Долгосрочные результаты терапии ревматоидного артрита голимумабом. Вопросы приверженности терапии

Чичасова Н.В.

Кафедра ревматологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»,
Москва, Россия

119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель терапии ревматоидного артрита (РА) — подавление активности воспаления, предупреждение или замедление деструктивных изменений суставов, нормализация функции при максимально длительном контроле течения РА. Важное значение для клинициста имеют данные рандомизированных контролируемых исследований и национальных регистров. Представлен обзор данных литературы, характеризующих долгосрочные результаты терапии РА ингибитором фактора некроза опухоли голимумабом (ГЛМ) и приверженность больных терапии. Лечение ГЛМ в зарегистрированной дозе 50 мг подкожно один раз в 4 нед приводит к развитию эффекта у подавляющего большинства больных, независимо от вида неэффективной предшествующей терапии, дозы метотрексата при сопутствующем его приеме, числа ранее неэффективных базисных противовоспалительных препаратов и применения или не применения глюкокортикоидов. Для ГЛМ характерно длительное сохранение эффекта (до 5 лет) с подавлением прогрессирования деструкции, восстановлением функции и удовлетворительной переносимостью без дополнительного риска развития нежелательных явлений по мере продолжения терапии.

Ключевые слова: ингибиторы фактора некроза опухоли α ; голимумаб; длительная терапия; эффективность; безопасность.

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова; kafedrarheum@yandex.ru

Для ссылки: Чичасова НВ. Долгосрочные результаты терапии ревматоидного артрита голимумабом. Вопросы приверженности терапии. Современная ревматология. 2016;10(2):43–49.

Long-term results of golimumab therapy for rheumatoid arthritis. Therapy compliance issues

Chichasova N.V.

Department of Rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

The goal of therapy for rheumatoid arthritis (RA) is to suppress inflammation, to prevent or delay destructive changes in the joints, and to normalize functions during the longest monitoring of the course of RA. The data of randomized controlled trials and national registries are of great importance to a clinician. The paper reviews the literature data characterizing the long-term results of RA therapy with the tumor necrosis factor- α inhibitor golimumab (GLM) and patient compliance with the therapy. Treatment with GLM at the registered subcutaneous dose of 50 mg once every 4 weeks gives rise to an effect in the vast majority of patients regardless of the type of previous ineffective therapy, the dose of concurrently administered methotrexate, the number of previous ineffective disease-modifying antirheumatic drugs, and the use and nonuse of glucocorticoids. GLM is characterized by a long-term (as long as 5 years) effect with suppressed progression of destruction, functional recovery, and satisfactory tolerability with no additional risk for adverse events as the therapy is continued.

Keywords: tumor necrosis factor- α inhibitors; golimumab; long-term therapy; efficiency; safety.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova; kafedraRheum@yandex.ru

For reference: Chichasova NV. Long-term results of golimumab therapy for rheumatoid arthritis. Therapy compliance issues. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2016;10(2):43–49.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-2-43-49>

Современная стратегия лечения ревматоидного артрита (РА) базируется на следующих основных принципах [1, 2]:

- лечение РА должно основываться на совместных решениях пациента и ревматолога;
- первостепенная задача лечения РА — максимально длительное сохранение удовлетворительного качества жизни пациента путем контроля симптомов, предупреждения деструкции, нормализации функции и социальной адаптации;
- подавление воспаления — наиболее важный путь к достижению этой цели;

• лечение до достижения цели («Treat to target») путем определения активности болезни и коррекции терапии для оптимизации исходов РА.

В соответствии с этими принципами лекарственная терапия должна подавить активность воспаления, предупредить или замедлить деструктивные изменения головок суставов, нормализовать функцию, причем контроль течения РА должен сохраняться максимально долго. Очевидно, что данные длительно проводимых открытых фаз рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и национальных регистров в этом отношении имеют для клинициста

ОБЗОРЫ

важное значение, поскольку дают представление об устойчивости лечебного эффекта препарата, приверженности больных терапии, а также ее безопасности.

