Этанерцепт при аксиальных спондилоартритах – вопросы эффективности лечения

И.З. Гайдукова^{1,2}, О.В. Инамова^{1,2}, Р.Р. Самигуллина¹, А.Л. Чудинов², А.С. Бычкова¹

1ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский *УНИВЕВСИТЕТ* им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41 ² СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» 190068. Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Большая

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41 ²Saint Petersburg Clinical Rheumatology Hospital N 25 190068, Russian Federation, Saint Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya str., 30

Подъяческая, 30

Контакты: Гайдукова Инна Зурабиевна, ubp1976@list.ru Contacts: Inna Gaydukova, ubp1976@list.ru

Поступила 23.10.2021 Принята 21.12.2021 Начало XXI века ознаменовалось одновременным изменением представлений о патогенезе, способах оценки активности, подходах к диагностике и лечению аксиальных спондилоартритов (аксСпА). Ингибиторы фактора некроза опухоли α были первыми генно-инженерными биологическими препаратами, применявшимися для лечения аксСпА. В течение 20 лет их использования получено достаточно данных для оценки их эффективности при длительном применении.

Цель настоящего исследования — на основании данных, опубликованных в периодической печати, и собственных материалов оценить эффективность длительной терапии этанерцептом (ЭТ) у пациентов с аксСпА. **Пациенты и методы.** Выполнен анализ статей, представленных в рейтинговых медицинских журналах, и данных Санкт-Петербургского регистра пациентов с ревматическими заболеваниями по состоянию на 01 октября 2021 г. (n=68) для оценки результатов длительного применения ЭТ при аксСпА. Собственные данные были получены за период с 01.2000 по 10.2021. Применяли методы описательной статистики.

Результаты. В клинических исследованиях и реальной врачебной практике ЭТ при нерентгенологическом и рентгенологическом аксСпА продемонстрировал высокую эффективность по данным клинического, лабораторного и инструментального исследований.

Выводы. Длительное применение ЭТ ассоциируется с нарастающим замедлением структурного прогрессирования на фоне сохранения стойкого клинико-лабораторного улучшения.

Прекращение лечения у подавляющего числа пациентов приводит к обострению аксСпА. Вместе с тем низкая иммуногенность ЭТ позволяет возобновить лечение аксСпА с высокой вероятностью повторного достижения утерянного эффекта при невысокой вероятности вторичной неэффективности или анафилаксии. Ключевые слова: аксиальные спондилоартриты, нерентгенологический аксСпА, анкилозирующий спондилит, этанерцепт, ингибиторы ФНО- α , эффективность лечения

Для цитирования: Гайдукова ИЗ, Инамова ОВ, Самигуллина РР, Чудинов АЛ, Бычкова АС. Этанерцепт при аксиальных спондилоартритах — вопросы эффективности лечения. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(1):32—37.

ETANERCEPT IN AXIAL SPONDYLOARTHRITIS - TREATMENT EFFICACY

Inna Z. Gaydukova^{1,2}, Oksana V. Inamova^{1,2}, Ruzana R. Samigullina¹, Anton L. Chudinov², Aleksandra S. Bychkova¹

The beginning of the 21st century was marked by a simultaneous changes in view on pathogenesis, diagnostics and treatment of axial spondyloarthritis (axSpA). Anti-TNF α inhibitors were the first biologics prescribed in axSpA. 20 year after the biological treatment was first prescribed we have enough data to understand their long-term efficacy. The aim of this study is to evaluate the long-term efficacy of etanercept in patients with axial spondyloarthritis based on data published in periodicals and clinical practice.

Patients and methods. An analysis of publications from medical database and data from the St. Petersburg register of patients with rheumatic diseases (n=68) was performed to assess the effectiveness of etanercept in axSpA treatment in the long-term perspectives. Descriptive statistics methods were used.

Results. In clinical studies and in real word practice, etanercept has shown high efficiency in reducing clinical, laboratory and visual manifestations of non-radiographic and radiographic axial spondyloarthritis at early and advanced stages of their development.

