

Опыт применения абатацепта в терапии ревматоидного артрита в Республике Татарстан

С.А. Лапшина¹, Л.И. Мясоутова¹, М.С. Протопопов¹, Р.Г. Мухина², М.А. Афанасьева³

¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; ²Городской ревматологический центр, МБУЗ «Городская клиническая больница №7», г. Казань; ³ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ²City Rheumatology Center, City Clinical Hospital Seven, Kazan; ³Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan

Контакты: Светлана Анатольевна Лапшина
svetanalapshina@mail.ru

Contact: Svetlana Anatolyevna Lapshina
svetanalapshina@mail.ru

Поступила 03.10.12

В настоящее время ревматоидный артрит (РА) характеризуется быстрым развитием и прогрессированием патологического процесса в суставах с выраженным снижением качества жизни и ранней инвалидизацией пациентов [1]. Согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г. ключевым моментом лечения РА является раннее назначение синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в частности метотрексата (МТ) [2, 3]. Однако такая терапия не всегда позволяет замедлить прогрессирование деструктивного процесса в суставах и добиться ремиссии РА [1, 4, 5], которая является целью лечения [2].

За последние 15 лет в связи с разработкой препаратов нового класса — генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — значительно расширились возможности лечения пациентов, не отвечающих на традиционную терапию. Так, ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α) отлично зарекомендовали себя в лечении РА, в том числе в тяжелых случаях [6–8]. Однако и они не всегда дают желаемый эффект [9]. У ряда пациентов (около 30%) их эффективность может значительно снизиться в ходе лечения, в том числе за счет образования антител к вводимому препарату [10].

При непрямом сравнении данных многочисленных клинических исследований эффективности и безопасности различных ГИБП в лечении РА было показано, что ингибиторы ФНО α не имеют преимущества по сравнению с ритуксимабом, тоцилизумабом и абатацептом (АБЦ) [8].

В то же время наиболее низкая частота как серьезных нежелательных явлений (НЯ) в целом, так и серьезных инфекций отмечается при использовании анакинры и АБЦ. Относительный риск развития серьезных побочных явлений и серьезных инфекций для АБЦ составил 0,64 и 0,61 соответственно, что достоверно меньше, чем общий риск этих же событий для всей группы ГИБП в целом (соответственно 1,10 и 1,30) [11]. Вероятно, именно лечение АБЦ может обеспечить оптимальное сочетание эффективности и безопасности.

АБЦ представляет собой полностью человеческий рекомбинантный протеин, селективно модулирующий CD80/CD86: CD28 стимуляторный сигнал со стороны МНСII-несущих клеток, необходимый для активации Т-лимфоцитов [12–14]. Препарат ингибирует активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов и,

опосредованно, В-клеточный иммунный ответ [15]. В 2005 г. он был зарегистрирован Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США для лечения РА умеренной и высокой степени активности у пациентов, неадекватно ответивших на пероральную терапию БПВП (МТ) или на ингибиторы ФНО α [12]. В ряде работ доказано, что АБЦ способен не только подавлять воспалительную активность, но и тормозить прогрессирование рентгенологических признаков РА [16–19], причем в одном из этих исследований (ASSET) достоверное различие между группой пациентов, принимающих препарат, и группой плацебо наблюдалось уже через 4 мес с момента начала лечения. Одновременно значительно снижалась выраженность синовита и остеита, выявленных посредством магнитно-резонансной томографии [19]. Результаты метаанализа и ряда прямых сравнительных исследований продемонстрировали, что АБЦ сопоставим по эффективности с ингибиторами ФНО α [19–22]. Так, в исследовании AMPLE производилось прямое сравнение подкожно применяемого АБЦ и адалимумаба. Через год после начала лечения не было выявлено существенного различия в степени рентгенологического прогрессирования и клинической эффективности препаратов [23]. Для АБЦ не характерно развитие синдрома «вторичного ускользания эффекта», по данным исследования ATTAIn, хороший эффект сохраняется и после 5 лет его применения [24, 25].

