

Выживаемость терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α : основные причины и тактика замены препаратов

Иголкина Е.В.¹, Чичасова Н.В.^{1,2}

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

²Кафедра ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

В статье приведены данные об эффективности и безопасности ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α), применяемых в первой и второй линиях терапии. Описаны варианты оптимизации лечения иФНО α в первой линии терапии: за счет повышения дозы, что сопровождается увеличением эффекта только при использовании инфликсимаба; за счет изменения дозы сопутствующих базисных противовоспалительных препаратов, в первую очередь МТ, использование которого увеличивает вероятность достижения эффекта иФНО α , выраженность эффекта возрастает с увеличением дозы МТ или при использовании его парентеральной формы. Представлены данные об эффективности переключения с первого иФНО α на второй иФНО α либо на генно-инженерный биологический препарат с другим механизмом действия.

Ключевые слова: генно-инженерные биологические препараты; ингибиторы фактора некроза опухоли α ; выживаемость терапии; регистры больных; метотрексат.

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова; kafedrarheum@yandex.ru

Для ссылки: Иголкина ЕВ, Чичасова НВ. Выживаемость терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α : основные причины и тактика замены препаратов. Современная ревматология. 2018;12(4):23–31.

The survival rate of therapy with tumor necrosis factor- α inhibitors: main causes and drug substitution tactics

Igolkina E.V.¹, Chichasova N.V.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

The paper gives data on the efficacy and safety of tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors used in first- and second-line therapy. It describes options to optimize treatment with TNF- α inhibitors in first-line therapy, by increasing the dose, which is accompanied by the greater effect only with infliximab; by changing the dose of concomitant disease-modifying antirheumatic drugs, primarily methotrexate (MTX), the use of which increases the probability of achieving the effect of TNF- α inhibitors, the magnitude of the effect rises with the larger doses of MTX or with its parenteral formulation. There are data on the effectiveness of switching from the first TNF- α inhibitor to the second TNF- α inhibitor or to a biologic agent with another mechanism of action.

Keywords: biologic agents; tumor necrosis factor- α inhibitors; survival of therapy; patient registries; methotrexate.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova; kafedrarheum@yandex.ru

For reference: Igolkina EV, Chichasova NV. The survival rate of therapy with tumor necrosis factor- α inhibitors: main causes and drug substitution tactics. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):23–31.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-23-31

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) с успехом используются при лечении ревматоидного артрита (РА), анкилозирующего спондилита (АС), псориатического артрита (ПсА), артритов при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) показано, что эти препараты подавляли активность воспаления и прогрессирование деструкции суставов у 70–80% больных РА [1]. И в РКИ, и в наблюдательных исследованиях было установлено, что при отсутствии выраженного клинического ответа на первый ингибитор фактора некроза опухоли α (иФНО α) возможен переход на другой иФНО α или на ГИБП с иным механизмом действия, что может сопровождаться развитием клини-

ческого эффекта без увеличения риска развития нежелательных реакций (НР) [2–10].

Выживаемость (продолжительность) терапии ГИБП — важный критерий оценки состоятельности терапии, так как он включает в себя такие свойства, как эффективность, безопасность, удобство, стоимость. Известно, что, несмотря на высокую эффективность иФНО α при РА, у значительной части больных приходится по разным причинам прерывать терапию или назначать другой ГИБП. В течение первого года прекращают лечение до 30% больных РА, а к 2 годам — до 50% [4, 7, 11–13]. Наиболее частой причиной замены терапии (примерно в 80% случаев) являются ее недостаточная эффективность и НР [4, 7, 12, 14]. Однако на выживаемость

терапии иФНОα могут влиять и другие факторы, связанные как со структурой самого препарата (например, иммуногенность [15]), так и с длительностью заболевания (ранняя или развернутая стадия), возрастом больных и наличием коморбидных состояний, приверженностью лечению. Кроме того, под «недостаточной эффективностью» препарата в соответствии с принципами стратегии treat to target [16, 17] подразумевают отсутствие снижения активности воспаления до низкой или достижения ремиссии. Однако известно, что измерение активности с помощью разных количественных индексов может давать и разные результаты [18], а также влиять на тактику лечения. В условиях реальной клинической практики, когда не достигнуты целевые показатели уменьшения активности воспаления при использовании иФНОα, не всегда осуществляется замена ГИБП. Так, по данным базы данных CORRONA США [19], из 1549 пациентов с РА у 667 эффект ГИБП был субоптимальным, но при этом у 508 из 667 замены ГИБП не проводили. В этой когорте больных терапию не меняли при низкой оценке активности РА врачом и числе болезненных/припухших суставов ≥ 4 . По данным Российского регистра пациентов с РА [20], из 1398 больных, леченных ГИБП, терапия была отменена у 22,8%. Наиболее частыми причинами отмены были первичная или вторичная неэффективность препарата (40,3%), а также административные факторы (32,5%) и НР (25%).

Первичная неэффективность иФНОα, возможно, связана с неоднородностью патогенетических механизмов развития различных вариантов РА (иммунологические субтипы?) [21]. Вторичная неэффективность, т. е. утрата клинического эффекта, полученного в начале лечения, чаще всего объясняется появлением антител к ГИБП, что приводит к снижению эффекта или развитию НР [22, 23]. Наличие нейтрализующих антител к препарату может вызывать уменьшение его концентрации в сыворотке крови [24] и также сопровождаться снижением эффективности терапии [25–27]. Вместе с тем в исследованиях эффективности этанерцепта (ЭТЦ) было показано, что уровень препарата в сыворотке крови не связан с выраженностью эффекта при АС [28]. Аналогичные данные получены при анализе сывороток пациентов в РКИ голимумаба (ГЛМ) по трем ревматологическим показателям (РА, АС и ПсА): частота развития эффекта по критериям ACR (American College of Rheumatology) у пациентов с РА и ПсА и критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) у пациентов с АС достоверно не различалась в случаях наличия или отсутствия антител к препарату [29]. Отмена иФНОα, естественно, может быть обусловлена развитием НР на фоне достигнутого клинического эффекта. Как показал анализ переносимости трех иФНОα – адалимумаба (АДА), инфликсимаба (ИНФ) и ЭТЦ, – наиболее часто наблюдались инфузионные, инъекционные реакции, серьезные инфекции и малигнизация [30]. При этом серьезные инфекции и малигнизация как причины отмены терапии отмечались только у пациентов с дебютом РА во взрослом возрасте.

