

# Сравнительная оценка эффективности и безопасности абатацепта у пациентов с разной длительностью ревматоидного артрита

Борисова М.А., Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Лучихина Е.Л.,  
Каратеев Д.Е., Аронова Е.С., Глухова С.И.

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

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

Контакты: Мария Александровна Борисова;  
behappy87@mail.ru

Contact: Maria Borisova;  
behappy87@mail.ru

Поступила 02.06.16

**Цель** — сравнить эффективность и безопасность терапии абатацептом (АБЦ) у пациентов с разной длительностью ревматоидного артрита (РА).

**Материал и методы.** В исследование включено 86 пациентов с предшествовавшей неэффективностью или непереносимостью терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в основном метотрексатом, и/или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП): адалимумабом, этанерцептом, ритуксимабом, инфликсимабом, цертолизумаба пэголом, тоцилизумабом. Больные были разделены на две группы. В первую вошли 29 (34%) больных ранним РА (длительность болезни до 2 лет), во вторую — 57 (66%) с длительно текущим РА (длительность болезни свыше 2 лет). Средний возраст пациентов составлял  $49 \pm 13,4$  года, большинство из них были женщины с высокой активностью РА (среднее значение DAS28 —  $5,2 \pm 1,15$ ), серопозитивные по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. Всем пациентам проводилось стандартное клиническое и лабораторное обследование. АБЦ назначали внутривенно в дозе 10 мг/кг по стандартной схеме. Каждые 3 мес активность заболевания оценивали по DAS28; функциональное состояние пациентов — по HAQ.

**Результаты и обсуждение.** Исходно в группе пациентов с ранним РА DAS28 в среднем составлял  $5,2 \pm 0,9$ , при длительно текущем РА —  $5,2 \pm 1,3$ . После 3 мес терапии АБЦ отмечалось достоверное снижение активности заболевания в обеих группах ( $p < 0,05$ ). Улучшение по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR) имело место у 76% больных в группе раннего РА и у 74,5% пациентов с длительно текущим РА. После 3 и 6 мес терапии достоверных различий между двумя группами по частоте хорошего ответа не наблюдалось: он был получен соответственно в 31 и 42% случаев при раннем РА, в 25,5 и 40% — при длительно текущем РА. Количество не ответивших на лечение в обеих группах через 3 и 6 мес было сопоставимо (соответственно 24 и 12,5% при раннем РА, 25,5 и 25% при длительно текущем РА). На фоне терапии АБЦ в обеих группах отмечалось также достоверное снижение индекса HAQ ( $p < 0,05$ ). Зарегистрировано 14 неблагоприятных реакций (НР) у 13 (15%) пациентов. Самыми частыми НР оказались острые респираторные вирусные инфекции, которые отмечались у 6 (7%) пациентов. Серьезные НР наблюдались у 3 (3,4%) пациентов.

**Заключение.** Терапия АБЦ приводит к снижению активности РА у большинства пациентов с предшествовавшей неэффективностью БПВП и ГИБП. Достоверных различий по частоте хорошего ответа по критериям EULAR между группами длительно текущего и раннего РА не выявлено. Снижение индекса HAQ после 3 мес лечения было достоверно более выраженным в группе раннего РА. НР были зарегистрированы всего у 15% пациентов. АБЦ зарекомендовал себя как эффективный препарат с хорошим профилем безопасности, способный занять свою нишу в терапии как позднего, так и раннего РА.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; абатацепт; костимуляция Т-клеток; метотрексат.

**Для ссылки:** Борисова МА, Лукина ГВ, Сигидин ЯА и др. Сравнительная оценка эффективности и безопасности абатацепта у пациентов с разной длительностью ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):667–673.

## COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFICACY AND SAFETY OF ABATACEPT IN PATIENTS WITH DIFFERENT DURATION OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Borisova M.A., Lukina G.V., Sigidin Ya.A., Luchikhina E.L.,  
Karateev D.E., Aronova E.S., Glukhova S.I.

**Objective:** to compare the efficacy and safety of abatacept (ABC) in patients with different duration of rheumatoid arthritis (RA).

**Subjects and methods.** The investigation enrolled 86 patients with previous inefficiency or intolerance of therapy with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), mainly with methotrexate, and/or biological agents (BAs), such as adalimumab, etanercept, rituximab, infliximab, certolizumab pegol, and tocilizumab. The patients were divided into 2 groups. Group 1 included 29 (34%) patients with early RA (< 2 years' disease duration); Group 2 consisted of 57 (66%) patients with long-term RA (> 2 years' disease duration). The patients' mean age was  $49 \pm 13.4$  years; most of them were women who had a high RA activity (the mean DAS28 value was  $5.2 \pm 1.15$ ), were seropositive for rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. All the patients underwent standard clinical and laboratory examinations. ABC was injected intravenously at a dose of 10 mg/kg according to the standard regimen. Every 3 months, disease activity was assessed with DAS28; functional status was evaluated with the Health Assessment Questionnaire (HAQ).