Безопасность препарата была подтверждена при более чем 4-летнем наблюдении за пациентами, получавшими терапию АБЦ, в ходе которого частота НЯ признана сопоставимой с плацебо. Кроме того, отмечена более низкая частота развития серьезных НЯ и злокачественных новообразований на фоне лечения АБЦ по сравнению с ингибиторами ФНО α [21, 24].

Полученные данные привели к тому, что в рекомендациях Американской коллегии ревматологов (ACR) 2012 г. АБЦ рекомендуется для использования у пациентов с умеренной и высокой активностью и/или факторами неблагоприятного прогноза РА, не ответивших на стандартный БПВП [26].

В настоящее время опубликованы данные по применению АБЦ в реальной клинической практике [27, 28], однако данных по применению препарата в популяции российских пациентов с РА недостаточно.

Цель работы — проанализировать эффективность и безопасность применения АБЦ в реальной клинической практике у пациентов с РА в Республике Татарстан.

Материал и методы. С апреля 2010 г. по август 2011 г. терапия АБЦ проведена 8 пациентам с достоверным диагнозом РА (критерии ACR/EULAR 2010 г.) [29] на базе специализированных отделений ревматологического профиля стационаров г. Казани и Республики Татарстан. Все больные — женщины в возрасте от 20 до 63 лет (средний возраст $38 \pm 14,02$ года) с длительностью заболевания от 1 года до 15 лет (в среднем $4,75 \pm 3,92$ года). У всех наблюдалась высокая активность заболевания ($\text{DAS28} > 5,1$; в среднем $6,52 \pm 0,63$), высокие титры ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду. Синовит коленных суставов при ультразвуковом исследовании (УЗИ) на момент начала лечения был выявлен у 6 пациенток.

До включения в исследование все больные получали МТ и двое принимали лефлуномид. На момент начала терапии АБЦ 6 пациенток продолжали принимать МТ в максимально переносимой дозе (10–15 мг/нед), у двух больных препарат был отменен в связи с плохой переносимостью. Глюкокортикоиды (ГК) внутрь получали 5 человек, средняя доза в пересчете на преднизолон составила $10,0 \pm 5,3$ мг/сут. Все пациенты постоянно принимали различные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Терапию биологическими агентами в прошлом получали трое больных, из них двое — более одного ГИБП (двое — ингибиторы ФНО α , одна пациентка — инфликсимаб и ритуксимаб).

Перед началом терапии, а также после 6 и 12 мес лечения всем пациенткам был проведен скрининг для исключения латентного туберкулеза: рентгенография легких в двух проекциях и проба Манту.

Больные получали АБЦ на 0, 2, 4-й неделях и далее каждые 4 нед в дозе 10 мг/кг в течение 12–24 мес.

Во время каждого визита определяли: интенсивность боли и общую оценку активности болезни пациентом и врачом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), число болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС), продолжительность утренней скованности. Функциональный статус оценивался по опроснику Health Assessment Questionnaire — Disability Index (HAQ-DI) [23]. Также определяли СОЭ, уровень С-реактивного белка (СРБ), РФ. Эффект терапии оценивали по критериям ACR [29] и EULAR [30]. На первых 5 визитах (до срока 12 нед) также проводили УЗИ коленных суставов.

Статистический анализ (определение средней ошибки, сравнение двух групп по критерию Манна–Уитни) проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0.

Результаты

Уже через 2 нед после первой инфузии препарата отмечено уменьшение интенсивности боли, продолжительности утренней скованности.

Уменьшение ЧБС и ЧПС через 2 нед отмечалось у 2, через 4 нед — у 4, к 8-й неделе — у 6, к 12-й неделе — у 7, к 24-й неделе терапии — у 8 пациенток. Признаки активности РА существенно ($p < 0,05$) уменьшались к 12-й неделе и в большей степени — к 24-й и 52-й неделям терапии (рис. 1).