В отсутствие достижения цели на фоне терапии первым иФНОα могут быть предприняты следующие шаги: увеличение дозы иФНОα, оптимизация режима сопутствующей терапии метотрексатом (МТ; изменение дозы, изменение способа введения), добавление другого синтетического базисного противовоспалительного препарата (сБПВП) или замена сБПВП, переключение на другой иФНОα или на ГИБП с другим механизмом действия. Эффект этих тактических под-

ходов наиболее наглядно демонстрируют данные постмаркетинговых наблюдательных исследований и национальных регистров стран Европы и США. Так, британский (BSRBR) [31], голландский (DREAM) [32], шведский (ARTIS) [33] регистры сообщают о 5-летней выживаемости терапии иФНОα (ИНФ, ЭТЦ и АДА) у 42, 45 и 50% пациентов соответственно. В шведском регистре ARTIS дополнительно проанализирована выживаемость терапии иФНОα – ЭТЦ, АДА, цертолизумаба пэголом (ЦЗП) и ГЛМ, назначаемыми подкожно, при этом отмечена достоверно большая продолжительность

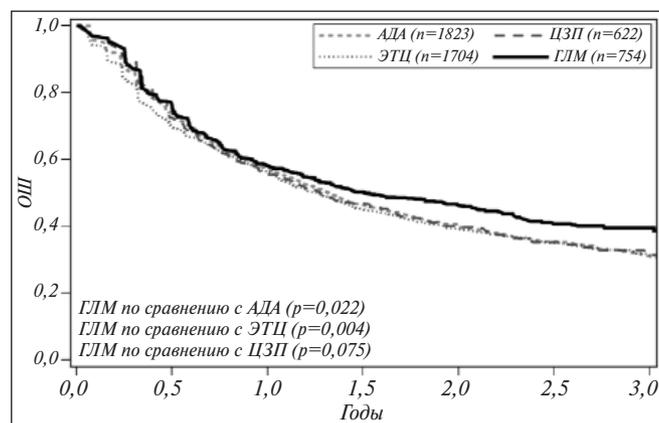


Рис. 1. Продолжительность лечения ГЛМ по сравнению с АДА, ЦЗП, ЭТЦ, по данным шведского регистра ARTIS. Выживаемость терапии ГЛМ достоверно выше, чем других иФНОα с подкожным введением (АДА и ЭТЦ)

терапии ГЛМ (рис. 1) по сравнению с АДА, ЭТЦ и ЦЗП [34]. Финские авторы [35] указывают, что наибольшая частота отмен иФНОα (n=4067, 5620 пациентов/лет) была при применении ИНФ (34%) и наименьшая – при использовании ГЛМ (20%). Выживаемость терапии по сравнению с ГЛМ была наименьшей у ИНФ (отношение рисков, ОР 2,2; 95% доверительный интервал, ДИ 1,6–3,1) и ЦЗП (ОР 1,8; 95% ДИ 1,3–2,6) и не отличалась при использовании АДА (ОР 1,3; 95% ДИ 0,99–1,8) или ЭТЦ (ОР 1,2; 95% ДИ 1,3–2,6).

Оптимизация режима лечения первым иФНОα

При изучении эффективности первого иФНОα ИНФ было показано, что у части больных для достижения оптимального эффекта требуется изменение его дозы. В исследовании АТТРАСТ у ряда пациентов оценивали уровень препарата в сыворотке крови при введении его в дозе 3 мг/кг каждые 8 нед, при увеличении дозы или при сокращении интервала между инфузиями <8 нед. Такое изменение режима введения ИНФ сопровождалось лучшим клиническим эффектом, меньшим прогрессированием структурных изменений и более высоким уровнем ИНФ в сыворотке [36]. Аналогичные результаты получены и в исследовании START, в котором при увеличении дозы ИНФ нарастание эффекта отмечено у 80% больных [37]. Существуют и другие данные: в исследовании PREMIER повышение дозы АДА вдвое (40 мг не раз в 2 нед, а каждую неделю) не привело к увеличению клинического эффекта [38], как и повышение вдвое дозы ЭТЦ [39] и ЦЗП [40]. Отмечено, что эффективность ГЛМ в дозе 50 мг или 100 мг раз в месяц значительно не различалась.

При ретроспективном анализе данных регистра SCOMRA (Швейцария; n=1198) установлено, что среди иФНОα толь-

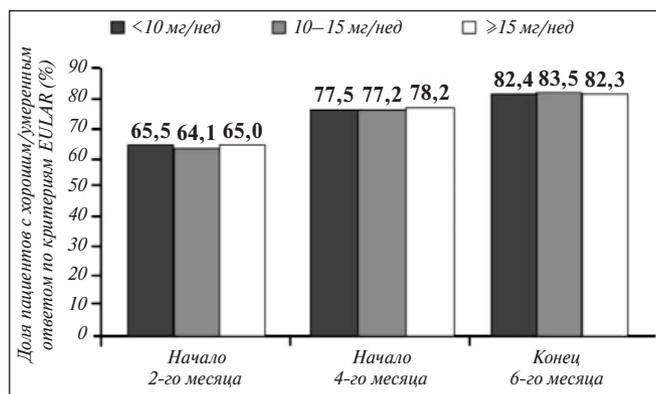


Рис. 2. Ответ на комбинацию ГЛМ + МТ в зависимости от дозы МТ

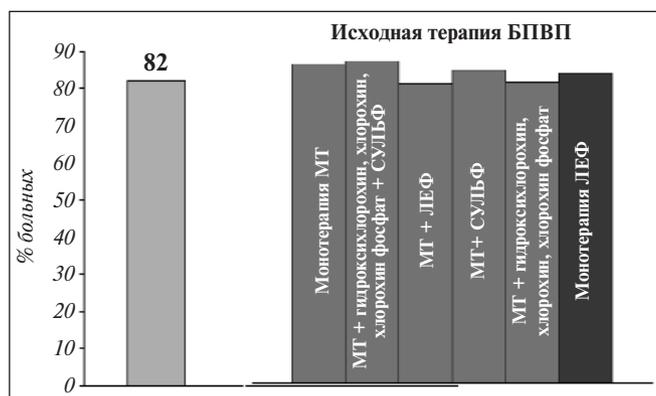


Рис. 3. Хороший и умеренный ответ по критериям EULAR DAS28-COЭ через 6 мес терапии ГЛМ

ко ИНФ ассоциируется с высоким риском достоверного увеличения дозы через 1 год (+12% [95% ДИ 8–16]) и через 2 года (+18% [95% ДИ 11–25]) [41].

Таким образом, для повышения эффективности терапии и ее выживаемости увеличение дозы актуально только для ИНФ, что значительно удорожает лечение и увеличивает риск НР.

