

## Летальность<sup>1</sup> больных РА в зависимости от применения адалимумаба: имитационное моделирование

Д.В. Горячев, Ш.Ф. Эрдес  
НИИР РАМН, Москва

### Резюме

Летальность<sup>1</sup> больных ревматоидным артритом (РА) превышает значения смертности<sup>2</sup> в общей популяции. Возможность влияния базисной терапии на летальность больных РА последнее время активно обсуждается в научных работах.

**Цель.** Рассчитать возможное сокращение летальности в российской популяции больных РА при включении в терапию одного из биологических препаратов (анти-тела к ФНО-альфа) – адалимумаба.

**Материал и методы.** Построение модели основано на факте зависимости летальности РА от функционального состояния пациента, оцениваемого по HAQ. Создана модель, симулирующая прогрессию функциональной недостаточности у больных РА, обращающихся за медицинской помощью в лечебные учреждения России (исследование RAISER).

Разработано 3 варианта модели для имитации последовательностей смены базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в том числе с включением адалимумаба. *Первая последовательность* оценивала смену БПВП в следующей цепи: адалимумаб – метотрексат – сульфасалазин – лефлуномид – азатиоприн – циклоsporин – паллиативная терапия. *Вторая последовательность:* использование адалимумаба после неудачи в применении 3 первых БПВП. *Третья последовательность:* рассматривала лишь смену синтетических БПВП, без включения адалимумаба. В модели имитировалось участие 3000 больных в каждой из последовательностей. Горизонт прогноза составил 12 лет. Возраст больных и начальное распределение HAQ брались по результатам эпидемиологического исследования RAISER. Подсчет осуществлялся на основании повышения стандартизованного уровня смертности (SMR) в популяции больных РА в среднем от 135% до 300%. Использованы значения SMR от 80-320% в зависимости от степени функциональной недостаточности с пересчетом на российские показатели возрастного коэффициента смертности за 1999 год.

**Результаты.** Летальность при последовательностях терапии с применением адалимумаба была значимо ниже. К концу 12 года в группе, не использовавшей адалимумаб, в живых осталось 65,1% пациентов, в группах, применявших адалимумаб сразу и после 3 БПВП, – 71,6% и 71,1% больных, соответственно.

**Заключение.** С помощью метода имитационного моделирования продемонстрировано существенное снижение летальности при включении адалимумаба в последовательность смены БПВП в процессе лечения больных РА.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, летальность, адалимумаб, моделирование

1 - *Летальность* – отношение числа умерших к числу больных (определенными заболеваниями), выражается в процентах, то есть на 100 больных;

2 - *Смертность* – отношение числа умерших к численности населения (на 1000 человек). [Сабанов В.И. Статистика учреждений здравоохранения. Учебное пособие. Феникс, 2008].

Влияние ревматоидного артрита (РА) на увеличение частоты смертей в старшей возрастной группе больных отмечено в большинстве работ, посвященных этой теме. Очевидно, что при РА не происходит драматического уменьшения продолжительности жизни как при онкологических заболеваниях, однако частота смертей в популяции больных РА явно превышает таковую для населения в целом.

Одно из недавних исследований летальности больных РА, проведенное на популяции штата Миннесота (США), показало, что за последние десятилетия разрыв между значениями «смертности»<sup>1</sup> больных РА и популяции в целом увеличился [1]. Если в 1965 г. «смертность» для популяции в целом составляла 1,0 и 1,2 на 100 человеко-лет (женщины и мужчины, соответственно), то к 2005 г. этот показатель снизился до 0,2 и 0,3, что связывается в основном с успехами в борьбе с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. У больных РА на протяжении этого периода летальность оставалась постоянной величиной – 2,4 и 2,5 на 100 человеко-лет. Таким образом, авторы делают вывод, что прогресс в лечении сердечно-сосудистых заболеваний не повлиял на летальность больных РА, что обосновывает необходимость поиска терапевтических возможностей сократить разрыв в показателях «смертности» между больными РА и популяцией в целом. Аналогичные результаты получены В. Radovits [2] за 23-летнее наблюдение когорты больных РА в сопоставлении с хронологически соответствующими популяционными нормами.

В то же время недавно проведенные французскими исследователями 2 обширных мета-анализа позволяют говорить об определенном снижении общей летальности больных РА за последние 50 лет [3,4]. В полученных данных для больных РА с 1955 по 1995 гг. летальность снизилась с 6,8 до 2,2 на 100 пациенто-лет, однако оказалось, что это не касается летальности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями среди больных РА, частота которой на 60% превышает значения в общей сопоставимой популяции.