До лечения у 6 пациенток наблюдалась припухлость коленных суставов, в которых при УЗИ были выявлены увеличение количества синовиальной жидкости, утолщение и признаки гиперваскуляризации синовиальной оболочки. Через 2 нед после первой инфузии при клиническом исследовании и УЗИ отмечалось исчезновение признаков синовита коленных суставов у одной, через 4 нед — у 4, через 12 нед — у всех 6 больных. При этом дополнительной локальной терапии не проводилось.

В процессе лечения наблюдалось достоверное снижение СОЭ (с $52,6 \pm 21,2$ до $19,1 \pm 5,1$ мм/ч; $p < 0,05$), уровня СРБ (с $72,1 \pm 5,5$ до $4,5 \pm 2,1$ мг/л; $p < 0,01$), РФ (с $312,4 \pm 36,7$ до $87,3 \pm 42,4$ МЕ/л; $p < 0,01$). Снижение лабораторных показателей становилось достоверным ($p < 0,05$) к 16-й неделе терапии (рис. 2), что согласовалось с данными литературы [20].

После 12 нед лечения АБЦ 50% улучшение по критериям ACR наблюдалось у 3% пациентов. После 6 мес лечения 50% и 70% ответ по критериям ACR отмечен у 6 и 2; после 12 мес — у 7 и 3 больных соответственно (см. таблицу).

За время наблюдения значение индекса DAS28 в среднем уменьшилось вдвое (на $3,36 \pm 0,85$). Через год после начала терапии у 2 больных была умеренная ($3,2 < \text{DAS28} < 5,1$), у 4 — низкая активность ($2,6 < \text{DAS28} < 3,2$) и у 2 — ремиссия ($\text{DAS28} < 2,6$). У 6 больных наблюдался хороший и у 2 — удовлетворительный эффект по критериям EULAR [31], причем удовлетворительный эффект наблюдался у тех пациентов, которым АБЦ был назначен в качестве второго или третьего ГИБП.

Эффект АБЦ был выше и развивался существенно быстрее (к 4–12-й неделе лечения) при использовании его в качестве первого ГИБП и небольшой длительности РА

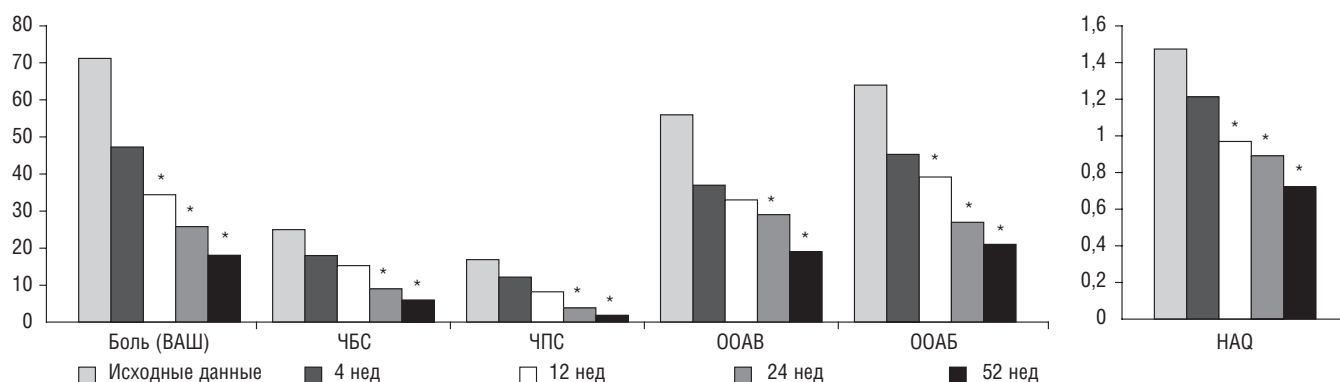


Рис. 1. Динамика показателей активности РА, функционального статуса на фоне терапии АБЦ. ООАВ — общая оценка активности врачом, ООАБ — общая оценка активности больным. * — достоверность изменений показателей суставного синдрома в процессе лечения в сравнении с исходными значениями ($p < 0,01$)