Оптимизация сопутствующей терапии БПВП

В соответствии с национальными рекомендациями [17] и рекомендациями EULAR (European League Against Rheumatism) 2016 г. [42] по лечению РА основным сБПВП, с которого начинают лечение, является МТ. Препарат назначают сразу после установлении диагноза РА. Кроме того, МТ рекомендовано добавлять к терапии всеми ГИБП. И в РКИ, и в наблюдательных исследованиях показано, что эффект иФНОα выше при комбинации с МТ, чем при монотерапии [38, 43, 44]. Данные локальных и национальных регистров подтверждают роль МТ в улучшении клинического ответа и пролонгировании выживаемости терапии иФНОα [8, 31, 45, 46]. Несмотря на четкие рекомендации использовать иФНОα в комбинации с МТ, по данным регистров ГИБП, более чем у 30% больных лечение начинается с монотерапии иФНОα. В этой ситуации присоединение МТ (при условии отсутствия противопоказаний или непереносимости) должно проводиться до принятия решения о замене ГИБП. Имеет значение и применение МТ в оптимальных дозах, что четко показано в исследовании CONCERTO

[47]: комбинация АДА с субтерапевтическими дозами МТ 2,5 и 5 мг/нед приводила к достоверно худшему результату, чем комбинация с дозами 10 и 20 мг/нед. Примечательно, что концентрация АДА в сыворотке крови при его назначении с более высокими дозами МТ была выше: средняя концентрация АДА на 26-й неделе составила 4,4±5,2; 5,7±4,9; 6,5±4,4 и 6,9±3,4 µg/ml в группах, принимающих МТ в дозах 2,5; 5; 10 и 20 мг/нед соответственно [47]. Только при использовании ГЛМ в исследовании GO-MORE продемонстрирована одинаковая эффективность при комбинации с различными дозами МТ [48] (рис. 2).

Важное значение для биодоступности МТ имеет его форма (пероральная или парентеральная) [49]. Это подтверждено при прямом (head-to-head) сравнении эффективности оральной и подкожной форм МТ, показавшем, что при пероральном приеме дозы 15 мг/нед концентрация препарата в сыворотке крови практически не увеличивается, а при подкожном введении линейно нарастает в интервале доз 10–25 мг/нед [50]. В исследовании J. Vgaun и соавт. [51] переход с орального на подкожное введение МТ приводил к достоверному усилению эффекта без необходимости увеличения недельной дозы и без развития симптомов непереносимости. Таким образом, при недостаточной эффективности комбинации иФНОα + МТ ее увеличению может способствовать изменение пути введения МТ на подкожный.

При наличии противопоказаний к назначению или при непереносимости МТ нередко используются другие сБПВП (лефлуномид, ЛЕФ или сульфасалазин, СУЛЬФ), о чем свидетельствуют данные регистров [31, 46, 52]. В нескольких исследованиях сравнивалась эффективность МТ или других сБПВП в комбинации с иФНОα. По сведениям германского регистра RABBIT, у пациентов, получавших АДА, ЭТЦ или ИНФ в комбинации с МТ (n=1375) или ЛЕФ (n=394), через 24 мес ответ по критериям EULAR был одинаковым [53]. Такие же результаты получены в итальянском наблюдательном исследовании терапии иФНОα + МТ (n=60) или ЛЕФ (n=60) [54] при сопоставимой переносимости. К сожалению, отсутствуют исследования возможности замены МТ на ЛЕФ в ходе лечения иФНОα, но при необходимости такой маневр допустим. В исследовании GO-MORE была продемонстрирована равная эффективность ГЛМ при его сочетании с разными сБПВП у больных РА (рис. 3) [48].

Перевод пациентов с первого иФНОα на другой иФНОα

Эффективность перевода больных с одного иФНОα на другой иФНОα оценена в нескольких РКИ и наблюдательных исследованиях (данные регистров). В открытом пилотном исследовании OPPOSITE была показана возможность развития эффекта по критериям ACR20 у 62% больных через 16 нед, при переводе 28 больных с недостаточно эффективного ЭТЦ на ИНФ ответ по критериям ACR20 получен у 29% [55]. В крупном РКИ GO-AFTER ГЛМ назначался в дозе 50 или 100 мг подкожно раз в 4 нед больным (n=461), у которых иФНОα был отменен по разным причинам [56]. При оценке первичной конечной точки (достижение эффекта по критерию ACR20 через 14 нед) частота развития эффекта при назначении ГЛМ 50 или 100 мг подкожно была достоверно выше, чем при использовании плацебо: соответственно у 35, 38 и 18% больных (p=0,0006, <0,0001 и <0,0001 соответственно; рис. 4). А в течение 24 нед эффект зарегистрирован у 34–44% больных, получавших ГЛМ 50 или 100 мг ежемесячно

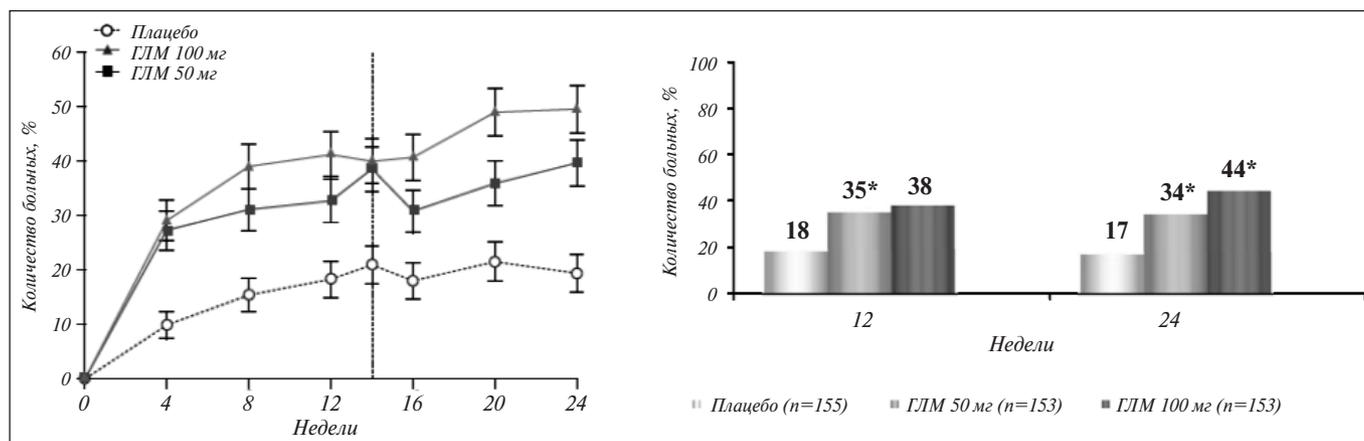


Рис. 4. Ответ на терапию ГЛМ по критерию ACR20 с 0-й по 24-ю неделю. * – $p < 0,001$

но в комбинации с БПВП (преимущественно с МТ), по сравнению с 18% больных в группе плацебо ($p < 0,0001$), выраженный эффект (по критерию ACR50) наблюдался у каждого 5-го больного по сравнению с 6% больных, получавших плацебо ($p = 0,0005$).