Теоретическое обоснование увеличения частоты смертей больных РА по отношению к общему населению базируется на нескольких предпосылках. Во-первых, общность механизмов воспаления при аутоиммунных заболеваниях и атеросклерозе позволяет ожидать резкий прирост частоты сердечно-сосудистых заболеваний у больных РА, составляющих основную долю среди причин смерти в современной популяции [5]. Сердечно-сосудистые заболевания развиваются у больных РА на десятилетие

раньше, чем в популяции [6], что ставит РА в один ряд с сахарным диабетом в качестве независимого фактора риска развития заболеваний этого круга, в частности, ишемической болезни сердца [7,8]. Больные РА в 1,5 раза чаще страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями [9,10], особенно это касается инфаркта миокарда (ИМ) [11,12] и в меньшей степени нарушений мозгового кровообращения [13]. Во-вторых, влияние таких препаратов, как цитостатики, глюкокортикоиды (ГК), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), увеличивает риск развития тяжелых инфекций, остеопоротических переломов и желудочно-кишечных кровотечений. Было подтверждено, что при учете возраста и пола помимо сердечно-сосудистых причин у больных РА чаще, чем в сопоставимой по возрасту и полу общей популяции, причинами смерти становятся инфекции (HR<sup>2</sup> 8,8; 95% CI: 5,4–13,7) и лимфопролиферативные заболевания (HR 2,33; 95% CI: 1,12–4,30) [2].

У больных РА стойкое повышение СОЭ и СРБ и низкий коэффициент массы тела приводят к возрастанию риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Среди факторов, независимо влияющих на летальность больных РА, особо выделены тяжелые внесуставные проявления и степень функциональной недостаточности. Последний фактор в виде индекса функциональной недостаточности пациента (HAQ – Health Assessment Questionnaire) напрямую связан со значениями стандартизованного отношения частоты смертей (SMR)<sup>3</sup> [15, 16], которое по некоторым данным достигает 300% [по 17]. Установленная зависимость явилась основой для создания нами модели расчета летальности РА в российской популяции.

Может ли адекватная терапия РА в какой-либо степени повлиять на показатели летальности? Применение метотрексата (МТ) значительно снижает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с больными, никогда не использовавшими БПВП [18]. S. Suissa и соавт. [19] в исследовании случай-контроль обнаружили обратную корреляционную зависимость между частотой острого ИМ и фактом применения БПВП. Подобный феномен отмечен и для блокаторов фактора некроза опухоли (ФНО) в шведской популяции больных [20.] Сходные данные получены в исследовании QUEST, показавшем, что применение основных БПВП позволяет сократить частоту возникновения сердечно-сосудистых заболеваний у больных РА [5]. Отношение рисков (HR) при использовании МТ (HR 0.85; 95% ДИ 0.81 до 0.89), лефлуномида (ЛФ) (HR 0.59; 95% ДИ 0.43 до 0.79), сульфасалазина (СС) (HR 0.92; 95% ДИ 0.87 до

1 - «Смертность» – в данном случае используется термин, применяемый в работах зарубежных исследователей, обозначающий частоту смертей в рассматриваемой популяции на 100 человеко-лет. По тексту в отношении больных используется термин «летальность» вне зависимости от единиц измерения.

2 - Hazard Ratio (HR) относительный риск, рассчитанный для кривых выживания.

3 - Standardized mortality ratios – отношение наблюдаемого числа смертей в определенной популяции к ожидаемому на основании референсной популяции.

0.98), глюкокортикоидов (ГК) (HR 0.95; 95% ДИ 0.92 до 0.98) свидетельствует о значимом влиянии этих препаратов на снижение сердечно-сосудистой заболеваемости. Для генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) этот показатель оказался наиболее низким (HR 0.42; 95% CI 0.21 to 0.81;  $P < 0.05$ ), то есть их применение практически в 2 раза сокращало частоту выявления сердечно-сосудистых заболеваний.

Насколько возможно сокращение летальности больных РА при включении в терапию одного из ГИБП (антитела к ФНО-альфа) адалимумаба в российской популяции больных РА? Для ответа на этот вопрос нами была построена имитационная модель, описывающая последовательную смену синтетических БПВП в популяции российских больных.

Моделирование позволяет прогнозировать результаты терапии без проведения реального исследования. При этом в моделях используются данные, полученные при проведении нескольких реальных исследований, что одновременно является недостатком метода, учитывая сложность экстраполяции этих данных на всю популяцию [21].

Большие сложности в проведении исследований с набором многочисленной популяции больных для длительного наблюдения в определенной степени могут быть преодолены математическим моделированием изменения изучаемых переменных. Очевидно, нереально изучать эффекты терапии в популяции, численностью превышающей несколько тысяч больных на протяжении десятилетия. Даже в случае реализации подобного исследования или получения данных регистров, окончательные результаты анализа в определенной степени потеряют высокую значимость, учитывая современный прогресс в развитии противоревматических препаратов [22]. Сведения о летальности в российской популяции больных РА крайне ограничены, в частности, отсутствуют данные о зависимости летальности от терапии.