Conclusions. In the long term, the use of etanercept is associated with an increasing slowdown in structural progression while maintaining a stable clinical and laboratory improvement.

Discontinuation of treatment in the majority of patients leads to exacerbation of axSpA. At the same time, the low immunogenicity of etanercept allows the resumption of axSpA treatment with a high probability of re-achieving the lost effect with a low probability of secondary ineffectiveness or anaphylaxis.

Key words: axial spondyloarthritis, non-radiographic axSpA, ankylosing spondylitis, etanercept, $TNF\alpha$ inhibitors, treatment efficacy

For citation: Gaydukova IZ, Inamova OV, Samigullina RR, Chudinov AL, Bychkova AS. Etanercept in axial spondyloarthritis – treatment efficacy. *Nauchcno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(1):32–37 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-32-37

Введение

Социальная значимость аксиальных спондилоартритов (аксСпА) определяется их высокой распространенностью в популяции, дебютом заболевания в молодом возрасте (до 45 лет) и значительным вкладом болезни

в потерю трудоспособности [1]. Внедрение в 1998/1999 годах в лечение аксСпА ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО- α) коренным образом изменило течение аксСпА [2, 3]. Первыми иФНО- α , применявшимися для лечения аксСпА, были инфликсимаб

и этанерцепт (ЭТ), позднее появились адалимумаб, голимумаб, цертолизумаба пэгол [2, 3].

Разработка иФНО-α совпала с формированием новой концепции спондилоартритов, подразумевающей выделение двух фенотипов болезни - нерентгенологического и рентгенологического аксСпА (нр-аксСпА и р-аксСпА соответственно) [1-3, 4]. В этот же период были сформулированы новые критерии диагностики аксСпА (критерии Международного общества по изучению спондилоартритов (ASAS, Assessment Spondyloarthritis International Society), 2009/2011), были стандартизованы подходы к лабораторной и инструментальной оценке [2, 3, 4]. Все это привело к накоплению в течение последних двадцати лет знаний, позволяющих объективно и комплексно оценить эффективность лечения иФНО-а у пациентов с разными фенотипами аксСпА, в том числе их влияние на клиническую симптоматику, результаты лабораторного и инструментального исследования.

Цель настоящей работы — на основании данных, опубликованных в периодической печати, и собственных материалов оценить эффективность длительной терапии этанерцептом у пациентов с аксиальным спондилоартритом.

Пациенты и методы

ЭТ был выбран с учетом длительного применения в лечении аксСпА (в клинических испытаниях с 1998 г.) и в связи с наличием достаточного числа исследований, удовлетворяющих требованиям запланированного статистического анализа — применение препарата при обоих фенотипах аксСпА, наличие данных клинического, лабораторного и инструментального исследований.

Настоящая работа представлена в виде двух частей:

1. Анализ сведений об эффективности лечения ЭТ в PubMed, MedLine, eLibrary. Поисковыми словами были «этанерцепт», «аксиальный спондилоартрит», «анкилозирующий спондилит». Анализировались только статьи на русском или английском языках, соответствующие цели исследования при наличии доступа к полному тексту.

2. Анализ собственных данных по применению ЭТ в лечении пациентов с акс СпА, наблюдавшихся в антицитокиновом центре г. Санкт-Петербург с 01.01.2000 по 01.10.2021.

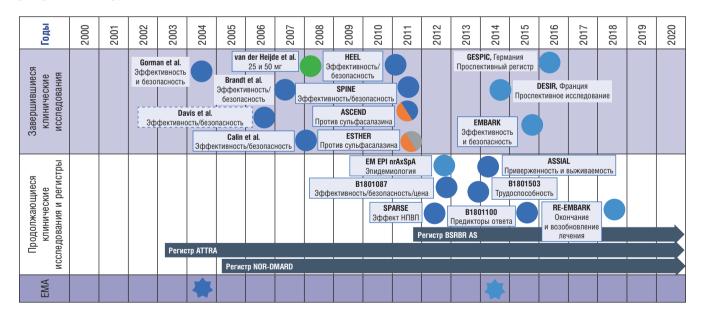
Сведения о больных были перенесены в Санкт-Петербургский регистр пациентов с ревматическими заболеваниями после получения информированного согласия участников исследования. Все включенные в регистр материалы были обезличены и не позволяли идентифицировать пациентов.