Интересны данные РКИ EXXELERATE, в котором проведено прямое (head-to-head) сравнение переключения между ЦЗП и АДА: при отсутствии ответа на первый иФНОα к 12-й неделе лечения проводили замену препаратов без периода «отмывки» [57]. У 58% больных, переведенных на ЦЗП, и у 62%, переведенных на АДА, через 12 нед удалось достичь низкой активности РА. Развитие эффекта при отмене иФНОα и назначении ЦЗП отмечено в исследовании REALISTIC у 37,6% больных [58].

Таким образом, по данным РКИ и наблюдательных исследований, возможно достижение эффекта при переключении больных с одного иФНОα на другой. По данным метаанализа результатов 20 РКИ ($n = 2705$), в среднем достижение эффекта по критериям ACR20 и EULAR при назначении иФНОα после неудачной терапии первым иФНОα зарегистрировано у 60,8 и 70,5% больных соответственно. Однако при сравнении выраженности эффекта иФНОα в качестве первого препарата перед переводом на другой иФНОα отмечены явные преимущества: отношение шансов (ОШ) достижения эффекта по критериям ACR20 составило 0,65 (95% ДИ 0,56–0,76) и по критериям EULAR – 0,60 (95% ДИ 0,50–0,71) [59]. По данным регистра CORONA (США), шансы достижения ответа по критериям ACR20 также были выше при использовании иФНОα (АДА, ИНФ и ЭТЦ) в 1-й линии лечения ($n = 1475$; ОШ 0,54; 95% ДИ 0,38–0,76), чем при переключении на другой иФНОα ($n = 767$; ОШ 0,42, 95% ДИ 0,23–0,78) [60]. По данным регистра LOHREN (Италия), через 12 мес, умеренный и хороший ответ по критериям EULAR наблюдался при назначении в качестве первого препарата ГИБП ($n = 1202$) у 81,4% пациентов и при переключении на иФНОα ($n = 237$) у 71,7% [61]. По данным этого регистра, общая двухлетняя выживаемость терапии составляет около 60%, при этом она достоверно выше при использовании иФНО в качестве 1-й линии. Тем не менее при использовании иФНО во 2-й линии выживаемость терапии ГЛМ была достоверно выше, чем АДА, и недостоверно отличалась от таковой ЭТЦ и ЦЗП, не уменьшалась при использовании ГЛМ в 1-й и 2-й линиях лечения [60] и превосходила таковую других иФНОα, вводимых подкожно [62].

Одинаковый механизм действия различных иФНОα наводит на мысль, что замена одного из них в связи с недостаточной эффективностью или непереносимостью приведет к более низкой эффективности или непереносимости и второго иФНОα. Это предположение было подтверждено данными разных национальных регистров: в регистре BSRBR (Великобритания; $n = 6739$) показано, что риск отмены второго иФНОα вследствие неэффективности возрастает в 2,7 раза (95% ДИ 2,1–3,4) при отмене по этой же причине первого иФНОα, а риск развития НР – в 2,3 раза (95% ДИ 1,9–2,9) при отмене первого иФНОα из-за непереносимости [63]. По данным регистра ROV-FIN (Финляндия; $n = 479$), больший эффект достигается, если замена иФНОα проведена вследствие непереносимости первого препарата [64]. Также и в регистре ARTIS (Швеция) большая частота достижения через 6 мес низкой активности или ремиссии РА ($n = 1457$) была отмечена при замене иФНОα из-за вторичной неэффективности (40%) или непереносимости (39%), чем вследствие первичной неэффективности (26%) ($p < 0,0001$) [65]. У больных, включенных в регистр DREAM (Нидерланды; $n = 197$), ответ на второй иФНОα не зависел от причины отмены первого иФНОα [66]. Следует указать, что по данным исследования GO-AFTER [56], эффективность ГЛМ также не была связана с причиной отмены предшествующего иФНО – при отмене из-за неэффективности ответ на ГЛМ зарегистрирован у 39% больных, а при отмене по другой причине – у 34%. Также эффективность ГЛМ была одинаковой при назначении его после неудачного лечения одним или двумя иФНОα (эффект развивался у 38% больных) и только при отрицательных результатах терапии тремя иФНОα эффект ГЛМ зарегистрирован лишь у 14% больных [56]. Подобные данные получены и в другом многоцентровом слепом исследовании [67]: терапия подкожной формой ГЛМ у пациентов с отсутствием ответа на АДА и ЭТЦ ($n = 433$) позволила добиться эффекта по критериям ACR20 у 34,9% больных уже через 14 нед, через 52 нед число пациентов с ответом по критериям ACR20 выросло до 62,7%, а по критерию DAS28-СОЭ – до 42,9%.

Перевод пациентов после неудачи лечения иФНОα на ГИБП с другим механизмом действия

Переключение больных, не ответивших на лечение иФНОα, на терапию ГИБП с другим механизмом действия приводит к развитию эффекта без нарастания частоты НР

