Анализ применения селективного модулятора костимуляции Т-лимфоцитов абатацепта в лечении ревматоидного артрита: данные международной клинической практики

М. А. Борисова, м.н.с. лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии¹

Г.В. Лукина, д.м.н., проф., зав. научно-исследовательским отделом ревматологии 1,2

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», г. Москва

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени

А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы



М. А. Борисова



Г.В. Лукина

Analysis of the use of a selective modulator of cosmulation of T-lymphocytes abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis: data from international clinical practice

M. A. Borisova, G. V. Lukina

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Moscow, Russia

Резюме

В данной статье приведены результаты международных исследований, посвященных изучению эффективности, безопасности АБЦ и выявлению возможных предикторов хорошего ответа на терапию данным препаратом в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: абатацепт, генно-инженерные биологические препараты, ревматоидный артрит.

Summary

This article presents the results of international studies of abatacept efficacy and safety and searching for possible predictors of a good response to the therapy with this drug in real clinical practice.

Key words: abatacept, biologics, rheumatoid arthritis.

Ревматоидный артрит (PA) — это аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием деструкции суставов и прогрессирующей функциональной недостаточностью [1]. Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) являются основой терапии РА, один из самых эффективных препаратов этой группы — метотрексат (МТ). Однако не всегда удается достичь низкой активности или ремиссии заболевания с помощью БПВП. С этой целью для лечения пациентов с высокой активностью РА и неэффективностью или непереносимостью двух и более БПВП используют генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). В настоящее время ревматологам доступно несколько типов ГИБП с различными механизмами действия. Все биологические агенты для лечения РА можно разделить на две основные группы. К первой относятся препараты, блокирующие провоспалительные цитокины либо

рецепторы к ним, — это ингибиторы ФНО-α (инфликимаб, адалимуммаб, голимумаб, этанерцепт) и ингибиторы интерлейкина-6 (тоцилизумаб, сарилумаб). Вторая группа включает препараты, модулирующие активность иммунокомпетентных клеток, — это блокатор В-клеток ритуксимаб и блокатор костимуляции Т-лимфоцитов абатацепт. Отдельное место занимают синтетические препараты таргетного действия (тофацитиниб, барицитиниб), которые не относятся к биологическим агентам, но оказывают сходные фармакодинамические эффекты. Данная статья посвящена анализу результатов международных исследований по применению абатацепта в условиях реальной клинической практики.

Абатацепт (АБЦ) представляет собой рекомбинантный человеческий протеин, состоящий из СТLА-4 (СТLА-4 — это внеклеточный домен антигена-4 цитотоксических Т-лимфоцитов), который соединен

с модифицированным Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G1 [2]. АБЦ ингибирует полноценную активацию Т-клеток, связываясь с CD 80/86 антиген-представляющей клетки (макрофага) и блокируя взаимодействие этой клетки с антигеном CD 28 лимфоцита, что в свою очередь подавляет костимуляцию Т-лимфоцита и тормозит последующую иммунную реакцию (например, гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, выработку аутотантител и др.). Модифицированный фрагмент Fc-области IgG1 в АБЦ не активен и не связан с нежелательными явлениями (НЯ), обусловленными комплементзависимой и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичностью [3–5].

К настоящему времени проведены множество рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ), которые подтвердили безопасность и эффективность данного препарата [5–12]. Однако

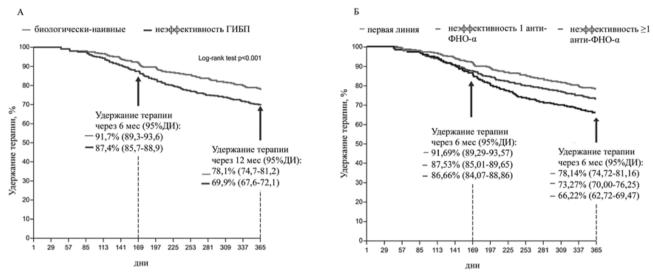


Рисунок 1. Удержание терапии АБЦ в различных группах, по данным исследования ACTION (А и Б). Примечание: ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; ФНО- α — фактор некроза опухоли — α

результаты, полученные в РПКИ, как правило, оптимистичнее данных рутинной практики. Эти различия могут быть связаны с более строгим отбором пациентов, наличием периода «отмывки» перед назначением следующего лекарственного средства, использованием различных доз препарата, приверженностью пациентов к терапии [13].

Поэтому большой интерес представляют результаты открытых исследований, где АБЦ применялся в условиях реальной клинической практики. В данных исследованиях отсутствуют строгие критерии отбора пациентов, включаются больные с различной продолжительностью заболевания, наличием сопутствующей патологии и региональными особенностями назначения антиревматической терапии [13]. Результаты подобных работ особенно ценны, так как дают более объективное представление об эффективности и безопасности данного препарата.

Влияние АБЦ на клинические признаки активности РА

В табл. 1 представлены сводные результаты основных исследований.

Одним из крупнейших открытых исследований является АСТІОN, куда было включено 2364 пациента. В данной работе сравнивалась эффективность терапии между биологически наивными пациентами и пациентами, у которых терапия ГИБП была неэффективна. Хороший и удовлетворительный эффект после 6 месяцев

лечения был достигнут у 70,0 и 67,1 %, после 12 месяцев — у 83,8 и 73,3 %, после 24 месяцев — у 95,0 и 80,2 % пациентов соответственно. Ремиссия заболевания регистрировалась через 6 месяцев у 25,0 и 20,4%, после 12 месяцев — у 44,5 и 35,0 % [13-15]. После 6 месяцев эффективность терапии во второй группе не зависела от количества предшествовавших ингибиторов ФНО-а. Результаты монотерапии АБЦ также не отличались от комбинированной терапии АБЦ и БПВП [13]. Уровень удержания эффекта от терапии АБЦ у биологически наивных пациентов и больных с неэффективностью ГИБП через 6 месяцев составлял 93,0 и 88,6%, через 12 месяцев — 78,1 и 69,9 % соответственно, через 2 года — в общей группе 54,4% [13-15]. Удержание в различных группах продемонстрировано на рис. 1. После 2 лет наблюдения дозу сопутствующих глюкокортикоидов (ГК) удалось снизить у 40,7% пациентов [16].

Во французском исследовании ORA хороший и удовлетворительный ответ по критериям EULAR был зарегистрирован у 20,4 и 38,7% пациентов после 6 месяцев лечения. Процент удержания эффекта от препарата составлял 78,2% [17]. Дополнительно был проведен анализ монотерапии АБЦ по сравнению с комбинированной терапией АБЦ и БПВП. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Количество пациентов с хорошим

и удовлетворительным ответом на терапию по критериям EULAR достоверно не отличалось — 60 против 60,2% соответственно. Однако удержание эффекта от терапии АБЦ было достоверно меньше в группе монотерапии (58,5%) по сравнению с комбинированной схемой лечения (68%) [18].

По данным исследования DANBIO, терапия АБЦ приводила к снижению активности РА, исходно медиана DAS 28 составляла 5,3 (4,7-6,1), через 6 месяцев — 3,4 (2,7-4,9), через 12 месяцев — 3,3 (2,5-4,3). Отметим, что у большинства пациентов предшествующая терапия блокаторами ФНО-а была неэффективна. Клиническое улучшение по критериям EULAR отмечалось после 6 и 12 месяцев у 70 и 77 % пациентов соответственно. Ремиссия по индексу DAS 28 была достигнута у 19% пациентов после 6 месяцев, у 26% — после 12 месяцев, у 38% после 2 лет и у 48 % — после 3 лет. Удержание эффекта от терапии АБЦ после 6 месяцев регистрировалось у 72 % пациентов, после 12 месяцев — у 54 %, после 2 лет — у 39 %, после 3 лет — у 28 % пациентов [19-21].