Этические аспекты проводимой работы были одобрены комитетами по этике СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» и ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Исследование соответствует требованиям Федерального закона о хранении и обработке персональных данных и требованиям сохранения врачебной тайны.

Анализируемые материалы исследования. В регистр включали данные о фенотипе аксСпА и его активности в соответствии с клиническими рекомендациями Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (ООО АРР) по наблюдению пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС).

Статистический анализ

Полученные данные обрабатывали с применением пакета программ SPSS Statistics 17.0 (IBM Corp.,





Puc. 1. Хронологическая последовательность исследований и регистров. Регистрационные номера исследований согласно сайту https://clinicaltrials.gov: Gorman et al. — NCT00000433; Davis et al. — NCT00000433; van der Heijde et al. — NCT00434044; HEEL — NCT00420303; SPINE — NCT00420238; ASCEND — NCT00247962; ESTHER — номер NCT отсутствует; GESPIC — NCT01277419; EMBARK — NCT01258738; DESIR — NCT01648907; EM EPI nrAxSpa — B1801366 (Burgos Vargas 2016); ASSIAL B1901362 — NCT01856569; B1801087 — NCT00544557; B1801503 — номер NCT отсутствует; SPARSE — NCT01298531; B1801100 — NCT00900796; RE-EMBARK — NCT02509026. Сплошные линии — исследования, спонсируемые Pfizer; прерывистый контур — исследования, спонсируемые Amgen

Таблица 1. Прогрессирование структурных изменений крестцово-подвздошных суставов у пациентов с ранним аксСпА на фоне лечения ЭТ в течение 6 лет, по данным исследования ESTHER [9]

Критерии рентгенологического прогрессирования	12 нед.— 2 года (<i>n</i> =42)	2-4 года (<i>n</i> =32)	4-6 лет (<i>n</i> =27)			
Изменение выраженности сакроилиита (баллы), M±SD	0,3±0,73	-0,27±0,76	-0,09±0,68			
Изменение счета сакроилиита ≥1 балла, п (%)						
Прогрессирование	9 (21,4)	2 (6,3)	3 (11,1)			
Регресс	4 (9,5)	7 (21,9)	5 (18,5)			

Примечание: М – среднее значение; SD – стандартное отклонение

США), применяли методы описательной статистики. Статистически значимыми считали различия при p<0.05.

Результаты

Анализ данных литературы. В ходе исследования проанализировали данные регистров и статей, содержащих информацию о клинической, лабораторной и инструментальной оценке эффективности ЭТ при нр-аксСпА и р-аксСпА (AC).

Эффективность ЭТ при нр-аксСпА

Возможность достижения значимого клинического и лабораторного улучшения при нр-аксСпА одним из первых продемонстрировали І. Н. Song и соавт. в исследовании ESTHER [5, 6]. Помимо больных нр-аксСпА, в него включали пациентов с ранним р-аксСпА (до 3 лет от момента возникновения симптомов). Данное исследование носило открытый характер, сравнение с плацебо не применяли – ЭТ сравнивали с сульфасалазином (с учетом ранее доказанной низкой эффективности сульфасалазина в отношении аксиальных проявлений применение его при активном аксСпА можно считать «активным плацебо»). Было показано явное превосходство ЭТ в дозе 50 мг в неделю подкожно над сульфасалазином, назначавшимся по 2 г/сут. внутрь, в обеспечении разрешения воспаления по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) позвоночника и крестцово-подвздошных суставов [5-8]. Выраженность воспаления продолжала уменьшаться к четвертому году лечения [7, 8]. Длительное, в течение 6 и более лет, лечение ЭТ сопровождалось значимым замедлением прогрессирования структурных изменений крестцово-подвздошных суставов (табл. 1) [9].