В терапии РА до настоящего времени центральное место занимают традиционные синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), такие как метотрексат (МТ), препаратами второй линии являются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), внедрен в клиническую практику синтетический таргетный препарат тофацитиниб — как препарат второй и третьей линии. Это отражено в последних рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) [3] и в проекте Национальных рекомендаций по ведению больных РА [4].

В реальной практике частота посещений больным ревматолога определяется вариантом течения РА: устойчивостью активности болезни и скоростью прогрессирования деструкции. Общеввропейский опрос ревматологов (n=457) показал, как ревматологи подходят к лечению конкретного больного в повседневной практике [5]: 40% респондентов сообщили, что при ежемесячном осмотре они наблюдают преимущественно больных с быстрым прогрессированием болезни и только 3% респондентов — преимущественно больных РА со стабильной болезнью. Очевидно, что при быстропрогрессирующем течении РА нужна интенсификация стратегии лечения, в том числе и раннее использование ГИБП. Согласно рекомендациям EULAR 2010 г. [6] и 2013 г. [3], Национальным рекомендациям [4], при наличии таких прогностически неблагоприятных факторов, как высокая активность болезни, позитивность по ревматоидному фактору и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, прогрессирование структурных повреждений, ГИБП могут быть назначены, если не достигнута низкая активность или ремиссия РА после применения первого БПВП.

Успехи в изучении многообразных патогенетических механизмов РА на клеточном, молекулярном и генетическом уровнях [7] позволили определить ключевые мишени терапии ГИБП — фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкины 6 (ИЛ6) и 1 (ИЛ1) [8].

Голимумаб (ГЛМ) — полностью человеческое моноклональное антитело к ФНО. Обладает высокой аффинностью к ФНО, равной таковой этанерцепта (ЭТЦ) и превышающей таковую инфликсимаба (ИНФ) и адалимумаба (АДА) в 2,4 и 7,1 раза соответственно [9]. ГЛМ связывает и нейтрализует и растворимые, и мембранно-связанные формы ФНО [10]. Эффективность ГЛМ в дозах 50 и 100 мг подкожно ежемесячно в комбинации с МТ, другими БПВП или в виде монотерапии оценена в ряде основных РКИ: 1) у больных с недостаточным эффектом 15–25 мг/нед МТ (исследование GO-FORWARD) [11]; 2) у больных ранним РА, не получавших терапию МТ (исследование GO-BEFORE) [12];

Таблица 1. Частота развития ответа по критериям EULAR и ремиссии к 24-й неделе терапии, по данным РКИ

Группа больных	Частота развития ответа по критериям EULAR, %	Частота развития ремиссии, %
Исследование GO-FORWARD		
ПЛ	42,1	6,0
ГЛМ 100 мг	51,9	12,0
ГЛМ 50 мг + МТ	71,9	20,2
ГЛМ 100 мг + МТ	76,4	22,5
Исследование GO-BEFORE		
ПЛ	63,0	12,3
ГЛМ 100 мг	64,1	14,1
ГЛМ 50 мг + МТ	81,5	29,6
ГЛМ 100 мг + МТ	72,6	21,9
Исследование GO-AFTER		
ПЛ + БПВП	25	3
ГЛМ 50 мг + БПВП	46	10
ГЛМ 100 мг + БПВП	61	16
Исследование GO-MORE		
ГЛМ 50 мг + БПВП ± ГК	82,1	32,5

Примечание. Здесь и в табл. 2: ПЛ — плацебо.

3) у больных РА, получавших терапию ингибитором ФНО (исследование GO-AFTER) [13]. Кроме того, проведено максимально приближенное к реальной клинической практике открытое исследование эффективности и безопасности подкожного применения ГЛМ в дозе 50 мг один раз в месяц на фоне терапии БПВП (моно- и комбинированная терапия) ± глюкокортикоиды (ГК) у пациентов с РА без использования ГИБП в анамнезе (GO-MORE, часть 1) [14].