**Results and discussion.** In the early and advanced RA patients, the mean DAS28 at baseline was  $5.2 \pm 0.9$  and  $5.2 \pm 1.3$ , respectively. After 3 months of ABC treatment, it significantly decreased in both groups ( $p < 0.05$ ). An

improvement according to the criteria of the European League Against Rheumatism (EULAR) occurred in 76% of the early RA patients and in 74.5% of the advanced RA ones. Following 3 and 6 months of therapy, there were no significant differences between the two groups in the rate of a good response: the latter was obtained in 31 and 42% of early RA cases and in 25.5 and 40% of advanced RA cases, respectively. After 3 and 6 months, both groups showed a comparable number of those who did not respond to treatment (24 and 12.5% in the early RA group and 25.5 and 25% in the advanced RA group, respectively). During ABC therapy, both groups also displayed a significant decrease of HAQ disability index (DI) ( $p < 0.05$ ). A total of 14 adverse events (AE) were recorded in 13 (15%) patients. The most common AE proved to be acute respiratory viral infections that were observed in 6 (7%) patients. Serious AE were seen in 3 (3.4%) patients

**Conclusion.** ABC therapy leads to decrease of RA activity in the majority of patients who have previously received ineffective therapy with DMARDs and BAS. There were no significant differences in good response rates according to the EULAR criteria between the advanced and early RA groups. Following 3 months of treatment, the decrease of HAQ DI was significantly more pronounced in the early RA group. AE were registered only in 15% of the patients. ABC has established itself as an effective drug that has a good safety profile and is able to occupy a niche in the therapy of both late and early RA.

**Key words:** rheumatoid arthritis; biological agents; abatacept; T-cell costimulation; methotrexate.

**For reference:** Borisova MA, Lukina GV, Sigidin YaA, et al. Comparative evaluation of the efficacy and safety of abatacept in patients with different duration of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):667-673 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-667-673>

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее частое аутоиммунное воспалительное ревматическое заболевание, распространенность которого в популяции достигает 1%, а экономические потери для общества сопоставимы с таковыми при ишемической болезни сердца [1].

Внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) позволило существенно улучшить результаты лечения РА. При недостаточной эффективности или непереносимости синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) назначение ГИБП позволяет не только снижать активность заболевания, но и добиваться в части случаев полной ремиссии [2].

В Российской Федерации применяется несколько типов ГИБП с различными механизмами действия: 1) ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб и др.; 2) анти-В-клеточный препарат ритуксимаб; 3) антагонист интерлейкина 6 тоцилизумаб; 4) ингибитор активации Т-лимфоцитов абатацепт (АБЦ).

Считается, что ведущую роль в развитии синовиального воспаления и костной деструкции при РА могут играть активированные Т-лимфоциты. Для их активации требуется поступление двух сигналов от антиген-представляющих клеток (АПК). Первый реализуется за счет распознавания Т-клеточным рецептором антигена на поверхности АПК. Второй передается за счет взаимодействия ко-стимуляторных молекул CD80 и CD86, представленных на АПК, с молекулой CD28 на поверхности Т-лимфоцитов. Сочетание двух сигналов приводит к активации Т-лимфоцитов и АПК и, как следствие, к продукции ими провоспалительных цитокинов [3–6].

АБЦ представляет собой растворимую белковую молекулу, активной частью которой является внеклеточный домен молекулы CTLA4, расположенной на Т-лимфоцитах. Связываясь с рецепторами CD80/86 на АПК, этот домен ингибирует активацию Т-лимфоцитов и тем самым иммунную реакцию в целом [7]. Впервые эффективность внутривенной формы АБЦ для лечения РА была установлена в 2002 г. в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании (РПКИ) [8]. В дальнейшем эффективность и безопасность применения АБЦ как при раннем, так и при длительно текущем РА были подтверждены в 8 крупных клинических контролируемых испытаниях, в том числе при недифференцированном артрите (НДА) и очень раннем РА [9–15]. Данные РПКИ подтверждаются сведениями из открытых

регистров Франции, Германии, Швеции, России, а также из многоцентрового международного регистра ACTION [16–18].

С появлением подкожной формы возможности применения АБЦ еще больше расширились. Опубликован систематический обзор и метаанализ накопленных данных, где исследователи пришли к выводу о сходной эффективности и безопасности двух форм препарата [19].

Несмотря на обилие работ, посвященных АБЦ, недостаточно внимания было уделено особенностям эффекта этого препарата в зависимости от длительности заболевания. В частности, отсутствуют публикации по данным открытых регистров, и только одно исследование было рандомизированным плацебоконтролируемым [20].