### **Материал и методы**

#### *Описание модели*

Построение модели основано на факте зависимости летальности РА от функционального состояния больного. Нами была создана модель, симулирующая прогрессию HAQ в российской популяции больных РА. Были использованы результаты эпидемиологического исследования 1504 больных в 30 клинических центрах России, обратившихся за медицинской помощью в лечебные учреждения за период октябрь – декабрь 2007 года (исследование RAISER) [23]. Функциональная недостаточность больных оценивалась с помощью индекса HAQ, имеющего разброс значений от 0 (отсутствие ограничений) до 3 (крайняя степень функциональной недостаточности) [24].

Для имитационного моделирования изменения HAQ нами использовалась программа TreeAge 3.0,

позволившая создать модель Маркова, которая считается достаточно адекватной для описания длительной терапии РА [25].

Было разработано три варианта модели для имитации последовательностей смены синтетических БПВП, в том числе с включением адалимумаба.

*Первая последовательность* оценивала смену БПВП в следующей цепи:

Адалимумаб (+МТ) – МТ – СС – ЛФ – азатиоприн (АЗ) – циклоспорин (ЦС) – паллиативная терапия<sup>4</sup>

*Вторая последовательность* включала использование адалимумаба (+МТ) после неудачи в применении 3 традиционных БПВП (МТ, СС, ЛФ).

*Третья последовательность* не включала возможность применения адалимумаба, рассматривалась лишь смена синтетических БПВП: МТ – СС – ЛФ – АЗ – ЦС – паллиативная терапия.

В модели имитировалось участие 3000 больных в каждой из последовательностей. Горизонт прогноза составил 12 лет. Возраст пациентов и начальное распределение HAQ брались по результатам исследования RAISER. Значимым было предположение о том, что пациенты ранее не получали адекватную терапию БПВП, что определяло проведение лечения в обозначенной последовательности для всех больных соответствующей группы. Следует указать, что нами не учитывался фактор длительности заболевания, а характеристики эффектов терапии соответствовали таковым для «позднего» РА (более 2 лет).

Необходимость прекращения терапии тем или иным БПВП признавалась при неэффективности или развитии побочных реакций. Возможность перехода на иной препарат в модели появлялась через полугодовой период (один Марковский цикл). При развитии «ранних» побочных реакций (в первые 6 недель) и неэффективности терапии считалось, что терапия не влияет на значения HAQ, «поздние» побочные реакции не уменьшали эффективности терапии в отношении значений HAQ.

В модели отсутствовал вариант назначения комбинированной терапии (МТ+СС, МТ+СС+аминохинолиновые препараты), за исключением комбинации адалимумаба с МТ. Применение ЦС также не предполагало комбинации с МТ. Данный вариант стратегии терапии был принят нами как допустимый.

Применение адалимумаба имитировалось по стандартной схеме комбинации препарата с МТ: 40 мг препарата подкожно каждые две недели. Нами не учитывалась возможность отмены МТ в этом случае. Переход на иной биологический препарата также исключался.

Горизонт прогноза более 12 лет не представляет практический интерес, в связи с высокой вероятностью изменения подходов к терапии РА за этот срок, в т.ч. и появления новых БПВП.

4 - Подразумевалась лекарственная терапия, включающая в основном НПВП и низкие дозы ГК.

Первично больные распределяются в различные диапазоны функциональной недостаточности по HAQ: 0-1,3; >1,3-2,0; и >2,0-3. Подобное деление связано с необходимостью получения групп с достаточным количеством пациентов, выделение большего числа диапазонов значительно усложняло построение модели. Вероятность перехода пациента из определенного диапазона HAQ в иной диапазон или сохранение в прежнем состоянии определяется получаемым препаратом (в соответствии с результатами рандомизированных клинических исследований, табл. 1).

Срок 1 цикла модели равен 6 месяцам – срок, в течение которого обычно оценивается эффективность используемого БПВП. Концепция изменения значений HAQ была заимствована из Бермингемской модели течения РА [26]. В случае эффективности терапии HAQ снижался на величину, равную произведению начального значения и случайного значения выборки со средним значением бета распределения от 0 до 1, заданного по результатам клинических исследований. Например, начальное значение HAQ 2,5 снижается в случае успеха терапии на  $2,5 \cdot 0,2$  (показатель бета распределения)=2,0, то есть к 6 месяцу HAQ примет значение 2,0. В связи с особенностями программного продукта TreeAge 3.0 нами была проведена замена значений бета распределения на треугольное, соответствующее ему по средним значениям.

В дальнейшем увеличение индекса HAQ происходило с постоянной средней скоростью 0,065 за год у больных без эффекта терапии и 0,015 за год у больных, отвечающих на терапию. Отмена препарата приводила к возврату значений HAQ с учетом ежегодного прироста 0,04 [27].

Основой для создания модели стали данные, обозначенные в табл. 1.