Как видно из данных табл. 1, назначение ГЛМ в дозе 50 или 100 мг в комбинации с МТ у больных с недостаточным эффектом МТ или у больных, не получавших МТ, достоверно чаще приводило к развитию умеренного/хорошего ответа по критериям EULAR ($p<0,0001/p<0,05$) и ремиссии ($p<0,0001/p<0,05$), чем плацебо + МТ. Примечательно, что высокая степень достоверности большей вероятности достижения умеренного/хорошего ответа по критериям EULAR или ремиссии ($p<0,0001/p<0,01$) при использовании ГЛМ в дозе 50 или 100 мг один раз в 4 нед в комбинации с БПВП по сравнению с плацебо отмечена и у больных, не ответивших на предшествующую терапию другими ингибиторами ФНО [13].

Назначение ГЛМ больным с недостаточным эффектом МТ в рекомендуемой дозе 50 мг один раз в 4 нед приводило к быстрому развитию эффекта: через 14 нед лечения ответ по критериям ACR20 отмечен у 55,1% больных, ACR50 — у 34,8% и ACR70 — у 13,5%, а у 15,7% больных к этому сроку была достигнута ремиссия по DAS28-СОЭ.

Назначение ГЛМ больным с активным РА, несмотря на предшествующую терапию другими ингибиторами ФНО (наиболее частой причиной отмены предшествующего ингибитора ФНО был недостаточный эффект терапии), позволило за 24 нед добиться эффекта у 34–44% пациентов, получавших 50 или 100 мг препарата ежемесячно в комбинации с БПВП (преимущественно с МТ) против 18% больных в группе сравнения ($p<0,0001$) и выраженно-

Рис. 1. Эффективность ГЛМ в зависимости от дозы МТ (а), числа неэффективных БПВП (б) и приема ГК (в)

го эффекта (по критериям ACR50) у каждого 5-го больного против 6% больных, получавших плацебо ($p=0,0005$). Наибольший эффект (47%) отмечен в подгруппе больных, получавших ГЛМ в комбинации с МТ, у 26% больных достигнуто улучшение по критериям ACR20 и ACR50 [15]. ГЛМ был достоверно эффективнее плацебо независимо от причины отмены предшествующего ингибитора ФНО. Существует мнение, что при неэффективности ингибитора ФНО назначение ГИБП с другим механизмом действия более оправдано, чем использование другого ингибитора ФНО. Однако данное исследование показало, что ГЛМ вполне может использоваться в такой ситуации. Эти данные были подтверждены в систематическом обзоре [16]. Вероятность эффективности назначения ГИБП после отмены ингибитора ФНО была показана для препаратов с разным механизмом действия: так, вероятность (95% ДИ¹) для абатацепта (АБЦ) составила 2,56 (1,77–3,69), для тоцилизумаба (ТЦЗ) – 4,0 (2,47–6,48), для ритуксимаба (РТМ) – 2,85 (2,08–3,91), единственный ингибитор ФНО, который имел сопоставимую вероятность развития эффекта 2,32 (1,59–3,38) – это ГЛМ [16].

Эффект ГЛМ при лечении РА оценен в систематическом обзоре [17], включившем четыре основных РКИ [11–13,18]. В данном обзоре оцениваются возможности дозы ГЛМ 50 мг один раз в 4 нед как одобренной в США, так и зарегистрированной в Российской Федерации. По сравнению с монотерапией МТ комбинация ГЛМ + МТ в 2,67 раза увеличивает шанс достижения 50% улучшения (по критериям ACR), в 5,12 раза – достижения ремиссии по DAS. У пациентов, получавших ГЛМ, наблюдалось достоверно большее снижение балла HAQ ($p<0,00001$) и в 1,8 раза чаще, чем в группе сравнения, регистрировалось минимально значимое уменьшение балла HAQ (0,22). Кроме того, результаты

метаанализа [19] свидетельствуют о сопоставимой эффективности ГЛМ и АБЦ, ТЦЗ, РТМ, а также лучшей его переносимости по сравнению с данными ГИБП.