Первым крупным клиническим плацебо-контролируемым исследованием по применению ЭТ для лечения нр-аксСпА было EMBARK [10, 11]. В этой работе на неделе 12 ответ ASAS40 у пациентов с нр-аксСпА, не ответивших на 2 и более нестероидных противовоспалительных препарата (НПВП), при использовании ЭТ наблюдался в 33,3% случаев, в группе плацебо — в 14,8% случаев (p<0,05) [10, 11].

Пациенты, которые после недели 12 были переведены с плацебо на ЭТ, на неделе 24 продемонстрировали ответ ASAS40 в 51,4% случаев, а те, кто принимал ЭТ в течение 24 недель, — в 44,1% случаев. Клинико-лабораторное улучшение в группе пациентов с нр-аксСпА, получавших ЭТ, сопровождалось статистически значимым уменьшением активности воспаления в позвоночнике и крестцово-подвздошных сочленениях по данным МРТ на неделях 12 и 48 [5–8, 11, 12]. В группе лиц, получавших плацебо, на 12-й неделе уменьшение воспалительных изменений было

статистически значимо меньше, чем в группе активного лечения. После замены плацебо на ЭТ было отмечено статистически значимое уменьшение активности воспаления в структурах осевого скелета по данным МРТ [5–9]. Эта динамика сопровождалась уменьшением прогрессирования структурных изменений крестцово-подвздошных суставов по данным рентгенографии (исследование EMBARK) по сравнению с их динамикой у пациентов с воспалительной болью в спине, существующей не более 3 лет, не получающих ЭТ и другие генно-инженерные биологические препараты (ГИБП; данные исторической когорты DESIR) [10].

В исследовании ESTHER была продемонстрирована равная эффективность ЭТ при нр-аксСпА и раннем АС [6, 13]. В то же время непрямое сравнение результатов исследований ESTHER, SPINE и ASTER продемонстрировало, что эффективность лечения ЭТ при аксСпА снижается по мере увеличения длительности существования симптомов заболевания. Так, при средней продолжительности болезни 21 год ответ ASAS40 при лечении ЭТ на неделе 12 был получен у 44% пациентов (*n*=39; исследование SPINE), при средней длительности заболевания 7,6 года на неделе 16 ответ ASAS40 наблюдался в 60% случаев (*n*=279; исследование ASCEND), при средней длительности заболеваний 2,9 года 70% пациентов демонстрировали ответ ASAS40 к неделе 48 (*n*=40; исследование ESTHER) — непрямые сравнения, применен многофакторный анализ [14—19].

Эффективность ЭТ при р-аксСпА (АС)

Британский регистр ГИБП, применяемых в ревматологии (BSRBR, The British Society for Rheumatology Biologics Register), включающий пациентов с AC, которым назначались ГИБП в период с 2002 по 2006 гг., с применением множественной линейной регрессии продемонстрировал, что ответ BASDAI50 наблюдается более чем у 60% пациентов, получающих ЭТ в течение 6 месяцев. [16]. По данным X. Baraliakos и соавт. [15], эффект лечения АС, который оценивался по индексам ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) и BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), сохраняется в течение 7 лет. После значимого улучшения, достигнутого в течение первого года, в последующие 7 лет лечения ЭТ оставались стабильными функциональный индекс BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) и индекс подвижности осевого скелета BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index). Стабильность индекса активности BASDAI и уровня С-реактивного белка (СРБ) на фоне семилетнего лечения ЭТ пациентов с АС продемонстрировали S. Arends и соавт. в 2017 г. [17]