Y. Yazici и соавт. [20] провели post hoc-анализ двух исследований: 2b фазы IM101-100 и открытой фазы AIM [4, 21]. Пациенты ( $n=267$ ) были разделены на две группы, в зависимости от длительности РА — до 2 лет ( $n=108$ ) и свыше 10 лет ( $n=159$ ). Оценка эффективности терапии проводилась по индексу DAS28-СРБ и по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR), функционального статуса — по индексу HAQ. Исследователи показали, что через год после начала наблюдения при раннем РА (PPA) чаще отмечалась ремиссия по DAS28-СРБ, чем при длительно текущем РА (ДТПА) — 35,2 и 19,4% ( $p<0,01$ ) соответственно. Похожая тенденция прослеживалась при оценке частоты 70% улучшения по критериям ACR, которая составляла 36,8 и 25,0% ( $p<0,05$ ) соответственно. Число пациентов с выраженным улучшением по индексу HAQ в группе PPA было достоверно выше, чем в группе ДТПА, — 75,2 и 60,4% ( $p<0,05$ ). На основании полученных данных авторы делают вывод о целесообразности более раннего назначения АБЦ пациентам с предшествовавшей неэффективностью метотрексата (МТ).

В настоящем исследовании мы условно регистрировали PPA при длительности заболевания  $<2$  лет. Выделение такой группы больных было обусловлено тем, что к началу исследования АБЦ не был признан препаратом первой линии в лечении РА и, как следствие, пациентов с длительностью  $<1$  года в нашей когорте оказалось немного (12,7%). Кроме того, существует несколько зарубежных исследований, где применялся похожий принцип разделения пациентов [16, 22, 23].

Как правило, результаты РПКИ немного оптимистичнее, чем данные повседневной клинической практики [24], что может быть связано с рафинированностью

выборки пациентов: строгими критериями включения/исключения, использованием периода «отмывки», отсутствием пациентов с тяжелой коморбидной патологией. Поэтому особый интерес представляет анализ результатов применения АБЦ у пациентов с разной длительностью РА в условиях реальной клинической практики. В данной статье представлены предварительные результаты нашей работы.

**Цель** исследования – сравнить эффективность и безопасность терапии АБЦ у пациентов с РРА (длительностью <2 лет) и ДТРА.

### Материал и методы

В исследование включались пациенты женского и мужского пола в возрасте 18 лет и старше с высокой и умеренной активностью РА по индексам DAS28 и/или CDAI, SDAI, с длительностью заболевания  $\geq 6$  мес. Диагноз РА соответствовал критериям ACR 1987 г. [25] и/или критериям ACR / Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г. [26]. У всех пациентов имела место неэффективность предшествовавшей терапии сБПВП (МТ, лефлуномид, сульфасалазин) и/или ГИБП (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, цертолизумаба пэгол, ритуксимаб, тоцилизумаб), а также глюкокортикоидами (ГК). Большинство пациентов ( $n=51$ ; 59%) наблюдались в рамках исследования РЕМАРКА [27, 28]. Критериями исключения являлись: активная туберкулезная инфекция, активная бактериальная или вирусная инфекция, носительство вируса гепатита В, онкологические заболевания в течение ближайших 5 лет, демиелинизирующие заболевания, тяжелая сердечная недостаточность, аллергические реакции на белковые препараты в анамнезе. Кроме того, пациенты исключались из исследования в случае перерыва между инфузиями АБЦ >3 мес, неэффективности терапии АБЦ, наступления беременности, развития неблагоприятных реакций (НР) и серьезных НР на фоне терапии АБЦ. Пациенты подписывали информированное согласие до начала исследования; протокол исследования одобрен этическим комитетом.

Перед включением в исследование и затем каждые 3 мес всем пациентам проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование, которое включало определение числа болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС), СОЭ (по Вестергрену) и уровня С-реактивного белка (СРБ).

Оценка эффективности терапии проводилась 1 раз в 3 мес по критериям EULAR [29], а также с помощью индексов SDAI и CDAI [30].

Функциональное состояние пациентов оценивали по индексу HAQ [31]. При оценке эффективности терапии за минимальное клинически значимое улучшение индекса HAQ принимали 0,22 балла. Снижение HAQ менее чем на 0,22 балла рассматривалось как недостаточный эффект, на 0,22–0,36 – как умеренное, на 0,36–0,8 – значительное и более чем на 0,8 – как выраженное улучшение [32].

Каждые 6 мес пациентам проводились проба Манту или диаскин-тест и рентгенография органов грудной клетки для скрининга туберкулезной инфекции. Для оценки рентгенологического прогрессирования заболевания проводилась рентгенография кистей и стоп до и через 12 мес после начала лечения АБЦ.

АБЦ назначался в дозе 10 мг/кг внутривенно. Первые две инфузии выполнялись с интервалом 2 нед, последующие – каждые 4 нед.