В исследовании GO-MORE [14] продемонстрирована равная эффективность ГЛМ при различных дозах МТ при сопутствующем его приеме, числе ранее неэффективных БПВП и у больных, получающих или не получающих ГК (рис. 1). Также было показано, что частота достижения ремиссии по DAS28-COЭ достоверно больше при исходно умеренной активности РА, чем при исходно высокой (рис. 2). При опросе пациентов в этом исследовании установлено, что к 6 мес терапии подкожной формой ГЛМ на весьма положительное и положительное впечатление от самостоятельных инъекций указали 44 и 48% больных соответственно. Интересно, что больные с более позитивным ожиданием эффективности препарата перед началом лечения имели и более выраженный эффект через 2 и 6 мес терапии. Следовательно, умение врача создать у больного мотивацию к лечению может позитивно повлиять на достижение эффекта.

Была проведена оценка приверженности терапии ГЛМ у 1515 больных хроническими артритом (РА, анкилозирующий спондилит и псориатический артрит), получивших 2 дозы препарата. Часть больных ранее применяла другие ГИБП, у части – ГЛМ был первым ГИБП [20]. Число инъекций варьировало от 2 до 34 (медиана – 8,0). В целом 78% больных были привержены терапии (79% – при РА, 76% – при псориатическом артрите и 78% – при анкилозирующем спондилите). Приверженность лечению ГЛМ не отличалась в группах больных, ранее получавших или не получавших другие ГИБП. Столь высокая приверженность терапии ГЛМ обусловлена выраженностью эффекта, значительным улучшением качества жизни, а также, по-видимому, удобством использования автоинъектора и возможностью самостоятельного проведения инъекций один раз в месяц.

Удовлетворенность использованием автоинъектора была оценена у больных РА, переведенных на лечение ГЛМ по-

¹ДИ – доверительный интервал.

ОБЗОРЫ

сле неадекватного ответа на АДА или ЭТЦ [21]. Оценка проводилась после 8 нед лечения. Перед переходом на ГЛМ введение АДА осуществлялось при помощи ручки (у 25,5% больных), заранее заполненного шприца (у 21,5%); введение ЭТЦ — при помощи ручки (у 27%), заполненного шприца (у 24%) и обычного шприца (у 2%). У 170 больных РА ГЛМ применяли в течение 8 нед, из них 80,0% были удовлетворены частотой инъекций и 75,3% — способом введения препарата. Большинство больных отметили меньшие жжение (80%), дискомфорт (62,4%), красноту (58,8%) и боль (57,6%) в месте инъекции. Предпочтение ГЛМ перед другими инъекционными ГИБП отдали 74% пациентов, а предпочтение введению при помощи автоинжектора — 70,6%.

К настоящему времени получены данные длительного 5-летнего лечения ГЛМ пациентов с недостаточным эффектом МТ (исследование GO-FORWARD) [22]. В течение 5 лет стабильно сохранялся достигнутый в первые месяцы использования ГЛМ эффект, так что к концу наблюдения при дозе 50 мг один раз в 4 нед у 54% больных отмечено улучшение, соответствующее ACR50, и у 38% — ACR70 [22], у 89% наблюдался эффект по критериям EULAR и у 48% — ремиссия по DAS28-COЭ [23]. За 5 лет лечения улучшение функции по HAQ-DI на $\geq 0,25$ балла зафиксировано у 70% больных, а на 0,5 балла — у 41,6%, что сопоставимо с популяционным уровнем функциональной способности [22]. На протяжении 5 лет у большинства больных отмечалось либо минимальное прогрессирование деструкции в суставах кистей и стоп, либо отсутствие прогрессирования (рис. 3). За 5 лет из-за неэффективности лечения из исследования выбыли только 5,6% больных. По данным R.J. Desai и соавт. [24], лечение ГЛМ приводит к наиболее высокому индексу QALY в расчете на одного больного (3,75), в то время как при применении ИНФ + МТ этот индекс составляет 3,57. Эти данные коррелируют с данными, полученными в РКИ уже в ранние сроки терапии ГЛМ: улучшение физического и ментального состояния по опроснику SF-36 было достоверно большим, чем в контрольной группе ($p=0,032$) [25]. По данным, полученным в этих исследованиях, при применении ГЛМ достоверно снижалось время нетрудоспособности больных РА [26].