### Летальность

В модели учитывалась вероятность смерти больного из популяции RAISER (средний возраст  $52,8 \pm 12,1$ ).

Была введена элиминация больных из популяции за счет определения показателя летальности. Подсчет осуществлялся на основании повышения стандартизованного уровня смертности (SMR), который в целом в популяции больных РА составляет от 135% до 300% [17]. Нами были взяты значения SMR от 80% до 320%, в зависимости от степени функциональной недостаточности с пересчетом на российские показатели возрастного коэффициента смертности за 1999 год [37]. Т.е., в сравнении с общей популяцией, частота смертей у больных РА с высокими значениями HAQ имитировалась в 3,2 раза чаще, чем в общей популяции. Значения SMR были взяты с учетом факта повышения смертности больных РА в зависимости от функциональной недостаточности: вероятность смерти за год между больными с HAQ<1 и HAQ>1 отличается в 4 раза и

Таблица 1  
ДАННЫЕ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ СОЗДАНИЯ МОДЕЛИ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ТЕРАПИИ АДАЛИМУМАБОМ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ БОЛЬНЫХ РА

Параметр	Оценка	Источник
<b>Влияние на снижение HAQ</b>		
Метотрексат (MT)	Характеристика треугольного распределения для множителя HAQ (от 0 до 1, максимум 0,54)	[28 по 26]
Лефлуномид (ЛФ)	Характеристика треугольного распределения для множителя HAQ (от 0 до 1, максимум 0,47)	[28 по 26]
Адалимумаб у больных, прекративших прием MT	Характеристика треугольного распределения для множителя HAQ (от 0 до 1, максимум 0,64), при учете среднегодовой прогрессии индекса 0,04.	[29]
Циклоспорин (ЦС)	Характеристика треугольного распределения для множителя HAQ (от 0 до 1, максимум 0,33)	[30 по 26]
Паллиативная терапия	Переход на терапию не влияет на естественное ухудшение показателя	Предположение
Азатиоприн (АЗ)	Характеристика треугольного распределения для множителя HAQ (от 0 до 1, максимум 0,20)	[31 по 26]
Сульфасалазин (СС)	Характеристика треугольного распределения для множителя HAQ (от 0 до 1, максимум 0,45)	[32 по 26]
Начальные характеристики популяции (возраст, HAQ)	Возрастные характеристики представлены в расчете смертности, HAQ – характеристика треугольное распределение, от 0 до 3; максимум 2,8. Для нормального распределения среднее значение соответствовало 1,8	[23]
Среднегодовой (фоновый) прирост HAQ – в зависимости от терапии	При эффективности – 0,015 При неэффективности – 0,065 Среднее значение 0,04 в год	[27]
<b>Отмена терапии за 6 месяцев в связи с непереносимостью и неэффективностью</b>		
MT	8,5%непереносимость, 11%неэффективность (первые 6 недель отмена у 8,5%)	[21]
ЛФ	10%непереносимость, 20% неэффективность (первые 6 недель отмена у 13%)	[33]
Адалимумаб + MT	4%непереносимость 2%неэффективность (первые 6 недель отмена у 2%)	[29]
СС	9%непереносимость, 19%неэффективность (первые 6 недель отмена у 10%)	[34]
ЦС	12%непереносимость, 12%неэффективность (первые 6 недель отмена у 8%)	[35]
АЗ	12%непереносимость, 13%неэффективность (первые 6 недель отмена у 15%)	[36]

для больных с  $HAQ < 1,0$  не отличается от подобного показателя в общей популяции [16].

Нами учитывалось естественное возрастание вероятности смерти при наблюдении за популяцией. Так, за 10 лет в популяции в возрасте от 30 до 35 лет риск смерти возрастает почти в 2 раза: с 1,7 на 1000 человек за год до 3,2 на 1000 человек за год [37]. При расчете получилось, что в общей популяции с характеристиками возраста, аналогичным популяции RAISER, частота смерти за год наблюдения составляет 1,37%. Учитывая SMR, было принято, что частота смерти для больных РА с  $HAQ \leq 1,3$  несколько ниже популяционного уровня (SMR 80%) 1,09%, при высоком  $HAQ (> 2,0)$  – 4,38% с ежегодным увеличением вероятности на 0,1%. Беря за основу гипотезу о линейной зависимости летальности больных РА от функциональной недостаточности, риск для больных со средней функциональной недостаточности ( $HAQ$  в диапазоне 1,3-2,0) определен как 2,75% в год.

