

# Выживаемость при генно-инженерной биологической терапии у бionaивных больных ревматоидным артритом: данные ретроспективного 12-месячного наблюдения

Е.С. Аронова<sup>1</sup>, Г.В. Лукина<sup>1,2</sup>, С.И. Глухова<sup>1</sup>, Г.И. Грднева<sup>1</sup>, А.В. Кудрявцева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Резюме

**Цель.** Анализ выживаемости на генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) у ранее бionaивных больных ревматоидным артритом (РА) в течение первого года терапии в реальной клинической практике.

**Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включены 204 взрослых пациента с достоверным диагнозом РА. В условиях стационара больным впервые назначена терапия различными генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП): инфликсимабом, адалимумабом, этанерцептом, цертолизумабом пеголом, тоцилизумабом, абатацептом (АБА), ритуксимабом (РТМ). Пациенты разделены по возрасту в соответствии с классификацией, принятой Всемирной организацией здравоохранения. Клинические формы РА представлены: РА, серопозитивным по ревматоидному фактору, РА, серонегативным по ревматоидному фактору, РА с внесуставными проявлениями, болезнью Стилла, РА с ювенильным началом. Причины отмены ГИБП в течение первого года лечения: недостаточная эффективность (в том числе первичная неэффективность), нежелательные реакции, административные причины, клинико-лабораторная ремиссия, смерть.

**Результаты.** Через год с момента включения в исследование 92 (45%) больных продолжали ГИБТ и у 112 лечение прекращено. Среднее время терапии составило  $0,75 \pm 0,33$  года. Наибольшая продолжительность лечения – в группах РТМ и АБА ( $0,92 \pm 0,22$  и  $0,83 \pm 0,29$  года соответственно). У 56 (50%) больных ГИБП отменен в связи с недостаточной эффективностью (включая первичную неэффективность), 28 (25%) – вследствие развития нежелательных реакций, 19 (17%) – по административным причинам, 7 (6,25%) – в связи с медикаментозной ремиссией. В течение первого года терапии зарегистрировано 2 (1,75%) случая смерти в связи с тяжелыми коморбидными состояниями у больных, один из которых получал РТМ, другой – тоцилизумаб.

**Заключение.** Данное исследование показало, что 45% больных РА продолжают лечение впервые назначенным ГИБП более 12 мес. Наиболее частой причиной прекращения терапии являлась ее недостаточная эффективность. Наилучшая выживаемость ГИБТ отмечалась на фоне РТМ и АБА. При подборе ГИБП в каждом случае необходимо учитывать преемственность на всех этапах лечения.

*Ключевые слова:* биологическая терапия, выживаемость, генно-инженерные биологические препараты, абатацепт, тоцилизумаб, ритуксимаб, инфликсимаб, ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ , нежелательные реакции, недостаточная эффективность, ревматоидный артрит.

*Для цитирования:* Аронова Е.С., Лукина Г.В., Глухова С.И. и др. Выживаемость при генно-инженерной биологической терапии у бionaивных больных ревматоидным артритом: данные ретроспективного 12-месячного наблюдения. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (5): 39–45. DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000630

## Survival of bDMARDs in bionaive patients with rheumatoid arthritis: data from a retrospective 12-month follow-up

Е.С. Аронова<sup>1</sup>, Г.В. Лукина<sup>1,2</sup>, С.И. Глухова<sup>1</sup>, Г.И. Грднева<sup>1</sup>, А.В. Кудрявцева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

**Aim.** Analysis of survival on biological therapy in previously bionaive patients with rheumatoid arthritis (RA) during the first year of therapy in real clinical practice.

**Materials and methods.** The retrospective study included 204 adult patients with RA. In the hospital, patients were first prescribed therapy with various biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs): infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, tocilizumab, abatacept (ABA), rituximab (RTM). Patients were divided by age in accordance with the classification adopted by WHO. Clinical forms of RA were presented: RA, seropositive for rheumatoid factor, RA, seronegative for rheumatoid factor, RA with extra-articular manifestations, adult-onset Still's disease, juvenile RA. The reasons for the cancellation of bDMARD during the first year of treatment were: insufficient effectiveness (including primary inefficiency), adverse events, administrative reasons, clinical and laboratory remission, death.

**Results.** A year after being included in the study, treatment was continued in 92 (45%) patients and was discontinued in 112 patients. The average time of treatment amounted to  $0.75 \pm 0.33$  years. The longest duration of treatment was in the RTM and ABA groups ( $0.92 \pm 0.22$  and  $0.83 \pm 0.29$  years, respectively). In 56 (50%) patients, bDMARD was canceled due to insufficient effectiveness (including primary inefficiency), 28 patients (25%) – due to the development of adverse reactions, 19 (17%) patients – for administrative reasons, 7 (6.25%) patients – due to drug remission. During the first year of therapy, there were 2 (1.75%) deaths due to severe comorbid conditions in patients, one of whom received RTM, the other – tocilizumab.

**Conclusion.** Study showed that 45% of patients with RA continue treatment with first-time bDMARD for more than 12 months. The most common reason for discontinuation of therapy was its lack of effectiveness. The best survival rate of bDMARDs was observed in RTM and ABA. When selecting bDMARD in each case, it is necessary to take into account the continuity at all stages of treatment.