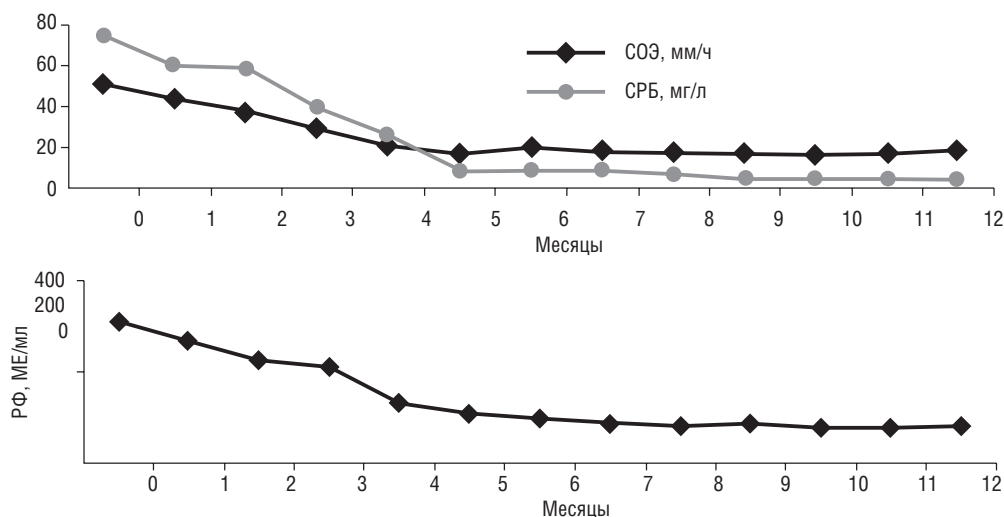


Рис. 2. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии АБЦ

(рис. 3). У пациентов, получавших ранее другие ГИБП, эффект АБЦ проявлялся в среднем к 4-му месяцу терапии.

У наших пациентов на фоне лечения АБЦ зафиксировано более быстрое развитие клинического эффекта, чем в международных исследованиях, по данным которых больные, получавшие лечение АБЦ, достигали 50% улучшения по критериям ACR на 6-м и 12-м (но не на 3-м) месяце лечения. Необходимо отметить, что практически все эти работы включали пациентов на достаточно продолжительных сроках заболевания (>8 лет), а АБЦ у них являлся не первым ГИБП [20].

Соответственно полученный результат с быстрым развитием клинического эффекта АБЦ уже в первые 3 мес терапии может объясняться тем, что в данной группе 5 из 8 больных не получали ранее ГИБП, а у 4 из 8 продолжительность болезни не превышала 3 лет.

Эффективность терапии проявлялась также снижением потребности в НПВП и ГК. После лечения 5 из 8 больных не нуждались в приеме НПВП, трое снизили их дозу; ГК были отменены у 3 из 5 получавших их пациентов, у двоих доза была снижена с 15 до 5 и 2,5 мг в пересчете на преднизолон.

Серьезных НЯ не было ни в одном случае.

Приводим клинический пример.

Больная Л., 48 лет, страдает РА с 1997 г. Получала МТ 7,5 мг/нед. При повышении дозы до 15 мг/нед появлялась рвота, отмечено повышение уровня печеночных ферментов в 2 раза, препарат отменен. В течение 8 мес принимала лефлуномид 20 мг в день, который был отменен через 8 мес из-за недостаточной эффективности. С 1997 г. получает преднизолон 15 мг в день, периодически проводится пульс-терапия ГК.

