

В.Н. Амирджанова, Е.Ю. Кайгородцева, Д.В. Горячев, Г.В. Лукина,
Е.С. Позднякова, Я.А. Сигидин, Е.Л. Насонов

Учреждение Российской академии медицинских наук
Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва,
центры терапии генно-инженерными биологическими препаратами*

РОССИЙСКИЙ РЕГИСТР ИНФЛИКСИМАБА. ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Контакты: Елена Юрьевна Кайгородцева ale-leh@yandex.ru

Цель. Оценить функциональное состояние и эффективность терапии больных ревматоидным артритом (РА), получивших терапию Инфликсимабом (ИФ) в реальной клинической практике.

Материал и методы. В анализ включены 225 больных, получивших терапию ИФ, длительность наблюдения за которыми составила 54 нед. Активность заболевания оценивалась по индексу DAS 28, функциональное состояние — по индексу Health Assessment Questionnaire (HAQ). Проведены анализ популяции PP (Per-Protocol) на 54-й неделе лечения ($n=154$) и анализ, позволяющий учесть результаты лечения (по критериям ACR и EULAR) пациентов, выбывших до окончания контрольного срока, — популяция LOCF (анализ Last Observation Carried Forward).

Результаты. Средний возраст больных составил $47,6 \pm 11,4$ года, длительность заболевания — $7,8 \pm 6,4$ года, активность по DAS 28 — $6,6 \pm 1,1$ балла, у большинства пациентов были выраженные функциональные нарушения (HAQ $2,0 \pm 0,7$ балла), 86,7% пациентов имели внесуставные проявления, у 79,6% выявлен ревматоидный фактор, больные в среднем получали >2 базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

Через 2 нед терапии показано уменьшение активности РА по индексу DAS 28 как в популяции PP (с $6,7 \pm 1,1$ до $4,0 \pm 1,4$), так и в популяции LOCF ($6,6 \pm 1,1$ и $4,2 \pm 1,4$; $p < 10^{-6}$). Медикаментозная ремиссия к 54-й неделе (DAS 28 $< 2,6$) наблюдалась у 16,9 и 15,1% пациентов соответственно.

Отмечено улучшение функциональной активности больных в популяции PP: ко 2-й неделе HAQ снизился с $2,0 \pm 0,7$ до $1,7 \pm 0,7$ балла, его снижение продолжалось до 14-й недели ($p < 0,05$), оставаясь стабильным в дальнейшем. В популяции LOCF HAQ снижался с $2,0 \pm 0,7$ до $1,2 \pm 0,7$ балла. К 54-й неделе значения популяционной нормы функциональной активности были достигнуты у 16,4% больных.

Лог-регрессионный анализ в популяции LOCF показал, что предшествующее применение БПВП и небольшая длительность заболевания были предикторами 70% ответа на терапию ИФ по критериям ACR [OR=1,61 (1,13—2,30), $p=0,008$, и OR=0,91 (0,84—0,98), $p=0,018$ соответственно], серонегативность по РФ — предиктором достижения низкой активности РА [OR=0,44 (0,23—0,84)]. Предшествующее применение глюкокортикоидов не увеличивало вероятность хорошего ответа на терапию ИФ и достижения клинической ремиссии [OR=0,26 (0,11—0,60), $p=0,001$].

Выводы. Терапия ИФ в комбинации с метотрексатом или другими БПВП в реальной клинической практике снижает активность РА и улучшает функциональные возможности больных РА.

Ключевые слова: Инфликсимаб, функциональное состояние больных, регистр Инфликсимаба

*Авторы благодарят участников Центров терапии генно-инженерными биологическими препаратами и проекта «Российский регистр больных, получающих Инфликсимаб»: И.Г. Банникову (ОРЦ, Сургут), О.В. Бугрову (ОКБ, Оренбург), И.Б. Виноградову (ОКБ, Ульяновск), А.Ф. Давыдову (ККБ №1, Краснодар), А.И. Дубикова (ГКБ №2, Владивосток), Л.Н. Елисееву (ККБ №1, Краснодар), Т.И. Злобину (КБ №1, ГРЦ, Иркутск), Ю.И. Зудбинова (ОКБ №2, Ростов-на-Дону), Н.Н. Зяблову (АКБ №1, Барнаул), Е.П. Илванову (ЛОКБ, Санкт-Петербург), Р.Г. Камалову (РКБ им. Г.Г. Куватова, Уфа), В.Т. Комарова (ОКБ, Пенза), М.А. Королева (НИИ КЭЛ СО РАМН, Новосибирск), В.И. Кузнецова (БСМП №15, Волгоград), В.И. Мазурова (МАПО, Санкт-Петербург), И.М. Марусенко (РБ им. В.А. Баранова, Петрозаводск), Т.В. Мезену (НМХЦ им. Н.И. Пирогова, Москва), С.Г. Мнацаканян (ГКБ №2, Ставрополь), О.Б. Несмеянову (ОРЦ, Челябинск), Э.Н. Оттеву (ККБ, Хабаровск), А.Б. Павлову (РКБ, Черкесск), Ю.П. Павлову (КБ, Ростов-на-Дону), И.М. Патрикееву (ОРЦ, Ханты-Мансийск), Л.К. Пешихонову (ГКБ №6, Воронеж), Т.А. Попову (ГКБ №40, Екатеринбург), О.Ф. Рябицеву (ОКБ, Екатеринбург), И.Г. Салихова (ГКБ №1, Казань), Р.С. Сайковского (КБ №83, Москва), А.Э. Сизикова (ГУ НИИ КИ СО РАМН, Новосибирск), В.Н. Сороцкую (ОКБ, Тула), И.Е. Сургутскову (МГБ №3, Нижневартовск), Л.А. Троегубову (ГКБ, Киров), Е.В. Чиркову (ГКБ, Пермь), Г.Р. Фадиенко (ОРЦ, Тюмень), Е.А. Шикину (ЦКГ МВД, Москва), Д.П. Харченко (ОКБ, Ставрополь)

