

ПОИСК ПРЕДИКТОРОВ ВЫНУЖДЕННОЙ ОТМЕНЫ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА ВВИДУ РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ

© 2019 г. Е. Н. Кольцова^{1,2*}, Г. В. Лукина^{2,3}, Е. И. Шмидт⁴,
Е. В. Жилиев^{5,6}

*E-mail: ОМО-rheumatology@mail.ru

¹ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения
и медицинского менеджмента» ДЗМ, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова», ДЗМ, Москва, Россия;

³ФГБНУ «НИИ Ревматологии им. В. А. Насоновой» Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница 1 им. Н. И. Пирогова» Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁶ЗАО «Юропиан медикал сентер» Москва, Россия

Поступила: 15.03.2019. Принята: 02.04.2019

Цель данного исследования: определение предикторов отмены таргетных препаратов ввиду нежелательных явлений у пациентов с ревматоидным артритом. Материалы и методы: в исследование были включены пациенты с ревматоидным артритом, находящиеся в Московском Едином Регистре Артритов (МЕРА), получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами или тофацитинибом. Результаты: в анализ включено 1230 эпизодов лечения у 696 пациентов. Средний возраст составлял $54,6 \pm 12,9$ лет. Среднее время наблюдения — 5,3 года. Всего 146 случаев прекращения терапии из-за нежелательных явлений. Наличие ревматоидных узелков, более высокие дозы глюкокортикоидов, более низкие дозы метотрексата были независимыми значимыми предикторами повышенного риска отмены таргетной терапии из-за развития нежелательных явлений. Используемый таргетный препарат также показал независимую значимую корреляцию с риском отмены. Выводы: использование существенных доз метотрексата, уменьшение использования ГКС можно считать мерой предотвращения развития нежелательных явлений при приеме таргетных препаратов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, таргетная терапия, нежелательные явления, предикторы отмены

DOI: 10.31857/S102872210006612-8

Адрес: 115184 г. Москва, Большая Татарская улица д.30,
ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента» ДЗМ, Кольцова Екатерина Николаевна.
Тел.: 89191074427 (моб.).

E-mail: ОМО-rheumatology@mail.ru

Авторы:

Кольцова Е. Н., зав. ОМО по ревматологии НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ, Москва, Россия;

Лукина Г. В., д-р. мед. наук, профессор ФГБНУ НИИ Ревматологии им. В. А. Насоновой, руководитель московского городского ревматологического центра ГБУЗ Московский клинический научный центр ДЗМ, Москва, Россия;

Шмидт Е. И., канд. мед. наук, зав. ревматологическим отделением ГКБ 1 им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия;

Жилиев Е. В., д-р. мед. наук, профессор кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», главный врач ЗАО «Юропиан медикал сентер», Москва, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время для лечения ревматоидного артрита имеется большой арсенал таргетной терапии, однако, по мере увеличения возможностей лечения становится сложнее выбрать более подходящий вариант. Необходимо оценивать не только эффективность терапии, но и риски возникновения нежелательных явлений.

Целью исследования является определение предикторов отмены таргетных препаратов ввиду нежелательных явлений у пациентов с ревматоидным артритом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ включены пациенты с ревматоидным артритом, наблюдающиеся в Московском Едином Регистре Артритов (МЕРА) и получающие лечение генно-инженерными биологическими препаратами или синтетическим таргетным препаратом (тофацитиниб). В 18,5% случаев использовался адалимумаб, в 17% случаев – этанерцепт, 16,5% – абатацепт, 12,5% – ритуксимаб, 12,3% – инфликсимаб, 11,3% – тоцилизумаб, 6,7% – тофацитиниб, 4,6% – цертолизумаба пэгол, 0,6% – голимумаб. Большая часть пациентов были женщины – 84,8%, средний возраст пациентов составил $54,6 \pm 12,9$ лет, средняя длительность заболевания $15,2 \pm 9,6$ лет, длительность лечения таргетными препаратами 1365 ± 1126 дней. Серопозитивных по РФ 443 пациента (80%). Серопозитивные по АЦЦП 226 пациентов (47,1%). В анализ было включено 1230 эпизодов лечения у 696 пациентов. Отобрано 146 случаев прекращения приема ГИБП ввиду нежелательных реакций. Большую часть нежелательных явлений – инфекционные – 35 (24%), из них инфекции дыхательных путей – 17 (11,6%), инфекции мягких тканей (флегмоны, бурситы, перипротезные инфекции) – 8 (5,5%), обострение хронических инфекций (herpes simplex, herpes zoster, хронический вирусный гепатит С) – 6 (4,1%), туберкулез – 1 (0,7%), инфекции мочевых путей – 3 (2,1%). На втором месте – аллергические реакции (ангионевротический отек, крапивница, анафилактический шок) – 18 (12,3%). Кожные реакции (дерматит, экзема, сыпь, псориаз) – 24 (6,4%). Инфузионные реакции составили 12 эпизодов (8,2%). Болезни печени (повышение трансаминаз, лекарственный гепатит) – 7 (4,8%), болезни почек – 6 (4,1%), поражение кровяной системы (анемия, лейкопения, тромбоцитопения) – 8 (5,5%), стоматиты – 3 (2,1%), ревматоидные узлы – 3 (2,1%), аутоиммунные проявления – 5 (3,4%), смерть – 4 (2,7%), другие НЯ – 21 (14,4%). При сравнительном анализе статистической значимости различий во времени удержания на терапии, рассчитанные с учетом поправки Бонферрони, наихудшее удержание на терапии продемонстрировал инфликсимаб. Наилучшее среднее время удержания на терапии

до момента отмены по НЯ продемонстрировали абатацепт, тофацитиниб, тоцилизумаб.