Неактивная болезнь и возможность отмены ЭТ при аксCnA

С учетом того, что при длительном лечении ЭТ у большей части пациентов с аксСпА отмечаются неактивная болезнь (ASDAS≤1,3) и отсутствие воспалительных изменений осевого скелета по данным МРТ, важным является вопрос об оптимальной продолжительности лечения аксСпА с применением ЭТ. Задачей исследования RE-EMBARK было уточнение возможности отмены ЭТ у пациентов с неактивной болезнью. В ходе указанного исследования ЭТ был отменен на неделе 24 у 58,7% таких больных [18]. В течение последующих 40 недель у 24,8% пациентов неактивная болезнь сохранялась без применения ЭТ, в то время как в остальных случаях терапия ЭТ была возобновлена в связи с обострением аксСпА. Важным представляется тот момент, что после

возобновления лечения ЭТ всем пациентам с обострением (неделя 64 исследования) общее число больных с неактивной болезнью в течение 24 последующих недель (неделя 84 исследования) составило 62,1%. Указанные результаты косвенно свидетельствуют о низкой иммуногенности ЭТ, являющейся залогом успешного возобновления лечения после перерыва [18].

С учетом того, что сведения о последствиях прекращения терапии ЭТ у пациентов с аксСпА ограничены одним исследованием, необходимо получение дополнительных данных для окончательного суждения о возможности отмены препарата при этом заболевании.

Данные клинической практики, полученные из Санкт-Петербургского городского регистра ревматологических пациентов. Анализировалась информация о 68 пациентах с аксСпА, получавших ЭТ: 33 пациента заменили лечение по немедицинским показаниями или выбыли из регистра; 30 больных с различными клиническими формами аксСпА продолжали лечение ЭТ в дозе 50 мг в неделю в течение более 5 лет $(5,3-15\ \text{лет})$; у 5 пациентов ЭТ был заменен на другой ГИБП по причине первичной неэффективности (n=2), из-за потери эффекта (n=1) или из-за развития увеита $de\ novo\ (n=2)$.

Среди больных, получавших ЭТ более 5 лет, было 12 женщин и 18 мужчин; их средний возраст составлял $41,0\pm11,2$ года (19-64 года). Пациенты наблюдались по поводу p-аксСпА (n=25) и нр-аксСпА (n=5). 8 больных начали получать препарат в возрасте до 18 лет (ювенильное начало). В ходе наблюдения в центре антицитокиновой терапии определялись индексы активности BASDAI и ASDAS, проводилось лабораторно-инструментальное обследование, включая MPT крестцово-подвздошных суставов.

Клинико-лабораторные показатели на момент начала лечения ЭТ соответствовали высокой активности аксСпА (BASDAI \geqslant 4,0; ASDAS \geqslant 2,1) у всех пациентов. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) была повышена у 80% из них, уровень СРБ — у 54,5%.

Терапия ЭТ в 93,3% случаев (n=28) была назначена пациентам, ранее не получавшим ГИБП. 6 (20%) больных перед началом лечения ЭТ получали синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), включая сульфасалазин по 3 г/сут. или метотрексат по 15—25 мг/нед.

2~(6,7%) пациентам терапия была назначена после недостаточно эффективного лечения другими иФНО- α (инфликсимабом или адалимумабом).

Эффективность лечения ЭТ в течение 5 лет представлена в таблице 2.

За пятилетний период наблюдения у каждого из пациентов наблюдалось несколько обострений аксСпА, купировавшихся спонтанно или после назначения НПВП (внутрь или местно), физиотерапии или однократного введения глюкокортикоидов внутрисуставно. Среднее число обострений на одного пациента составило $1,34\pm0,19$. Указанные обострения не потребовали замены ЭТ на другой ГИБП. В большинстве случаев обострения случались

после острых респираторных вирусных инфекций, физического или нервно-психического перенапряжения.

За время наблюдения перерывы в лечении продолжительностью от 2 до 9 недель случались у всех пациентов; потери эффективности после возобновления лечения не отмечалось.