Возможность длительного лечения ГЛМ, помимо устойчивого выраженного эффекта, определяется и удобством его использования — введение один раз в месяц с применением автоинжектора, безболезненность подкожного введения

Рис. 2. Достижение ремиссии в зависимости от исходной активности РА

Рис. 3. Эффективность ГЛМ в подавлении рентгенологического прогрессирования на протяжении 5 лет лечения

(табл. 2) [27–30] благодаря наличию гистидинового буфера в растворе для инъекции. Введение гистидинового буфера не более болезненно, чем введение физиологического раствора ($p=0,996$), в то время как введение цитратного буфера, используемого в растворе АДА, достоверно более болезненно, чем введение физиологического раствора ($p=0,002$) [31]. Интересны данные, полученные в Национальном шведском регистре пациентов и рецептурных лекарственных препаратов [32].

Таблица 2. Непрямое сравнение частоты местных реакций, по данным европейской инструкции по применению ингибиторов ФНОα подкожно

ПЛ	ГЛМ	Частота местных реакций, %					
		ПЛ	АДА	ПЛ	ЭТЦ	ПЛ	ЦЗП
2,2	5,8	7,6	13,7	9,0	36,0	6,5	6,4

Таблица 3. Исходные характеристики больных РА, получавших ингибиторы ФНО α в форме подкожных инъекций, вошедших в Национальный шведский регистр

Показатель	АДА (n=18 230)	ЭТЦ (n=1704)	ЦЗП (n=622)	ГЛМ (n=754)
Средний возраст, годы	48	52	53	50
Женский пол, %	56	68	67	58
Средний индекс коморбидности Чарльсона	0,5	0,9	1,1	0,7
Прием НПВП, %	72	69	66	73
Прием БПВП, %	73	81	88	79
Госпитализировано, %	18	21	18	16

Примечание. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Изучена продолжительность терапии ревматических заболеваний (РА, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита) ингибиторами ФНО α с подкожным путем введения — АДА, цертолизумаба пэгولا (ЦЗП), ЭТЦ и ГЛМ у 4903 больных, ранее не получавших ГИБП. Больные, леченные этими ГИБП, были сопоставимы по исходным данным (табл. 3). При проведении анализа 738 больных, получавших ГЛМ, сравнивали с сопоставимыми 738 больными, получавшими АДА: пропорция больных, постоянно получавших препарат в течение 3 лет, составила 39,5% против 31,1% ($p=0,025$). Для сравнения выживаемости терапии ГЛМ по сравнению с терапией ЭТЦ также были созданы сопоставимые группы больных (по 754 пациента в каждой): 3-летний прием ГЛМ зафиксирован у достоверно большего числа больных (39,5%), чем в группе ЭТЦ (30,0%; $p<0,01$). Сравнение 3-летней продолжительности лечения ГЛМ с таковой при назначении ЦЗП проведено в сопоставимых группах, включавших по 484 пациента: процент больных, принимавших ГЛМ, был достоверно выше (38,3%), чем процент принимавших ЦЗП (31,2%; $p=0,55$; рис. 4).