*Keywords:* biological therapy, drug survival, gene-engineering biological drugs, bDMARDs, abatacept, tocilizumab, rituximab, infliximab, tumor necrosis factor- $\alpha$  blockers, adverse events, inefficacy, rheumatoid arthritis.

*For citation:* Aronova E.S., Lukina G.V., Glukhova S.I., et al. Survival of bDMARDs in bionaive patients with rheumatoid arthritis: data from a retrospective 12-month follow-up. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (5): 39–45. DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000630

АБА – абатацепт  
 АДА – адалимумаб  
 БПВП – базисные противовоспалительные препараты  
 ГИБП – генно-инженерные биологические препараты  
 ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия  
 ГК – глюкокортикоиды  
 ИНФ – инфликсимаб  
 НР – нежелательные реакции

РА – ревматоидный артрит  
 РТМ – ритуксимаб  
 РФ – ревматоидный фактор  
 ТЦЗ – тоцилизумаб  
 ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$   
 ЦП – цертолизумаб пегол  
 ЭТЦ – этанерцепт

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. РА вызывает стойкую потерю нетрудоспособности у 1/2 пациентов в течение первых 3–5 лет от начала болезни и приводит к существенному сокращению продолжительности их жизни как за счет высокой частоты развития сердечно-сосудистой патологии, тяжелых инфекций, онкологических заболеваний, так и характерных для РА осложнений, связанных с системным иммуновоспалительным процессом, – ревматоидного васкулита, АА-амилоидоза, интерстициальной болезни легких и др. Терапия РА направлена на подавление воспалительного процесса, уменьшение боли и замедление прогрессирования суставной деструкции. При этом целью лечения больных РА является не только достижение, но и поддержание ремиссии, т.е. в клинической практике важен акцент на поиске долгосрочной терапевтической стратегии [2]. Информации об эффективности и безопасности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), предоставляемой различными рандомизированными клиническими исследованиями, недостаточно в связи с относительно коротким периодом наблюдения и строгими критериями включения и исключения пациентов. Поэтому для оценки выживаемости терапии используются данные регистров, учитывающие особенности реальной клинической практики. В настоящее время существует большое количество исследований выживаемости как на отдельных ГИБП, так и внутри группы ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Однако существуют лишь единичные работы, рассматривающие сравнительную продолжительность лечения ГИБП с разными механизмами действия у больных РА.

**Цель исследования** – анализ выживаемости на генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) у ранее бионаивных больных РА в течение первого года терапии в реальной клинической практике.

#### Сведения об авторах:

Лукина Галина Викторовна – д.м.н., проф., вед. науч. сотр. лаб. изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», зав. научно-исследовательским отд. ревматологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-7958-5926

Глухова Светлана Ивановна – к.б.н., ст. науч. сотр. лаб. медико-социальных проблем ревматологии ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-4285-0869

Гриднева Галина Игоревна – к.м.н., науч. сотр. лаб. изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-0928-3911

Кудрявцева Анастасия Викторовна – науч. сотр. лаб. изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-8159-432X

## Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены 204 взрослых пациента (старше 18 лет) с достоверным диагнозом РА (по критериям ACR/EULAR, 2010), имеющие активность заболевания, несмотря на проводимую терапию стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). Все пациенты госпитализированы в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» в период с 2010 по 2018 г. для назначения ГИБП. В условиях стационара пациентам впервые назначена терапия различными ГИБП: инфликсимабом (ИНФ), адалимумабом (АДА), этанерцептом (ЭТЦ), цертолизумабом пеголом (ЦП), тоцилизумабом (ТЦЗ), абатацептом (АБА), ритуксимабом (РТМ). ГИБП назначали в соответствии со стандартными схемами лечения. В качестве предикторов выживаемости использовали следующие показатели: пол, возраст, клиническая форма РА, наличие сопутствующей терапии БПВП и глюкокортикоидами (ГК). Пациенты разделены по возрасту в соответствии с классификацией, принятой Всемирной организацией здравоохранения: 18–44, 45–59, 60–74, 75 лет и более. Клинические формы РА представлены: РА, серопозитивным по ревматоидному фактору (РФ), РА, серонегативным по РФ, РА с внесуставными проявлениями, болезнью Стилла, РА с ювенильным началом. Причины отмены ГИБП в течение первого года лечения: недостаточная эффективность (в том числе первичная неэффективность), нежелательные реакции (НР), административные причины, клинико-лабораторная ремиссия, смерть. Под административными причинами подразумевалась невозможность продолжения терапии ГИБП вследствие отсутствия обеспечения препаратом по месту жительства. В группе больных, получавших РТМ, прекращением лечения вследствие ремиссии считалось прекращение лечения на фоне клинико-лабораторной ремиссии, наступившей после проведения первого курса терапии и стабильно сохранявшейся до конца срока наблюдения. В других группах – прекращение ГИБТ на фоне ремиссии РА в течение не менее чем полугода после отмены ГИБП. Сопутствующая базисная терапия включала в себя разные синтетические БПВП, в том числе метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, Плаквенил в виде монотерапии или комбинации.

