22 852 долл. для ИНФ и 24 341 долл. для АДА
V.F. Schabert и соавт., 2012 [51]	США, анализ базы данных IMS LifeLink™ Health Plan Claims Database, 27 704 больных РА, АС, ПсА, ПС	Средняя стоимость лечения 1 больного в год составила: 14 873 долл. для ЭТЦ, 17 766 долл. для АДА и 21 256 долл. для ИНФ
M. Bonafede и соавт., 2012 [52]	США, анализ базы данных Thomson Reuters MarketScan® Commercial Claims and Encounters Database, 21 652 больных РА, АС, ПсА, ПС	Средняя стоимость лечения 1 больного в год составила: 15 345 долл. для ЭТЦ, 18 046 долл. для АДА, 24 018 долл. для ИНФ
M. Bonafede и соавт., 2014 [53]	США, анализ базы данных Medicaid, 1085 больных РА	Средняя стоимость лечения 1 больного в год составила: 18 466 долл. для ЭТЦ, 20 983 долл. для АДА и 26 516 долл. для ИНФ
D.A. Ollendorf и соавт., 2009 [54]	США, анализ базы данных PharMetrics, 2382 больных РА	Средняя стоимость лечения 1 больного в год составила: 15 617 долл. для ИНФ, 12 200 долл. для АДА и 12 146 долл. для ЭТЦ (p<0,05)
N. Wu и соавт., 2015 [55]	США, анализ базы данных Medco Health Solutions, 1090 больных РА	Оценивалась стоимость лечения 1 эффективно пролеченного больного путем деления суммарной годовой стоимости лечения на число эффективно пролеченных больных: 62 841 долл. для ЭТЦ, 67 226 долл. для АДА, 90 696 долл. для ИНФ, 62 303 долл. для АБЦ
M. Venucci и соавт., 2009 [56]	Италия, открытое наблюдательное исследование, 86 больных на АДА или ЭТЦ	Стоимость 1 года терапии и 1 QALY: для АДА 26 517,62 и 42 521,13 евро; для ЭТЦ 25 020,96 и 39 171,76 евро

(путь введения). Последний имеет немаловажное значение и является предметом исследований. Так, в целом все больные (не только с ревматическими болезнями), находящиеся на инъекционной терапии, предпочитают подкожное введение препарата по сравнению с внутривенным [37]. Больные с воспалительными заболеваниями, получающие подкожные формы иФНОα, оказались более приверженными терапии, чем больные, получающие препараты внутривенно [38]. Существуют различия между разными контингентами пациентов: так, больные РА в возрасте 61 года и старше предпочитали внутривенное введение, а более молодые пациенты – подкожное [39].

Суммарные данные нескольких исследований, характеризующие продолжительность лечения одним препаратом и вероятность его отмены [40–49], приведены в табл. 2. В исследования включали пациентов, проходивших лечение в рамках реальной практики, в наблюдательных исследованиях, преимущественно с РА, но также и с другими воспалительными заболеваниями. В большинстве случаев наиболее продолжительно применявшимся препаратом (с наименьшим риском отмены) был ЭТЦ, что позволяет сделать вывод об оптимальном сочетании потребительских качеств у данного препарата.

В табл. 3 представлены результаты фармакоэкономических анализов, проведенных за последние годы и касающихся применения иФНОα при воспалительных заболеваниях (в первую очередь при РА) [50–56]. В большинстве случаев эти публикации основаны на анализе существующих в США баз данных страховых компаний или систем учета медицин-

ских услуг, поэтому отражают в первую очередь прямые затраты на лечение. В работе N. Wu и соавт. [55] проведен интересный расчет стоимости 1 года эффективного лечения (с учетом достижения целевых показателей). В Европейском исследовании M. Venucci и соавт. [56] использовано понятие QALY (стоимость 1 года качественной жизни) с учетом также непрямых расходов. В большинстве случаев, несмотря на различия контингентов пациентов, при оценке увеличения стоимости лечения с 2009 по 2015 г. среди иФНОα наиболее экономически выгодным оказался ЭТЦ.

2015 год – год своеобразного «юбилея», 40 лет с момента публикации (1975) статьи EA Carswell и соавт. [57], в которой описан ФНО, обнаруженный в экспериментах при лечении опухолей «эндотоксином» из сыворотки мышей, зараженных бациллой Кальметта – Герена (*Bacillus Calmette – Guerin*, BCG). Это дало стимул к дальнейшим исследованиям, завершившимся открытием новой эры биологической терапии РА и других воспалительных заболеваний. Кроме того, в 2015 г. исполняется 15 лет с момента регистрации препарата ЭТЦ (одного из двух первых представителей иФНОα) в Европе для лечения РА [58].