Поиск предикторов осуществлялся в два этапа. Первым этапом методом Каплан-Майера были отобраны показатели, которые демонстрировали наибольшую корреляционную зависимость со временем отмены препарата. К ним относятся: проводимая терапия, пол, семейный статус, образование, социальный статус, события, ассоциированные с дебютом заболевания (инфекции дыхательных путей, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, инфекции мочеполовой системы), температура, слабость, боль в спине в дебюте заболевания и продолжающаяся далее, серопозитивность, положительный титр АЦЦП, статус курения, доза и путь введения метотрексата, прием других базисных болезнь модифицирующих препаратов, рентгенологическая стадия, наличие ревматоидных узелков, полинейропатия, утренняя скованность, вес, возраст.

Вторым этапом полученные факторы были включены в модель пропорционального риска по Коксу. Было отмечено, что уровень образования коррелировал с выживаемостью терапии (чем выше образование, тем лучше удержание на терапии) ($p=0,022$). Пациенты с кишечными симптомами демонстрировали худшее удержание на терапии ($p=0,002$). У пациентов с болями в позвоночнике также отмечалось худшее удержание на терапии ($p=0,015$). Пациенты, получающие метотрексат и гидроксихлорохин лучше удерживались на терапии ($p=0,003$). Пациенты с ревматоидными узелками имели наибольший риск отмены терапии ($p<0,001$). Длительная утренняя скованность ассоциирована с высоким риском отмены препарата ($p=0,05$). Высокие дозы метотрексата ассоциированы с низким риском отмены ($p=0,009$). Высокие дозы глюкокортикоидов ассоциированы с высоким риском отмены ($p=0,001$).

И последним этапом значимые независимые показатели были получены путем прямой пошаговой селекции. Наличие ревматоидных узелков ($p<0,001$), высокие дозы глюкокортикоидов ($p<0,001$), низкие дозы метотрексата ($p=0,009$) являются значимыми независимыми факторами увеличения риска отмены препаратов ввиду развития нежелательных явлений. Используемый таргетный препарат также показал значимую корреляцию с риском отмены по НЯ. Относительный риск (в сравнении с этанерцептом) у Инфликсимаба составил 6,57(ДИ:

3.69–11.73), у Цертолизумабапэггол 2.61 (ДИ: 1.23–5.56), у Абатацепта 1.23 (ДИ: 0.65–2.30), Адалимумаба 1.37 (ДИ: 0.75–2.50), Ритуксимаба 0.56 (ДИ: 0.26–1.20), тофацитиниба 0.46 (ДИ: 0.15–1.40), Тоцилизумаба 0.77 (ДИ: 0.37–1.60). Относительно высокий риск прекращения приема инфликсимаба был связан в большей степени с возникновением инфузионных реакций и инфекционных осложнений, прекращение приема

цертолизумаба пэггол было связано с инфекционными осложнениями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование существенных доз метотрексата, уменьшение использования ГКС можно считать мерой предотвращения развития нежелательных явлений при приеме таргетных препаратов.

SEARCH FOR PREDICTORS OF TARGET TREATMENT DISCONTINUATION DUE TO SIDE EFFECTS IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS. DATA FROM MOSCOW ARTHRITIS REGISTRY

© 2019 E. N. Koltsova^{1,2*}, G. V. Lukina^{2,3}, E. I. Schmidt⁴, E. V. Zhilyaev^{5,6}

*E-mail: OMO-rheumatology@mail.ru

¹Research Institute of the Organization of health and healthcare management, Moscow, Russia;

²Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

⁴City Clinical Hospital 1 named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia;

⁵Russian Medical Academy of continuing professional education, Moscow, Russia;

⁶CJSC «European Medical Center», Moscow, Russia

Received: 15.03.2019. Accepted: 02.04.2019

The aim: to detect predictors of target drug withdrawal due to adverse events among patients with rheumatoid arthritis. Materials and methods: The study includes patients with rheumatoid arthritis from the Moscow Arthritis Registry (MAR), receiving treatment with biologics or tofacitinib. Results: Analysis includes 1230 treatment events in 696 patients. The mean age was 54,6±12,9 years. The mean observation time – 5.3 years. There were 146 cases of therapy discontinuation due to adverse events. Presence of rheumatoid nodules, higher doses of glucocorticoids, lower doses of methotrexate were independent significant predictors of increased risk of target treatment withdrawal due to side effects. Used target drug also showed independent significant correlation with this risk. Conclusion: The use of full doses of methotrexate, reduce the use of glucocorticoids can be considered as a measure to prevent the development of adverse events in patients treated with target therapy.

Key words: rheumatoid arthritis, target therapy, biologics, janus kinase inhibitor, immunotherapy, side effects, predictors of discontinuation

Authors:

Koltsova E. N., ✉ The head of organizational and methodical department of rheumatology, Research Institute of the Organization of health and healthcare management, Moscow, Russia. **E-mail:** OMO-rheumatology@mail.ru;

Lukina G. V., Ph.D, Professor V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; The head of Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

Schmidt E. I., Ph.D. The head of rheumatology department City Clinical Hospital 1 named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia;

Zhilyaev E. V., Ph.D, Professor Russian Medical Academy of continuing professional education, CJSC «European Medical Center», Moscow, Russia.