#### Статистическая обработка результатов

Количественные переменные описывались следующими статистиками: числом пациентов, средним арифметическим значением ( $M$ ), стандартным отклонением от среднего арифметического значения ( $\delta$ ). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (%). Различия считались статистически значимыми при уровне

#### Контактная информация:

Аронова Евгения Сергеевна – к.м.н., науч. сотр. лаб. изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Тел.: +7(916)948-40-35; e-mail: eugpoz@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1833-5357

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение	%
Пол, <i>n</i> :		
• женщины	173	84,8
• мужчины	31	15,2
Возраст, <i>n</i> :		
• 18–44 лет	74	36,3
• 45–59 лет	68	33,3
• 60–74 лет	57	27,9
• 75 и более лет	5	2,5
Возраст, лет ( $M \pm \delta$ )	48,09 $\pm$ 15,64	–
Средняя длительность заболевания ( $n=102$ ), лет ( $M \pm \delta$ )	13,41 $\pm$ 8,25	–
Клинические формы РА, <i>n</i>		
• РА, позитивный по РФ	148	72,6
• РА, негативный по РФ	22	10,8
• РА с внесуставными проявлениями	22	10,8
• болезнь Стилла	6	2,9
• РА с ювенильным началом	6	2,9
С БПВП, <i>n</i>	157	77,0
Без БПВП, <i>n</i>	47	23,0
С ГК, <i>n</i>	126	61,8
Без ГК, <i>n</i>	78	38,2

$p < 0,05$ . Для количественных переменных проводился тест на соответствие нормальному закону распределения. При оценке полученных результатов использованы методы статистического анализа:  $\chi^2$ -критерий Пирсона, непараметрические тесты: U-критерий Манна–Уитни, критерий Краскела–Уоллиса. Для определения взаимного влияния показателей применяли корреляционный анализ Спирмена. Для выделения показателей, ассоциированных с неэффективностью терапии или НР, использовали модель пропорциональных рисков Кокса. Анализ выживаемости терапии проводился методом Каплана–Майера и оценкой значимости различий с использованием лог-рангового критерия. Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., USA).

## Результаты

Группа больных, включенных в исследование, представлена преимущественно молодыми женщинами, больными РА, позитивным по РФ, получающими БПВП и ГК (табл. 1) с недостаточной эффективностью. Перед назначением ГИБП все пациенты обследованы для исключения латентной туберкулезной инфекции, вирусных гепатитов В и С, ВИЧ. Среди ГИБП наиболее часто назначался ИНФ – у 65 (31,9%) больных, РТМ – у 39 (19,1%). Среди других ГИБП: АДА назначен 30 (14,7%), ЭТЦ – 28 (13,7%), АБА – 23 (11,3%), ТЦЗ – 15 (7,4%) больным соответственно. Реже всех назначались ЦП – 4 (1,9%) пациентам. Выбор препарата в каждом случае зависел как от клинической формы РА, так и от административных причин.

Через год с момента включения в исследование 92 (45%) больных продолжали ГИБТ и у 112 лечение прекращено.

Среднее время терапии составило 0,75 $\pm$ 0,33 года. Наибольшая продолжительность терапии – в группах РТМ и АБА (0,92 $\pm$ 0,22 и 0,83 $\pm$ 0,29 года соответственно). Средняя продолжительность лечения ИНФ составила 0,76 $\pm$ 0,34,

АДА – 0,72 $\pm$ 0,3, ЭТЦ – 0,62 $\pm$ 0,39, ТЦЗ – 0,55 $\pm$ 0,37, ЦП – 0,44 $\pm$ 0,38 года.

Причины прекращения терапии распределились следующим образом: 56 (50%) больным ГИБП отменен в связи с недостаточной эффективностью (включая первичную неэффективность), 28 (25%) – вследствие развития НР, 19 (17%) – по административным причинам, 7 (6,25%) – в связи с медикаментозной ремиссией. В течение первого года терапии зарегистрировано 2 (1,75%) случая смерти в связи с тяжелыми коморбидными состояниями у больных, один из которых получал РТМ, другой – ТЦЗ.

При дифференцированном анализе прекращения терапии в связи с недостаточной эффективностью наиболее часто встречалось в группе ингибиторов ФНО- $\alpha$  (ЦП – 75%, АДА – 37,93%, ИНФ – 32,31%, ЭТЦ – 18,52%). В группах АБА и ТЦЗ по этой причине прекращено лечение у 26,09 и 26,67% больных соответственно. Однако достоверной зависимости между прекращением терапии и каждым из этих препаратов не выявлено. В группе РТМ этот показатель составил 15,38% и достоверно отличался от других групп ( $p=0,006$ ).

При оценке группы больных, которые прекратили лечение ГИБП в связи с их недостаточной эффективностью, получали: ИНФ – 37,5%, АДА – 19,65%, АБА – 10,71%, РТМ – 10,71%, ЭТЦ – 8,93%, ТЦЗ – 7,14% и ЦП – 5,36%. В этом случае достоверной взаимосвязи также не выявлено. Таким образом, в нашем исследовании прекращение ГИБТ в связи с недостаточной эффективностью не коррелировало с каким-либо ГИБП, и лечение РТМ достоверно ассоциировалось с меньшим количеством отмен терапии по этой причине.