По результатам исследования S. Киbo и соавт., после 6 месяцев лечения АБЦ низкой активности и ремиссии PA по индексам SDAI и DAS 28 достигли 50 и 20% и 24 и 16% пациентов соответственно. После 12 месяцев ремиссия PA по индексу SDAI

Таблица 1 Результаты клинического эффекта АБЦ по данным различных исследований

Авторы и название	Ами	Характеристика больных	Число	MI, %	Удержание терапии АБЦ. %	б	Ответ по критериям EULAR, %	%	DAS28 ремиссия, %	DAS28 низкая активность, %
исследования	¥ec.		больных, п			Хороший	Удовлетворительный	Нет ответа		
	`	Биологически наивные	118	42,2	93 (95% AN:85,9-96,6)	33,3	36,7	30	16,1	41,9
	0	Неэффективность ГИБП	966	61,0	88,6 (95% AN:86,4-90,4)	22,9	44,2	32,8	14,2	27,7
Hubert G. Nüßlein	Ç	Биологически наивные	674	92,1	78,1 (95% AN:74,7-81,2)	45,6	38,2	16,1	30,8	1
и соавт. (ACTION)	7	Неэффективность ГИБП	1676	92,5	69,9 (95% AM:67,6-71,1)	34,5	38,8	26,8	21,9	1
	Č	Биологически наивные	122	ı	63,2 (95% AN:53,2-71,6)	64,0	31,0	5,0	0'09	92'0
	47	Неэффективность ГИБП	1009	56,4	53,4 (95% AN:50,56,6)	20,0	32,0	18,0	30,0	53,0
Gottenberg J. N COGBT. (ORA)	9	Неэффективность БПВП и ГИБП	829	76,3	78,2	20,4	38,7	40,9	I	I
	9		031	63	72 (95% AN:65-79)		70,0	30,0	19,0	1
Henrik C. Leffers	12		2	0,50	54 (95% AN:45-63)		77,0	23,0	26,0	1
n codel.	24	neschaekidahocia bilbil u iyibil	230	ı	39,0		0'62	21,0	38,0	
	36		341	ı	28,0		85,0	15	48	ı
S. Kubo и соавт.	9		20	74,0	0′08	1	ı	ı	16	24
(ALTAIR)	13		194	ı	73,7	I	ı	I	ı	ı
L. Harrold и соавт.	9		440	54,8	78,5	8,6 (mACR70)	19,7 (mACR50)	31,7 (mACR20)	ı	1
(CORRONA)	12		327	1	72,4	10,0 (mACR70)	20,0 (mACR 50)	35,0 (mACR20)	ı	Ī
	9		1 43	70 7	83,2	1	1	I	26,6*	42,2*
IN. TURUTUSTII VI COUBIT.	12		3	7,00	77,1	ı	1	ſ	28,6*	43,8*
T. Mochizuki и соавт.	00117	Биологически наивные	64	73.7	7 0 2	1	1	I	19,0	41,3
(ORBIT)	O WEL	Неэффективность ГИБП	73	1,5,1	0/1/	I	ı	ı	13,9	27,4
J. Dudler и соавт.	21	Биологически наивные	14	010	93,0	ı	ı	I	40,0	75,0
(RAISE)	7	Неэффективность ГИБП	42) - -	72,0-65,0	ı	1	ı	12,0–26,0	62,0-40,0
Борисова М.А.	Ç	Биологически наивные	44	1		38,0	22,0	40,0	42,3	23,0
и соавт.	71	Неэффективность ГИБП	47	04,0	0,00	38,4	25,6	36,0	33,3	33,3

Примечание: *DA\$ 28 — СРБ; АБЦ — абатацепт; МТ — метотрексат; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; БПВП — базисные противовоспалительные препараты.

регистрировалась у 23,7% пациентов. 80,0 и 73,7% продолжали терапию АБЦ через 6 и 12 месяцев наблюдения [22, 23].

В исследовании АТТКА АБЦ достоверно снижал активность заболевания по индексу DAS 28, начиная с 3 месяцев терапии. Так, исходно среднее значение индекса DAS 28 составляло 5.9 ± 1.1 , через 6 месяцев — 3.8 ± 1.2 , через 12 месяцев — 3.5 ± 1.2 . Ремиссия заболевания через 6 месяцев была достигнута у 10%, через 12 месяцев — у 20.8% пациентов [24].

В исследование CORRONA было включено 968 пациентов с предшествующей неэффективной терапией ингибиторами ФНО-а. После 6 месяцев лечения модифицированный ответ по ACR 20 / 50 / 70 был достигнут у 31,7 / 19,7 / 8,6 % пациентов, через 12 месяцев — у 35 / 20 / 10 % пациентов соответственно. Ремиссия по индексу CDAI через 6 месяцев отмечалась у 9%, через 12 месяцев у 12% больных [25]. Дополнительно была проанализирована эффективность терапии АБЦ у биологически наивных пациентов в зависимости от длительности РА. Оценка терапии проводилась с помощью вычисления **ΔCDAI**. Так, наиболее выраженное снижение индекса CDAI (Δ CDAI = 10,22) регистрировалось у пациентов с небольшой длительностью РА (0-2 года), а наименьшее (Δ CDAI = -4,63) — в группе с длительностью РА больше 10 лет. Однако процент удержания эффекта терапии АБЦ в данных группах достоверно не отличался и варьировал в пределах 67-74% [26].

М. Schiff и соавт. проанализировали 6-месячную динамику эффективности терапии АБЦ. Ремиссия и низкая активность заболевания по индексу DAS 28 регистрировалась у 33,8 и 44,1% пациентов соответственно. В несколько большем проценте случаев достигали ремиссии и низкой активности пациенты, у которых была неэффективна тера-

Таблица 2 Клиническая характеристика больных, получавших моно- и комбинированную терапию АБЦ, по данным исследования ORA

	Монотерапия (n = 188)	АБЦ + БПВП (n = 381)
Пол, женщины, n (%)	153 (81%)	297 (78%)
Возраст, Ме (ИР)	63 (22–89)	59 (23–89)
Длительность заболевания, Ме (ИР)	16 (3–51)	14 (2-45)
Активность по DAS 28, Ме (ИР)	5,5 (2,0-8,9)	5,3 (1,6-8,5)
Количество блокаторов ФНО- $lpha$ в анамнезе, n (%)		
0	26 (14%)	38 (10%)
1	47 (25%)	85 (22%)
2	72 (38%)	156 (41%)
3	43 (23%)	102 (27%)
Предшествующая терапия ритуксимабом, n (%)	72 (38%)	104 (27%)
ΓK, n (%)	144 (75%)	280 (73%)
РФ, n (%)	73/86 (85%)	133/155 (86%)
АЦЦП, n (%)	67/71 (94%)	112/124 (90%)
СРБ, Ме (ИР)	14 (0,2–157)	12 (0–179)
Курение, п (%)	18 (9%)	49 (13%)

Примечание: ГК — глюкокортикоиды, РФ — ревматоидный фактор, АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированому пептиду, СРБ — С-реактивный белок, АБЦ — абатацепт, БПВП — базисные противовоспалительные препараты.

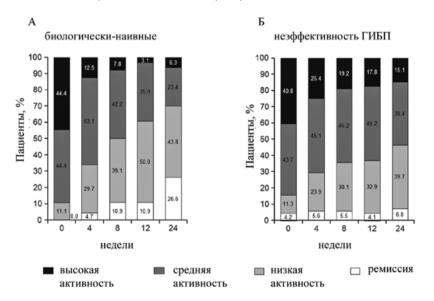


Рисунок 2. Динамика активности заболевания по индексу SDAI у биологически наивных пациентов и с неэффективностью ГИБП по данным исследования ORBIT. Примечание: ГИБП генно-инженерные биологические препараты

пия одним ингибитором ФНОα в анамнезе. Уровень удержания терапии через 6 месяцев составлял 80% [27].

В исследовании N. Такаһаshi и соавт. проанализирована эффективность терапии АБЦ через 6 и 12 месяцев [28, 29]. На фоне проводимой терапии значение индекса DAS 28 — СРБ постепенно снижалось от исходного 4,49 \pm 1,27 до 3,34 \pm 1,34 после 6 месяцев и 3,18 \pm 1,34 после 12 месяцев [29]. Ремиссии и низкой активности заболевания после 6 месяцев достигли 42,6 и 26,6% [28], после 12 месяцев — 43,8 и 28,6% пациентов соответственно [29].