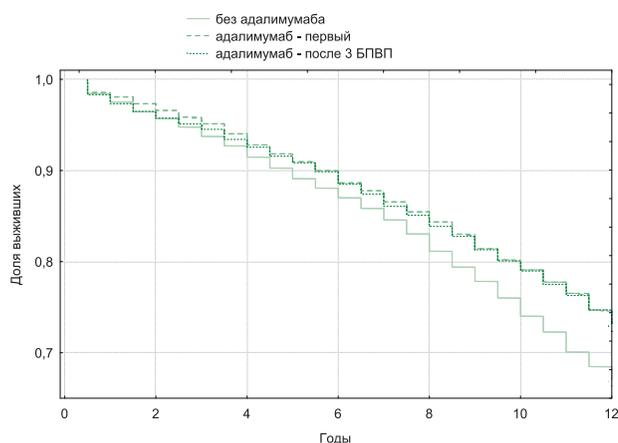
*Вероятность продолжения использования препарата*

Особую важность приобрело вычисление вероятности продолжения использования препарата после первых 6 месяцев терапии. Очевидно, что вероятность продолжения терапии для большинства препаратов не остается постоянной и чаще всего со временем увеличивается. Данный принцип универсален для большинства процессов (выход из строя механизмов, выживаемость новорожденных), и был избран при построении Бермингемской модели РА [26]. Для традиционных БПВП (МТ, АЗ, ЦС, ЛФ, СС) нами были заимствованы коэффициенты распределения Вейбулла, описывающего подобные процессы (из работы Chen Y. [26]). Вероятность продолжения терапии адалимумабом моделировалась на основании данных, полученных в 4-х летнем наблюдении за больными, участвующими в исследовании ARMADA [29]. Нами было принято предположение о постоянном значении вероятности сохранения больного на данной терапии. Для полугодового цикла вероятность составила 0,94 и соответствовала тому, что к окончанию 4 года 64% больных должны были продолжать использовать препарат.

### Результаты

Прогнозируемая летальность при последовательностях с применением адалимумаба была значимо ниже, чем в случае отсутствия возможности применения адалимумаба (рис 1). К концу 12 года в группе, не использовавшей адалимумаб, в живых осталось 65,1% пациентов, в группах, применявших адалимумаб сразу и после 3 БПВП, – 71,6% и 71,1% больных, соответственно. Т.е. разница в уровнях летальности между группами больных, получавших терапию последовательностью БПВП без адалимумаба, и при использовании адалимумаба в качестве первого БПВП, составила 6%. Отличия в выживаемости между группой, не использовавшей адалимумаб,

Рисунок 1  
СУММАРНАЯ ДОЛЯ ВЫЖИВШИХ (КРИВЫЕ КАПЛАНА-МАЙЕРА) ДЛЯ ТРЕХ СТРАТЕГИЙ ТЕРАПИИ



маб, и получавшей адалимумаб в качестве первого БПВП было достоверным по критерию Log-Rank (3,05;  $p=1,8 \times 10^{-4}$ ).

Результаты, касающиеся основных показателей, имитируемых в модели с применением метода Монте-Карло, представлены в табл. 2. При терапии без включения адалимумаба к 12 году более трети больных (37,9%) получает паллиативную терапию, в случае включения адалимумаба доля больных на паллиативной терапии сокращается в 3 раза. Определенное снижение  $HAQ$  относительно

Таблица 2

ЗНАЧЕНИЯ  $HAQ$  И ВЕРОЯТНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БОЛЬНЫМИ БПВП И СМЕРТИ К ОКОНЧАНИЮ 12 ГОДА

Показатель	Терапия без адалимумаба	Адалимуаб – первый препарат	Адалимуаб после 3 БПВП
$HAQ$ в начале (средние значения)	1,81±0,73	1,81±0,73	1,81±0,73
$HAQ$ после 12 лет (среднее значение)	1,69±0,86	1,04±0,75	0,96±0,86
Адалимуаб после 12 лет	-	20,9%	30,9%
МТ после 12 лет	6,3%	16,3%	7,0%
ЦП после 12 лет	7,6%	6,0%	5,9%
ЛФ после 12 лет	3,9%	6,3%	3,6%
АЗА после 12 лет	6,4%	6,2%	5,9%
СС после 12 лет	3,0%	5,6%	3,8%
Паллиативная терапия после 12 лет	37,9%	10,3%	13,9%
Умерло	34,9%	28,4%	28,9%

начальных значений объясняется тем, что на описываемый в таблице момент (окончание 12 года), больные продолжают получать препараты, оказывающие терапевтический эффект.

Анализ чувствительности модели<sup>5</sup> для измене-

5 - Анализ предназначен для проверки надежности результатов, полученных с использованием модели. Изменение переменных может существенно повлиять на полученные результаты.

ний вероятности продолжения терапии адалимумабом (изменение значений SMR и HAQ в анализе чувствительности не проверялось) позволил сделать вывод о достоверном снижении летальности при использовании адалимумаба как в качестве первого БПВП, так и после 3 БПВП, по сравнению с последовательностью традиционных БПВП, при вероятности продолжения терапии через 6 месяцев не менее 0,85. Те в случае, если к году после начала терапия адалимумабом продолжается не менее чем 72% случаев ( $0,85^2$ ), сделанный вывод остается обоснованным.