Аналогичный тренд прослеживался при анализе прекращения терапии по причине возникновения нежелательных явлений. Этот показатель был наибольшим у ИНФ (31,03%) и наименьшим у больных, получавших РТМ (3,45%;  $p=0,04$ ). Частота отмен терапии по причине возникновения НР у пациентов, получающих другие ГИБП, сопоставима и составила: ЭТЦ – 17,24%, АДА – 13,79%, АБА – 13,79%, ТЦЗ – 13,79%. При оценке этого параметра внутри группы паци-

Таблица 2. Влияние ГК на выживаемость при ГИБТ

	Без ГК	С ГК	Всего
Пациенты, получавшие ГИБТ в течение всего времени наблюдения, <i>n</i> (%)	38 (48,7)	54 (42,9)	92
Пациенты, прекратившие ГИБТ по причине, <i>n</i> (%):			
• недостаточной эффективности	18 (23,1%)	38 (30,2%)	56
• НР	13 (16,7%)	15 (11,9%)	28
• административным причинам	7 (8,9%)	12 (9,5%)	19
• ремиссии	2 (2,6%)	5 (3,9%)	7
• смерти	0	2 (1,6%)	2
Всего	78	126	204

ентов, получающих один и тот же препарат, обнаружено, что отмена лечения в связи с нежелательными явлениями более характерна для группы ТЦЗ – 4 (26,67%) больных. Вероятно, полученный результат связан с малым числом пациентов в этой группе. Частота отмены терапии по причине возникновения НР в остальных группах, кроме РТМ, сопоставима: для ЭТЦ – 18,52%, АБА – 17,39%, АДА – 13,79%, ИНФ – 13,85%. Для РТМ этот показатель составил 2,56% и достоверно отличался от других групп ( $p=0,02$ ). Таким образом, переносимость ГИБТ оставалась удовлетворительной во всех исследуемых группах, и больные, получавшие РТМ, реже отмечали возникновение НР.

Прекращение ГИБТ вследствие ремиссии РА достигнуто у 7 больных и оказалось достоверно выше в группе РТМ (10,26%;  $p<0,05$ ) по сравнению с группой АБА (8,7%) и АДА (3,45%). Аналогичное соотношение сохранялось при оценке внутри группы больных, прекративших терапию в связи с ремиссией РА: РТМ – 57,14%, АБА – 28,57%, АДА – 14,29% ( $p<0,05$ ).

Используя метод Каплана–Майера и лог-ранговый критерий, мы оценили выживаемость на терапии отдельно для случаев отмены в связи с недостаточной эффективностью или НР (см. рисунок на цветной вклейке).

В обоих случаях лучшая выживаемость ассоциирована с РТМ, однако эта закономерность не имела статистической значимости.

Таким образом, к концу периода наблюдения наилучшую выживаемость показала терапия РТМ (69,23% пациентов продолжали лечение в течение года), ЭТЦ (44,4%) и АБА (43,48%). Для ИНФ, АДА и ТЦЗ эти показатели составили 43,08, 37,93 и 20% соответственно.

Наименьшая выживаемость наблюдалась при назначении ЦП (ни один пациент не достиг контрольной точки).

Одной из главных задач нашего исследования стал поиск показателей и характеристик, которые могли бы послужить предикторами выживаемости на терапии в клинической практике. С этой целью мы выделили несколько клинко-демографических показателей. Рассмотрим каждый из этих признаков отдельно.

**Пол.** Несмотря на то, что среди пациентов, продолжающих лечение через год, число женщин значительно превышало число мужчин (84,8 и 15,2% соответственно), при статистическом анализе женский пол не являлся достоверным предиктором выживаемости на терапии. В то же время частота прекращения ГИБТ в связи с возникновением НР у женщин статистически выше (96,55%;  $p=0,03$ ). Достоверной корреляции между полом и отменой терапии в связи с недостаточной эффективностью или достижением ремиссии не выявлено. Таким образом, женский пол ассоциировался с большей частотой прекращения лечения из-за возникновения нежелательных явлений.

**Возраст.** Через год число пациентов, продолжающих лечение, во всех группах оставалось сравнимым, а разница между ними статистически незначимой ( $p>0,05$ ): 1-я группа – 29 (31,52%) больных, 18–44 года; 2-я – 36 (39,13%), 45–59 лет; 3-я – 26 (28,26%), 60–74 года; 4-я – 1 (1,09%), 75–90 лет. Прекращение ГИБТ в связи с недостаточной эффективностью достоверно чаще отмечалось в 1-й группе – 26 (46,43%) больных;  $p=0,03$ , 19 (33,93%) больных во 2-й группе, 11 (19,64%) – в 3-й и 0% – в 4-й группе. Отмена терапии в связи с НР также преобладала в 1-й группе – 14 (50%) больных, во 2-й – 4 (14,3%), в 3-й – 9 (32,1%) и в 4-й – 1 (3,6%). Частота прекращения лечения в связи с ремиссией болезни достоверно не различалась: 2 (28,57%) больных, 3 (42,86%), 2 (28,57%) и 0% в 1, 2, 3, 4-й группах соответственно. Таким образом, в 1-й группе (18–44 года) отмена ГИБТ в связи с недостаточной эффективностью и развитием НР происходила чаще, чем у пациентов старших возрастных групп.

**Клиническая форма РА.** Прекращение терапии в связи с недостаточной эффективностью достоверно чаще отмечалось в группе серонегативного ревматоидного артрита – 59,1% ( $p<0,05$ ). В группе серопозитивного РА 24,8% больных отменили ГИБТ по этой причине, в группе РА с внесуставными проявлениями данный показатель составил 18,1%, в группе с болезнью Стилла – 30% и в группе РА с ювенильным началом – 30%. При анализе других причин прекращения ГИБТ установлено, что отмена их в связи с ремиссией РА в подавляющем большинстве случаев отмечалась в группе серопозитивного РА – 6 (4%) больных – и достоверно выше, чем в других группах, – 1 (4,5%) больной в группе РА с внесуставными проявлениями.