RUSSIAN REGISTRY OF INFlixIMAB. IMPACT OF THERAPY ON THE FUNCTIONAL STATUS OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

V.N. Amirdzhanova, E.Yu. Kaigorodtseva, D.V. Goryachev, G.V. Lukina,
E.S. Pozdnyakova, Ya.A. Sigidin, E.L. Nasonov

Research Institute of Rheumatology,
Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;
Centers for Therapy with Genetic Engineering Biologicals*

Contact: Elena Yuryevna Kaigorodtseva ale-leh@yandex.ru

Objective. To evaluate the functional state of rheumatoid arthritis (RA) patients receiving Infliximab therapy (IF) in real clinical practice and its efficiency.

Subjects and methods. The analysis covered 225 patients receiving IF therapy, the follow-up duration in whom was 54 weeks.

Disease activity was estimated by the DAS 28 index; functional status was assessed according to the Health Assessment Questionnaire (HAQ).

The authors made an analysis of a Per-Protocol (PP) population ($n = 154$) at 54 weeks of treatment and an analysis that could consider the results of treatment (by the ACR and EULAR criteria) in patients who had been withdrawn before the control time — a LOCF (Last Observation Carried Forward analysis) population.

Results. The mean age of the patients was 47.6 ± 11.4 years; the duration of the disease was 7.8 ± 6.4 years; DAS 28 activity scores were 6.6 ± 1.1 ; the majority of patients had significant functional impairments (HAQ scores of 2.0 ± 0.7), 86.7% of the patients had extraarticular manifestations; 79.6% were found to have rheumatoid factor (RF); the patients received an average of > 2 disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

After 2 week-therapy, there was a reduction in RA activity by DAS 28 index in both the PP (from 6.7 ± 1.1 to 4.0 ± 1.4) and LOCF (6.6 ± 1.1 and 4.2 ± 1.4 ; $p < 10^{-6}$) populations.

Drug-induced remission (DAS 28 < 2.6) at 54 weeks was observed in 16.9 and 15.1% of the patients, respectively.

Functional improvement was noted in the PP population: HAQ decreased from 2.0 ± 0.7 to 1.7 ± 0.7 scores by week 2; its reduction continued until week 14 ($p < 0.05$), by remaining stable later on. HAQ dropped from 2.0 ± 0.7 to 1.2 ± 0.7 scores in the LOCF population. At 54 weeks, normal population values of functional activity were achieved in 16.4%.

Log regression analysis in the LOCF population indicated that the previous use of DMARDs and a short history of the disease were predictors of an ACR70 response to IF therapy [OR=1.61 (1.13–2.30), $p = 0.008$ and OR = 0.91 (0.84–0.98), $p = 0.018$, respectively]. RF seronegativity was a predictor for achievement of low RA activity [OR = 0.44 (0.23–0.84)]. The previous use of glucocorticoids failed to increase the probability of a good response to IF therapy and achievement of clinical remission [OR = 0.26 (0.11–0.60), $p = 0.001$].

Conclusion. Therapy with IF in combination with methotrexate or other DMARDs reduces RA activity and improves the functional capacities of patients with RA in real clinical practice.

Key words: Infliximab, patients' functional state, registry of Infliximab

*The authors thank the participants of the Centers for Therapy with Genetic Engineering Biologicals and the Project of the Russian Register of Patients Receiving Infliximab: I.G. Bannikova (Regional Rheumatology Center, Surgut), O.V. Bugrova (Regional Clinical Hospital, Orenburg), I.B. Vinogradova (Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk), A.F. Davydova (Territorial Clinical Hospital One, Krasnodar), A.I. Dubikov (City Clinical Hospital Two, Vladivostok), L.N. Eliseyeva (Territorial Clinical Hospital One, Krasnodar), T.I. Zlobina (Clinical Hospital One, City Rheumatology Center, Irkutsk), Yu.I. Zudbinov (Regional Clinical Hospital Two, Rostov-on-Don), N.N. Zyablova (Altai Clinical Hospital One, Barnaul), E.P. Ilivanova (Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg), R.G. Kamalova (G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa), V.T. Komarov (Regional Clinical Hospital, Penza), M.A. Korolev (Research Institute of Clinical and Experimental Therapy, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk), V.I. Kuznetsov (Emergency Medical Care Hospital Fifteen, Volgograd), V.I. Mazurov (Medical Academy of Postgraduate Education, Saint Petersburg), I.M. Marusenko (V.A. Baranov Republican Hospital, Petrozavodsk), T.V. Mezenova (N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Moscow), S.G. Mnatsakanyan (City Clinical Hospital Two, Stavropol), O.B. Nesmeyanova (Regional Rheumatology Center, Chelyabinsk), E.N. Otteva (Territorial Clinical Hospital, Khabarovsk), A.B. Pavlova (Republican Clinical Hospital, Cherkessk), Yu.P. Pavlova (Clinical Hospital, Rostov-on-Don), I.M. Patrikeyeva (Regional Rheumatology Center, Khanty-Mansiysk), L.K. Peshekhonova (City Clinical Hospital Six, Voronezh), T.A. Popova (City Clinical Hospital Forty, Yekaterinburg), O.F. Ryabitsheva (Regional Clinical Hospital, Yekaterinburg), I.G. Salikhov (City Clinical Hospital One, Kazan), R.S. Saikovskiy (Clinical Hospital Eighty-Three, Moscow), A.E. Sizikov (Research Institute of Clinical Immunology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk), V.N. Sorotskaya (Regional Clinical Hospital, Tula), I.E. Surgutskova (Clinical Hospital Three, Nizhnevartovsk), L.A. Troyegubova (City Clinical Hospital, Kirov), E.V. Chirkova (City Clinical Hospital, Perm), G.R. Fadiyenko (Regional Clinical Hospital, Tyumen), E.A. Shikina (Central Clinical Hospital, Ministry of Internal Affairs, Moscow), D.P. Kharchenko (Regional Clinical Hospital, Stavropol)

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита (синовита) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1].