Процент удержания эффекта от терапии через 6 месяцев составлял 83,2%, через 12 месяцев — 77,1% пациентов [28, 30]. Проведен дополнительный анализ данных пациентов с высокой активностью РА: процент больных с хорошим и удовлетворительным ответом на терапию по критериям EULAR (64,1%) был достоверно выше у пациентов с исходно высокой активностью РА по сравнению с остальной группой (40,7%) [28]. Снижение индекса DAS 28 — СРБ было достоверно более выраженным в группе биологиче-

ски наивных пациентов по сравнению с больными с предшествовавшей неэффективной терапией ГИБП [30]. Похожие результаты были получены Т. Mochizuki и соавт. в исследовании ORBIT, в котором биологически наивные пациенты достоверно чаще достигали низкой активности и ремиссии по сравнению с остальной группой, рис. 2 [31, 32].

В исследовании N. Takahashi и соавт. было показано, что пациенты, находящиеся на комбинированной терапии АБЦ и МТ, достоверно чаще достигали низкой активности и ремиссии по сравнению с остальной группой [29]. В другом исследовании этих авторов был выявлен достоверно более высокий риск отмены комбинированной терапии АБЦ и МТ из-за развития нежелательных явлений по сравнению с монотерапией АБЦ [33]. В то же время в исследовании T. Pascart и соавт. добавление МТ к терапии АБЦ не приводило к достоверному улучшению эффективности проводимого лечения [34].

Похожие результаты получены в исследовании RAISE, где отмечалась тенденция к более выраженному ответу на лечение АБЦ у биологически наивных пациентов. Через год наблюдения пациенты достигли низкой активности заболевания по индексу DAS 28 в 75% случаев по сравнению с 62 и 40% больных с неэффективной терапией одним и больше двух ГИБП соответственно [35].

В исследовании МАТАДОЯ после достижения низкой активности РА в течение последних 6 месяцев доза АБЦ была уменьшена до 250 мг на пациента. Через год лечение завершили 81% пациентов (43 из 53). Ремиссия заболевания по индексу DAS 28 — СРБ регистрировалась у 88% до уменьшения дозы и у 81% через год [36].

По данным масштабного европейского регистра PANABA, пациентов, достигших клинического улучшения по критериям EULAR, было несколько больше у РФ-позитивных пациентов по сравнению с РФ-негативными: 84,1 против 80,5% соответственно. При разделении пациентов в зависимости от наличия АЦЦП подобной

тенденции не наблюдалось [37]. Дополнительный анализ данного регистра выявил, что пациенты с предшествующей неэффективной терапией ингибиторов ФНО-а лучше отвечают на лечение АБЦ, чем с неэффективной терапией ритуксимабом. Так, хорошего и удовлетворительного ответа на терапию по критериям EULAR в первой группе достигли 83 % пациентов, а во второй — 73 %; р = 0,001 [38]. Похожие результаты были получены в исследовании S. Das и соавт., где предшествовавшая терапия ритуксимабом ассоциировалась с худшим ответом на лечение по критериям EULAR в группе терапии АБЦ по сравнению с группой, получавшей тоцилизумаб. Значительным ограничением данной работы является маленькая выборка пациентов [39].

В исследовании ABROAD сравнивалась эффективность терапии АБЦ у пожилых (от 65 лет) и молодых пациентов (до 65 лет) с РА. Достоверной разницы между группами не выявлено. После 6 месяцев ремиссии по индексу DAS 28 — СРБ достигли 35,1 и 34,9% пациентов соответственно, после 12 месяцев — 36,5 и 43,1% соответственно. Удержание эффекта от терапии через год лечения наблюдалось у 72,3 и 73,6% пациентов соответственно [40].

В России АБЦ зарегистрирован для лечения больных РА в 2009 году и получил высокую оценку отечественных ревматологов. По данным регистра АРБИТР, клиническое улучшение (хороший и удовлетворительный эффекты по критериям EULAR) было достигнуто у 57,0% больных через 3 месяца лечения, у 61,5% через 6 месяцев и у 75,0 % — через 12 месяцев. Таким образом, по мере увеличения срока лечения АБЦ эффективность препарата умеренно нарастала. Низкая активность РА через 3 месяца зарегистрирована у 13,0 % больных, через полгода — у 15,4%, через год — у 25,0%. В то же время частота достижения ремиссий в эти сроки оказалась практически одинаковой: 13,0; 11,5 и 12,5 % соответственно [41]. Сходные результаты получены В. И. Мазуровым с соавт. и С. А. Лапшиной с соавт.: в их исследованиях терапия АБЦ также при-

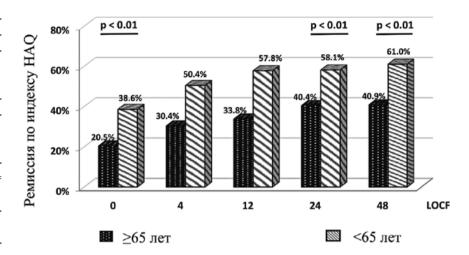


Рисунок 3. Ремиссия по индексу HAQ у биологически наивных пациентов в двух возрастных группах по данным исследования ABROAD. Примечание: HAQ — Health Assessment Questionnaire, LOCF — Last Observation Carried Forward

водила к достоверному улучшению клинического состояния пациентов с РА [42, 43].

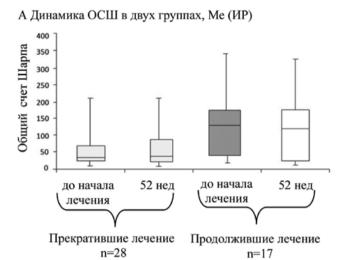
В другом исследовании российских ученых, куда были включены 91 пациент с РА, процент удержания терапии АБЦ после 6 месяцев составлял 77,0%, после 12 месяцев — 60,0%. Процент удержания между биологически наивными пациентами и больными с неэффективностью 1 и ≥ 2 ГИБП в анамнезе достоверно не отличался [44]. Однако биологически наивные пациенты несколько чаще достигали ремиссии по индексу DAS 28 по сравнению с больными с неэффективностью ГИБП в анамнезе (42,3 против 33,3 % соответственно). Кроме того, пациенты, получавшие монотерапию АБЦ, достоверно реже достигали хорошего ответа по критериям EULAR по сравнению с больными на комбинированной терапии (10,0 против 43,5% соответственно) [45].

Влияние терапии АБЦ на качество жизни и функциональное состояние больных ревматоидным артритом

В исследовании АСТІОN после 6 месяцев лечения улучшение по индексу НАQ зарегистрировано у 44,7% пациентов. В группе биологически наивных пациентов улучшения достигли 60,3% больных по сравнению с пациентами с неэффективной терапией ГИБП в анамнезе [13]. В исследовании DANBIO терапия АБЦ приводила к достоверному улучшению

функционального состояния пациентов с 6 недель лечения. Так, до лечения медиана индекса НАО составляла 1,5 (1,0-2,0), через 6 месяцев — 1 (0,38-1,75), через 12 месяцев — 1 (0,38–1,50) [19]. В исследовании S. Kubo и соавт. после 6 месяцев лечения АБЦ отмечалось умеренное снижение значения индекса HAQ с 1.5 ± 0.7 до 1.3 ± 0.8 . 22 % пациента достигли ремиссии $(HAQ \le 0.5)$ по данному показателю к шестому месяцу наблюдения [22]. После 12 месяцев лечения ремиссии заболевания по нескольким показателям (SDAI \leq 3,3, HAQ \leq 0,5, Δ общего счета Шарпа (ОСШ) ≤ 0,5) достигли 16,5% пациентов [23].

По данным работы ORBIT, АБЦ приводил к достоверному снижению значений индекса HAQ: до начала лечения среднее значение равнялось 1,4 ± 0.8; после 6 месяцев — 1.1 ± 0.8 . 34.3%больных достигли функциональной ремиссии через 6 месяцев наблюдения. Биологически наивные пациенты функциональной ремиссии достигали чаще [32]. В исследовании ABROAD (рис. 3) функциональной ремиссии после 48 недель наблюдения достоверно чаще достигали молодые пациенты (до 65 лет) по сравнению с пожилыми (старше 65 лет), 58,1 против 40,4% соответственно [46]. По данным Ј. Роре и соавт., после 2 лет наблюдения минимальное улучшение по индексу HAQ было достигнуто у 70% биологически наивных пациентов и 71% пациентов с неэффективной предшествовавшей терапией ФНО-α [47].