**БПВП.** По данным нашего исследования комбинация ГИБТ с БПВП не уменьшала вероятности прекращения терапии. В группе больных, получавших БПВП, 71 (45,2%) продолжал терапию до достижения контрольной точки, 42 (26,8%) прекратили терапию в связи с недостаточной эффективностью, 19 (12,1%) – в связи с развитием НР, 7 (4,5%) – в связи с достижением ремиссии. В группе больных, получавших монотерапию ГИБТ, эти показатели составили 21 (44,68%), 14 (29,79%), 9 (19,15%), 0 соответственно. Кроме того, у 19 пациентов лечение прекращено в связи с административными причинами, еще у 2 – в связи с гибелью по причине, не связанной с ГИБТ. Несмотря на то, что достоверных различий между группами не выявлено, следует отметить, что все пациенты, прекратившие ГИБТ в связи с ремиссией, получали комбинированную терапию.

**ГК.** Аналогичным образом присоединение ГК не влияло как на выживаемость при ГИБТ, так и на прекращение лечения по каждой из рассмотренных причин ( $p>0,05$ ); табл. 2.

Мы также провели поиск предикторов выживаемости на ГИБТ методом регрессионного анализа Кокса, включив в него рассмотренные ранее переменные (табл. 3).

Таблица 3. Регрессионный анализ Кокса и факторы прогноза выживаемости при ГИБТ

Переменные	Прекращение терапии в связи с недостаточной эффективностью				Прекращение терапии в связи с НР				Прекращение терапии в связи с развитием ремиссии РА			
	ОР	95% ДИ		p	ОР	95% ДИ		p	ОР	95% ДИ		p
		нижний	верхний			нижний	верхний			нижний	верхний	
Пол	0,814	0,394	1,680	0,577	4,755	0,630	35,892	0,131	0,661	0,255	1,712	0,393
Возраст	0,922	0,637	1,335	0,668	0,985	0,617	1,572	0,948	0,921	0,518	1,638	0,780
РА, РФ+	1,885	0,568	5,398	0,238	0,991	0,344	2,855	0,987	1,450	0,313	6,716	0,635
РА, РФ-	3,106	0,949	10,165	0,061	1,461	0,354	6,027	0,600	0	0		0,985
БПВП	0,910	0,485	1,709	0,770	0,714	0,297	1,716	0,451	1,295	0,468	3,587	0,619
ГК	1,478	0,818	2,670	0,195	1,050	0,475	2,323	0,903	1,067	0,433	2,634	0,887
АДА	1,418	0,567	3,547	0,455	0,752	0,195	2,903	0,679	0,251	0,024	2,592	0,246
РТМ	0,394	0,135	1,151	0,088	0,096	0,011	0,858	0,036	1,927	0,515	7,209	0,330
ТЦЗ	1,464	0,440	4,868	0,534	1,418	0,370	5,444	0,610	0	0		0,989
ЭТЦ	0,738	0,239	2,280	0,598	1,125	0,305	4,152	0,859	0	0		0,978
ИНФ	1,138	0,505	2,567	0,755	0,760	0,235	2,457	0,647	0,100	0,010	0,998	0,050

Примечание. ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

Как видно из табл. 3, в результате анализа Кокса выявлено, что лечение ИНФ имеет достоверную отрицательную корреляционную связь с прекращением терапии в связи с развитием ремиссии РА, а РТМ аналогичным образом связан с прекращением терапии в связи с развитием НР. Обращает внимание также выявленная положительная корреляция между серонегативным РА и прекращением терапии в связи с недостаточной эффективностью ( $p=0,06$ ), что соответствует результатам предыдущего анализа.

## Обсуждение

Особенностью нашего исследования являлось выделение отдельной группы причин отмены ГИБП – административные причины. По нашим данным, в отечественной клинической практике невозможность продолжения лечения ГИБП после инициации в соответствии со стандартной схемой является третьей по частоте причиной прекращения терапии (17%). Таким образом, при подборе ГИБП в каждом случае требуется учитывать преемственность на всех этапах лечения.

К концу первого года РТМ показал наибольший процент удержания на терапии – 69,23%. Эти данные согласуются с другими исследованиями, свидетельствующими об удовлетворительном профиле эффективности и безопасности РТМ [3–8]. Так, по данным венгерского 8-летнего ретроспективного исследования с участием 540 больных РА, продолжительность терапии у пациентов, получавших РТМ и ТЦЗ, выше, а частота прекращения терапии в связи с недостаточной эффективностью и НР ниже, чем в группе ингибиторов ФНО- $\alpha$  [9]. Однако при анализе данных этой же когорты через год после включения в исследование частота прекращения терапии ТЦЗ сравнима с этим показателем в группе ингибиторов ФНО- $\alpha$ , что соответствует полученным нами данным. РТМ в этот период времени также ассоциирован с лучшей выживаемостью на терапии.

Удовлетворительная выживаемость отмечалась также на фоне применения ЭТЦ (44,4%) и АБА (43,48%). Аналогичные результаты получены другими авторами. Так, К. Ebina и соавт. проанализировали данные 2494 больных РА, получавших 7 ГИБП (ТЦЗ, АБА, ЭТЦ, ИНФ, АДА, голимумаб, ЦП), среди которых наименьшая частота отмены терапии в связи с НР и наилучшее удержание на терапии отмечены на

фоне АБА [10]. С. Papadopoulos и соавт. отметили, что большая выживаемость зафиксирована на фоне применения ЭТЦ по сравнению с АДА и ИНФ [11].