При статистической обработке результатов для описания количественных переменных использовались следующие показатели: среднее арифметическое (М), стандартное отклонение (δ), медиана, 25-й и 75-й перцентили; для качественных переменных – частота. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для количественных переменных проводили тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использовали методы статистического анализа:  $\chi^2$  (критерий Пирсона), t-критерий Стьюдента, критерий Шефе множественных сравнений (сравнение более двух групп). Корреляционные взаимосвязи оценивались при помощи метода Пирсона. Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 6.0 для Windows (StatSoft Inc., США).

### Результаты

В исследование включено 86 пациентов, получавших АБЦ (см. таблицу).

Большинство пациентов составляли женщины, серопозитивные по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), среднего возраста, с высокой активностью заболевания. В группе ДТРА женщин было достоверно больше, чем в группе РРА ( $p=0,008$ ). Средняя продолжительность заболевания в группе с РРА составила <1,5 года, в группе с ДТРА – свыше 10 лет. В группе РРА курильщиков было несколько больше (31%), чем в группе ДТРА (12%), но это различие не достоверно. Большинство пациентов получали в качестве БПВП МТ: 79% в группе РРА и 65% в группе ДТРА. У больных с ДТРА вторым по частоте применения БПВП был лефлуномид (17,5%). Более

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметры	РА $\leq 2$ лет	РА >2 лет
Число пациентов	29	57
Пол (% женщин)	69	91
Возраст, годы, М $\pm$ δ	53,6 $\pm$ 10,9	47 $\pm$ 14
Длительность заболевания, годы, М $\pm$ δ	1,36 $\pm$ 0,45	10,4 $\pm$ 7,4
РФ +, %	72,4	77
АЦЦП +, %	69	80
Курение сигарет, %	31	12
ЧБС28, М $\pm$ δ	8,8 $\pm$ 5,3	8,2 $\pm$ 6,3
ЧПС28, М $\pm$ δ	5,5 $\pm$ 4,17	5,9 $\pm$ 5,0
СОЭ по Вестергрену, мм/ч, М $\pm$ δ	34,7 $\pm$ 23,0	38,6 $\pm$ 27,7
DAS28, М $\pm$ δ	5,2 $\pm$ 0,9	5,2 $\pm$ 1,3
SDAI, М $\pm$ δ	26,2 $\pm$ 10	29 $\pm$ 14,7
HAQ, М $\pm$ δ	1,4 $\pm$ 0,7	1,5 $\pm$ 0,8
Сопутствующая терапия, %:		
МТ	79	65
лефлуномид	0	17,5
ГК	31	52,6
Предшествовавшая терапия ГИБП, %	44,8	59,6
Системные проявления, %	10,3	12,3

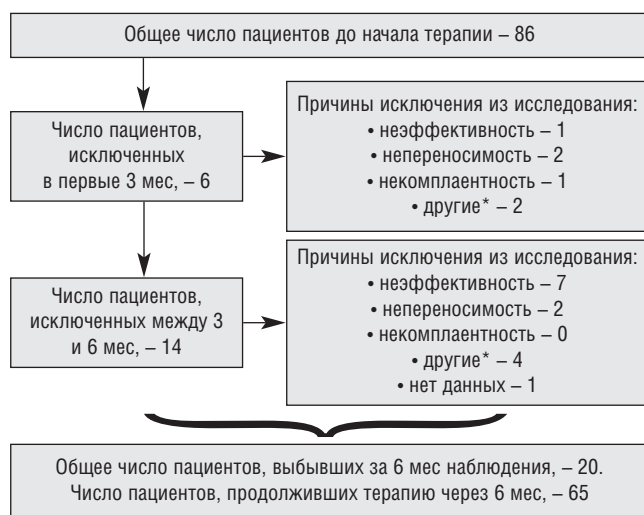
половины больных с ДТРА получали ГК, тогда как в группе PPA доля таких пациентов – немного более трети. Пациентов, ранее получавших ГИБП, было несколько больше в группе с ДТРА. Системные проявления отмечались у 10 (11,6%) пациентов, в группе PPA – у 3 (10,3%), что несколько меньше, чем в группе ДТРА, где они выявлены у 7 (12,3%) больных, но это различие не достоверно. Самыми частыми были ревматоидные узелки, которые наблюдались в 7 (8%) случаях.

Согласно условиям наблюдения пациентам, которые не достигали низкой активности заболевания через 4 мес хотя бы по одному из индексов (DAS28, SDAI, CDAI), назначался другой ГИБП или комбинация синтетических БПВП. Кроме того, пациенты исключались, если лечение АБЦ прерывалось более чем на 12 нед (некомплаентность, социально-экономические причины; рис. 1).

Досрочно завершили наблюдение к 6-му месяцу терапии АБЦ 19 (22%) пациентов: 9 (9,3%) – из-за неэффективности, 4 (4,6%) – в связи с развитием НР, 1 (1,1%) – из-за некомплаентности, 5 (5,8%) – по экономическим причинам и из-за перерывов в терапии >3 мес, 1 (1,1%) пациентка – из-за наступления беременности. Все контрольные этапы исследования прошли 66 больных.