В 2001 г. возобновлен прием МТ в дозе 7,5 мг/нед. В 2002 г. назначен инфликсимаб (3 мг/кг), который пациентка получала до 2004 г. с положительным эффектом (купированы боли, скованность, DAS28 составлял 2,9). В связи с сохранением низкой активности РА и по экономическим соображениям терапия инфликсимабом была отменена. После отмены инфликсимаба клинический эффект сохранялся 2 года. С 2006 г. пациентка отмечала усиление артралгий. В 2008 г. выявлен асептический некроз головок бедренных костей. В 2009 г. назначен адалимумаб по 40 мг 1 раз в 2 нед подкожно. На фоне терапии отмечалось значительное улучшение, однако через 8 мес препарат был отменен в связи со снижением эффективности.

В мае 2010 г. проведено эндопротезирование левого, в октябре 2010 г. — правого тазобедренного сустава, ранний послеоперационный период осложнился гнойной инфекцией операционной раны, проводилась антибиотикотерапия. Гнойный процесс послужил поводом к отмене МТ.

В дальнейшем больная получала метилпреднизолон (12 мг в сутки), диклофенак, миакальцик, ибандронат, препараты кальция и витамина D.

Эффект терапии АБЦ по критериям ACR, n (%)

Ответ по ACR	Срок наблюдения, нед		
	12	24	52
ACR70	—	2 (25)	3 (37,5)
ACR50	3 (37,5)	6 (75)	7 (87,5)
ACR20	7 (87,5)	8 (100)	8 (100)

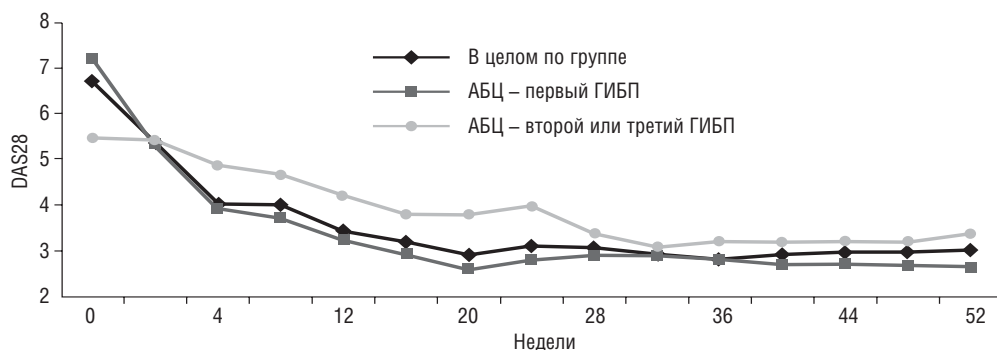


Рис. 3. Динамика индекса DAS28 на фоне терапии АБЦ

В связи с высокой активностью РА (DAS28 составлял 6,11) в августе 2011 г. к лечению добавлен АБЦ. Через 16 нед после начала лечения наблюдалось уменьшение интенсивности боли по ВАШ, ЧБС (с 22 до 8) и ЧПС (с 12 до 4), DAS28 уменьшился до 4,42, СОЭ снизилась с 28 до 24 мм/ч, СРБ — с 24 до 10 мг/л.