4 пациента ввиду наличия длительной (более года) неактивной болезни, согласно индексу ASDAS (\leqslant 1,3), и отсутствия признаков воспаления по данным MPT позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений увеличили интервалы между введениями ЭТ до 10-14 дней без снижения дозы без ухудшения в последующие 6-24 мес.

Обсуждение

Данные зарубежных публикаций и собственный опыт применения ЭТ на протяжении пятилетнего периода свидетельствуют о высокой эффективности препарата в лечении пациентов с нр-аксСпА, с ранним и развернутым р-аксСпА [5–11]. По данным регистров, лечение наиболее эффективно в ранние сроки болезни, когда удается наиболее полно предотвратить структурное повреждение осевого скелета и сохранить его подвижность [16–19]. Вопрос о продолжительности ранней стадии аксСпА в настоящее время является предметом научной дискуссии и до конца не решен, что затрудняет сравнительную оценку результатов клинических исследований. Основываясь на определении, применявшемся в исследовании ESTHER, авторы настоящей работы считали ранним любой аксСпА, длительность симптомов которого не превышала 3 лет [7].

Литературные данные по применению ЭТ у пациентов с аксСпА согласуются с результатами, представленными на конгрессе EULAR2020, которые демонстрируют высокую удовлетворенность лечением с применением и Φ HO- α среди пациентов с ревматическими заболеваниями [20].

Высокая эффективность ЭТ при аксСпА позволяет рассматривать вопрос о возможности отмены лечения, который в настоящее время окончательно не решен. В исследовании RE-EMBARK было показано, что неактивная болезнь сохраняется не более чем у 24,3% пациентов, отменивших ГИБП, тогда как в остальных случаях в течение 40 недель после отмены препарата отмечается повышение активности заболевания по ASDAS [18]. В этой связи особенно важным представляется вопрос иммуногенности препарата и его способности сохранять эффективность в течение продолжительного времени. В нескольких исследованиях было показано, что ЭТ поддерживает достигнутую низкую активность аксСпА в течение 7 и более лет. При этом снижение активности воспаления в осевом скелете по данным МРТ сопровождается замедлением прогрессирования структурных изменений, которые выявляются у больных аксСпА при рентгенографии (ориентировочно к 6-му году лечения) [15, 17].

В настоящий момент в Российской Федерации, помимо оригинального ЭТ, зарегистрирован его биоаналог

Таблица 2. Эффективность ЭТ при аксСпА (n=30), M±SD

1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 - 1 -							
Показатель	Исходно	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год	
BASDAI, баллы	8,1±1,3	5,1±1,1	4,19±9,4	4,1±8,3	3,9±1,2	3,81±1,1	
ASDAS, баллы	3,4±1,1	2,5 ±1,05	2,7±0,88	2,1±0,9	2,1±0,11	1,9 ±1,1	
СРБ, мг/л	9,2±2,3	5,24±1,38	4,89±2,2	4,8±2,5	4,13±1,3	3,28±1,93	
СОЭ, мм/час	26,23±12,11	19,23±11,2	17,2±9,6	16,3±9,89	15,96±11,8	17,1±10,1	

Примечание: М – среднее значение; SD – стандартное отклонение; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; CPБ – С-реактивный белок; COЭ – скорость оседания эритроцитов; различия всех значений с исходным уровнем статистически значимы (p<0,05)

действующее вещество, для которого доказаны клиническая эквивалентность оригинальному препарату и низкая иммуногенность без значимого снижения эффекта: в исследовании СОМРАСТ при переключении с оригинального ЭТ на биоаналог ЭТ 169 пациентов с аксСпА среднее значение изменения индекса ASDAS составило 0.1 ± 0.5 [21]. При условии соблюдения правил переключения ГИБП можно рассчитывать, что пациенты с аксСпА не будут отличаться от больных ревматоидным артритом по числу успешных переключений между оригинальными препаратами и биоаналогами.