Таким образом, приведенные данные показывают, что ЭТЦ по сумме показателей, характеризующих возможность достижения стойких положительных результатов лечения с минимальным риском НР, может рассматриваться как препарат, имеющий оптимальный профиль, и не только среди иФНОα, но и среди ГИБП в целом. Исследования, проведенные в последние годы, подтверждают, что препарат-юбилер укрепляет свои позиции.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Smolen J, 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.
2. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2015 May 12. pii: annrheumdis-2015-207524. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524. [Epub ahead of print].
3. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar;73(3):492–509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
4. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»-2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология 2014;52(5):477–94. [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Project: Recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public Organization «Association of Rheumatologists of Russia»-2014 (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):477–94. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-477-4>
5. Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis.* 2015 May 19. pii: annrheumdis-2015-207526. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207526. [Epub ahead of print]
6. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25. [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev Yu, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):117–25. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-637>
7. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209–21. [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: Tofacitinib. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):209–21. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-209-221>
8. Каратеев Д.Е. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор Янус-киназы тофацитиниб. Современная ревматология. 2014; 8(1):39–44. [Karateev DE. A new trend in pathogenetic treatment of rheumatoid arthritis: tofacitinib, the first inhibitor of Janus kinase. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2014; 8(1):39–44. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-39-44>
9. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8–27. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of Methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):8–27. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-8-26>
10. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(6):607–14. [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014; 52(6):607–14. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-607-614>
11. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 May;11(5):276–89. doi:10.1038/nrrheum.2015.8.
12. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):2824–35. DOI: 10.1002/art.34498.
13. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, et al. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis: results from a two-year randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):1985–94. DOI: 10.1002/art.38012.
14. Van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet.* 2009;374(9688):459–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60944-2.
15. Van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet.* 2012;379(9827):1712–20. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60027-0.
16. Лучихина ЕЛ. Прогнозирование и длительное поддержание низкой активности заболевания на фоне терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2014;8(2):66–70. [Luchikhina EL. The prediction and long-term maintenance of low disease activity during therapy with disease modifying anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2014;8(2):66–70. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-66-70>
17. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):516–28. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204577.
18. Weinblatt ME, Schiff M, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):28–38. doi: 10.1002/art.37711.
19. Albert DA. Are all biologics the same? Optimal treatment strategies for patients with early rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *J Clin Rheumatol.* 2015 Jul 29. [Epub ahead of print].
20. Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2368–76.
21. Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, et al. Serious infection following anti-tumor necrosis factor-therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007 Sep;56(9):2896–904.
22. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, et al. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and

- metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Apr 17;9:52. doi: 10.1186/1471-2474-9-52.
23. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1136–45. doi: 10.1136/ard.2008.091025. Epub 2008 Aug 27.
24. Aaltonen KJ, Joensuu JT, Virkki L, et al. Rates of serious infections and malignancies among patients with rheumatoid arthritis receiving either tumor necrosis factor inhibitor or rituximab therapy. *J Rheumatol*. 2015 Mar;42(3):372–8. doi: 10.3899/jrheum.140853.
25. Lethaby A, Lopez-Olivo MA, Maxwell L, et al. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;5:CD004525. doi: 10.1002/14651858.CD004525.pub2.
26. 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 three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):1884–94. doi: 10.1002/art.24632
27. 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;91:47–55. doi: 10.3899/jrheum.140102.
28. Jung SM, Ju JH, Park MS, Kwok SK, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with anti-tumor necrosis factor therapy: a nationwide study in South Korea, a country with an intermediate tuberculosis burden. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(3):323–30. doi: 10.1111/1756-185X.12530.
29. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr;70(4):616–23. doi: 10.1136/ard.2010.137422.
30. Wolbink GJ, Vis M, Lems WF, et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):711–5. <http://dx.doi.org/10.1002/art.21671>
31. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):921–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.07.921>
32. Каратеев ДЕ. Вопросы иммуногенности биологических препаратов: теория и практика. Современная ревматология. 2009;3(1):67–72. [Karateev DE. The problems of the immunogenicity of biologicals: theory and practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2009;3(1):67–72. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2009-527>
33. Александрова ЕН, Новиков АА, Насонов ЕЛ. Роль лабораторных биомаркеров в мониторинге и прогнозировании эффективности терапии ревматических заболеваний генно-инженерными биологическими препаратами. Современная ревматология. 2014;8(1):5–13. [Aleksandrova EN, Novikov AA, Nasonov EL. Role of laboratory biomarkers in monitoring and prediction of the effectiveness of treatment of rheumatic diseases using genetically engineered drugs. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(1):5–13. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-5-13>
34. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ. Актуальные вопросы применения ингибиторов фактора некроза опухоли при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2008;2(4):46–51. [Karateev DE, Luchikhina EL. Use of tumor necrosis factor- α inhibitors in rheumatoid arthritis: topical aspects. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2008;2(4):46–51. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2008-507>
35. Каратеев ДЕ. Насколько реально длительное сохранение лечебного эффекта ингибиторов фактора некроза опухоли Фокус на иммуногенность. Современная ревматология. 2014;8(2):35–40. [Karateev DE. How real is the long-lasting effect of tumor necrosis factor α inhibitors? Focus on immunogenicity. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(2):35–40. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-2-35-40>
36. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, et al. Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2015;29(4):241–58. doi: 10.1007/s40259-015-0134-5.
37. Stoner KL, Harder H, Fallowfield LJ, Jenkins VA. Intravenous versus Subcutaneous Drug Administration. Which Do Patients Prefer? A Systematic Review. *Patient*. 2014 Jul 12. [Epub ahead of print].
38. Sylwestrzak G, Liu J, Stephenson JJ, et al. Considering patient preferences when selecting anti-tumor necrosis factor therapeutic options. *Am Health Drug Benefits*. 2014 Apr;7(2):71–81.
39. Chilton F, Collett RA. Treatment choices, preferences and decision-making by patients with rheumatoid arthritis. *Musculoskeletal Care*. 2008 Mar;6(1):1–14.
40. Tang B, Rahman M, Waters HC, Callegari P. Treatment persistence with adalimumab, etanercept, or infliximab in combination with methotrexate and the effects on health care costs in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. 2008 Jul;30(7):1375–84.
41. Degli Esposti L, Sangiorgi D, Perrone V, et al. Adherence and resource use among patients treated with biologic drugs: findings from BEETLE study. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014 18;6:401–7. doi: 10.2147/CEOR.S66338.
42. Neubauer S, Cifaldi M, Mittendorf T, et al. Biologic TNF inhibiting agents for treatment of rheumatoid arthritis: persistence and dosing patterns in Germany. *Health Econ Rev*. 2014;4(1):32. doi: 10.1186/s13561-014-0032-4.
43. Cho SK, Sung YK, Choi CB, Bae SC. Impact of comorbidities on TNF inhibitor persistence in rheumatoid arthritis patients: an analysis of Korean National Health Insurance claims data. *Rheumatol Int*. 2012;32(12):3851–6. doi: 10.1007/s00296-011-2312-1.
44. Markenson JA, Gibofsky A, Palmer WR, et al. Persistence with anti-tumor necrosis factor therapies in patients with rheumatoid arthritis: observations from the RADIUS registry. *J Rheumatol*. 2011;38(7):1273–81. doi: 10.3899/jrheum.101142.
45. 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;62(1):22–32. doi: 10.1002/art.27227.
46. Jobanputra P, Mags F, Deeming A, et al. A randomised efficacy and discontinuation study of etanercept versus adalimumab (RED SEA) for rheumatoid arthritis: a pragmatic, unblinded, non-inferiority study of first TNF inhibitor use: outcomes over 2 years. *BMJ Open*. 2012 12;2(6). doi: 10.1136/bmjopen-2012-001395.
47. Scire CA, Caporali R, Sarzi-Puttini P, et al. Drug survival of the first course of anti-TNF agents in patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis: analysis from the MonitorNet database. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Nov-Dec;31(6):857–63. Epub 2013 Aug 26.
48. Arora A, Mahajan A, Spurdin D, et al. Long-Term Drug Survival of TNF Inhibitor Therapy in RA Patients: A Systematic Review of European National Drug Registers. *Int J Rheumatol*. 2013;2013:764518. doi: 10.1155/2013/764518.
49. Fisher A, Bassett K, Wright JM, et al. Comparative persistence of the TNF antagonists in rheumatoid arthritis – a population-based cohort study. *PLoS One*. 2014 Aug 20;9(8):e105193. doi: 10.1371/journal.pone.0105193.

О Б З О Р Ы

50. Howe A, Eyck LT, Dufour R, Shah N, Harrison DJ. Treatment patterns and annual drug costs of biologic therapies across indications from the Humana commercial database. *J Manag Care Spec Pharm.* 2014 Dec;20(12):1236–44.
51. Schabert VF, Watson C, Gandra SR, et al. Annual costs of tumor necrosis factor inhibitors using real-world data in a commercially insured population in the United States. *J Med Econ.* 2012;15(2):264–75. doi: 10.3111/13696998.2011.644645
52. Bonafede MM, Gandra SR, Watson C, et al. Cost per treated patient for etanercept, adalimumab, and infliximab across adult indications: a claims analysis. *Adv Ther.* 2012, 29(3):234–48. doi: 10.1007/s12325-012-0007-y.
53. Bonafede M, Joseph GJ, Shah N, et al. Cost of tumor necrosis factor blockers per patient with rheumatoid arthritis in a multi-state Medicaid population. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2014 Sep 15;6:381–8. doi: 10.2147/CEOR.S61445. eCollection 2014.
54. Ollendorf DA, Klingman D, Hazard E, Ray S. Differences in annual medication costs and rates of dosage increase between tumor necrosis factor-antagonist therapies for rheumatoid arthritis in a managed care population. *Clin Ther.* 2009;31(4):825–35. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.04.002.
55. Wu N, Bhurke S, Shah N, Harrison DJ. Application of a validated algorithm to estimate the effectiveness and cost of biologics for rheumatoid arthritis in the US pharmacy benefit manager context. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2015 May 13;7:257–66. doi: 10.2147/CEOR.S83932. eCollection 2015.
56. Benucci M, Li Gobbi F, Sabadini L, et al. The economic burden of biological therapy in rheumatoid arthritis in clinical practice: cost-effectiveness analysis of sub-cutaneous anti-TNFalpha treatment in Italian patients. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22(4):1147–52.
57. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1975;72(9):3666–70.
58. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000262/human_med_000764.jsp&menu1=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.