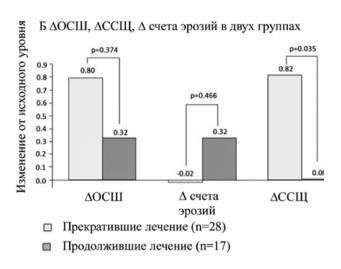


Рисунок 4. Динамика рентгенологических изменений у пациентов, получающих терапию АБЦ и прекративших инфузии препарата, по данным Т. Takeuchi и соавт. (А и Б). Примечание: ОСШ — общий счет Шарпа, ССЩ — сужение суставной щели

В работе отечественных авторов продемонстрировано отчетливое улучшение функционального статуса по индексу НАQ у пациентов с РА [44, 45, 48]. За время наблюдения отмечалось два пика снижения уровня НАQ: через 3 и 12 месяцев лечения [44]. После 3 месяцев лечения минимального улучшения достигли 48,9% больных, после 12–64,0% [45].

Исследования, посвященные изучению влияния АБЦ на КЖ пациентов посредством индекса EQ-5D, немногочисленны. Так, А. Gülfe с соавт. и Т. S. Jørgensen с соавт. показали, что терапия ГИБП, в том числе АБЦ, приводит к улучшению КЖ больных по данному индексу [49, 50].

Влияние терапии абатацепта на рентгенологическое прогрессирование

По данным открытого исследования ALTAIR, лечение АБЦ приводило к замедлению рентгенологического прогрессирования. Среднее значение $\Delta OC \coprod в модификации van$ der Heijde составляло $7,1 \pm 7,3$; через 6 месяцев — 1.8 ± 5.7 . Похожая тенденция отмечалась при оценке счета эрозий и сужений суставной щели (ССЩ): с 3.8 ± 3.9 до $1.1 \pm$ 3,7 и с $3,3 \pm 3,7$ до $0,7 \pm 3,5$ соответственно. 76,0 и 73,4% пациентов достигли рентгенологической ремиссии после 6 и 12 месяцев наблюдения. Высокий уровень СРБ (более 15 мг/л) был независимым

предиктором отсутствия рентгенологической прогрессии РА на фоне терапии АБЦ [22].

В работе Т. Mochizuki и соавт. среднее значение ДОСШ после 12 месяцев составляло 0.61 ± 2.24 ; Δ счета эрозий — 0.39 ± 1.13 ; Δ ССЩ — $0.22 \pm$ 1,53. Рентгенологическая ремиссия отмечалась у 64,9% пациентов, быстрое рентгенологическое прогрессирование регистрировалось у 2,6% пациентов [31]. В исследовании Т. Такеисhі и соавт. после 12 месяцев наблюдения ДОСШ и Д счета эрозий между пациентами, продолжавшими терапию АБЦ и прекратившими инфузии препарата, достоверно не отличались (рис. 4). Однако ∆ССЩ была достоверно выше в группе прекративших лечение АБЦ [51]. В исследовании MATADOR даже через год после уменьшения дозы АБЦ (до 250 мг на пациента) у 81 % больных не отмечалось рентгенологической прогрессии РА [36]. По данным работы ORBIT, достоверной разницы в достижении рентгенологической ремиссии между биологически наивными и больными с предшествовавшей неэффективной терапией ГИБП не выявлено: 66 против 60,4% соответственно [32].

По данным исследования Борисовой М. А. и соавт., у 85% (n = 23) пациентов через год лечения не отмечалось отрицательной рентгенологической динамики на фоне терапии АБЦ. Всего у 4 пациентов зарегистрирована

рентгенологическая прогрессия, что составило 15% от общего количества больных [45].

Исследование безопасности терапии **АБЦ**

Результаты последнего мета-анализа Cohrane [52], посвящены изучению только данных РПКИ, поэтому результаты клинической практики будут представлены в виде сообщений по каждому исследованию.

По данным исследования **ACTION**, после 6 месяцев лечения АБЦ серьезные нежелательные реакции были зарегистрированы (СНЯ) у 4,7% (n = 54 / 1138) больных, через 12 месяцев — у 8,4% (n = 198 / 2364). В результате развития СНЯ через 6 и 12 месяцев лечение прекратили 1.8% (n = 20 / 1138) и 4%(n = 95 / 2364) пациентов соответственно. Серьезные инфекции отмечались у 1.7% (n = 19) и 3.2% (n = 76) больных соответственно. После 6 месяцев лечения был выявлен один случай оппортунистической инфекции (Pneumocystis jiroveci), который не был подтвержден культурой; после 12 месяцев — 4 случая (*Pneumocystis* jiroveci — 2, Cytomegalovirus — 1, Ш — 1). Случаев развития активного туберкулеза не зафиксировано. Большинство серьезных инфекций были из верхних дыхательных путей [13]. Через год от начала терапии серьезные иммунные заболевания были зарегистрированы у 20 пациентов, кардиологические заболевания — у 17 больных и сосудистые заболевания — у 16 пациентов [14].

В исследовании ORA было зарегистрировано 18 серьезных инфекций (7 бронхолегочных инфекций, 4 мочеполовых, 3 суставных, 2 кожные, 1 пищеварительная и 1 септицемия), что составило 4,7 серьезной инфекции на 100 пациенто-лет, 4 из которых привели к прекращению АБЦ. Оппортунистических инфекций и смертей не отмечалось. Четыре серьезные инфузионные реакции (0,5% пациентов), приводящие к прекращению АБЦ [17]. В другой работе авторами были сопоставлены причины отмены препарата в группе монотерапии АБЦ и комбинированной терапии, достоверных отличий выявлено не было (табл. 3) [18].

По данным регистра DANBIO, 17 (11%) пациентов отказались от лечения из-за развития НЯ, 4 из которых были СНЯ. Были зарегистрированы следующие СНЯ: тяжелый острый полиартрит (n = 1); гипергликемия и гипонатриемия (n = 1); анафилактический шок (n = 1); боль в груди и головокружение (n = 1) и НЯ — повышение артериального давления (n = 1); повышение печеночных трансаминаз (n = 2); боль в животе и кожная сыпь (n = 1). В 9 случаях, когда в качестве причины отмены АБЦ были указаны НЯ, дальнейшее описание не приводилось [19].

В работе Horák Р. и соавт. НЯ регистрировались у 10 из162 пациентов (6%), наиболее распространенными из которых являются инфекции (31%) и кожные высыпания (5%). Сообщалось только об одной несерьезной аллергической реакции (ATTRA) [24].

По данным М. Schiff и соавт., 7% пациентов прекратили лечение АБЦ из-за развития НЯ. Три случая были расценены как НЯ (рецидивирующая инфекция, гепатит С, гриппоподобный синдром) и 4 — как СНЯ (1 пневмония со смертельным исходом и 3 опухоли) [27].

В исследовании N. Takahashi и соавт. 38 НЯ наблюдались у 36 (25,2%) из 143 пациентов. Наиболее частыми НЯ были инфекции (18 пациентов; 12,6%), из которых чаще всего встречались инфекции верхних дыхательных путей (6 пациентов; 4,2%).

Таблица 3 Причины выбывания пациентов в группе монои комбинированной терапии АБЦ, по данным исследования ORA

	Монотерапия АБЦ (n = 46)	АБЦ + БПВП (n = 90)
Первичная неэффективность, n (%)	19 (41,3%)	40 (44,4%)
Исчезновение эффекта, n (%)	3 (6,6%)	9 (10%)
Инфузионные реакции, n (%)	2 (4,3%)	1 (1,1%)
Другие НЯ, n (%)	4 (8,7%)	6 (6,7%)
Неизвестные причины, n (%)	18 (39,1%)	34 (37,8%)

Примечание: АБЦ — абатацепт; БПВП — базисные противовоспалительные препараты.