Данные систематического обзора [17] основных РКИ, посвященных применению ГЛМ при РА, продемонстрировали отчетливую его эффективность в различных клинических ситуациях (предшествующая неэффективность МТ, различных ГИБП, ранний активный РА). По сравнению с монотерапией МТ комбинация ГЛМ + МТ в 2,67 раза увеличивает шанс достижения 50% улучшения (по критериям

ACR), в 5,12 раза — достижения ремиссии (по DAS). У пациентов, получавших ГЛМ, отмечено достоверно большее снижение балла HAQ ($p<0,00001$) и в 1,8 раза чаще, чем в группе сравнения, наблюдалось минимально значимое уменьшение балла HAQ (0,22).

ГЛМ отличается хорошей переносимостью. Присоединение его к МТ не увеличивает риск развития нежелательных явлений (НЯ) или серьезных НЯ. А риск отмены терапии, в том числе и из-за НЯ, примерно в 2 раза меньше, чем при монотерапии МТ [17]. Так, не было различий в частоте НЯ между группами больных, получавших ГЛМ или плацебо (73% против 69%; $p=0,44$), частоте серьезных НЯ (5,9% против 5,6%; $p=0,85$), частоте инфекций (30% против 29,5%; $p=0,8$), частоте реактивации туберкулеза (0,2% против 0%; $p=0,5$), частоте легочных инфекций (7,1% против 7,3%; $p=0,9$) и онкологических заболеваний (0,5% против 0,6%; $p=0,8$).

Сводные данные о 3-летней безопасности приема ГЛМ при РА, псориатическом артрите и анкилозирующем спондилите свидетельствуют о хорошей переносимости препарата, причем в отдаленные сроки [33]. Отмечена низкая частота отмен из-за НЯ, а также развития туберкулеза (0,17%) и других оппортунистических инфекций (0,13%) при использовании зарегистрированной в Российской Федерации дозы (50 мг один раз в 4 нед). Кроме того, число тяжелых инфекций на 100 пациентов-лет было при применении ГЛМ ниже, чем при использовании плацебо + МТ — 3,03 и 5,31 соответственно, как и немеланомного рака кожи — 0,42 и 1,40 соответственно. У 18 из 2308 больных, длительно получавших ГЛМ, выявлены злокачественные новообразования, хотя частота их в расчете на 100 пациентов-лет была почти в 2 раза меньше ожидаемой — 0,76 против 1,46 [33]. Частота выявления лимфом за 3-летний период приема ГЛМ в расчете на 100 пациентов-лет составила 0,04 при ожидаемой частоте 1,71. Еще раз подчеркнем, что оценка риска развития злокачественных опухолей должна быть дополнена длительными проспективными исследованиями и данными национальных регистров.

При оценке безопасности ГЛМ за 5 лет лечения больных РА, по данным продленной фазы РКИ [22]:

- не выявлено дополнительных рисков долгосрочной терапии;
- не был увеличен риск злокачественных новообразований и лимфом;
- общая частота НЯ составила 93,1%, при этом наиболее частыми были инфекции (80,4%) и гастроинтестинальные нарушения (46,3%);

Рис. 4. Достоверно большая продолжительность лечения ГЛМ по сравнению с другими ингибиторами ФНО α с подкожным путем введения (АДА и ЭТЦ)

ОБЗОРЫ

- серьезные НЯ отмечены у 39,6% пациентов;
- местные реакции на введение развились у 9,2% больных;
- частота образования антител к ГЛМ составила 7,5% (у 32 из 256 пациентов).

Частота серьезных инфекций (на 100 пациентов-лет) была наиболее высокой в первый год заболевания, так что пролонгирование терапии ГЛМ не повышает риск развития серьезных инфекций, которые, как известно, наиболее часто лимитируют применение ингибиторов ФНО. У 27 из 434 пациентов, получавших ГЛМ в течение 5 лет, были выявлены злокачественные опухоли. При использовании дозы препарата 50 мг один раз в 4 нед не отмечено развития лимфом, в 2 случаях лимфомы диагностированы на фоне применения 100 мг ГЛМ один раз в 4 нед, т. е. возможно увеличение риска возникновения лимфом при повышении дозы ГЛМ, хотя известно, что пациенты с РА имеют повышенный риск их развития [34], особенно при более тяжелом течении болезни [35, 36]. Влияние терапии ГИБП на увеличение риска малигнизации в связи с этим неясно, в то же время при анализе данных регистров [37] не обнаружено нарастания риска развития лимфом по мере увеличения продолжительности терапии ингибиторами ФНО, что справедливо и для ГЛМ [22].