АБЦ обеспечивал достоверное снижение активности РА по индексам DAS28, CDAI, SDAI ( $p < 0,05$ ), которое сохранялось до конца наблюдения. До начала терапии АБЦ пациенты имели высокую активность РА (DAS28 –  $5,1 \pm 1,15$ ; SDAI –  $28 \pm 13,5$ ; CDAI –  $25 \pm 12$ ), которая достоверно снижалась после 3 мес терапии (DAS28 –  $3,7 \pm 1,2$ ; SDAI –  $13,3 \pm 9,9$ ; CDAI –  $11,7 \pm 8$ ), это улучшение сохранялось и через 6 мес (DAS28 –  $3,2 \pm 1,13$ ; SDAI –  $9,9 \pm 7,9$ ; CDAI –  $8,5 \pm 6,6$ ; рис. 2). После 6 мес терапии индекс SDAI снизился на 64,6% от исходного значения. Отмечалось более выраженное снижение DAS28 в группе PPA после 3 мес терапии. Данная тенденция сохраняется и после 6 мес наблюдения, однако достоверных различий между группами не было (рис. 3).

Через 3 мес от начала терапии АБЦ клиническое улучшение по критериям EULAR было зафиксировано у 76% больных в группе PPA и у 74,5% в группе ДТРА. Ча-



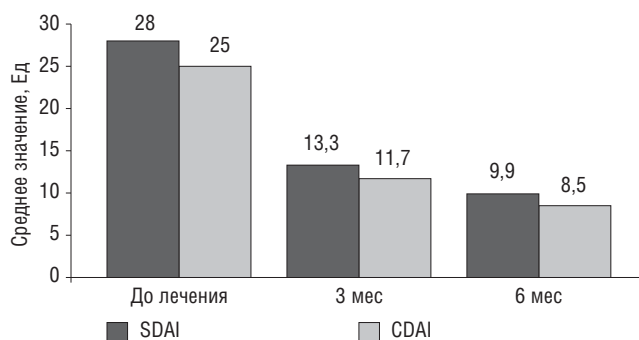
**Рис. 1.** Причины выбывания пациентов после 3 и 6 мес терапии АБЦ. \* – включают в себя следующие причины прекращения терапии: социально-экономические, перерыв в терапии >3 мес

стота хорошего и удовлетворительного ответа по критериям EULAR в двух группах была сопоставима. После 3 мес терапии отмечалась тенденция к более выраженному нарастанию частоты хорошего и удовлетворительного ответа в группе PPA, но эти различия не достоверны. В группе PPA после 3 мес терапии хороший ответ имел место у 31% пациентов, в группе ДТРА – у 25,5%; через 6 мес – соответственно у 42 и 40%. Доля не ответивших на терапию в двух группах через 3 мес была сопоставима (24 и 25,5% соответственно), через 6 мес в группе ДТРА не ответивших было несколько больше, чем в группе PPA (12,5 и 25% соответственно), но эти различия не достоверны (рис. 4).

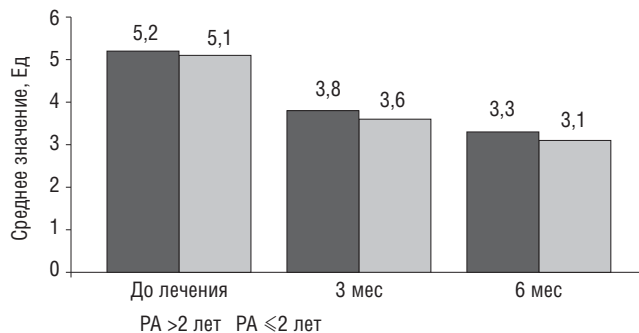
Частота достижения ремиссии и низкой активности РА между двумя группами существенно не различалась. После 6 мес терапии ремиссия была достигнута в 30%, низкая активность – в 40% случаев.

На фоне терапии АБЦ отмечалось снижение ЧБС и ЧПС. Динамика этих показателей не зависела от длительности болезни. В группе PPA медиана ЧБС составила 9 [4; 12], ЧПС – 4 [3; 7], в группе ДТРА – 7 [3; 13] и 5 [2; 8,5] соответственно, через 6 мес в группе PPA она снижалась до 1,5 [0; 3] и 0 [0; 1], в группе ДТРА – до 1 [0; 3] и 0,5 [0; 2] соответственно. Общая оценка здоровья больным (ООЗБ) за 6 мес снижалась с  $50 \pm 16,5$  до  $25 \pm 12,5$  мм в группе PPA и с  $60 \pm 19$  до  $33 \pm 18$  мм в группе ДТРА.