Через год после начала лечения АБЦ болезненных и припухших суставов нет. DAS28 достиг 3,09, СОЭ 17 мм/ч, СРБ 3,5 мг/л. Доза метилпреднизолона снижена до 2 мг в день. На фоне терапии АБЦ не зарегистрировано ни одного НЯ, не выявлено обострения хронических воспалительных и инфекционных процессов (больная страдает хроническим пиелонефритом, хронической обструктивной болезнью легких, хроническим фарингитом).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W.J. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69(4):631–7.
3. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Тогибаев Г. Современные принципы ведения больных ранним артритом. *Рус мед журн* 2008;16(24):1610–5.
4. Suarez-Almazor M.E., Belseck E., Shea B. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 1998;2:000957.
5. Osiri M., Shea B., Welch V. et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:002047.
6. Iannone F., Gremese E., Atzeni F. et al. Longterm retention of tumor necrosis factor- α inhibitor therapy in a large italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from the GISEA registry: an appraisal of predictors. *J Rheumatol* 2012;39(6):1179–84.
7. Greenberg J.D., Reed G., Decktor D. et al. A comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naive and switched rheumatoid arthritis patients: results from the US CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2012;71(7):1134–42.
8. Singh J.A., Christensen R., Wells G.A. et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:007848.
9. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):964–75.
10. Pascual-Salcedo D., Plasencia C., Ramiro S. et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(8):1445–52.
11. Singh J.A., Wells G.A., Christensen R. et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2:008794.
12. Conaghan P.G., Durez P., Alten R.E. et al. Impact of intravenous abatacept on synovitis, osteitis and structural damage in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: the ASSET randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2012 Aug 21 [Epub. ahead of print].
13. Wright H.L., Moots R.J., Bucknall R.C. et al. Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases. *Rheumatology* 2010;49:1618–31.
14. Teng G.G., Turkiewicz A.M., Moreland L.W. Abatacept: a costimulatory inhibitor for treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5(9):1245–54.
15. Herrero-Beaumont G., Martinez Calatrava M.J., Castaneda S. Abatacept mechanism of action: concordance with its clinical profile. *Reumatol Clin* 2012;8(2):78–83.
16. Kremer J.M., Genant H.K., Moreland L.W. et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:865–76.
17. Wells G., Dougados M., Smidely N. et al. Achievement of sustained low disease activity state predicts the absence of structural damage progression in patients with rheumatoid arthritis: insights from the abatacept database. *J Rheumatol* 2009;36:2593–4.
18. Haraoui P., Genant H.K., Peterfy C. et al. Abatacept provides an increasing degree of inhibition of structural damage progression through 3 years in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate who remain on treatment. *J Rheumatol* 2009;36:2569.
19. Guyot P., Taylor P., Christensen R. et al. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis. *Arthr Res Ther* 2011;13:R204.
20. Maxwell L.J., Singh J.A. Abatacept for Rheumatoid Arthritis: A Cochrane Systematic Review. *J Rheumatol* 2010; 37:2.
21. Schiff M., Keiserman M., Codding C. et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1096–103.
22. Schiff M., Fleischmann R., Weinblatt M. et al. Abatacept SC versus adalimumab on background methotrexate in RA: one year results from the AMPLE study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(Suppl 3):60.
23. Bruce B., Fries J.F. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(Suppl 39):14–8.
24. Rubbert-Roth A. Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2012;51:38–47.
25. Genovese M.C., Schiff M., Luggen M. et al. Longterm safety and efficacy of abatacept through 5 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitor therapy. *J Rheumatol* 2012;39:1546–54.
26. Singh J.A., Furst D.E., Bharat A. et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthr Care Res* 2012;64(5):625–39.
27. Leffers H.C., Ostergaard M., Glinborg B. Efficacy of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis treated in clinical practice: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011;70(7):1216–22.
28. Mariette X., Gottenberg J.E., Ravaud P. Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(1):222–9.
29. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthr Rheum* 2010;62(9):2569–81.
30. Felson D. American College of Rheumatology Committee to Reevaluate Improvement Criteria. A Proposed Revision to the ACR20: The Hybrid Measure of American College of Rheumatology Response. *Arthr Rheum* 2007;52(2):193–202.
31. Fransen J., van Riel P.L. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Am* 2009;35(4):745–57.

Заключение

АБЦ является эффективным ГИБП, способным значительно снизить активность заболевания и повысить качество жизни у пациентов в реальной клинической практике. Его эффективность была выше, если он назначался в качестве первого ГИБП, а также при небольшой длительности заболевания. Мы не наблюдали серьезных НЯ у пациентов, получавших АБЦ, что согласуется с данными литературы. Совокупность этих факторов позволяет рекомендовать препарат для лечения больных с высокой активностью РА, в том числе при недостаточной эффективности или плохой переносимости ингибиторов ФНО α , а также в качестве препарата первой линии, когда назначение ингибиторов ФНО α нежелательно в связи с высоким риском развития инфекционных процессов.