### Обсуждение

Проведенная работа является первой попыткой анализа отечественных эпидемиологических данных на больных РА с использованием математического моделирования на горизонт прогноза 12 лет. Нами была избрана модель, учитывающая смену БПВП сразу после определения неэффективности или непереносимости препарата. Учитывалась оценка показателей к 12 году и последовательность смены БПВП, определенная выше. Предполагалось, что получать терапию будет популяция больных РА, соответствующая по возрастным характеристикам, распределению значений HAQ популяции из исследования RAISER, включавшего 1504 больных из 30 клинических центров России, обратившихся за медицинской помощью в лечебные учреждения за период октябрь – декабрь 2007 года [23]. В модели было сделано допущение, о том, что все больные начнут использовать терапию с первого БПВП одной из трех условно созданных последовательностей, несмотря на то, что в реальной практике у части больных уже имелся опыт применения того или иного БПВП.

Полученные данные свидетельствуют о довольно существенном снижении прогнозируемой летальности больных РА в российской популяции при реализации возможности применения адалимумаба как первого БПВП, так и после неудачи в подборе 3 традиционных БПВП. К 12 году разрыв в уровне летальности между последовательностью, включающей только синтетические БПВП, и последовательностями с включением адалимумаба достигает 6%.

В исследовании T. Sokka [16] на финской популяции больных РА (средний возраст 62 года) и общей популяции (средний возраст 55 лет) летальность больных за 2 года при HAQ > 1 составила 10,1%, в то время как у больных с неизменным HAQ (< 1) значения соответствовали 2,3%, как и для популяционного контроля – 2,2%. В работе делается вывод о том, что прирост HAQ на 1 единицу приводит к нарастанию риска смерти в 2,7 раза как для населения в целом, так и для больных РА. Следовательно, в нашей модели разница в значениях SMR была взята с достаточным «запасом» для подтверждения сделанного вывода: отличия в летальности при

«высоком» (> 2) и «низком» ( $\leq 1,3$ ) HAQ были четырехкратными, при этом в модели частота смертей в группе с «низким» HAQ не отличалась от таковой для населения в целом [37]. Следует отметить, что в рассмотренном исследовании T. Sokka средний возраст больных РА был существенно старше чем в имитируемой нами популяции (62 и 52 года, соответственно). В работе другой финской группы исследователей наблюдение на протяжении 11 лет за популяцией больных РА в среднем возрасте в начале исследования 46 лет показало более низкую частоту смертей – 6,2% на комбинированной терапии и 9,2% при монотерапии БПВП [38].

В Норфолкском регистре больных РА определен относительный риск (HR) для показателя летальности в зависимости от индекса HAQ, составивший 1,46, то есть различие в частоте смертей между средними значениями диапазонов 0-1 и 2-3 составило 2,2 [15]. Величина HAQ, зарегистрированная после 1 года наблюдения, оказалась наиболее значимым предиктором как общей, так и сердечно-сосудистой летальности. Вместе с тем когорта в целом состояла из больных РА с невысокой степенью функциональной недостаточности (медиана для HAQ составила 0,8).

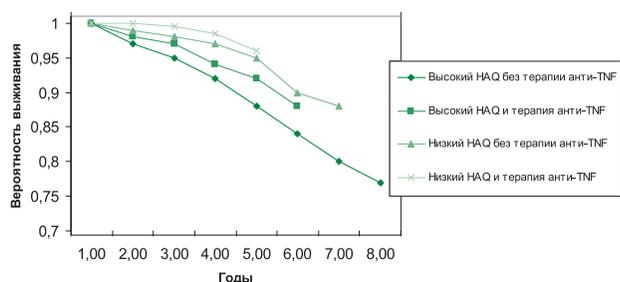
Значительно более высокую частоту смертей в популяции больных РА штата Миннесота (США) описывает A. Gonzalez и соавт [1]. В течение 12 лет наблюдения за когортой больных РА со средним возрастом в начале набора 58 лет умерло 54% пациентов, летальность в пересчете на 100 пациенто-лет составила 4,6. Эти значения занимали промежуточное положение между использованными нами уровнями летальности для больных с высокими и средними значениями HAQ, в пересчете на возраст 58-70 лет: 4,8-5,5 и 3,2-4,4 на 100 пациенто-лет, соответственно.

Особо следует отметить результаты следующего когортного исследования, подтверждающие правильность сделанных в нашей работе выводов. При изучении 1430 больных РА шведской популяции было показано достоверное снижение летальности в случае применения блокаторов ФНО, однако данный вывод оказался достоверным только для женщин: отношение рисков составило (HR) 0.52 (95% CI – от 0.33 до 0.82); для мужчин отношение рисков HR 0.95 (95% CI от 0.52 до 1.71) [39]. За усредненный период наблюдения за больными около 5 лет было зарегистрировано 188 случаев смерти.