Лечение РА представляет сложную задачу. Несмотря на то что в последние годы в ревматологической практике широко применяется поликомпонентная терапия с использованием химиотерапевтических, цитостатических и глюкокортикоидных препаратов, у ряда больных не всегда удается достичь снижения активности заболевания, а тем более ремиссии.

Выделение главных провоспалительных цитокинов, и прежде всего фактора некроза опухоли α (ФНО α), открыло новые перспективы для разработки препаратов с целью их блокирования и появления целой серии ингибиторов ФНО α , применение которых позволяет добить-

ся главной цели лечения — достижения ремиссии или низкой активности заболевания.

Инфликсимаб (ИФ) — первый генно-инженерный биологический препарат (ГИБП), блокирующий эффекты ФНО α , который стал применяться в ревматологической практике с 1999 г. в комбинации с метотрексатом (МТ) у тяжелых пациентов с активным РА, не поддающимся терапии стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) [2, 3].

Присоединение ИФ к ранее недостаточно эффективному МТ привело не только к очевидному уменьшению артралгий, но и к значительному улучшению функциональных способностей и качества жизни (КЖ) пациентов [4–9].

Терапия ИФ проводится в рамках оказания высокотехнологичных видов медицинской помощи в специализированных кабинетах терапии ГИБП [10], которые уча-

ствуют в создании «Российского регистра пациентов, получающих Инфликсимаб». Анализ полученных данных позволяет оценить эффективность терапии в реальной клинической практике [3].

Результаты международных исследований и первые данные по КЖ больных, получающих ИФ, были опубликованы нами ранее [9, 11, 12].

Назначение ИФ не только достоверно улучшало клинические проявления заболевания, но и существенно тормозило суставную деструкцию.

Целью настоящего исследования была оценка функционального состояния больных РА, получивших терапию ИФ в реальной клинической практике.

Материал и методы

Регистр пациентов, получающих ИФ, на 01.01.2010 г. включал 297 пациентов с активным РА, рефрактерным к терапии МТ или другим БПВП. К 54-й неделе наблюдения наиболее полные данные получены о 225 (76,01%) больных, которые были включены в данный анализ.

Для оценки активности заболевания использовался индекс DAS 28 [13, 14]. Оценка функционального состояния больных проводилась по индексу HAQ [15] до лечения и перед каждым введением препарата. Эффективность терапии оценивалась по разнице значений HAQ (Δ HAQ). Учитывались минимальные клинически значимые изменения (МКЗИ) [16] и их соответствие эффективности терапии по критериям ACR. При этом МКЗИ считались изменения более чем на 0,22, что соответствовало 20% улучшению по критериям ACR. Разница $-0,36 < \Delta$ HAQ $< -0,80$ свидетельствовала об удовлетворительном эффекте, Δ HAQ $\geq -0,80$ — о выраженном улучшении функционального состояния больных [1, 17, 18].

При анализе было необходимо учитывать факт выбывания пациентов во время лечения. Использовались 2 метода, применяемых для изучения подобных групп больных: анализ популяции PP (Per-Protocol) [19] и LOCF-анализ¹ [19]. В анализ популяции PP включено 154 больных, достигших избранной конечной точки наблюдения — 54-й недели. Он позволяет оценить результаты лечения больных, полностью получивших рассматриваемую терапию, и обычно эти результаты более оптимистичны, чем у тех больных, которые наблюдаются в реальной практике (за счет игнорирования больных, выбывших из анализа по различным причинам, в том числе и из-за явной неэффективности терапии). Для отдельного анализа данных, полученных у преждевременно выбывших пациентов, нами использовался LOCF-анализ (LOCF-популяция). Этот метод позволил оценить всех 225 больных РА, изначально включенных в исследование. Оценка активности терапии проводилась по критериям ACR и EULAR [17].

Результаты

В анализ были включены 225 больных РА (LOCF-популяция), о которых была получена информация (о клиническом статусе или причинах выбывания) к окончанию 54-й недели терапии ИФ.

Кривая выбывания пациентов из исследования с учетом всех причин за период годового наблюдения

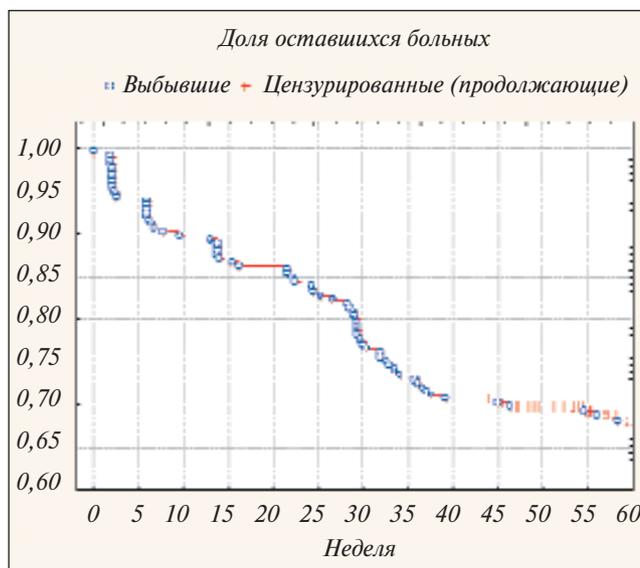


Рис. 1. Выбывание больных на протяжении терапии (n=225)

представлена на рис. 1. Только 1 больной прекратил применение ИФ по причине стойкой ремиссии к 24-й неделе терапии. К 54-й неделе под наблюдением осталось 153 (68,0%) больных. Основными причинами «выбывания» пациентов из регистра были нежелательные явления, экономические факторы, нежелание продолжать терапию, отсутствие эффекта.