Лечение АБЦ приводило к достоверному снижению острофазовых показателей в обеих группах. Уровень СРБ достоверно снижался после 3 мес терапии ( $p = 0,04$ ). Исходно медиана СРБ в группе ДТРА составляла 16,2 [6,4; 53] мг/л и в группе PPA – 7 [3; 21,5] мг/л, через 3 мес она снижалась до 7,0 [2; 14] и 4 [2,7; 8,4] мг/л, а через 6 мес – до 3,7 [1,5; 11,6] и 4,7 [1,4; 13] мг/л соответственно. Снижение концентрации СРБ в группе



**Рис. 2.** Динамика индексов CDAI и SDAI



**Рис. 3.** Динамика индекса DAS28

ДТРА через 3 мес было более выраженным и после 6 мес терапии уровни СРБ в обеих группах почти сравнялись. Напротив, СОЭ в двух группах изначально была сопоставима ( $38,6 \pm 27$  мм/ч – при ДТРА,  $34,7 \pm 23$  мм/ч – при РРА). На фоне лечения она достоверно снизилась в обеих группах ( $p=0,02$ ) и через 6 мес составляла  $25,2 \pm 18$  и  $25,7 \pm 19$  мм/ч соответственно.

Функциональное состояние пациентов за время наблюдения достоверно улучшалось ( $p < 0,05$ ). Если до начала терапии достоверной разницы между двумя группами не выявлялось, то начиная с 6 мес функциональное состояние пациентов с РРА было достоверно лучше по сравнению с группой ДТРА. В группе РРА среднее значение индекса HAQ до начала терапии составляло  $1,4 \pm 0,7$ , в группе ДТРА –  $1,5 \pm 0,8$ , после 6 мес –  $0,7 \pm 0,4$  и  $1,2 \pm 0,9$  соответственно ( $p=0,02$ ; рис. 5). В группах РРА и ДТРА достоверных различий в проценте развития выраженного: 9 (36%) пациентов и 6 (15,4%) пациентов соответственно – и умеренного ответа: 6 (24%) пациентов и 3 (7,6%) пациента соответственно – получено не было. В группе ДТРА процент значительного ответа был достоверно выше, чем в группе РРА: 12 (30,8%) пациентов, 4 (16%) пациентов соответственно. Однако процент не ответивших на терапию в группе РРА был достоверно меньше, чем в группе ДТРА: 6 (24%) пациентов, 18 (46,2%) пациентов соответственно.

Значения индекса HAQ достоверно ( $p=0,01$ ) коррелировали с индексами SDAI, CDAI, коэффициент корреляции нарастал с течением времени и после 6 мес составил 0,6 в обеих группах, что говорит о тесной взаимосвязи данных индексов с функциональным состоянием пациентов. С индексом DAS28 корреляционные связи были менее выражены, и после 6 мес коэффициент корреляции составлял 0,3.

Переносимость АБЦ была хорошей, зарегистрирована только одна инфузионная реакция в виде резкого снижения артериального давления и затруднения вдоха,

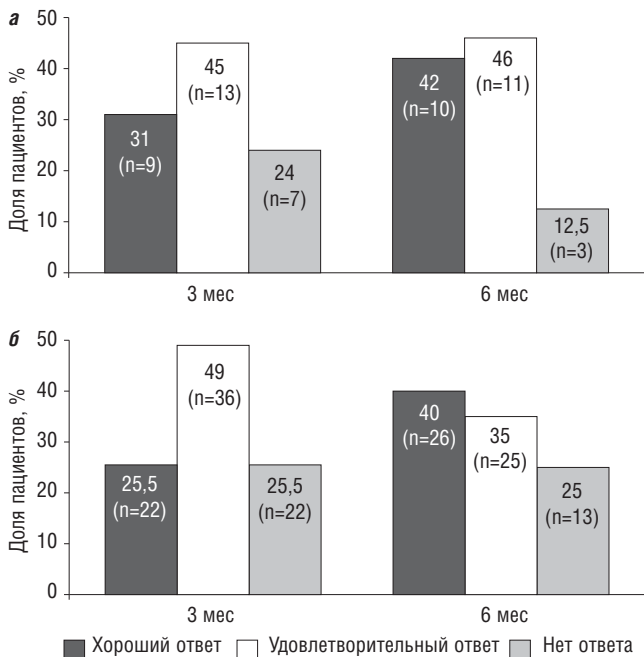


Рис. 4. Эффективность терапии АБЦ по критериям EULAR. а – РА ≤ 2 лет; б – РА > 2 лет

купировавшаяся самостоятельно в течение часа; 14 (17%) НР было зарегистрированы всего у 13 (15%) пациентов в целом. В группе РРА НР отмечались у 2 (7%), в группе ДТРА – у 11 (19%) больных. Эти различия были не достоверны. Самыми частыми среди НР были острые респираторные вирусные инфекции, которые наблюдались у 6 (7%) больных, у 3 (3,4%) возникали рецидивы герпетической инфекции (herpes labialis), у 2 (2%) – кожные реакции (аллергический дерматит) и у 1 (1,2%) – инфузионная реакция. СНР (Herpes zoster, остеомиелит I плюснефалангового сустава, отек Квинке) были зарегистрированы у 3 (3,4%) пациентов.