Полученные в цитируемом исследовании кривые выживаемости (рис. 2) имеют близкую характеристику с построенными нами в модели для российской популяции. Несколько более высокая летальность в шведской популяции может объясняться тем, что средний возраст больных в ней был несколько старше.

На ГИБП возлагаются большие надежды в отношении возможности снижения летальности больных РА. Доказав высокую клиническую эффектив-

Рисунок 1  
**ВЫЖИВАНИЕ В ПОДГРУППАХ БОЛЬНЫХ РА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАQ И ТЕРАПИИ АНТИ-ФНО [39]**



ность в плане подавления воспалительной симптоматики РА, значительного замедления рентгенологического прогрессирования поражений суставов,

### ЛИТЕРАТУРА

- Gonzalez A., Maradit Kremers H., Crowson C.S. et al. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum.*, 2007, 56(11), 3583-7.
- Radovits B.J., Fransen J., Shamma S. et al. Excess mortality emerges after 10 years in inception cohort of early RA. *Ann Rheum Dis.*, 2009, 68 (suppl. 3), 219 (abstract).
- Allanore Y., Touze E., Trinquart L. et al. Trends in cardiovascular mortality in patients with RA over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Rheum Dis.*, 2009, 68 (suppl. 3), 571 (abstract).
- Dadoun S.S., Zeboulon N., Combescore C. et al. Mortality in RA: trend for a decrease over time, a meta-analysis of inception cohorts. *Ann Rheum Dis.*, 2009, 68 (suppl. 3), 549 (abstract).
- Naranjo A., Sokka T., Descalzo M. A. et al; Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA Study. *Arthritis Res. Ther.*, 2008, 10(Issue 2), 105-15.
- Bacon P.A., Stevens R.J., Carruthers D.M. et al. Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.*, 2002, 1, 338-47.
- del Rincon I.D., Williams K., Stern M.P. et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum.*, 2001, 44, 2737-45.
- Solomon D.H., Goodson N.J., Katz J.N. et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.*, 2006, 65, 1608-12.
- Han C., Robinson D.W., Hackett M.V. et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.*, 2006, 33, 2167-72.
- Watson D.J., Rhodes T., Guess H.A. All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database. *J Rheumatol.*, 2003, 30, 1196-202.
- Turesson C., Jarenros A., Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann Rheum Dis.*, 2004, 63, 952-5.
- Solomon D.H., Karlson E.W., Rimm E.B. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*, 2003, 107, 1303-7.
- Wolfe F., Freundlich B., Straus W.L. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.*, 2003, 30, 36-40.
- Turesson C., Jacobsson L.T., Matteson E.L. Cardiovascular co-morbidity in rheumatic diseases *Vasc Health Risk Manag.*, 2008, 4(3), 605-14.
- Farragher T.M., Lunt M., Bunn D.K. et al. Early functional disability predicts both all-cause and cardiovascular mortality in people with inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis.*, 2007, 66(4), 486-92.
- Sokka T., Häkkinen A., Krishnan E. et al. Similar prediction of mortality by the health assessment questionnaire in patients with rheumatoid arthritis and the general population. *Ann Rheum Dis.*, 2004, 63(5), 494-7.
- Сатыбалдыев А.М., Акимова Т.Ф. Ревматоидный артрит: преждевременная смертность, возможные пути ее снижения. *Научно-практич. ревматол.*, 2008, 2, 35-45.
- Van Halm V.P., Nurmohamed M.T., Twisk J.W.R. et al. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther.*, 2006, 8, 151.
- Suissa S., Bernatsky S., Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum.*, 2006, 55, 531-6.
- Jacobsson L.T., Turesson C., Gulfe A. et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.*,