По причине нежелательных явлений, заставивших прекратить применение ИФ, к 54-й неделе наблюдения выбыло 22 (9,8%) больных. Отмечено 3 случая реактивации туберкулезной инфекции на 2; 14 и 45-й неделях лечения.

Характеристика больных РА до проведения терапии ИФ представлена в табл. 1: большинство пациентов были женского пола, серопозитивными по РФ (79,6%), средний возраст составил 47,6 года, длительность заболевания около 6 лет. 86,7% больных имели внесуставные проявления. Более чем у 50% больных была III рентгенологическая стадия с наличием множественных эрозий в суставах кистей и стоп. Все больные РА перед проведением терапии ИФ имели высокую активность заболевания (среднее значение индекса DAS 28 составило 6,6), выраженные функциональные нарушения и неэффективность предшествующей терапии в среднем двумя БПВП.

До терапии ИФ большинство (88,0%) больных получали МТ в качестве монотерапии или в комбинации с другими БПВП, более половины (54,6%) больных — глюкокортикоиды (ГК) (табл. 2).

Схема назначения ИФ была стандартной (0; 2; 6-я неделя, далее каждые 6–8 нед). Дозу < 200 мг препарата получили 24 (10,7%) больных; 200 мг — 143 (63,5%) больных; 200–300 мг — 49 (21,8%) больных; > 300 мг — 9 (4,0%) больных.

95,6% больных получали ИФ в комбинации с МТ или другим БПВП, 4,4% — монотерапию ИФ в связи с непереносимостью любых БПВП.

Анализ PP-популяции (n=154) больных, завершивших 54 нед наблюдения, показал существенное сниже-

¹LOCF — Last Observation Carried Forward. Метод позволяет учесть результаты лечения у пациентов, выбывших до окончания контрольного срока. Основной принцип метода заключается в перенесении последних известных данных о пациенте на последующие точки.

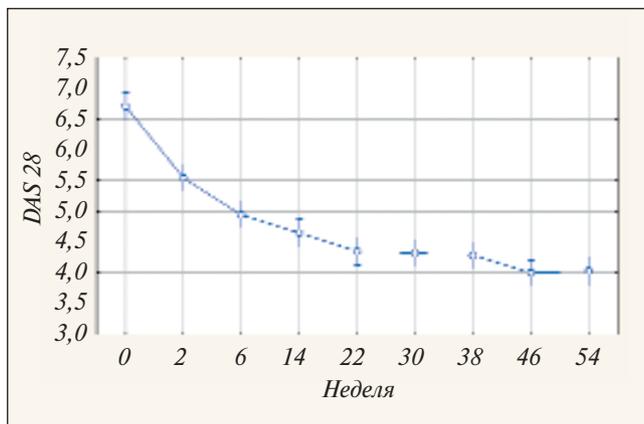


Рис. 2. Динамика индекса DAS 28 у больных, получавших терапию до 54-й недели (популяция PP, n=154). ANOVA: F=61,02; p<10⁻⁶. Гипотеза об отсутствии изменения значений, 95% доверительные интервалы среднего

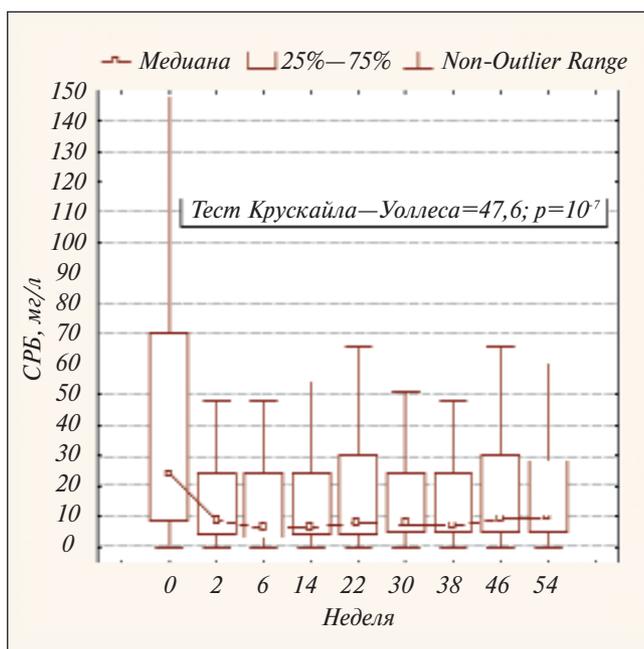


Рис. 3. Динамика концентрации СРБ к 54-й неделе лечения (PP-популяция, n=154)

ние активности по индексу DAS 28 уже ко 2-й неделе лечения, которое продолжалось до 22-й недели, не повышаясь в дальнейшем (тест Ньюмена—Кейлса, p<0,05) (рис. 2, табл. 3).

Характер снижения активности не изменился и при рассмотрении результатов в популяции LOCF (n=225). У этих больных активность по DAS 28 к концу контроля снизилась с 6,6±1,1 до 4,2±1,4 балла.