В целом ЭТ отличается высокой выживаемостью лечения. По нашим данным, более чем за 5 лет лечения ЭТ по медицинским показаниям были переключены только 14,2% пациентов. Остальные продолжали лечение с сохранением стабильно низкой активности, позволившей в четырех случаях увеличить интервалы между введением препарата без потери эффекта. Идея прервать лечение у пациентов с аксСпА в настоящий момент не может быть реализована, так как отмена ЭТ приводит к обострению у 4 из 5 пациентов в следующие 6 месяцев. Вопросы выживаемости лечения в эпоху биоаналогов нуждаются в дальнейшем изучении для разработки правил переключения ГИБП в ревматологии, так как правильное переключение является залогом сохранения эффективности лечения.

Заключение

В клинических испытаниях и в реальной врачебной практике ЭТ на ранней и развернутой стадиях нр-аксСпА и р-аксСпА продемонстрировал высокую эффективность

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15013. doi: 10.1038/nrdp.2015.13
- Ritchlin C, Adamopoulos IE. Axial spondyloarthritis: New advances in diagnosis and management. *BMJ*. 2021;372:4447. doi: 10.1136/bmj.m4447
- Robinson PC, van der Linden S, Khan MA, Taylor WJ. Axial spondyloarthritis: Concept, construct, classification and implications for therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(2):109-118. doi: 10.1038/s41584-020-00552-4
- Гайдукова ИЗ, Мазуров ВИ, Инамова ОВ, Трофимов ЕА, Василенко ЕА, Дубиков АИ, и др. Спондилоартриты: изменения в терминологии, классификации и диагностических подходах — от В.М. Бехтерева до наших дней. *Терапия*. 2019;8(34):118-130. [Gaydukova IZ, Mazurov VI, Inamova OV, Trofimov EA, Vasilenko EA, Dubikov AI, et al. Spondyloarthritis: Approaches to terminology, classification, and diagnotics from V.M. Bekhterev to our days. *Therapy*. 2019;8(34):118-130 (In Russ.)]. doi: 10.18565/therapy.2019.8.118-130
- Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Poddubnyy D, Listing J, et al. Relationship between active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints and new development of chronic lesions on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis: Results of the ESTHER trial at week 48. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(7):1257-1263. doi: 10.1136/ ard.2010.147033
- Weiß A, Song IH, Haibel H, Listing J, Sieper J. Good correlation between changes in objective and subjective signs of inflammation in patients with short- but not long duration of axial spondyloarthritis treated with tumor necrosis factor-blockers. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):R35. doi: 10.1186/ar4464
- Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Poddubnyy D, Listing J, et al. Inflammatory and fatty lesions in the spine and

по данным клинического, лабораторного и инструментального исследований.

В долгосрочной перспективе применение ЭТ ассоциируется с сохранением стойкого клинико-лабораторного улучшения с нарастающим замедлением структурного прогрессирования.

Отмена ЭТ у подавляющего числа пациентов приводит к обострению аксСпА. Вместе с тем низкая иммуногенность ЭТ позволяет возобновить лечение аксСпА с высокой вероятностью повторного достижения потерянного эффекта при невысокой вероятности утраты ответа на лечение или анафилаксии.

Прозрачность исследования

Исследование проведено в рамках НИР «Изучение общих и частных механизмов формирования и прогрессирования ревматических и сердечно-сосудистых заболеваний, а также разработка методов коррекции патогенетически значимых иммунных нарушений у данной категории больных» (РК ЕГИСУ АААА-А19-119053190037-1; 01.01.2019).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