**Обсуждение**

Несмотря на то что лечебный эффект АБЦ при РА был подтвержден в ходе нескольких РПКИ, до настоящего момента не было уделено достаточно внимания различиям в эффективности и переносимости этого препарата в зависимости от длительности заболевания. Анализ полученных нами данных свидетельствует о высоком терапевтическом потенциале и хорошей переносимости АБЦ как при РРА, так и при ДТРА с неэффективностью предшествовавшей терапии.

При анализе данных открытых регистров ACTION, RAISE, SRQ [16, 33, 34] была показана более высокая эффективность АБЦ у пациентов, не получавших ранее ГИБП, а также достаточно высокий коэффициент «удержания» терапии. В основном продолжительность заболевания пациентов, включенных в открытые регистры, соответствовала ДТРА. Единственным исключением является исследование ACTION, где была выделена группа пациентов с длительностью РА < 2 лет. Наибольшее их количество (41%) было в группе, где АБЦ назначался в качестве первого ГИБП. В последующем именно они имели самый хороший ответ на терапию АБЦ и высокий коэффициент «удержания» препарата (93%). Можно предположить, что хорошие результаты терапии у пациентов, не получавших ранее ГИБП, обусловлены не только назначением АБЦ в качестве первого ГИБП, но и большим процентом больных с ранней стадией РА.

Мы не нашли достоверных различий по частоте хорошего ответа по критериям EULAR между сопоставляемыми группами, что свидетельствует о выраженном подавлении АБЦ воспалительного процесса как на ранней, так и на поздней стадии заболевания. В то же время при РРА

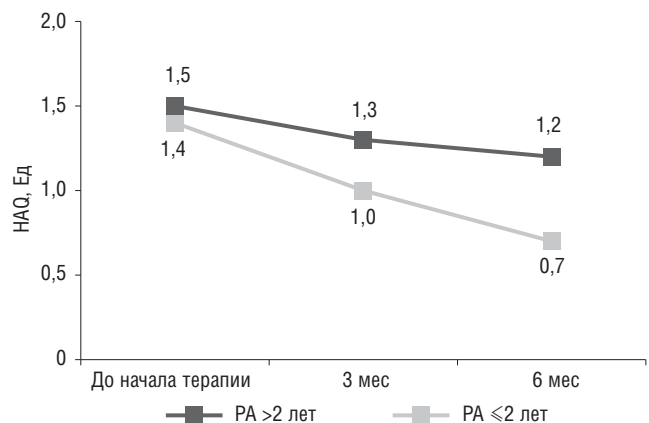


Рис. 5. Динамика индекса HAQ

наблюдалось более быстрое улучшение функционального статуса пациентов после 6 мес терапии, зафиксировано достоверно более выраженное снижение индекса HAQ в группе PPA по сравнению с ДТРА. Это может быть связано с тем, что формирование деформаций и деформаций суставов происходит в более поздние сроки, вслед за нарастанием активности РА.

Таким образом, АБЦ зарекомендовал себя как эффективный препарат с хорошим профилем безопасности, занявший свою нишу в терапии как ДТРА, так и PPA. В будущем по мере накопления данных о применении АБЦ особенности его эффекта у разных групп пациентов могут уточняться. В частности, представляет большой интерес анализ эффекта АБЦ на еще более ран-

них стадиях РА (до 1 года) с использованием принципа intention-to-treat и включением в исследование большего числа больных.