Значения СРБ у пациентов PP-популяции резко снижались ко 2-й неделе лечения и в дальнейшем колебались у достигнутого уровня (рис. 3; см. табл. 3).

Улучшение функциональной активности больных в популяции PP происходило так же быстро. Ко 2-й неделе индекс НАQ снизился с 2,0±0,7 до 1,7±0,7 балла и продолжил снижаться до 14-й недели (тест Ньюмена—Кейлса, p<0,05), а к 54-й неделе терапии разница значений индекса НАQ достигла 0,8 балла, что соответствовало

Таблица 1

Характеристика больных РА (n=225) до проведения терапии ИФ

Показатели	Начальные значения у больных, включенных в анализ
Пол, м/ж, n (%)	36/189 (16/84)
Возраст, годы	47,6±11,4
Длительность РА, годы	7,8±6,4 (медиана 5,8)
Число ранее назначавшихся БПВП	2,12±1,20
Внесуставные проявления, n (%)	195 (86,7)
Ревматоидные узлы, n (%)	65 (28,8)
ЧБС 28	17,8±8,1
ЧПС 28	12,7±7,8
ЧБС 68	28,9±14,8
ЧПС 66	17,2±11,1
Утренняя скованность, мин	169,4±142,5
DAS 28, баллы	6,6±1,1
НАQ, баллы	2,0±0,7
СОЭ, мм/ч	37,3±14,1
Наличие РФ, n (%)	179 (79,6)
ВАШ, боль, мм	69,2±17,0
Рентгенологическая стадия, n (%):	
II	65 (28,9)
III	114 (50,7)
IV	44 (19,6)
Курение, n (%)	22 (9,8)

Примечание. ЧБС — число болезненных суставов; ЧПС — число припухших суставов; РФ — ревматоидный фактор.

Таблица 2

Предшествующее применение БПВП и ГК (n=225)

Препараты	Случаи применения, число больных (%)
Метотрексат	198 (88,0)
Лефлуномид	64 (28,4)
Сульфасалазин	91 (40,4)
Аминохинолиновые	65 (28,9)
Азатиоприн	16 (7,1)
Хлорбутин	5 (2,2)
Препараты золота	29 (12,9)
Глюкокортикоиды	123 (54,6)

Таблица 3

Динамика клинико-лабораторных показателей у больных на терапии ИФ (популяция PP, n=154)

Неделя лечения	DAS 28, баллы (M±SD)	HAQ, баллы (M±SD)	СОЭ, мм/ч (M±SD)	СРБ, мг/л, медиана [верхний—нижний квартили]	РФ, МЕ/мл, медиана [верхний—нижний квартили]	Оценка боли по ВАШ (M±SD)
Начало	6,07±1,14	2,03±0,69	37,6±13,7	24,0 [8,5—70,4]	69,0 [30,0—168,0]	70,1±17,0
2-я	5,54±1,35	1,66±0,68	24,4±12,8	8,6 [4,1—24,0]	48,0 [24,0—144,0]	53,5±18,7
6-я	4,94±1,48	1,47±0,77	21,9±13,8	6,1 [3,0—24,0]	48,0 [14,0—146,0]	43,7±19,1
14-я	4,64±1,38	1,38±0,71	22,3±15,1	6,3 [4,0—24,0]	32,0 [8,0—164,0]	41,2±19,6
22-я	4,35±1,28	1,33±0,73	22,2±14,4	8,0 [4,0—30,0]	28,0 [8,2—113,0]	37,2±19,3
30-я	4,32±1,40	1,31±0,77	23,7±13,6	7,4 [4,8—24,0]	32,0 [8,0—105,0]	37,1±20,8
38-я	4,28±1,46	1,29±0,79	24,2±15,2	7,0 [5,0—24,0]	32,0 [11,5—88,0]	39,0±22,6
46-я	3,99±1,40	1,22±0,76	23,5±14,8	9,0 [5,0—30,0]	24,0 [10,0—88,0]	34,5±20,8
54-я	4,02±1,43	1,20±0,74	24,5±14,4	9,5 [5,0—28,0]	24,0 [10,0—88,0]	33,8±21,9

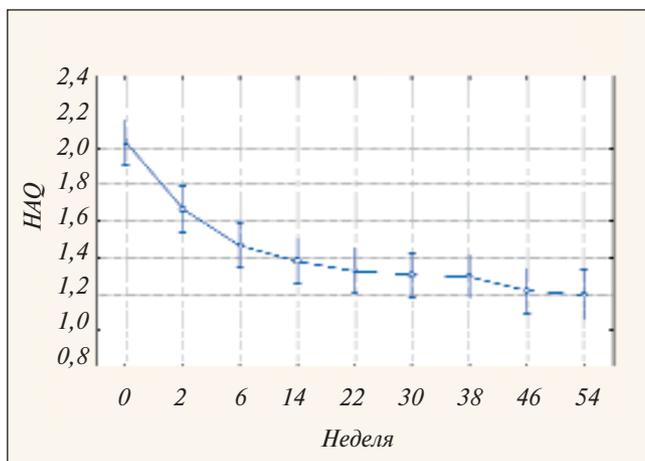


Рис. 4. Динамика изменения HAQ у больных к 54-й неделе терапии (популяция PP, n=154). ANOVA: $F=17,6$; $p<10^{-6}$. Гипотеза об отсутствии изменения значений, 95% доверительные интервалы

70% улучшению выполнения пациентами действий в повседневной жизни (рис. 4; см. табл. 3).

В популяции LOCF HAQ снижался аналогично — с $2,0\pm0,7$ до $1,2\pm0,7$ балла.

Минимальных клинически значимых изменений ($\Delta\text{HAQ}\geq 0,22$) к 54-й неделе достигли 67,5% больных в популяции PP и 68,0% в популяции LOCF, 16,4% из них имели популяционные показатели КЖ ($\Delta\text{HAQ}\leq 0,5$).