- sacroiliac joints on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis 3-year data of the ESTHER trial. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4):404-410. doi: 10.1016/j. semarthrit.2015.08.005
- Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Poddubnyy D, Listing J, et al. Prevention of new osteitis on magnetic resonance imaging in patients with early axial spondyloarthritis during 3 years of continuous treatment with etanercept: Data of the ESTHER trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(2):257-261. doi: 10.1093/ rheumatology/keu263
- Rios Rodriguez V, Hermann KG, Weiß A, Listing J, Haibel H, Althoff C, et al. Progression of structural damage in the sacroiliac joints in patients with early axial spondyloarthritis during longterm anti-tumor necrosis factor treatment: Six-year results of continuous treatment with etanercept. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(5):722-728. doi: 10.1002/art.40786
- 10. Dougados M, Maksymowych WP, Landewé RBM, Moltó A, Claudepierre P, de Hooge M, et al. Evaluation of the change in structural radiographic sacroiliac joint damage after 2 years of etanercept therapy (EMBARK trial) in comparison to a contemporary control cohort (DESIR cohort) in recent onset axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):221-227. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212008
- Maksymowych WP, Claudepierre P, de Hooge M, Lambert RG, Landewé R, Molto A, et al. Structural changes in the sacroiliac joint on MRI and relationship to ASDAS inactive disease in axial spondyloarthritis: A 2-year study comparing treatment with etanercept in EMBARK to a contemporary control cohort in DESIR. Arthritis Res Ther. 2021;23(1):43. doi: 10.1186/s13075-021-02428-8
- Maksymowych WP, Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Citera G, et al. Clinical and MRI responses to etanercept

- in early non-radiographic axial spondyloarthritis: 48-week results from the EMBARK study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(7):1328-1335. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207596
- Song IH, Weiß A, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Poddubnyy D, et al. Similar response rates in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis after 1 year of treatment with etanercept: Results from the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):823-825. doi: 10.1136/ annrheumdis-2012-202389
- Hendrix S, Koenig A, Li W, Singh A. Disease-modifying effect of etanercept versus sulphasalazine on spinal mobility in patients with ankylosing spondylitis. *J Int Med Res.* 2013;41(5):1606-1611. doi: 10.1177/0300060513496171
- Baraliakos X, Haibel H, Fritz C, Listing J, Heldmann F, Braun J, et al. Long-term outcome of patients with active ankylosing spondylitis with etanercept-sustained efficacy and safety after seven years. Arthritis Res Ther. 2013;15(3):R67. doi: 10.1186/ar4244
- Shim J, Jones GT, Pathan EMI, Macfarlane GJ. Impact of biological therapy on work outcomes in patients with axial spondyloarthritis: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR-AS) and metaanalysis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(11):1578-1584. doi: 10.1136/ annrheumdis-2018-213590
- 17. Arends S, Brouwer E, Efde M, van der Veer E, Bootsma H, Wink F, et al. Long-term drug survival and clinical effectiveness

Гайдукова И.З. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3500-7256
Инамова О.В. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9126-3639
Самигуллина Р.Р. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6341-3334
Чудинов А.Л. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7675-5683
Бычкова А.С. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6275-2123

- of etanercept treatment in patients with ankylosing spondylitis in daily clinical practice. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(1):61-68.
- van den Bosch F, Wei JCC, Nash P, Blanco FJ, Graham D, Zang C, et al. Etanercept withdrawal and re-treatment in patients with inactive non-radiographic axial spondyloarthritis at 24 weeks: Results of RE-EMBARK, an open-label, phase IV trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(Suppl 1);70. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.1322
- van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Sieper J, Pedersen R, Szumski A, et al. Sensitivity and discriminatory ability of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score in patients treated with etanercept or sulphasalazine in the ASCEND trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(10):1894-905. doi: 10.1093/ rheumatology/kes142
- Lee SH, Lee SG, Kim YG, Kim YJ, Jeon JY, Yoo HJ, et al. Patients' satisfactions to tumour necrosis factor inhibitors for management of ankylosing spondylitis in Korea; results from a multicentered, observational, and cross-sectional study. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(Suppl 1);554. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.5090
- Schmalzing M, Askari A, Sheeran T, Walsh D, De Toro Santos J, Vazquez Perez-Coleman JC, et al. Switching of treatment from reference etanercept to Sandoz etanercept biosimilar in patients with rheumatic diseases: An interim analysis of real-world data from the compact study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:540. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1490