**Прозрачность исследования**

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.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 16 [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 16].
2. Сигидин ЯА, Лукина ГВ. Биологическая терапия в ревматологии. Москва: Практическая медицина; 2009. С. 234 [Sigidin IA, Lukina GV. *Biologicheskaya terapiya v revmatologii* [Biologics in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: Prakticheskaya Medicina; 2009. P. 234].
3. Александрова ЕН, Насонов ЕЛ. Иммунопатология ревматоидного артрита. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 19-21 [Aleksandrova EN, Nasonov EL. Immunopathology of rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 19-21].
4. Kremer JM, Dougados M, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Aug;52(8):2263-71. doi: 10.1002/art.21201
5. Korhonen R, Moilanen E. Abatacept, a novel CD80/86-CD28 T cell co-stimulation modulator, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2009 Apr;104(4):276-84. doi: 10.1111/j.1742-7843.2009.00375.x
6. Martin Mola E, Balsa A, Martinez Taboada V, et al. Abatacept use in rheumatoid arthritis: evidence review and recommendations. *Reumatol Clin.* 2013 Jan-Feb;9(1):5-17. doi: 10.1016/j.reuma.2012.05.001
7. Насонов ЕЛ. Абатацепт. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 221 [Nasonov EL. Abatacept. In: Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 221].
8. Moreland LW, Alten R, van den Bosch F, et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. *Arthritis Rheum.* 2002 Jun;46(6):1470-9. doi: 10.1002/art.10294
9. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al. Results of a two-year follow up study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2008 Apr; 58(4):953-63. doi: 10.1002/art.23397
10. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, et al. Clinical response and tolerability to abatacept in patients with rheumatoid arthritis previously treated with infliximab or abatacept: open-label extension of the ATTEST Study. *Ann Rheum Dis.* 2011 Nov; 70(11):2003-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200316
11. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibition. *N Engl J Med.* 2005;353:1114-23. doi: 10.1056/NEJMoa050524
12. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs. A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep;54(9):2807-16. doi: 10.1002/art.22070
13. Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis.* 2009 Nov;68(11):1708-14. doi: 10.1136/ard.2008.099218
14. Wells AF, Westhovens R, Reed DM, et al. Abatacept plus methotrexate provides incremental clinical benefits versus methotrexate alone in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis who achieve radiographic nonprogression. *J Rheumatol.* 2011 Nov;38(11):2362-8. doi: 10.3899/jrheum.110054
15. Emery P, Durez P, Dougados M, et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis.* 2010 Mar;69(3):510-6. doi: 10.1136/ard.2009.119016
16. Nüblein HG, Alten R, Galeazzi M, et al. Real-world effectiveness of abatacept for rheumatoid arthritis treatment in European and Canadian populations: a 6-month interim analysis of the 2-year, observational, prospective ACTION study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014 Jan 11;15:14. doi: 10.1186/1471-2474-15-14
17. Лукина ГВ, Сигидин ЯА, Мазуров ВИ и др. Предварительные результаты применения абатацепта в клинической практике. В кн.: Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 386-7 [Lukina GV, Sigidin IA, Mazurov VI, et al. Preliminary results of abatacept treatment in routine practice. In: Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 386-7].
18. Kanonirova MA, Lukina GV, Sigidin YA, et al. Efficacy and safety of abatacept in patients with early and long-standing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74 Suppl 1:A85-A86. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207259.196

19. Насонов ЕЛ. Абатацепт при ревматоидном артрите: новая форма, новые механизмы, новые возможности. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):522-41 [Nasonov EL. Abatacept for rheumatoid arthritis: a novel formulation, new mechanisms, new possibilities. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):522-41 (In Russ.)]. doi: 10.14412/rsp20155
20. Yazici Y, Moniz Reed D, Klem C, et al. Greater remission rates in patients with early versus long-standing disease in biologic-naive rheumatoid arthritis patients treated with abatacept: a post hoc analysis of randomised clinical trial data. *Clin Exper Rheumatol*. 2011;29:494-9.
21. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;144:865-76. doi: 10.7326/0003-4819-144-12-200606200-00003
22. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, et al. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 Jan;43(1):22-9. doi: 10.1002/1529-0131(200001)43:1<22::AID-ANR4>3.0.CO;2-9
23. Breedveld F, Emery P, Keystone E, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Feb;63(2):149-55. doi: 10.1136/ard.2003.013961
24. Caporali R, Pallavichini FB, Filippini M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anti-TNF-alpha agents: a reappraisal. *Autoimmun Rev*. 2009;8:274-80. doi: 10.3892/br.2012.42
25. Arnett FC, Edworth SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-24. doi: 10.1002/art.1780310302
26. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569-81. doi: 10.1002/art.27584
27. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117-25 [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117-25. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637
28. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):607-14 [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): Results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-607-614
29. Fransen J, Stucki G, van Reil PLCM. Rheumatoid arthritis measures. *Arthritis Rheum*. 2003;49:214-24. doi: 10.1002/art.11407
30. Aletaha D, Nell V, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):796-806. doi: 10.1186/ar1740
31. Pincus T, Swearingen C, Wolfe F. Toward a multi-dimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ) – assessment of advanced activities of daily living and psychological status in the patient-friendly health assessment questionnaire format. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2220-30. doi: 10.1002/1529-0131(199910)42:10<2220::AID-ANR26>3.0.CO;2-5
32. Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, et al. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(7):1478-87. doi: 1002/1529-0131(200007)43:7<1478::AID-ANR10>3.0.CO;2-M
33. Turesson C, Stawiarz L, Lindblad S, et al. Bio-naive patients with rheumatoid arthritis benefit more from abatacept treatment compared to those who are inadequate responders to other biologics – Results from the National Swedish Rheumatology Quality Register. *ACR*. 2014:501.
34. Dudle J, Tuerk R, Handschin T, et al. RAISE – Rheumatoid Arthritis Independent Swiss Treatment Expectations and Outcome: results for the abatacept subpopulation. *Swiss Med Wkly*. 2013;143:w13849. doi: 10.4414/smw.2013.13849