Таблица 4 НЯ, зарегистрированные в исследовании ABROAD

НЯ	Причины	Старше 65 лет	Младше 65 лет
	Pneumocystis jiroveci пневмония	1	
Смерть, n = 3	Интерстициальная пневмония	1	
	Острый инфаркт миокарда	1	
Инфекция, n = 5	Пневмония	3	1
инфекция, п – 3	Пиогенный артрит	1	
	Гемофагоцитарный синдром	1	
	Повышение печеночных ферментов	1	1
	Нарушение функции почек		1
	Ухудшение интерстициальной пневмонии		1
Неинфекционные, n = 12	Колоректальный рак	1	
	Рецидив менингиомы	1	
	Ухудшение системной красной волчанки		1
	Псориаз	1	
	Сиалолитиаз	1	
	Анафилактический шок		1
	Недомогание	1	

Серьезные инфекции были зарегистрированы у 5 (3,5%) пациентов. Аппендицит был зарегистрирован у 1 пациента, что привело к прекращению лечения АБЦ. Кроме того, были единичные случаи пневмонии, бронхопневмонии, герпеса и целлюлита. Наиболее частыми лабораторными нарушениями были нарушения функции печени у 3 (2,1%) пациентов. Было 2 случая лимфопролиферативного расстройства, 2 случая интерстициальной пневмонии и 1 случай пурпуры, что привело к прекращению дальнейшего лечения АБЦ [30].

В исследовании ORBIT у 14,6% (20 из 137) пациентов регистрировались НЯ. Один пациент умер из-за интерстициального заболевания легких. Хотя это событие было связано с терапией АБЦ, возраст пациента составлял более 70 лет с наличием

обструктивного заболевания легких в анамнезе и длительностью РА более 20 лет. После 30 дней лечения АБЦ пациент испытал острое обострение интерстициальной болезни легких и умер. АБЦ был отменен у 3,6% (5 из 137) пациентов из-за НЯ, которые включали язву (подошвенная язва) и пневмонию, а также повреждение печени или почек, стоматит и воспаление верхних дыхательных путей у одного пациента. Другие НЯ включали инфекцию верхних дыхательных путей, повреждение печени, интерстициальную пневмонию, стоматит, повреждение печени, анемию, острое воспаление верхних дыхательных путей, диарею, головную боль, псориаз, пневмоцистную пневмонию, обострение ангиита васкулита, язву кожи, выпадение волос, компрессионный перелом (12-й грудной отдел позвоночника) и секре-

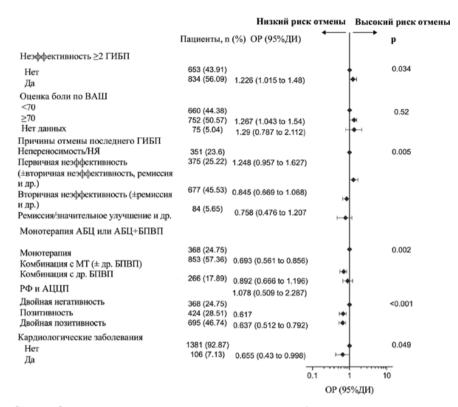


Рисунок 5. Мультивариативная модель анализа возможных факторов удержания терапии АБЦ у биологически наивных пациентов по данным исследования АСТІОN Примечание: АБЦ — абатацепт; РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал; * — в основном эндокринные и рак молочной железы; ** — в основном депрессии.

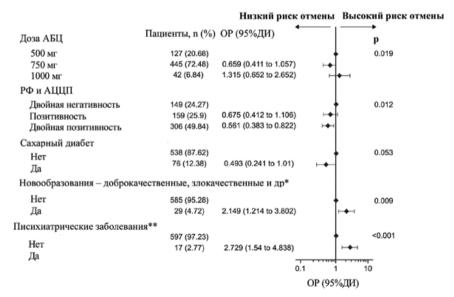


Рисунок 6. Мультивариативная модель анализа возможных факторов удержания терапии АБЦ у пациентов с предшествовавшей неэффективностью ГИБП Примечание; АБЦ — абатацепт; МТ — метотрексат; ГИБП — генно-инженерная биологическая терапия; ВАШ — визуально аналоговая шкала; БПВП — базисная противовоспалительная терапия; НЯ — нежелательные явления; РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал.

торный средний отит. В этих случаях лечение АБЦ было продолжено [32].

В работе S. Yasuda СНЯ имели место у 3 пациентов (сепсис из-за инфекции мочевыводящих путей, пневмония и хронический синусит),

которые потребовали госпитализации. Терапия АБЦ была прекращена у 2 из этих пациентов [36].

Особый интерес представляет исследование ABROAD, где пациенты были разделены по возрасту

старше и моложе 65 лет. В табл. 4 представлены НЯ в двух группах. Хотя количество инфекционных НЯ в более возрастной группе было выше (3,4 против 0,8% соответственно), различия не достигли достоверности. Было зарегистрировано три смерти в группе старше 65 лет — Pneumocystis jiroveci пневмония, интерстициальная пневмония и острый инфаркт миокарда. Четыре пациента в группе старше 65 и один в группе моложе 65 выбыли из исследования из-за НЯ [46].

В исследовании отечественных авторов НЯ зарегистрированы у 22% (20 из 91) пациентов, самыми распространенными из них были острые респираторные заболевания (37%), которые в большинстве случаев не требовали длительной отмены терапии [45].

Выявление факторов, ассоциирующихся с эффективностью терапии АБЦ

В исследовании ACTION был проведен мультивариативный анализ по выявлению прогностических факторов, влияющих на удержание эффекта терапии АБЦ в течение 12 и 24 месяцев. Предикторами удержания терапии АБЦ для биологически наивных и пациентов с предшествовавшей неэффективностью ГИБП являлись позитивность по РФ и АЦЦП, наличие кардиологической патологии (рис. 5 и 6). Для последней группы пациентов неэффективность менее двух ингибиторов ФНО-а ассоциировалась с лучшим удержанием эффекта препарата [14, 16, 53]. Значение индекса массы тела не влияло на удержание эффекта терапии АБЦ [15, 54].

По данным исследования ORA, исходный уровень АЩП был достоверно выше у пациентов с хорошим ответом на терапию по критериям EULAR по сравнению с остальной группой. Результаты мультивариативного анализа также показали, что только АЩП-позитивность ассоциировалась с развитием хорошего ответа на терапию по критериям EULAR [17]. В исследовании DANBIO выполнен поиск предикторов достижения низкой активности заболевания и удержания эффекта

терапии АБЦ. По данным регрессионного анализа Кокса, достоверных результатов не получено [23]. В исследовании ALTAIR исходно более низкие значения индекса SDAI и высокие титры РФ являлись независимыми предикторами достижения ремиссии по индексу SDAI после 12 месяцев терапии АБЦ [23]. По данным регистра CORRONA, достижение низкой активности заболевания и ремиссии по индексу CDAI ассоциировалось с меньшей длительностью РА. У пациентов с длительностью РА до 2 лет шанс достижения ремиссии заболевания через 12 месяцев был в три раза выше по сравнению с больными с длительно текущим РА (более 10 лет). Следует отметить, что доля пациентов, которые продолжали получать АБЦ через 12 месяцев, была одинаковой во всех группах продолжительности заболевания, варьируя от 67 до 74% (p = 0.6); рис. 7 [25].