Недостаточная эффективность являлась наиболее частой причиной отмены терапии по результатам нашего исследования – 49,6%, что сопоставимо с данными других авторов [6, 12, 13]. Так, анализ данных регистра CORRONA выявил, что около 40% прекращений терапии в течение первого года происходит по этой причине [14]. Другой наиболее частой причиной, по нашим данным, являлась неудовлетворительная переносимость – 25,7%, что также сопоставимо с результатом, полученным как указанными авторами, так и другими исследователями [15, 16].

Мы выделили показатели, влияющие на продолжительность ГИБТ. Женский пол, молодой возраст, серонегативный по РФ РА ассоциированы с меньшей выживаемостью на ГИБТ вследствие ее прекращения по причине недостаточной эффективности и/или развития НР, а РТМ и серопозитивный по РФ РА – с большей частотой прекращения лечения в связи с ремиссией. Корреляция между женским полом и частотой НР на фоне ГИБП описана в литературе ранее [9, 17]. Однако имеются данные об отсутствии взаимосвязи между полом и выживаемостью на терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  [18]. Очевидно, что для выявления достоверных данных требуется дифференцированный анализ между группами ГИБП с разными механизмами действия.

В настоящее время большое внимание уделяется развитию подходов к терапии пожилых больных РА [19–22]. Наше исследование показало, что наибольшая частота прекращения ГИБТ происходила в группе от 18 до 44 лет. Таким образом, ГИБП могут и должны применяться, в том числе у возрастных пациентов, в соответствии со стандартными показаниями.

Особенностью нашего исследования являлось выделение в качестве фактора поиска клинических форм РА, каждая из которых имеет собственный иммунологический профиль и особенности течения заболевания. В результате анализа выявлено, что в группе больных, серонегативных по РФ, выживаемость при ГИБТ меньше по причине недостаточной эффективности, тогда как в группе серопозитивных по РФ больных чаще отмечалось прекращение ГИБТ в связи с наступлением ремиссии. Оценка литературных данных по

этому вопросу представляется сложной, поскольку существуют лишь отдельные исследования [23]. Так, У. Огава и соавт. проанализировали причины отмены ингибиторов ФНО- $\alpha$  у 1237 больных РА и пришли к заключению, что у РФ-позитивных пациентов отмена терапии вследствие недостаточной эффективности происходила чаще, чем у серонегативных по РФ, а наличие антител к циклическому цитруллинированному пептиду не являлось предиктором отмены терапии по этой причине [24]. А. J. Gottenberg и соавт. по результатам анализа 9 крупных регистров больных РА, получающих ГИБТ, выявили достоверную взаимосвязь между наличием аутоантител (РФ и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду) и удовлетворительной эффективностью АБА [25]. Также мы ранее сообщали о выявленной корреляции между удовлетворительной эффективностью ИНФ и РФ-негативным РА [26]. Таким образом, необходимы дополнительные исследования взаимосвязи между клинико-иммунологическим профилем РА и продолжительностью ГИБТ.

По данным некоторых авторов, лучшая выживаемость на ингибиторах ФНО- $\alpha$  достигалась на фоне комбинации с

БПВП [9, 27–29]. В нашем исследовании не выявлено корреляции между монотерапией ГИБП и комбинацией ГИБП с БПВП и/или ГК. Вероятно, это связано с дизайном исследования, подразумевавшим сравнительную оценку всех рассматриваемых ГИБП, как тех, которые рекомендованы в качестве монотерапии (РТМ, ТЦЗ), так и рекомендованных к применению только в сочетании с БПВП (ингибиторы ФНО- $\alpha$ ). Однако обращает на себя внимание тот факт, что все пациенты, достигшие ремиссии, получали комбинированную терапию.