ГЛМ является высокоэффективным препаратом у больных РА и характеризуется:

- быстрым развитием эффекта (в течение первого месяца терапии);
- стабильностью эффекта при длительном (5-летнем, по данным РКИ) применении;
- позитивным влиянием на симптомы РА, развитие деструкции суставов и функциональное состояние больных;
- удобством применения с минимальным количеством местных постинъекционных реакций;
- хорошей переносимостью в длительные сроки.

Таким образом, лечение ингибитором ФНОα ГЛМ в зарегистрированной дозе 50 мг подкожно один раз в 4 нед приводит к развитию эффекта у подавляющего большинства больных, независимо от вида неэффективной предшествующей терапии, дозы МТ (при сопутствующем приеме), числа ранее неэффективных БПВП и применения или не применения ГК. Для ГЛМ характерно длительное сохранение эффекта (до 5 лет) с подавлением прогрессирования деструкции, восстановлением функции и удовлетворительной переносимостью без дополнительного риска развития НЯ по мере пролонгирования терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Олюнин ЮА. Целенаправленное лечение ревматоидного артрита: рекомендации международной комиссии (Treatment to target expert committee – Экспертная комиссия по целенаправленному лечению). Современная ревматология. 2010;4(3):7-9. [Olyunin YuA. Targeted treatment of rheumatoid arthritis: recommendations of the international Commission (Treatment-to-target expert committee – the Expert Committee focused on the treatment). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2010;4(3):7-9. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2010-612>
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. 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. 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/10.14412/1995-4484-2014-477-494>
5. McInnes IB. Attitudes of rheumatologists to rapidly progressing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;6(Suppl 1):i89.
6. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):964-75. doi: 10.1136/ard.2009.126532. Epub 2010 May 5.
7. Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Иммунопатология ревматоидного артрита. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 19-46. [Aleksandrova EN, Nasonov EL. Immunopathology of rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 19-46.]
8. Новиков АА, Александрова ЕН, Диатроптова МА, Насонов ЕЛ. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2010;48(2):71-82. [Novikov AA, Aleksandrova EN, Diatroptova MA, Nasonov EL. Role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2010;48(2):71-82. (In Russ.).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1420>
9. Shealy D, Cai A, Lacy A, et al. Characterization of golimumab (CNTO 148), a novel monoclonal antibody specific for human TNF. *Ann Rheum Dis.* 2007 Feb;66(2):151-7. Epub 2006 Aug 11.
10. Voulgari PV. Emerging drugs for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2008 Mar;13(1):175-96. doi: 10.1517/14728214.13.1.175.
11. Keystone E, Genovese M, Klareskog L, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO_FORWARD Study. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):789-96. doi: 10.1136/ard.2008.099010. Epub 2008 Dec 9.
12. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, injected subcutaneous every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009 Aug;60(8):2272-83. doi: 10.1002/art.24638.
13. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor inhibitor (GO-AFTER study): A multicenter, randomised, double-blind, placebo controlled, phase III trial. *Lancet.* 2009 Jul 18;374(9685):210-21. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60506-7. Epub 2009 Jun 26.