Лог-регрессионный анализ в популяции LOCF к окончанию 54-й недели терапии показал, что предшествующее применение БПВП и небольшая длительность заболевания были предикторами хорошего ответа на терапию ИФ, способствующими достижению 70% ответа по критериям ACR: $\text{OR}^1=1,61$ (1,13—2,30), $p=0,008$, и $\text{OR}=0,91$ (0,84—0,98), $p=0,018$, соответственно.

Достижение 50% и 70% ответа по критериям ACR было наиболее вероятным при относительно большом числе припухших суставов (ЧПС) ($\text{OR}=1,09$ и $\text{OR}=1,04$ соответственно).

Серонегативность по ревматоидному фактору (РФ) оказалась значимым предиктором 70% ответа, снижения $\text{DAS } 28>1,2$ [$\text{OR}=0,42$ (0,22—0,81)] и достижения низкой активности РА [$\text{OR}=0,44$ (0,23—0,84)] к 54-й неделе.

Частота клинически значимого улучшения функционального состояния ($\Delta\text{HAQ}>0,22$) была выше у больных с изначально высокими значениями индекса HAQ ($\text{OR}=3,85$).

Проведенный анализ OR для выявления значимых предикторов достижения 50—70% ответа по критериям ACR или хорошего ответа по критериям EULAR, а также низкой активности заболевания, ремиссии или улучшения функционального состояния больных показал негативное влияние предшествующего применения глюкокортикоидов (ГК) на показатели эффективности терапии ИФ. Их системное применение приводило к снижению вероятности ответа по большинству избранных критериев, в том числе ремиссии (табл. 4). Это можно было бы объяснить более тяжелым течением РА у больных, получающих ГК, однако нами не было выявлено различия по основным клиническим характеристикам у больных, получающих и не получающих ГК (табл. 5).

Тем не менее больные, не получающие ГК, могли иметь более высокую активность РА из-за недостаточного подавления воспаления, а назначение ИФ дало более выраженный эффект по снижению индекса DAS 28 (рис. 5) к 54-й неделе по сравнению с пациентами, получавшими гормональные препараты. Кроме того, пациенты с большим числом внесуставных проявлений обоснованно получали ГК. Из табл. 5 видно, что число внесуставных проявлений у больных, получающих ГК, было в 2 раза больше, чем у тех пациентов, которые не нуждались в приеме гормональных препаратов.

¹Отношение шансов (дословный перевод английского *Odds Ratio*) — это отношение шанса наступления исхода в группе применения данной медицинской технологии (воздействия данного фактора) к шансу наступления исхода в контрольной группе. Под шансом подразумевается отношение числа испытаний, в результате которых исход наступил, к числу испытаний, в результате которых исход не наблюдался.

Таблица 4

Отношение шансов (OR) для значимых предикторов достижения ответа на терапию в популяции LOCF (n=225) к окончанию 54-й недели терапии

Предиктор	Показатели ответа на терапию						
	ACR 20 $\chi^2=22,4$; $p=0,00005$	ACR 50 $\chi^2=34,7$; $p<0,000001$	ACR 70 $\chi^2=29,8$; $p=0,00002$	хороший ответ по EULAR (снижение DAS 28>1,2 при DAS 28≤3,2) $\chi^2=26,9$; $p=0,00001$	низкая активность заболевания (≤3,2 по DAS 28) $\chi^2=30,5$; $p<0,000001$	ремиссия (<2,6 по DAS 28) $\chi^2=23,8$; $p=0,00003$	минимальные клинически значимые изменения (Δ HAQ>0,22) $\chi^2=39,6$; $p<0,000001$
ЧПС (28 суставов)	1,04 (1,01—1,08); $p=0,03$	1,09 (1,04—1,14); $p=0,0001$	1,04 (1,01—1,08); $p=0,017$				1,04 (1,01—1,10); $p=0,037$
СОЭ, мм/ч	—			—	0,97 (0,95—0,99); $p=0,02$	0,96 (0,93—0,98); $p=0,004$	—
HAQ (перед началом первого курса)	—			—			3,85 (2,20—6,83); $p<0,000001$
РФ (титр выше 40 МЕ/л)	—		0,29 (0,12—0,70); $p=0,005$	0,42 (0,22—0,81); $p=0,009$	0,44 (0,23—0,84); $p=0,013$	0,40 (0,18—0,91); $p=0,028$	
Небольшая длительность РА			0,91 (0,84—0,98); $p=0,018$				
Стадия	—	0,44 (0,27—0,72); $p=0,001$		0,60 (0,38—0,95); $p=0,027$	0,61 (0,37—0,95); $p=0,029$		
Сопутствующее применение ГК	—	0,43 (0,22—0,83); $p=0,01$	0,22 (0,09—0,52); $p=0,0006$	0,25 (0,13—0,49); $p<0,000001$	0,28 (0,14—0,54); $p=0,0001$	0,26 (0,11—0,60); $p=0,001$	
Предшествующее число БПВП	—		1,61 (1,13—2,30); $p=0,008$	—			
Доза Инфликсимаба	1,10 (1,03—1,17); $p=0,003$						
Курение	0,24 (0,08—0,68); $p=0,007$	0,14 (0,03—0,73); $p=0,019$					

Примечание. χ^2 — степень доверия к логистической регрессионной модели.

У больных с внесуставными проявлениями при лечении ИФ было более выраженное улучшение функционального состояния: медиана Δ HAQ у больных без внесуставных проявлений составила 0,37 балла [0,25; 0,75], у больных с их наличием — 0,75 [0,25; 1,5], $p=0,003$ (рис. 6).