## Заключение

Данное исследование показало, что 44,9% больных РА продолжают лечение впервые назначенным ГИБП более 12 мес. Наиболее частой причиной прекращения терапии являлась ее недостаточная эффективность. Наилучшая выживаемость при ГИБТ отмечалась на фоне РТМ и АБА. При подборе ГИБП в каждом случае необходимо учитывать преемственность на всех этапах лечения.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 290-331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Rheumatology. National Guide. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-Media, 2008; p. 290-331 (In Russ.)].
- Эрдес Ш.Ф., Горячев Д.В. Клинико-экономический анализ лекарственной терапии ревматоидного артрита: важность проблемы, нерешенные задачи. *Научно-практическая ревматология*. 2010;48(1):75-80 [Erdes SF, Goryachev DV. Kliniko-ekonomicheskij analiz lekarstvennoj terapii revmatoidnogo artrita: vazhnost' problemy, nereshennye zadachi. *Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(1):75-80 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1409
- Насонов Е.Л. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. М.: ИМА-ПРЕСС, 2013 [Nasonov EL. Genetically engineered biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis. Moscow: IMA-PRESS, 2013 (In Russ.)].
- Кудрявцева А.В., Лукина Г.В., Смирнов А.В., Глухова С.И. Оценка клинического и антителоструктурного эффекта анти-В-клеточного препарата в зависимости от сопутствующей терапии базисными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами у больных ревматоидным артритом. *Медицинский совет*. 2019;18:110-7 [Kudryavtseva AV, Lukina GV, Smirnov AV, Glukhova SI. Evaluation of the clinical and anti-destructive effect of an anti-B cell preparation depending on concomitant therapy with basic anti-inflammatory drugs and glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;18:110-7 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-18-110-117
- Oldroyd AGS, Symmons DPM, Sergeant JC, et al. Long-term persistence with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(6):1089-96. doi: 10.1093/rheumatology/key036
- Narongroeknawin P, Chevairsakul P, Kasitanon N, Kitumnuaypong T. Drug survival and reasons for discontinuation of the first biological disease modifying antirheumatic drugs in Thai patients with rheumatoid arthritis: Analysis from the Thai Rheumatic Disease Prior Authorization registry. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):170-8. doi: 10.1111/1756-185X.12937
- Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Кузиканц К.Х. и др. Опыт применения ритуксимаба у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике по данным Российского регистра АРБИТР. *Русский медицинский журнал*. 2011;25:1518-23 [Lukina GV, Sigidin YA, Kuzikyants KH, et al. Opyt primeneniya rituximaba u bolnyh revmatoidnym artritom v real'noy klinicheskoy praktike po dannym Rossiyskogo registra ARBITR. *Russian Medical Journal*. 2011;25:1518-23 (In Russ.)].
- Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Мазуров В.И., Насонов Е.Л. Ритуксимаб в реальной клинической практике: регистры Арбитр и CERERRA. В кн. под ред. Е.Л. Насонова: Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. М.: ИМА-ПРЕСС, 2013; с. 362-9 [Lukina GV, Sigidin YA, Mazurov VI, Nasonov EL. Rituximab in real clinical practice: Arbirer and CERERRA registers. In the book under the editorship of E.L. Nasonova: Genetically engineered biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis. Moscow: IMA-PRESS, 2013; p. 362-9 (In Russ.)].
- Brodzsky V, Bíró A, Szekanecz Z, et al. Determinants of biological drug survival in rheumatoid arthritis: evidence from a Hungarian rheumatology center over 8 years of retrospective data. *ClinicoEconomics Outcomes Res*. 2017;9:139-47. doi: 10.2147/ceor.s124381
- Ebina K, Hashimoto M, Yamamoto W, et al. Drug tolerability and reasons for discontinuation of seven biologics in 4466 treatment courses of rheumatoid arthritis. The ANSWER cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2019;21:91. doi: 10.1186/s13075-019-1880-4
- Papadopoulos CG, et al. Eight-year survival study of first-line tumour necrosis factor  $\alpha$  inhibitors in rheumatoid arthritis: real-world data from a university center registry. *Rheumatol Advanc Pract*. 2019;3:1-11. doi: 10.1093/rap/rkz007
- Ebina K, Hashimoto M, Yamamoto W, et al. Drug retention and discontinuation reasons between seven biologics in patients with rheumatoid arthritis. The ANSWER cohort study. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194130. doi: 10.1371/journal.pone.0194130
- Bolge SC, Goren A, Tandon N. Reasons for discontinuation of subcutaneous biologic therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: a patient perspective. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:121-31. doi: 10.2147/ppa.s70834
- Strand V, Miller P, Williams SA, et al. Discontinuation of Biologic Therapy in Rheumatoid Arthritis: Analysis from the Corrona RA Registry. *Rheumatol Ther*. 2017;4:489. doi: 10.1007/s40744-017-0078-y
- Kondo M, Yamada H. Drug survival rates of biological disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase-inhibitor therapy in 801 rheumatoid arthritis patients: a 14 year-retrospective study from a rheumatology clinic in Japan. *Modern Rheumatol*. 2019;29(Issue 6). doi: 10.1080/14397595.2018.1537556
- Souto A, Maneiro JR, Gómez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(3):523-34. doi: 10.1093/rheumatology/kev374