В трех исследованиях N. Takahashi и соавт. были получены противоречивые результаты. В работе 2013 года предшествующая терапия ГИБП достоверно не влияла на достижение низкой активности или ремиссии к 6 месяцам наблюдения [30]. В то же время в другом исследовании изначально высокая активность заболевания, III или IV функциональный класс и предшествующая терапия ГИБП были независимыми негативными факторами для достижения ремиссии или низкой активности заболевания [28]. В следующей работе было показано, что терапия АБЦ и МТ являлась независимым предиктором достижения низкой активности РА после 24 месяцев наблюдения [29]. Похожие результаты получены М. Harigai: по данным мультивариативного анализа, I и II рентгенологическая стадия, сопутствующая терапия МТ, позитивность по РФ и АЦЦП достоверно ассоциировались со снижением индекса DAS 28 — СРБ [55]. По данным исследования Т. Takeuchi и соавт., предикторами сохранения ремиссии РА по индексу DAS 28 в отсутствии терапии АБЦ являлись исходно более низкий уровень СРБ и более низкое значение индекса Health Assessment Questionnaire (HAQ) [51]. В иссле-

	0-2 года, n=107	3-5 лет, n=45	6-10 лет, n=50	>10 лет, n=79	р
	79 (73.8)	30 (66.7)	35 (70.0)	57 (72.2)	0.60
получают АБЦ через 12 мес	79 (73.6)	30 (00.7)	33 (70.0)	37 (72.2)	
прекратили лечение АБЦ*	13 (12.1)	6 (13.3)	10 (20.0)	14 (17.7)	
переключены на другой ГИБП	15 (14.0)	9 (20.0)	5 (10.0)	8 (10.1)	

Рисунок 7. Выбывание пациентов к 12 месяцам наблюдения в зависимости от длительности PA, по данным исследования CORRONA

Примечание: АБЦ — абатацепт, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; * — не получали далее ГИБП.

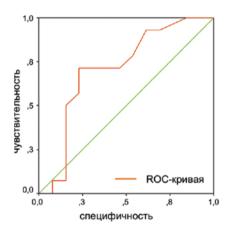


Рисунок 8. ROC-анализ базального уровня Φ HO- α в зависимости от ответа по критериям EULAR после 12 месяцев лечения

довании PANABA наличие РФ или АЦПП, а также двух маркеров одновременно ассоциировалось с достоверно более низким риском отмены АБЦ по результатам мультивариативного анализа [56].

S. Piantoni и соавт. провели анализ динамики субпопуляций Т-и В-лимфоцитов на фоне терапии АБЦ. При сопоставлении характеристик пациентов, прекративших и продолжающих лечение, достоверно меньший процент терминальных эффекторных клеток CD8+ отмечался у пациентов, прекративших лечение. По данным мультивариативного анализа, низкий процент терминальных эффекторных клеток CD8+ являлся независимым предиктором отмены терапии АБЦ [40].

По данным мультивариативного анализа исследования ABROAD, АЦЦП-позитивность являлась независимым предиктором эффективности терапии АБЦ у пожилых пациентов, тогда как исходно высокие значения индекса DAS 28 — СРБ ассоциировались с высоким риском отмены препарата у молодых и пожилых пациентов [46]. J. Pieper и соавт. было показано, что

позитивность по АЦЦП достоверно коррелирует с положительным ответом на терапию АБЦ и может выступать в качестве независимого предиктора эффективности терапии данным препаратом [57]. Похожие результаты получены коллективом отечественных ученых [45]. В исследовании Н. Yamazaki и соавт. достижение ремиссии по SDAI к 6 месяцая наблюдения являлось независимым предиктором рентгенологической и структурной ремиссии после 12 месяцев лечения АБЦ [58].

В исследовании российских ученых было выявлено, что исходно высокая концентрация ФНО-α может свидетельствовать с 71%-ной чувствительностью и 77%-ной специфичностью о возможной неэффективности терапии АБЦ, что подкреплялось достоверно большим количеством пациентов, достигших низкой активности РА по индексу SDAI с более низким базальным уровнем данного биомаркера (рис. 8) [45].

Заключение

Внедрение селективного модулятора костимуляции Т-лимфоцитов АБЦ расширило арсенал ревматологов. В ходе клинических испытаний и по данным реальной клинической практики АБЦ проявил себя как эффективный и весьма безопасный антиревматический препарат, влияющий на различные проявления РА.

Лечение АБЦ приводит к достоверному снижению активности заболевания, улучшению функционального состояния и качества жизни пациентов с РА и замедлению рентгенологического прогрессирования.

АБЦ эффективен как у биологически наивных пациентов, так и у больных с неэффективностью ГИБП. Следует отметить, что в некоторых

исследованиях отмечается более выраженный эффект данного препарата у биологически наивных пациентов [13, 14, 16, 31, 35, 45]. Согласно рекомендациям EULAR 2016 года АБЦ отнесен к препаратам первой линии при назначении ГИБП [59].

Монотерапия АБЦ рекомендуется в случае неэффективности или непереносимости комбинированной схемы лечения АБЦ + БПВП. В настоящее время недостаточно данных для использования монотерапии АБЦ, результаты исследований противоречивы [13, 18, 29, 45].

Во многих международных исследованиях получено, что позитивность по АЦЦП и иногда РФ могут являться независимым предиктором хорошего ответа на терапию АБЦ [13, 18, 23, 46, 56, 57]. Некоторыми учеными выявлена закономерность между меньшей длительностью РА, количеством блокаторов ФНО-α в анамнезе и достижением низкой активности заболевания [23, 55]. Однако данные результаты требуют дальнейшего изучения и повторения на больших когортах больных.

По данным РПКИ, АБЦ имеет хороший профиль безопасности, что подтверждается и данными клинической практики. Однако в одном из исследований отмечалось небольшое нарастание НЯ у пожилых пациентов, необходимо получение результатов более длительного применения препарата у данной категории больных [46].

Таким образом, АБЦ представляет собой весьма эффективный препарат с хорошим профилем безопасности, который занял свою нишу в ежедневной практике врача-ревматолога. Перспективными направлениями использования АБЦ являются применение при болезни Шегрена и других ревматологических заболеваниях.

Список литературы

- Schiff M. M., Bessette L. Evaluation of abatacept in biologic-naïve patients with active rheumatoid arthritis. Clinical Rheumatology, 29, 583–591. DOI: 10.1007/s10067-009-1363-0.
- Александрова ЕЛ, Новиков АЛ, Насонов ЕЛ.
 Роль Т-клеток в патогенезе ревматоидного
 артрита. Науч-практич ревматол 2010; 4; 2:
 3-9 [Aleksandrova EL, Novikiov AA, Nasonov EL.
 Rol T-kletok v patogeneze revmatoidnogo artrita.
 [Role of T-cells in pathogenesis of rheumatoid arthritis] Rheum science and practice 2010; 4; 2: 3-9.
- 3. Cope AP, Schulze-Koops H, Aringer M. The cen-

- tral role of T cells in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2007 Sep-Oct; 25 (5 Suppl 46): S4–11.
- Korhonen R, Moilanen E. Abatacept, a novel CD80 / 86-CD28 T cell co-stimulation modulator, in the treatment of rheumatoid arthritis. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2009 Apr; 104 (4): 276–84. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2009.00375.x.
- Kremer JM, Genant HK, Moreland LW et al. Effects of Abatacept in Patients with Methotrexate-Resistant Active Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2006; 144: 865–876. DOI: 10.7326/0003-4819-144-12-200606200-00003.
- Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et.al. Results of a two-year follow up study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. Arthritis Rheum. 2008 Apr; 58 (4): 953–963. DOI: 10.1002/art.23397
- Schiff M, Keiserman M, Codding C, et.al. Clinical response and tolerability to abatacept in patients with rheumatoid arthritis previously treated with inflixinab or abatacept: open-label extension of the ATTEST Study. Ann Rheum Dis. 2011 Nov; 70 (11): 2003–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200316.
- Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et.al. Abatacept for Rheumatoid Arthritis Refractory to Tumor Necrosis Factor a Inhibition. N Engl J Med 2005; 353: 1114–1123 Sept 15, 2005 DOI: 10.1056/ NEJMoa050524.
- Weinblatt M, Combe B, Covucci A, et.al. Safety of the Selective Costimulation Modulator Abatacept in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Background Biologic and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. A One-Year Randomized, Placebo-Controlled Study. Arthritis Rheum. 2006 Sep; 54 (9): 2807–2816. DOI: 10.1002/art.22070.
- Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. Ann Rheum Dis. 2009 Nov; 68 (11): 1708–14. DOI: 10.1136/ard.2008.099218.
- 11. Wells AF, Westhovens R, Reed DM, et.al. Abatacept plus methotrexate provides incremental clinical benefits versus methotrexate alone in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis who achieve radiographic nonprogression. J Rheumatol. 2011 Nov; 38 (11): 2362–8. DOI: 10.3899/jirheum.110054.
- Emery P, Durez P, Dougados M, et.al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated infl ammatory arthritis or very early theumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). Ann Rheum Dis. 2010 Mar; 69 (3): 510–6. DOI: 10.1136/ard.2009.119016.
- Nüßlein HG, Alten R, Galeazzi M et al. Real-world effectiveness of abatacept for rheumatoid arthritis treatment in European and Canadian populations: a 6-month interim analysis of the 2-year, observational, prospective ACTION study. BMC Musculoskelet Disord. 2014 Jan 11; 15: 14. DOI: 10.1186/1471-2474-15-14.
- Alten R, Mariette X, Lorenz H, et al Real-world predictors of 12-month intravenous abatacept retention in patients with rheumatoid arthritis in the ACTION observational study RMD Open 2017; 3: e000538. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000538.
- Nüßlein HG, Alten R, Galeazzi M, et al. Prognostic factors for abatacept retention in patients who received at least one prior biologic agent: an interim analysis from the observational, prospective ACTION study. BMC Musculoskeletal Disorders. 2015; 16: 176. DOI: 10.1186/s12891-015-0636-9.
- 16. Alten R, Nüßlein H, Galeazzi M, et al. Decreased use of glucocorticoids in biological-experienced patients with rheumatoid arthritis who initiated intravenous abatacept: results from the 2-year ACTION study. RMD Open. 2016; 2 (1): e000228. DOI: 10.1136/rmdopen-2015-000228.
- 17. Gottenberg JE, Ravaud P, Cantagrel A, et al