14. Combe R, Dasgupta B, Louw I, et al. Efficacy and safety of Golimumab as add-on therapy to disease-modifying antirheumatic drugs: results of the GO-MORE study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug;73(8):1477-86. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203229. Epub 2013 Jun 5.
15. Emery P. Optimizing outcomes in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jul;51 Suppl 5:v22-30. doi: 10.1093/rheumatology/kes115.
16. Nam JL, Wintrop KL, van Vollenhoven RF, et al. Extended report: Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):976-86. doi: 10.1136/ard.2009.126573. Epub 2010 May 6.
17. Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol*. 2010 Jun;37(6):1096-104. doi: 10.3899/jrheum.091466. Epub 2010 May 1.
18. Kay J, Matteson EL, Dagupta B, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study. *Arthritis Rheum*. 2008 Apr;58(4):964-75. doi: 10.1002/art.23383.
19. Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, Wong JB. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor a inhibitor failure in rheumatoid arthritis: a systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug;71(8):1303-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200490. Epub 2012 Jan 30.
20. Ellis L, Bolge S, Rice P. Golimumab utilization patterns and refill adherence in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Value in Health*. 2014;17:A49-A50
21. Tandon N, Bolce R, Naim A, et al. Satisfaction with and preference for Golimumab and its autoinjector among rheumatoid arthritis patients switched from adalimumab or etanercept. *Value in Health*. 2012;15:A45-A46.
22. Keystone EC, Genovese MC, Hall S, et al. Safety and Efficacy of Subcutaneous Golimumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis despite Methotrexate Therapy: Final 5-year Results of the GO-FORWARD Trial. *J Rheumatol*. 2016 Feb;43(2):298-306. doi: 10.3899/jrheum.150712. Epub 2015 Dec 15.
23. Keystone E, Genovese MC, Hall S, et al. Five-year safety and efficacy of golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with methotrexate: final study results of the phase 3, randomized placebo-controlled go-forward trial. *EULAR* 2013. Abstract AB0267.
24. Desai RJ, Rao J, Biddle AK. Cost-effectiveness analysis of Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Value in health*. 2012;15:A39.
25. Genovese MC, Han C, Keystone EC, et al. Effect of golimumab on patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis : results from the GO-FORWARD study. *J Rheumatol*. 2012 Jun;39(6):1185-91. doi: 10.3899/jrheum.111195. Epub 2012 Apr 15.
26. Buchanan J, Emery P, Keystone EC, et al. Golimumab significantly reduced time lost from work for patients with rheumatoid arthritis : pooled results from three phase 3 studies. *Value in Health*. 2009;12:A69
27. SIMPONI SPC EMA http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000992/WC500052372.pdf
28. CIMZIA SPC EMA http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001037/smps/Positive/human_smpo_000905.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
29. HUMIRA® SPC EMA http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human_med_000822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
30. Enbrel® SPC EMA http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000262/human_med_000764.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
31. Laursen T, Hansen B, Fisker S. Pain perception after subcutaneous injections of media containing different buffers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006 Feb;98(2):218-21.
32. Svedbom A, Dalen J, Lyu R, et al. Treatment Persistence Among Patients with Rheumatoid Disease (RD) Newly Treated with Subcutaneous TNF-Alpha Blockers. *Ann Rheum Dis*. 2015;74 (Suppl 2): 330 (THU0370 EULAR 2015)
33. Kay J, Fleischmann R, Keystone E, et al. Golimumab 3-year safety update: An analysis of pooled data from the long term extensions of randomized, double-blind, placebo-controlled studies in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2013;71 (Suppl 3): 515-16 (SAT 0133 EULAR 2013)
34. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. Meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R45. doi: 10.1186/ar2404. Epub 2008 Apr 23.
35. Bacclund E, Ekblom A, Sparen P, et al. Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. *BMJ*. 1998 Jul 18;317(7152):180-1.
36. Bacclund E, Iliadou A, Ascling J, et al. Association of chronic inflammation? Not its treatment? With increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006 Mar;54(3):692-701.
37. Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum*. 2009 Nov;60(11):3180-9. doi: 10.1002/art.24941.

Статья подготовлена при информационной поддержке компании ООО «МСД Фармасьютикалс». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.