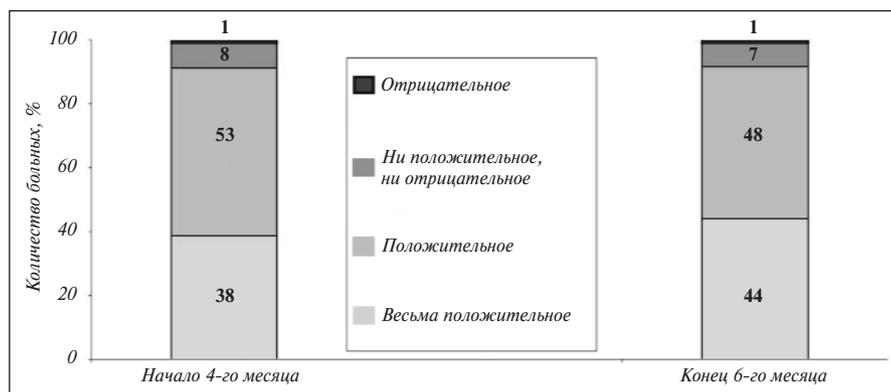


Рис. 5. Отношение больных РА (в %) к самостоятельному выполнению инъекций

по сравнению с использованием плацебо + МТ, что показано для абатацепта (АБЦ, исследование АТТАИН) [68, 69], ритуксимаба (РТМ, исследование REFLEX) [70], тоцилизумаба (ТЦЗ, исследование RADIATE) [71]. Существовало мнение, что такое переключение более эффективно, чем замена одного иФНОα на другой, что подтверждалось в РКИ, например в исследованиях MIRAR и SWITCH-RA [72, 73], показавших преимущества РТМ перед иФНОα во 2-й линии терапии после неудачного лечения первым иФНОα. Однако при прямом сравнении АБЦ, РТМ и иФНОα во 2-й линии биологической терапии после использования иФНОα не выявлено достоверных различий между группами пациентов по эффективности, а также по профилю безопасности [74]. Также при ретроспективном анализе данных итальянского регистра не установлено различий в выживаемости терапии в течение 5 лет при назначении АБЦ (n=26), РТМ (n=40) или ТЦЗ (n=15) после неудачной терапии иФНОα [75]. И в регистре CORRONA при сравнении частоты достижения низкой активности или ремиссии РА после неэффективной терапии иФНОα при назначении АБЦ или ТЦЗ, а также другого иФНОα различий не наблюдалось [76, 77]. Также, по данным регистра ТВСР (Япония), не обнаружено различий в частоте достижения ремиссии или низкой активности РА при переключении с иФНОα на АБЦ, ТЦЗ или ЭТЦ [78].

Сопоставление двух стратегий замены ГИБП при отрицательном результате лечения иФНО — на другой иФНОα или на ГИБП с другим механизмом действия — при отсутствии прямых сравнительных исследований проведено в систематическом обзоре с метаанализом [79], включавшим одно РКИ, посвященное замене иФНОα на иФНОα (GO-AFTER), и 3 РКИ, в которых изучали назначение во 2-й линии терапии ГИБП с другим механизмом действия (АБЦ — в исследовании АТТАИН, РТМ — в REFLEX и ТЦЗ — в RADIATE). В сравнении с плацебо все препараты показали достоверно большую возможность (ОШ) достижения эффекта: 3,3–8,9 по критериям ACR20; 5,5–10,2 по ACR50 и 4,1–13,5 по ACR70 по сравнению с плацебо, при этом при непрямом сравнении не выявлено различий между четырьмя ГИБП в достижении ответа по ACR50 и ACR70. ГЛМ продемонстрировал меньшую эффективность по критериям ACR20, но и достоверно меньшую частоту развития НР (ОШ 0,13–0,18).

Голландские авторы в 12-месячном многоцентровом рандомизированном исследовании проанализировали не

только эффективность перевода пациентов на АБЦ (n=43), РТМ (n=46) или иФНОα (n=50) после неудачного лечения первым иФНОα, но и экономический аспект таких переключений [80]. Через 12 мес средний счет по DAS28 был $3,8 \pm 1,2$ при переключении на АБЦ, $3,4 \pm 1,2$ при переключении на РТМ и $3,5 \pm 1,5$ при переключении на второй иФНОα, также не выявлено различий между тремя группами в уменьшении индекса HAQ, в динамике показателей EQ-5D и SF-36. Не различалась достоверно и частота достижения низкой активности или ремиссии РА, хотя наибольшее число больных с низкой активностью или

ремиссией зарегистрировано при переключении на второй иФНОα. Переносимость терапии была сопоставимой в трех группах. Различий в величине QALY (Quality Adjusted Life Year — год жизни с поправкой на качество) между группами также не было. Стоимость же лечения достоверно различалась в группах больных, получавших АБЦ и РТМ (среднее различие достигало 5586 евро; 95% ДИ 3681–7491 евро; $p < 0,001$), а также иФНОα и РТМ (среднее различие 3758 евро; 95% ДИ 1661–5856 евро; $p = 0,001$). Как следует из страховой базы данных США, во всех случаях переключение после неудачного лечения первым иФНОα на второй иФНОα приводило к большей стоимости лечения, чем переключение на ГИБП с другим механизмом действия [81]. Естественно, экономические соображения могут приниматься во внимание при равной эффективности и переносимости различных вариантов замены терапии ГИБП при предшествующей неэффективности иФНОα.

Данные РКИ, наблюдательных исследований, метаанализов легли в основу современных международных и национальных рекомендаций, которые позволяют выбирать любой ГИБП при назначении как в 1-й, так и во 2-й линии терапии [82, 17].

Выживаемость терапии иФНОα и предпочтения пациентов

Сравнительных данных об удовлетворенности пациентов лечением различными иФНОα, в том числе вводимыми подкожно, практически нет. В исследовании GO-MORE [48] при опросе больных в начале 4-го месяца и через 6 мес лечения выясняли, как они относятся к проведению самостоятельных инъекций (рис. 5). И к 4-му месяцу, и через 6 мес терапии не было пациентов, оценивших самостоятельные инъекции крайне отрицательно, только 1% пациентов указали на отрицательное отношение, 8 и 7% затруднились с ответом, а более 90% воспринимали самостоятельные инъекции положительно и весьма положительно. При оценке автоинъектора, используемого при лечении ГЛМ, подавляющее большинство больных охарактеризовали его как чрезвычайно простое (83,5%) и удобное (91,8%) приспособление, а сами инъекции — как безболезненные или слабо болезненные (94,5%), не вызывающие дискомфорта (94,9%) [83] (табл. 1). Весьма интересно, что, по данным исследования GO-MORE, у пациентов с более позитивными ожиданиями, связанными с терапией, отмечено и более выраженное снижение DAS28-COЭ [48].