- Positivity for anti-cyclic citrullinated peptide is associated with a better response to abatacept: data from the 'Orencia and Rheumatoid Arthritis' registry Annals of the Rheumatic Diseases 2012; 71: 1815–1819.
- Truchetet M-E, Poursac N, Barnetche T, et al. Abatacept monotherapy compared with abatacept plus disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: data from the ORA registry. Arthritis Research & Therapy. 2016; 18: 72. DOI: 10.1186/s13075-016-0956-7.
- Leffers HC, Østergaard M, Glintborg B, et al Efficacy of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis treated in clinical practice: results from the nationwide Danish DANBIO registry Annals of the Rheumatic Diseases 2011; 70: 1216–1222.
- 20. Leffers HC, Østergaard M, Glintborg B et al. Three-Year Drug Survival and Effectiveness Of Abatacept and Tocilizumab In Patients with Rheumatoid Arthritis Treated In Routine Care. Results FromThe Nationwide Danish Danbio Registry. ABSTRACT NUMBER: 1442; 2013 ACR / ARHP Annual Meeting; acrabstracts. org/abstract/three-year-drug-survival-and-effectiveness-of-abatacept-and-tocilizumab-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-treated-in-routine-care-results-from-the-nationwide-danish-danbio-registry.
- 21. Leffers HC, Østergaard M, Glintborg B et al. Two-Year Drug Survival and Treatment Effect of Abatacept and Tocilizumab in the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Routine Care. Results From the Nationwide Danish Danbio Registry. ABSTRACT NUMBER: 1271; 2012 ACR / ARHP Annual Meeting; acrabstracts.org /abstract/two-year-drug-survival-and-treatment-effect-of-abatacept-and-tocilizumab-in-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis-in-routine-care-results-from-the-nationwide-danish-danbio-registry.
- Kubo S, Saito K, Hirata K et al. (2013) Abatacept inhibits radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of 6 months of abatacept treatment in routine clinical practice. The ALTAIR study, Modern Rheumatology, 24: 1, 42–51, DOI: 10.3109/14397595.2013.854051.
- 23. Kubo S, Nakano K, Nakayamada S et al. Clinical, radiographic and functional efficacy of abatacept in routine care for rheumatoid arthritis patients: Abatacept Leading Trial for RA on Imaging Remission (ALTAIR) study. Clin Exp Rheumatol. 2016 Sep-Oct; 34 (5): 834–841. Epub 2016 Aua 31.
- 24. Horák P, Skácelová M, Hejduk K et al. Clin Rheumatol (2013) 32: 1451. doi.org /10.1007/ s10067–013–2303–6. Abatacept and its use in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) in the Czech Republic-data from the ATTRA registry.
- Harrold LR, Reed GW, Kremer JM, et al. The comparative effectiveness of abatacept versus anti-tumour necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients previously treated with an anti-tumour necrosis factor. Annals of the Rheumatic Diseases. 2015; 74 (2): 430–436. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203936.
- Harrold LR, Litman HJ, Connolly SE, et al. A window of opportunity for abatacept in RA: is disease duration an independent predictor of low disease activity / remission in clinical practice? Clinical Rheumatology. 2017; 36 (6): 1215–1220. DOI: 10.1007/s10067-017-3588-7.
- Schiff M, Poncet C, Le Bars M Efficacy and safety of abatacept therapy for rheumatoid arthritis in routine clinical practice. Int. J. Clin. Rheumatol. (2010) 5 (5), 581–591.
- Takahashi N, Kojima T, Kaneko A et al. Clinical efficacy of abatacept compared to adalimumab and tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with high disease activity. Clin Rheumatol. 2014 Jan; 33 (1): 39–47. DOI: 10.1007/s10067-013-2392-2. Epub 2013. Sep 22.
- 29. Takahashi N, Kojima T, Kaneko A et al. Longterm

- Efficacy and Safety of Abatacept in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated in Routine Clinical Practice: Effect of Concomitant Methorexate after 24 Weeks. The Journal of Rheumatology May 2015, 42 (5) 786–793; DOI: 10.3899/jrheum.141288.
- Takahashi N, Kojima T, Terabe K et al. Clinical efficacy of abatacept in Japanese rheumatoid arthritis patients. Mod Rheumatol. 2013 Sep; 23 (5): 904–12. DOI: 10.1007/s10165–012–0760–4. Epub 2012 Sep 14.
- 31. Mochizuki T, Yano K, Ikari K et al. (2015): The efficacy of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis: 104 weeks radiographic and clinical results in clinical practice, Modern Rheumatology, DOI: 10.3109/14397595.2015.1109578.
- 32. Tanaka Y, Kubo S, Yamanaka H et al. Efficacy and safety of abatacept in routine care of patients with rheumatoid arthritis: Orencia (®) as Biological Intensive Treatment for RA (ORBIT) study. Mod Rheumatol. 2014 Sep; 24 (5): 754–62. DOI: 10.3109/14397595.2013.872862. Epub 2014 Jul 18.
- 33. Takahashi N, Fujibayashi T, Kida D et al. Concomitant methotrexate and tacrolimus augment the clinical response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis with a prior history of biological DMARD use. Rheumatol Int. 2015 Oct; 35 (10): 1707–16. DOI: 10.1007/s00296-015-3283-4. Epub 2015 May 20.
- Pascart T, Philippe P, Drumez E et al. Abatacept Monotherapy Versus Abatacept Plus Methotrexate for Treatment-Refractory Rheumatoid Arthritis. Am J Ther. 2017 Sep 12. DOI: 10.1097/ MJT.000000000000000645.
- Dudler J, Tuerk R, Handschin T et al. RAISE rheumatoid arthritis independent Swiss treatment expectations and outcome: results for the abatacept subpopulation. Swiss Med Wkly. 2013 Dec 6: 143: w13849. DOI: 10.4414/smw.2013.13849.
- 36. Yasuda S, Ohmura K, Kanazawa H et al. Maintenance treatment using abatacept with dose reduction after achievement of low disease activity in patients with rheumatoid arthritis (MATADOR) A prospective, multicenter, single arm pilot clinical trial. Mod Rheumatol. 2017 Nov; 27 (6): 930–937. DOI: 10.1080/14397595.2017.1286714. Epub 2017 Feb 16.
- 37. Finckh A, Neto D, Hernández MV et al. Abatacept after Rituximab in Rheumatoid Arthritis. a Pan-European Collaboration of RA Registries. ABSTRACT NUMBER: 504. 2014 ACR / ARHP Annual Meeting. acrabstracts.org/abstract/abatacept-after-rituximab-in-rheumatoid-orthritis-a-pan-european-collaboration-of-ra-registries.
- 38. Finckh A, Neto D, Hernández MV et al. Abatacept after Rituximab in Rheumatoid Arthritis. a Pan-European Collaboration of RA Registries. ABSTRACT NUMBER: 504. 2014 ACR / ARHP Annual Meeting. acrabstracts.org/abstract/abatacept-after-rituximab-in-rheumatoid-arthritis-a-pan-european-collaboration-of-ra-registries.
- Das S, Vital EM, Horton S, et al Abatacept or tocilizumab after rituximab in rheumatoid arthritis? An exploratory study suggests non-response to rituximab is associated with persistently high IL-6 and better clinical response to IL-6 blocking therapy Annals of the Rheumatic Diseases Published Online First: 02 January 2014. DOI: 10.1136/ anntheumdis-2013-204417.
- Piantoni, S., Colombo, E., Tincani, A. et al. Predictive Factors of Discontinuation of Therapy with Abatacept in Patients with Rheumatoid Arthritis Clin Rheumatol (2016) 35: 1065. doi.org/10.1007/ s10067-016-3185-1.
- Лукина ГВ, Сигидин ЯА, Мазуров ВИ и др. Предварительные результаты применения абатацепта в клинической практике. В кн.: Генно-инженерные биологические препа-