Дополнительно проведен анализ эффективности терапии ИФ в 3 подгруппах больных в популяции LOCF, получающих: 1) ИФ в комбинации с МТ (n=194); 2) ИФ в комбинации с другими БПВП (n=21); 3) монотерапию ИФ в связи с непереносимостью любого БПВП (n=10). Средняя разница индекса DAS 28 к 54-й неделе наблюдения составила 2,52; 2,46 и 1,44 соответственно, т. е. эффективность терапии не различалась в зависимости от комбинации препаратов и была ниже при использовании монотерапии (рис. 7).

Таким образом, подтверждается вероятность ожидания хорошего эффекта у больных, получающих комбинированную терапию ИФ с БПВП, отличными от МТ, и меньший эффект от монотерапии ИФ.

Разница индекса HAQ в этих подгруппах составила от 0,63 до 1,13 балла ($p>0,05$), что соответствовало выраженному улучшению функциональных возможностей пациентов во всех подгруппах больных. Однако к этим данным нужно относиться осторожно из-за небольшой численности пациентов, включенных в группу монотерапии.

Таким образом, анализ состояния больных ревматоидным артритом, получивших лечение ИФ, показал, что его комбинация с МТ или другими БПВП в реальной клинической практике значительно снижала активность

Таблица 5

Характеристика больных РА, получавших и не получавших ГК

Показатель	ГК не используются (n=107), M±SD или медиана [верхний—нижний квартили]	ГК используются (n=118), M±SD или медиана [верхний—нижний квартили]	Вероятность отличия, t-тест или [критерий Холмгорова—Смирнова]
Возраст, годы	48,24±11,22	47,08±11,50	0,79
Масса тела, кг	70,42±15,12	68,95±14,95	0,46
Доза на 1 инфузию Инфликсимаба, мг	224±57	216±54	0,24
Длительность РА, годы	7,14±6,03	8,05±6,71	0,28
Интенсивность боли по ВАШ, мм	67,51±18,27	70,85±15,63	0,14
Общая оценка пациентом состояния по ВАШ, мм	66,29±19,49	71,71±17,30	0,03
ЧПС 66	17,62±11,00	16,91±11,14	0,63
ЧПС 28	13,00±7,99	12,46±7,67	0,61
ЧБС 68	29,33±14,16	28,48±15,38	0,67
ЧБС 28	18,71±7,90	16,90±8,21	0,09
СОЭ, мм/ч	37,04±14,39	37,54±14,08	0,79
СРБ, мг/л	25,1 [6,0—74,0]	24,0 [7,2—48,0]	[>0,1]
РФ, МЕ/мл	72,5 [31,0—192,0]	65,5 [30,0—136,0]	[>0,1]
НАQ	1,98±0,69	2,02±0,71	0,67
DAS 28	6,68±1,10	6,62±1,19	0,67
Число БПВП в анамнезе	1,99±1,17	2,25±1,23	0,11
Число внесуставных проявлений	2,0 [1,0—4,0]	4,0 [2,0—6,0]	[<0,025]

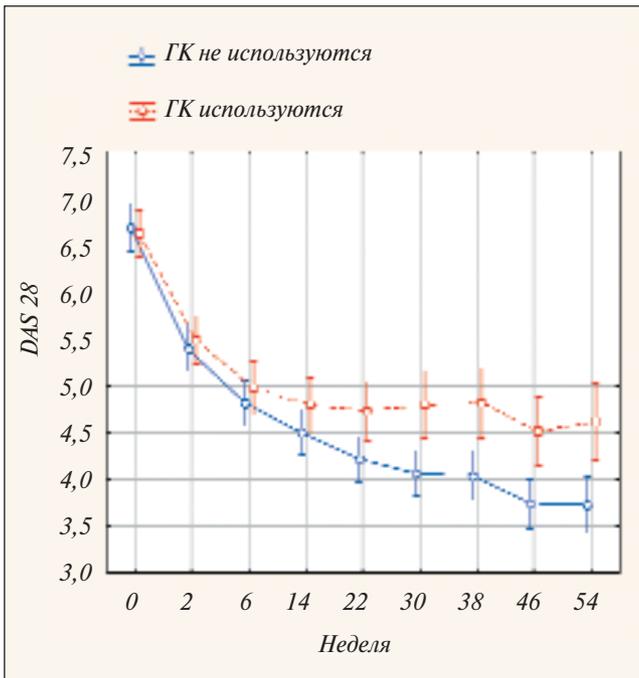


Рис. 5. Динамика DAS 28 у больных при лечении ИФ в зависимости от применения ГК (популяция PP, n=154). ANOVA: F=2,87; p=0,003. Гипотеза об отсутствии различий в динамике, 95% доверительные интервалы

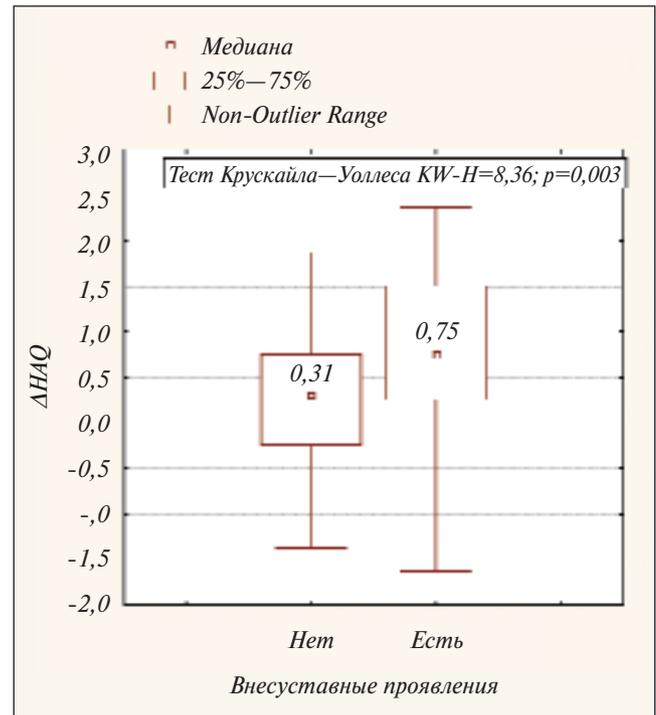


Рис. 6. ΔНАQ у больных РА в зависимости от наличия внесуставных проявлений при терапии ИФ (n=225, популяция LOCF)