О Б З О Р Ы

Таблица 1. Оценка автоинжектора SmartJect пациентами с РА к 6-му месяцу терапии ГЛМ

Общее впечатление	Число больных, n (%)	Оценка болевых ощущений	Число больных, n (%)
Простота использования (n=2089):		Общий дискомфорт при инъекциях (n=2090):	
чрезвычайно просто	1744 (83,5)	нет/слабый	1983 (94,9)
не просто, не сложно	274 (13,1)	умеренный	96 (4,6)
сложно/чрезвычайно сложно	71 (3,4)	сильный/невозможный	11 (0,5)
Общее впечатление от самостоятельных инъекций (n=2094):		Боль/жжение при инъекции (n=2092):	
чрезвычайно удобно/удобно	1922 (91,8)	нет/слабые	1977 (94,5)
ни удобно, ни неудобно	151 (7,2)	умеренные	107 (5,1)
неудобно/чрезвычайно неудобно	21 (1,0)	сильные/невозможные	8 (0,4)

Увеличивает выживаемость терапии и устойчивость эффекта. Так, в исследовании GO-FORWARD длительное (5 лет) использование ГЛМ зафиксировано у 94,4% больных с недостаточным эффектом МТ, что свидетельствует не только о высокой эффективности, но и хорошей переносимости терапии [84]. Продолжительное подавление активности РА всегда сопровождается подавлением прогрессирования деструкции суставов и сохранением функции. Анализ данных реальной практики в Германии (наблюдательное многоцентровое исследование GO-NICE) показал, что при назначении ГЛМ (n=1613) число дней, когда пациенты не выходили на работу, за 2 года терапии сократилось с 16,2 до 4,1 при РА, с 10,6 до 2,0 при ПсА и с 14,7 до 3,9 при АС [85]. Влияние болезни на качество выполнения работы (оценивалось по 10-балльной шкале: 0 – отсутствие влияния и 10 – чрезвычайно сильное влияние) уменьшилось за 6 мес при РА с 4,8 до 2,4, при ПсА – с 4,8 до 2,2 и при АС – с 4,8 до 2,0. По данным R.J. Desai и соавт. [86], лечение ГЛМ приводит к наиболее высокому индексу QALY в расчете на 1 больного (3,75), в то время как для ИНФ + МТ этот показатель составляет 3,57.

Длительной терапии ГЛМ, помимо устойчивого выраженного эффекта, способствуют и удобство его использования (введение раз в 4 нед с помощью ручки-автоинжекто-

Таблица 2. Непрямое сравнение частоты местных реакций (в %), по данным европейских инструкций по применению иФНОα с подкожным введением

Показатель	ГЛМ	АДА	ЭТЦ	ЦЗП
Плацебо	2,2	7,6	9,0	6,5
Препарат	5,8	13,7	36,0	6,4

ра), безболезненность подкожной инъекции (благодаря наличию в растворе гистидинового буфера; табл. 2) [87–90]. Введение гистидинового буфера не более болезненно, чем физиологического раствора (p=0,996), в то время как из-за содержащегося в растворе АДА цитратного буфера его введение достоверно более болезненно, чем физиологического раствора (p=0,002) [91].

Заключение. Недостаточность эффекта иФНОα может быть связана с неоптимальным использованием сопутствующей терапии БПВП, что должно быть скорректировано до принятия решения о прекращении терапии иФНОα. Выживаемость терапии иФНОα с подкожным введением в 1-й линии наибольшая у ГЛМ. Выживаемость терапии ГЛМ в 1-й и 2-й линиях равнозначна. При неудаче лечения иФНОα перевод больных на другой иФНО или на ГИБП с другим механизмом действия дает одинаковый эффект. Удобство терапии увеличивает ее продолжительность.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Singh JA, Hossain A., Tanjong GE, et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 10;3:CD012591. doi: 10.1002/14651858.CD012591.
2. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative antitumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis*. 2010 Feb;69(2):387-93. doi: 10.1136/ard.2008.105064. Epub 2009 May 4.
3. Hyrich KL, Lunt M, Dixon WG, et al. Effect of switching between anti-TNF therapies on HAQ response in patients who do not respond to their first anti-TNF drug. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jul;47(7):1000-5. doi: 10.1093/rheumatology/ken127. Epub 2008 Apr 17.
4. Hjardestem E, Ostergaard M, Podenphant J, et al. Do rheumatoid arthritis patients in clinical practice benefit from switching from infliximab to a second tumor necrosis factor alpha inhibitor? *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66(9):1184-9. Epub 2007 Mar 27.
5. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (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.
6. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med*. 2005 Sep 15;353(11):1114-23.
7. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, et al. Outcomes after switching from one anti-tumour necrosis alpha agent to a second anti-tumour necrosis alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: result from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007 Jan;56(1):13-20.
8. Favalli EG, Pregnotato F, Biggioggero M, et al. Twelve-Year Retention rate of first-line tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: real-life data from a local registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Apr;68(4):432-9. doi: 10.1002/acr.22788.
9. Bombardieri S, Ruiz AA, Fardellone P, et al. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with history of TNF-anta-