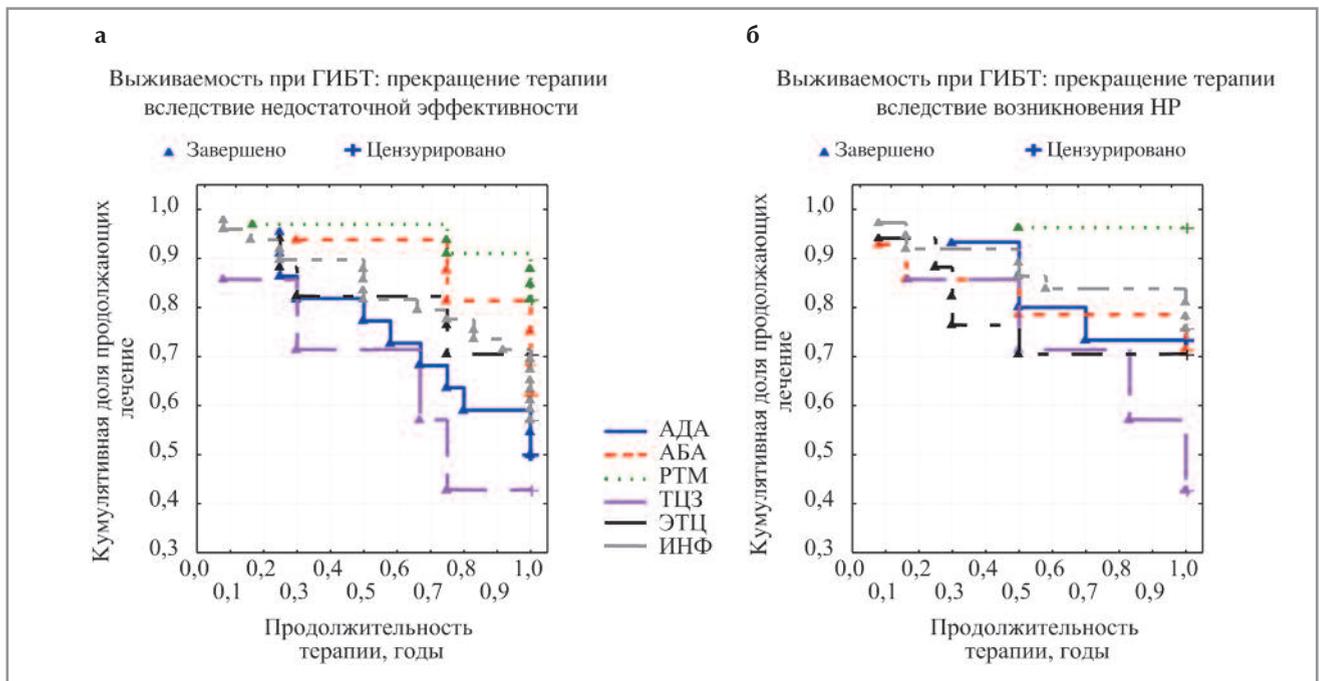
17. Wiens A, Borba HHL, Leonart LP, et al. Treatment interruption of biological drugs and tofacitinib in rheumatoid arthritis: a systematic review of case reports. *Braz J Pharm Sci.* 2018;54(4):e17437. doi: 10.1590/s2175-97902018000417437
18. Martínez-Santana V, González-Sarmiento E, Calleja-Hernández MA, Sánchez-Sánchez T. Comparison of drug survival rates for tumor necrosis factor antagonists in rheumatoid arthritis. *Patient Prefer Adherence.* 2013;7:719-27. doi: 10.2147/ppa.s47453
19. Murata K, Ito H, Hashimoto M, et al. Elderly onset of early rheumatoid arthritis is a risk factor for bone erosions, refractory to treatment: KURAMA cohort. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(6):1084-93. doi: 10.1111/1756-185x.13428
20. Ishchenko A, Lories RJ. Safety and Efficacy of Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Older Rheumatoid Arthritis Patients: Staying the Distance. *Drugs Aging.* 2016;33(6):387-98. doi: 10.1007/s40266-016-0374-1
21. Ebina K, Hashimoto M, Yamamoto W, et al. Drug tolerability and reasons for discontinuation of seven biologics in elderly patients with rheumatoid arthritis. The ANSWER cohort study. *PLoS One.* 2019;14(5):e0216624. doi: 10.1371/journal.pone.0216624
22. Leon L, Gomez A, Vadillo C, et al. Severe adverse drug reactions to biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in elderly patients with rheumatoid arthritis in clinical practice. *Clin Exp Rheumatol.* 2018 Jan-Feb;36(1):29-35.
23. Chatzidionysiou K, Lie E, Lukina G, et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist was failed: pooled data from 10 European register. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(Issue 9):1575-80. doi: 10.1136/ard.2010.148759
24. Ogawa Y, Takahashi N, Kaneko A, et al. Association between seropositivity and discontinuation of tumor necrosis factor inhibitors due to ineffectiveness in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019 Oct;38(10):2757-63. doi: 10.1007/s10067-019-04626-x
25. Gottenberg JE, Courvoisier DS, Hernandez MV, et al. Brief report: association of rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody positivity with better effectiveness of abatacept: results from the pan-european registry analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Jun;68(6):1346-52. doi: 10.1002/art.39595
26. Аронова Е.С., Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Эффективность инфликсимаба при ревматоидном артрите – зависимость от суммарной дозы препарата. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(5):506-11 [Aronova ES, Lukina GV, Sigidin YA. Efficacy of infliximab in rheumatoid arthritis: a relationship to the total dose of the drug. *Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(5):506-11 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-506-511
27. Emery P, Vlahos B, Szczypa P, et al. Long-term drug survival of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2019 June;46(Issue 12). doi: 10.3899/jrheum.181398
28. Silvagni E, Bortoluzzi A, Carrara G, et al. Comparative effectiveness of first-line biological monotherapy use in rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of the RECOrd-linkage On Rheumatic Diseases study on health care administrative databases. *BMJ Open.* 2018;8:e021447. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021447
29. Gabay C, Riek M, Scherer A, Finckh A. Effectiveness of biologic DMARDs in monotherapy versus in combination with synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis: data from the Swiss Clinical Quality Management Registry. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(9):1664-72. doi: 10.1093/rheumatology/kev019

Поступила 17.01.2020



СПн при реактивном артрите УЭ I стадии (а), erythema nodosum-like при ББ на голенях III стадии (б); ЛПн при СКВ Иф II–III стадии (в), ИЛП Бф II стадии уплотнения (г).

К статье *Е.С. Ароновой и соавт.* «Выживаемость при генно-инженерной биологической терапии у бионаивных больных ревматоидным артритом: данные ретроспективного 12-месячного наблюдения» (с. 39)



Оценка выживаемости терапии по Каплану–Майеру.