ревматоидного артрита и улучшала функциональные возможности пациентов. Основная цель терапии — ремиссия — была достигнута у 16,9% больных, низкая активность заболевания — у 1/3 (33,1%) больных.

Выводы

1. Терапия ИФ у больных РА в реальной клинической практике существенно улучшает функциональные возможности пациентов с неадекватным ответом на предшествующее лечение БПВП, в том числе у больных с системными проявлениями заболевания (Δ HAQ=-0,75). 16,9% пациентов к 54-й неделе терапии достигают ремиссии, у 2/3 больных отмечается клинически значимое снижение индекса HAQ, при этом значения популяционной нормы функционального состояния достигают 16,4% пациентов.

2. Небольшая длительность заболевания (OR=0,91), предшествующее применение БПВП (OR=1,61), большое число припухших суставов (OR=1,09) и отсутствие РФ (OR=0,42) являются предикторами 70% ответа на терапию ИФ.

3. Системное применение ГК уменьшает шансы достичь низкой активности заболевания (OR=0,28) и ремиссии (OR=0,26).

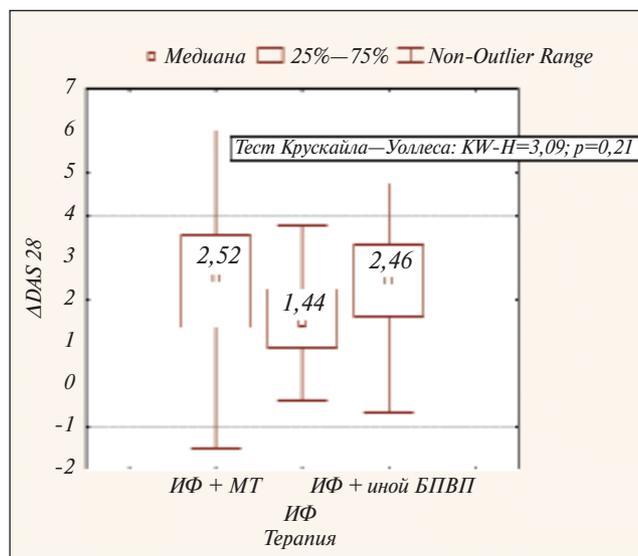


Рис. 7. Изменения индекса DAS 28 у больных в зависимости от комбинации ИФ с МТ и другими БПВП (n=225, популяция LOCF)

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;720 с.
2. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. 2-е изд., доп. М.: Практическая медицина, 2009;41—5.
3. Насонов Е.Л. Инновационные технологии в диагностике и лечении ревматических заболеваний (лекции цикла повышения квалификации врачей). М.: Изд-во АРР, 2009;9,18.
4. Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R. for the Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis With Concomitant Therapy Study Group. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthr Rheum* 2004;50:1051—65.
5. Kavanaugh A., Han C., Bala M. Functional status and radiographic joint damage are associated with health economic outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:849—55.
6. Han C., Smolen J., Kavanaugh A. et al. The impact of infliximab treatment on quality of life in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Arthr Res Ther* 2007;9:R103.
7. Durez P., Nzeusseu Toukap A., Lauwerys B.R. A randomized comparative study of short term clinical and biological effects of intravenous pulse methylprednisolone and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis despite metotrexate treatment. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1069—74.
8. Lipsky P.E., van der Heijde D.M., St Clair E.W. for the Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis With Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594—602.
9. Амирджанова В.Н., Кайгородцева Е.Ю., Савенкова Н.А., Насонов Е.Л. Качество жизни как критерий эффективности терапии базисными противовоспалительными и генно-инженерными биологическими препаратами: результаты международных и российских исследований. *Науч-практич ревматол* 2009;2:54—78.
10. Приказ МЗ СР РФ №315н от 4 мая 2010 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с ревматическими заболеваниями» (Прил. 8).
11. Насонов Е.Л., Лукина Г.В., Сигидин Я.А. и др. Результаты Российского регистра применения препарата Инфликсимаб при ревматоидном артрите: Тезисы. М., 2009.
12. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Насонов Е.Л. Применение Инфликсимаба у больных ревматоидным артритом в клинической практике (по данным Российского регистра). *Тер арх* 2009;81(8):65—9.
13. Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthr Rheum* 1993;36:729—40.
14. Prevoo M.L., van't Hof M.A., Kuper H.H. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1995;38:44—8.
15. Fries J.F., Spitz P.W., Kraines R.G., Holman H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthr Rheum* 1980;23:137—45.
16. Kosinski M., Zhao S.Z., Dedhiya S. et al. Determining minimally important changes in general and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2000;43(7):1478—87.
17. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: Алмаз, 2006;90—1.
18. Международные индексы оценки активности, функционального статуса и качества жизни больных ревматическими заболеваниями. М.: Ассоциация ревматологов России, 2007;28 с.
19. Waladkhani A.R. Conducting Clinical Trials. A theoretical and practical guide. S.I., 2008.