О Б З О Р Ы

- gonist therapy in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jul;46(7):1191-9. Epub 2007 May 15.
10. Van der Bijl AE, Breedveld FC, Antoni CE, et al. An open-label pilot study of the effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and previous infliximab treatment: relationship to reason for failure and anti-infliximab antibody status. *Clin Rheumatol*. 2008 Aug;27(8):1021-8. doi: 10.1007/s10067-008-0866-4. Epub 2008 Mar 19.
11. Du Pan SM, Dehler S, Ciurea A, et al. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 May 15; 61(5):560-8. doi: 10.1002/art.24463.
12. Gomez-Reino JJ, Carmona L. Switching TNF antagonist in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(1):R29. Epub 2006 Jan 6.
13. Yazici Y, Krasnokutsky S, Barnes, et al. Changing patterns of tumour necrosis factor inhibitor use in 9074 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2009 May;36(5):907-13. doi: 10.3899/jrheum.080592. Epub 2009 Mar 30.
14. Oei HB, Hooker RS, Cipher DJ, Reimond A. High rates of stopping or switching biological medications in veteran with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Nov-Dec;27(6):926-34.
15. Schaevebeke T, Truchetet ME, Kostine M, et al. Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Feb; 55(2):210-20. doi: 10.1093/rheumatology/kev277. Epub 2015 Aug 12.
16. 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.
17. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЕОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p.].
18. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):R796-806. Epub 2005 Apr 7.
19. Zhang J, Shan Y, Reed G, et al. Thresholds in disease activity for switching biologics in RA patients: experience from a large United States cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Dec;63(12):1672-9. doi: 10.1002/acr.20643.
20. Satybaldiev A, Karateev D, Nasonov E, et al. The reason for withdrawal of biological DMARD's according to the russian registry of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1002.
21. Dennis G, Holweg CT, Kummerfeld SK, et al. Synovial phenotypes in rheumatoid arthritis correlate with response to biologic therapeutics/ *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):R90. Epub 2014 Apr 30.
22. Vincent FB, Morand EF, Murphy K, et al. Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralizing agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb;72(2):165-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202545. Epub 2012 Nov 24.
23. Schaevebeke T, Truchetet ME, Kostine M, et al. Immunogenicity of biologic agents in rheumatoid arthritis patients: lessons for clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb;72(2):165-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202545. Epub 2012 Nov 24.
24. 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 Jul;66(7):921-6. Epub 2007 Feb 14.
25. De Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, et al. Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66(9):1252-4. Epub 2007 May 1.
26. Hoxha A, Calligaro A, Tonello M, et al. Clinical significance of anti-adalimumab antibodies in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2):927
27. Moots RJ, Xavier RM, Mok CC, et al. The impact of anti-drug antibodies on drug concentrations and clinical outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from a multinational, real-world clinical practice, non-interventional study. *PLoS One*. 2017 Apr 27;12(4):e0175207. doi: 10.1371/journal.pone.0175207. eCollection 2017.
28. De Vries MK, Van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT, et al. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with Ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Apr;68(4):531-5. doi: 10.1136/ard.2008.089979. Epub 2008 Mar 28.
29. Leu JH, Adedokun OJ, Gargano C, et al. Immunogenicity of golimumab and its clinical relevance in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Nov 8. doi: 10.1093/rheumatology/key309. [Epub ahead of print]
30. Favalli EG, Pontiakaki I, Becciolini A, et al. Real-life 10-year retention rate of first-line anti-TNF drugs for inflammatory arthritides in adult- and juvenile-onset populations: similarities and differences. *Clin Rheumatol*. 2017 Aug;36(8):1747-1755. doi: 10.1007/s10067-017-3712-8. Epub 2017 Jun 8.
31. Soliman MM, Ashcroft DM, Watson KD, et al. Impact of concomitant use of DMARDs on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2011 Apr; 70(4):583-9. doi: 10.1136/ard.2010.139774. Epub 2011 Feb 17.
32. Kievit W, Fransen J, Adang EM, et al. Long-term effectiveness and safety of TNF-blocking agents in daily clinical practice: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Register. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jan;50(1):196-203. doi: 10.1093/rheumatology/keq325. Epub 2010 Nov 14.
33. Neovius M, Arkema EV, Olsson H, et al. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):354-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204128. Epub 2013 Nov 27.
34. Dalen J, Svedbom A, Christopher M, et al. Treatment persistence among patients with immune-mediated rheumatic disease newly treated with subcutaneous TNF-alpha inhibitors and costs associated with non persistence. *Rheumatol Int*. 2016 Jul;36(7):987-95. doi: 10.1007/s00296-016-3423-5. Epub 2016 Jan 16.
35. Aaltonen KJ, Joensuu J, Piriälä L, et al. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis in Finland. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(Suppl 2):500
36. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002 Jun;46(6):1451-9.
37. Rahman MU, Strusberg I, Geusens P, et al. Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66(9):1233-8. Epub 2007 Mar 28.
38. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh A, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):26-37.
39. Weinblatt ME, Schiff MH, Ruderman EM, et al. Efficacy and safety of etanercept 50 mg twice a week in patients with rheumatoid arthritis who had a suboptimal response to etanercept 50 mg once a week: results of a multicenter, randomized, double-blind, active drug-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul;58(7):1921-30. doi: 10.1002/art.23493.
40. Curtis JR, Chen L, Luijckens K, et al. Dose escalation of certolizumab pegol from 200 to 400 mg every other week provides no additional efficacy in rheumatoid arthritis: an analysis of individual patient-level data. *Arthritis Rheum*. 2011 Aug;63(8):2203-8. doi: 10.1002/art.30387.
41. Finckh A, Simard JF, Gabay C, Guerne PA, SCOM physicians. Evidence for differential

- acquired drug resistance to anti tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jun;65(6):746-52. Epub 2005 Dec 8.
42. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715. Epub 2017 Mar 6.
43. Klareskog L, Van der Heijde DM, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004 Feb 28;363(9410):675-81.
44. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naïve patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-weeks results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of Golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009 Aug;60(8):2272-83. doi: 10.1002/art.24638.
45. Becciolini A, Biggioggero M, Favalli EG. The role of methotrexate as combination therapy with etanercept in rheumatoid arthritis: retrospective analysis of a local registry. *J Int Med Res.* 2016 Sep;44(1 suppl):113-118.
46. Gabay C, Riek M, Scherer A, Finckh A; SCQM collaborating physicians. Effectiveness of biologic DMARDs in monotherapy versus in combination with synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis; data from the Swiss Clinical Management Registry. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Sep;54(9):1664-72. doi: 10.1093/rheumatology/kev019. Epub 2015 Apr 27.
47. Burmester GR, Kivitz AJ, Kupper H, et al. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1037-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204769. Epub 2014 Feb 18.
48. Combe B, Dasgupta B, Louw I, et al. Efficacy and safety of Golimumab as add-on therapy to disease-modifying antirheumatic drugs: results of GO-MORE study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Aug;73(8):1477-86. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203229. Epub 2013 Jun 5.
49. Bianchi G, Caporali R, Todoerti M, Mattana P. Methotrexate and rheumatoid arthritis: current evidence regarding subcutaneous versus oral routes of administration. *Adv Ther.* 2016 Mar;33(3):369-78. doi: 10.1007/s12325-016-0295-8. Epub 2016 Feb 4.
50. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis.* 2014 Aug;73(8):1549-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205228. Epub 2014 Apr 12.
51. Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan;58(1):73-81. doi: 10.1002/art.23144.
52. Monti S, Klersy C, Gorla R, et al. Factor influencing the choice of first- and second-line biologic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: real-life data from the Italian LORHEN registry. *Clin Rheumatol.* 2017 Apr;36(4):753-761. doi: 10.1007/s10067-016-3528-y. Epub 2017 Jan 5.
53. Strangfeld A, Hieser F, Kekov J, et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis.* 2009 Dec;68(12):1856-62. doi: 10.1136/ard.2008.098467. Epub 2009 Jan 6.
54. De Stefano R, Frati E, Nargi F, et al. Comparison of combination therapies in the treatment of rheumatoid arthritis: leflunomide-anti-TNF-alpha versus methotrexate-anti-TNF-alpha. *Clin Rheumatol.* 2010 May;29(5):517-24. doi: 10.1007/s10067-009-1349-y. Epub 2010 Jan 16.
55. Furst DE, Gaylis N, Bray V, et al. Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jul;66(7):893-9. Epub 2007 Apr 5.
56. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (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.
57. Smolen JS, Burmester GR, Combe B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2 year efficacy and safety from the randomised EXCELERATE study. *Lancet.* 2016 Dec 3;388(10061):2763-2774. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31651-8. Epub 2016 Nov 15.
58. Weinblatt ME, Fleischmann RM, Huizinga TWJ, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in a broad population of patients with active rheumatoid arthritis: results from the REALISTIC phase IIIb study. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Dec;51(12):2204-14. doi: 10.1093/rheumatology/kes150. Epub 2012 Aug 25.
59. Lloyd S, Bujkiewicz S, Wailoo AJ, et al. The effectiveness of anti-TNF-therapies when used sequentially in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Dec;49(12):2313-21. doi: 10.1093/rheumatology/keq169. Epub 2010 Jun 21.
60. Greenberg JD, Reed G, Dector D, et al. A comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naïve and switched rheumatoid arthritis patients: results from US COR-RONA registry. *Ann Rheum Dis.* 2012 Jul;71(7):1134-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-150573. Epub 2012 Jan 30.
61. Favalli EG, Caporali R, Monti S, et al. Two-year retention rate of subcutaneous anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of the Lorhen Registry. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(Suppl 2):492
62. Favalli EG, Sinigaglia L, Becciolini A, et al. Two-year persistence of golimumab as second-line biologic agent in rheumatoid arthritis as compared to other subcutaneous tumor necrosis factor inhibitors: real-life data from the LORHEN registry. *Int J Rheum Dis.* 2018 Feb;21(2):422-430. doi: 10.1111/1756-185X.13199. Epub 2017 Oct 30.
63. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, et al. British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007 Jan;56(1):13-20.
64. Virkki LM, Valleala H, Takakubo Y, et al. Outcomes of switching anti-TNF drugs in rheumatoid arthritis – a study based on observational data from Finnish Register of Biological Treatment (ROB-FIN). *Clin Rheumatol.* 2011 Nov;30(11):1447-54. doi: 10.1007/s10067-011-1779-1. Epub 2011 Jun 7.
65. Chatzidionysiou K, Askling J, Eriksson J, et al; ARTIS group. Effectiveness of TNF inhibitor switch in RA: results from the national Swedish register. *Ann Rheum Dis.* 2015 May;74(5):890-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204714. Epub 2014 Jan 15.
66. Blom M, Kievit W, Fransen J, et al. The reason for discontinuation of the first tumor necrosis factor (TNF) blocking agent does not influence the effect of a second TNF blocking agent in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009 Oct;36(10):2171-7. doi: 10.3899/jrheum.090054. Epub 2009 Sep 1.
67. Huffstutter JE, Kafka S, Brent LH, et al. Clinical response to golimumab in rheumatoid arthritis patients who were receiving etanercept or adalimumab: results of a multicenter active treatment study. *Curr Med Res Opin.* 2017 Apr;33(4):657-666. doi: 10.1080/03007995.2016.1277195. Epub 2017 Jan 25.
68. Genovese MC, Becker JC, Schiff MH, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med.* 2005 Sep 15;353(11):1114-23.
69. Genovese MC, Schiff MH, Luggen M, et al. Efficacy and safety of the selective costimulation modulator abatacept following 2