- раты в лечении ревматоидного артрита. Под. ред. Е. Л. Насонова. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 386–387. [Lukina GV, Sigidin IA, Mazurov VI. Predvaritelnye relutaty primenenia abatacepta v klinicheskoy praktike. In: Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita [Preliminary results of abatacept treatment in routine practice. In: Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 386–387.
- 42. Мазуров ВИ, Долгих СВ и соавт. Опыт применения абатацепта в лечении больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2011; 49 (6): 14–16. DOI: 10.14412/1995-4484-2011-513 [Mazurov VI, Dolgikh SV et al. Opit primeneniya abatacepta v lechenii bolnikh revmatoidnim artritom [Experience with abatacept used in the treatment of patients with rheumatoid arthritis]. Rheumatology Science and Practice. 2011; 49 (6): 14–16. (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2011-513.
- 43. Лапшина СА, Мясоутова ЛИ, Протопопов МС и соавт. Опыт применения абатацепта в терапии ревматоидного артрита в Республике Татарстан. Научно-практическая ревматология. 2012; 50 (6): 99–102. DOI: dx.doi. org / 10.14412/1995-4484-2012-6. [Lapshina SA, Myasoutova LI, Protopopov MS et al. Opit primeneniya abatacepta v terapii revmatoidnogo artrita v respublike Tatarstan [Experience with abatacept in the therapy of rheumatoid arthritis in the republic of Tatarstan] Rheumatology Science and Practice. 2012; 50 (6): 99–102. (In Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2012-1301.
- 44. Борисова М. А., Лукина Г. В., Сигидин Я. А. и соавт. Анамиз эффективности и безопасности применения абатацепта при ревматондном артрите: результаты 12-месячного наблюдения. Терапевтический архив. 2018; 05: 44–49. doi.org/10.26442/terarkh201890544–49 [Borisova M. A., Lukina G. V., Sigidin Y. A. et al. Analiz effectivnosti I bezopasnosti primeneniya pri revamatoidnom artrite: rezultati 12-mesyachnogo nabludeniya [Efficacy and tolerability of abatacept treatment: results of 12 months observation] Terapevticheskii arkhiv 2018; 05: 44–49. doi.org/10.26442/terarkh201890544–49.
- 45. Борисова М. А. Комплексная оценка торможения костимуляции Т-лимфоцитов в современной терапии ревматоидного артрита: автореф. дис. Комплексная оценка торможения костимуляции Т-лимфоцитов в современной терапии ревматоидного артрита кандмед. наук. ФГБНУ «НИИР» им. В. А. Насоновой, 2019 [Borisova M. A. Kompleksnaya otsenka tormozheniya T-limfocitov v sovremennoi terapii revmatoidnogo artirla [The comprehensive estimation of selective modulator abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis] V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 2019.
- 46. Sekiguchi M., Fujii T, Matsui K et al. Differences in Predictive Factors for Sustained Clinical Remission with Abatacept Between Younger and Elderly Patients with Biologic-naive Rheumatoid Arthritis: Results from the ABROAD Study. The Journal of Rheumatology Nov 2016, 43 (11) 1974–1983; DOI: 10.3899/jrheum.160051.
- 47. Pope JE, Rampakakis E, Sampalis J et al. The durability of abatacept as a first and subsequent biologic and improvement in HAQ from a large multi-site real-world study. Semin Arthritis Rheum. 2015 Apr; 44 (5): 499–505. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.009. Epub 2014 Sep 28.
- Борисова М. А., Лукина Г. В., Сигидин Я. А., Лучихина Е. Л., Каратеев Д. Е., Аронова Е. С., Глухова С. И. Сравнительная оценка эффективности и безопасности абатацепта у паци-

- ентов с разной длительностью ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (6): 667–673. DOI: 10.14412/1995–4484–2016–667–673. Borisova M. A., Lukina G. V., Sigidin Y. A., Luchikhina E. L., Karateev D. E., Aronova E. S., Glukhova S. I. Comparative evaluation of the efficacy and safety of abatacept in patients with different duration of rheumatoid arthritis. Rheumatology Science and Practice. 2016; 54 (6): 667–673. (In Russ.) DOI: 10.14412 / 1995–4484–2016–667–673.
- 49. Gülfe A, Wallman JK, Kristensen LE. EuroQol-5 dimensions utility gain according to British and Swedish preference sets in rheumatoid arthritis treated with abatacept, rituximab, tocilizumab, or tumour necrosis factor inhibitors: a prospective cohort study from southern Sweden. Arthritis Research & Therapy. 2016; 18: 51. DOI: 10.1186 / s13075-016-0950-0.
- 50. Jørgensen TS, Turesson C, Kapetanovic M, et al. EQ-5D utility, response and drug survival in rheumatoid arthritis patients on biologic monotherapy: A prospective observational study of patients registered in the south Swedish SSATG registry. Kuwana M, ed. PLoS ONE. 2017; 12 (2): e0169946. DOI: 10.1371/journal.pone.0169946.
- Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S, et al. Biologic-free remission of established rheumatoid arthritis after discontinuation of abatacept: a prospective, multicentre, observational study in Japan. Rheumatology (Oxford, England). 2015; 54 (4): 683-691. DOI: 10.1093/rheumatology/keu338.
- 52. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2016 May 13; (5): CD012183. DOI: 10.1002/14651858. CD012183.
- 53. Nüßlein HG, Alten R, Galeazzi M et al. Efficacy and prognostic factors of treatment retention with intravenous abatacept for rheumatoid arthritis: 24-month results from an international, prospective, real-world study. Clin Exp Rheumatol. 2016 May-Jun; 34 (3): 489–99. Epub 2016 Mar 10.
- 54. Mariette X, Alten R, Nüßlein HG et al. The effect of body mass index on clinical response to abatacept as a first-line biologic for rheumatoid arthritis: 6-month results from the 2-year, observational, prospective ACTION study.
- 55. Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Modern Rheumatology. 2016; 26 (4): 491-498. DOI: 10.3109/14397595.2015.1123211.
- 56. Gottenberg JE, Courvoisier DS, Hernandez MV. 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.
- 57. Pieper J, Herrath J, Raghavan S CTLA4-Ig (abatacept) therapy modulates T cell effector functions in autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients. CTLA4-Ig (abatacept) therapy modulates T cell effector functions in autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients.
- 58. Yamazaki H, Hirano F, Takeuchi T et al. Simplified Disease Activity Index remission at month 6 is an independent predictor of functional and structural remissions at month 12 during abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis: A multi-center, prospective cohort study in Japan. Mod Rheumatol. 2017 Sep; 27 (5): 787–794. DOI: 10.1080/14397595.2016.1259715. Epub 2016 Dec 15.

Для цитирования. Борисова М. А., Лукина Г. В. Анализ применения селективного модулятора костмуляции Т-лимфоцитов абатацепта в лечении ревматоидного артрита: данные международной клинической практики // Медицинский алфавит. Серия «Ревматология в общей врачебной практике».— 2019.— Т. 1.—18 (393).— С. 13–23.