- 2005, 32, 1213-8.
21. Drummond M., Barberi M., Wang J. Analytic choices in economic models of treatments for rheumatoid arthritis: what makes a difference? *Med Decis Making*, 2005, 25, 520-33.
  22. Kobelt G. Thoughts on health economics in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.*, 2007, 66, suppl III iii 35-iii39.
  23. Erdes S., Folomeeva O., Andrianova I. et al. Cross-sectional epidemiological study of rheumatoid arthritis (RA) severity in rheumatology practice in Russia (RAISER): preliminary results. *Ann Rheum Dis.*, 2008, 67(suppl II), 599 (abstract).
  24. Fries J.F., Spitz P.W., Young D.Y. The dimensions of health outcomes: The Health Assessment Questionnaire. *J Rheumatol.*, 1982, 9, 789-93.
  25. Weinstein M.C., O'Brien B., Hornberger J. et al. Principles of good practice of decision analytic modeling in health care evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies. *Value Health.*, 2003, 6, 9-17.
  26. Chen Y.F., Jobanputra P., Barton P., Jowett S. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol. Assess.*, 2006, 10, 42, 73-112.
  27. Brennan A., Bansback N., Reynolds A. et al. Modeling the cost-effectiveness of infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT study. *Rheumatology*, 2003, 42, 1-13.
  28. Emery P., Breedveld F.C., Lemmel E.M. et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2000, 39, 655-65.
  29. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. et al. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann Rheum Dis.*, 2006, 65, 753-9.
  30. Kvien T.K., Zeidler H.K., Hannonen P. et al. Long term efficacy and safety of cyclosporin versus parental gold in early rheumatoid arthritis: a three year study of radiographic progression, renal function, and arterial hypertension. *Ann Rheum Dis.*, 2002, 61, 511-6.
  31. Bresnihan B., Alvaro-Gracia J.M., Cobby M. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum.*, 1998, 41, 2196-204.
  32. Smolen J.S., Kalden J.R., Scott D.L., Rozman B. et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*, 1999, 353, 259-66.
  33. Geborek P., Crnkic M., Petersson I.F. et al. South Swedish Arthritis Treatment Group. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis.*, 2002, 61, 793-8.
  34. Proudman S.M., Conaghan P.G., Richardson C. et al. Treatment of poor prognosis early rheumatoid arthritis. A randomised study of treatment with methotrexate, cyclosporin A, and intraarticular corticosteroids compared with sulphasalazine alone. *Arthritis Rheum.*, 2000, 43, 1809-19.
  35. Marra C.A., Esdaile J.M., Guh D. et al. The effectiveness and toxicity of cyclosporin A in rheumatoid arthritis: longitudinal analysis of a population-based registry. *Arthritis. Care Res.*, 2001, 45, 240-5.
  36. Willkens R.F., Sharp J.T., Stablein D. et al. Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of the two in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1995, 38, 1799-806.
  37. Демографический ежегодник России, Госкомстат РФ, М., 1999.
  38. Rantalaiho V., Korpela M., Hannonen P. et al. The good initial response to therapy with a combination of traditional disease-modifying antirheumatic drugs is sustained over time: The eleven-year results of the Finnish rheumatoid arthritis combination therapy trial. *Arthritis Rheum.*, 2009, 60, 1222-31.
  39. Jacobsson L.T., Turesson C., Nilsson J.A. et al. Treatment with TNF-blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.*, 2007, 66, 670-5.
  40. Sokka T. Do we need orthopedic surgeons in the biologic Era? *Ann Rheum Dis.*, 2009, 68 (suppl 3), 24.
  41. Carmona L., Descalzo M.A., Perez-Pampin E. et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumor necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis.*, 2007, 66, 880-5.
  42. Burmester GR, Mease PJ, Dijkmans BA et al. . Adalimumab safety and mortality rates global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68, reprint, accepted 01/01/09.

Поступила 20.07.09

*Abstract*

*D. V. Goryachev, Sh. F. Erdes*

**Lethality of patients with rheumatoid arthritis depending on adalimumab administration: imitation modeling.**

Lethality of pts with rheumatoid arthritis (RA) exceeds mortality values in general population. Possibility of disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) influence on RA pts lethality has been widely discussed lately in scientific works.

**Objective.** To determine possible lethality diminishment in Russian population of RA pts with one of biological drugs TNF $\alpha$  antagonist adalimumab.

**Material and methods.** Model construction is based on the fact of lethality dependence on pt functional state assessed by HAQ. Model simulating progression of functional disability in pts with RA visiting medical institutions of Russia was made (RAISER study). 3 model variants for imitation of consecutive change of DMARDs including adalimumab were done. First consecution assessed DMARD change in the next chain: adalimumab-methotrexate-sulfasalazine-leflunomide-azathioprine-cyclosporine-palliative therapy. Second consecution: adalimumab administration after failure of first 3 DMARDs. Third consecution considered only change of synthetic DMARDs without adalimumab inclusion. Model imitated participation of 3000 pts in every consecution. Prognosis horizon was 12 years. Age of pts and initial HAQ distribution were get from results of epidemiological RAISER study. Calculation was done on the base of elevation of standardized lethality level (SLL) in population of RA pts in average from 135% to 300%. SLL values from 80 to 320% were used depending on functional disability degree with converting to Russian values of age-specific lethality coefficient for 1999.

**Results.** Lethality in treatment consecutions including adalimumab was significantly lower. To the end of 12<sup>th</sup> year in group not using adalimumab, using it at once and using it after 3 DMARDs respectively 65,1%, 71,6% and 71,1% of pts were still alive.

**Conclusion.** Significant decrease of lethality with adalimumab inclusion in consecution of DMARD change during treatment of RA pts was demonstrated with imitation modeling method.

**Key words:** *rheumatoid arthritis, lethality, adalimumab, modeling*