- years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis.* 2008 Apr;67(4):547-54. Epub 2007 Oct 5.
70. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep;54(9):2793-806.
71. Emery P, Keystone EC, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biological: results from 240 week multicenter randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2008 Nov;67(11):1516-23. doi: 10.1136/ard.2008.092932. Epub 2008 Jul 14.
72. Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Ruiz J, et al. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Nov;71(11):1861-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201324. Epub 2012 Jun 26.
73. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, et al. Rituximab versus alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):979-84. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203993. Epub 2014 Jan 17.
74. Manders SH, Kievit W, Adang E, et al. Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. *Arthritis Res Ther.* 2015 May 22;17:134. doi: 10.1186/s13075-015-0630-5.
75. Favalli EG, Biggioggero M, Marchesoni A, Merloni PL. Survival on treatment with second-line biologic therapy; a cohort study comparing cycling and swap strategies. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Sep;53(9):1664-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu158. Epub 2014 Apr 12.
76. Harrold LR, Reed GW, Solomon DH, et al. Comparative effectiveness of abatacept versus tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with prior TNFi exposure in the US CORRONA registry. *Arthritis Res Ther.* 2016 Dec 1; 18(1):280.
77. Harold LR, Reed GW, Kremer JM, et al. The comparative effectiveness of abatacept versus anti-tumour necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients previously treated an anti-tumour necrosis factor. *Ann Rheum Dis.* 2015 Feb;74(2):430-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203936. Epub 2013 Dec 2.
78. Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, et al. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumor necrosis factor inhibitor failure in rheumatoid arthritis: a systematic review and indirect pair wise meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Aug;71(8):1303-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200490. Epub 2012 Jan 30.
79. Hirabara S, Takahashi N, Fukaya N, et al. Clinical efficacy of abatacept, tocilizumab, and etanercept in Japanese rheumatoid arthritis patients with in adequate response to anti-TNF monoclonal antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2012 Aug;71(8):1303-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200490. Epub 2012 Jan 30.
80. Manders HM, Kievit W, Adang E, et al. Cost-effectiveness of abatacept, Rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-center randomized trial. *Arthritis Res Ther.* 2015 May 22;17:134. doi: 10.1186/s13075-015-0630-5.
81. Zhou ZY, Griffith J, Du EX, Chin D, Betts KA, Ganguli A. Economic Burden of Switching to a Non-Tumor Necrosis Factor Inhibitor Versus a Tumor Necrosis Factor Inhibitor Biologic Therapy among Patients with Rheumatoid Arthritis. *Adv Ther.* 2016 May;33(5):807-23. doi: 10.1007/s12325-016-0318-5. Epub 2016 Mar 24.
82. Smolen J, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715. Epub 2017 Mar 6.
83. Schulze-Koops H, Giacomelli R, et al. Patient evaluations of subcutaneous golimumab delivery by autoinjector (SmartJect) for treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013 Oct;65(10 Suppl):S998
84. 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.
85. Kruger K, Burmester GR, Wassenberg S, et al. A non-interventional clinical study evaluating the use of Golimumab in patients with rheumatoid arthritis (RA)? Psoriatic arthritis (PSA), and Ankylosing spondylitis (AS) in a real-life setting in Germany. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(Suppl 2):232
86. Desai RJ, Rao J, Biddle AK. Cost-effectiveness analysis of Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Value in health.* 2012;15:A39.
87. SIMPONI SPC EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000992/WC500052372.pdf
88. CIMZIA SPC EMA. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001037/smops/Positive/human_smop_000905.jsp&mid=W00b01ac058001d127
89. HUMIRA® SPC EMA. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human_med_000822.jsp&mid=W00b01ac058001d124,
90. Enbrel® SPC EMA. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000262/human_med_000764.jsp&mid=W00b01ac058001d124,
91. 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.

Поступила 5.09.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.