

Сравнительная оценка клинической эффективности терапии тоцилизумабом и ритуксимабом у больных ревматоидным артритом

А.С. Авдеева, Е.Н. Александрова, Е.Ю. Панасюк, Г.В. Лукина, Е.Л. Насонов

Федеральное
государственное
бюджетное
учреждение «Научно-
исследовательский
институт
ревматологии» РАМН,
Москва

Research Institute of
Rheumatology, Russian
Academy of Medical
Sciences, Moscow

Контакты: Анастасия
Сергеевна Авдеева
9056249400@mail.ru

Contact: Anastasia
Sergeyevna Avdeyeva
9056249400@mail.ru

Поступила 16.02.12

Цель — сравнить клиническую эффективность терапии тоцилизумабом (ТЦЗ) и ритуксимабом (РТМ) по индексам DAS 28, SDAI и CDAI, а также частоту развития ремиссии по DAS 28 и критериям ремиссии, предложенным EULAR/ACR в 2011 г.

Материал и методы. Обследовано 76 больных ревматоидным артритом (РА), которые были разделены на две группы. В первую было включено 42 больных, получивших по 6 инфузий ТЦЗ в дозе 8 мг/кг внутривенно с интервалом в 4 нед на фоне стабильной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и глюкокортикоидами (ГК); во вторую — 34 человека, получивших по две инфузии РТМ, из них 12 (35%) пациентов — в дозе 500 мг, 22 (65%) — 1000 мг внутривенно с интервалом в 2 нед на фоне терапии БПВП и ГК. Для оценки эффективности терапии использовали критерии EULAR, индексы активности SDAI и CDAI. Ремиссию заболевания оценивали по критериям EULAR и с помощью новых критериев ремиссии EULAR/ACR 2011 г.

Результаты. В первой группе исходные значения DAS 28, SDAI и CDAI составили: 6,44 [5,87; 7,04], 45,0 [36,2; 57,0] и 41,5 [32,0; 53,0], во второй группе — 6,12 [5,52; 6,81], 34,3 [23,8; 45,9] и 31,3 [21,8; 38,5] соответственно. Среди пациентов первой и второй группы к 24-й неделе терапии ремиссия по DAS 28 была достигнута в 71 и 23,5% случаев, по SDAI — в 31 и 14,7%, по CDAI — в 33 и 17,6% соответственно. Среди пациентов группы РТМ, не получавших предшествующей терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), ремиссия заболевания по DAS 28, SDAI и CDAI наблюдалась чаще (38; 23,8 и 28,6% соответственно), чем среди пациентов, получавших такое лечение (0%; $p < 0,01$), и ее частота была сопоставима с частотой ремиссии у пациентов первой группы (по индексам SDAI и CDAI). Частота ремиссии по критериям ACR/EULAR 2011 г. среди пациентов первой группы составила 24%, второй — 11,8%.

Заключение. Полученные результаты 24-недельного исследования свидетельствуют о высокой клинической эффективности терапии ТЦЗ и РТМ. Количество пациентов, достигших ремиссии по DAS 28, гораздо выше на фоне терапии ТЦЗ, в то время как частота ремиссии по SDAI и CDAI среди пациентов, не получавших предшествующую терапию ГИБП, практически сопоставима при использовании ТЦЗ и РТМ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, тоцилизумаб, ритуксимаб, DAS 28, SDAI, CDAI, ремиссия заболевания

EVALUATION OF THE CLINICAL EFFICIENCY OF TOCILIZUMAB VERSUS RITUXIMAB THERAPY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

A.S. Avdeyeva, E.N. Aleksandrova, E.Yu. Panasyuk, G.V. Lukina, E.L. Nasonov

Objective: to evaluate the clinical efficiency of tocilizumab (TCZ) versus rituximab (RTM) therapy using DAS 28, SDAI, and CDAI scores and to estimate remission rates using DAS 28 and the remission criteria proposed by the European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR) in 2011.

Subjects and methods. Seventy-six patients with rheumatoid arthritis (RA) divided into 2 groups were examined. Group 1 included 42 patients receiving six TCZ infusions in an intravenous dose of 8 mg/kg at a 4-week interval during stable therapy with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and glucocorticosteroids (GC); Group 2 comprised 34 persons who were given two RTM infusions in intravenous doses of 500 and 1000 mg at 2-week interval during therapy with DMARDs and GC in 12 (35%) and 22 (65%) patients, respectively. The EULAR criteria and SDAI and CDAI scores were used to evaluate therapeutic effectiveness. Remission was assessed using the EULAR criteria and the new 2011 EULAR/ACR remission ones.

Results. In Group 1, the baseline DAS 28, SDAI, and CDAI scores were 6.44 [5.87; 7.04], 45.0 [36.2; 57.0], and 41.5 [32.0; 53.0]; in Group 2, these were 6.12 [5.52; 6.81], 34.3 [23.8; 45.9], and 31.3 [21.8; 38.5], respectively. At week 24 of therapy, Groups 1 and 2 patients achieved a DAS 28 remission in 71 and 23.5% of cases, a SDAI remission in 31 and 14.7%, and a CDAI remission in 33 and 17.6%, respectively. In the RTM-treated patients who had not previously received therapy with genetically engineered biological agents (GEBAs), DAS 28, SDAI, and CDAI remissions were observed more frequently (38, 23.8, and 28.6%, respectively) than in those receiving GEBAs (0%; $p < 0.01$) and their rate was comparable with that in Group 1 patients (according to SDAI and CDAI scores). In Groups 1 and 2, the remission rates according to the 2011 ACR/EULAR criteria were 24 and 11.8%, respectively.

Conclusion. The results obtained during a 24-week trial are indicative of the high clinical efficiency of TCZ and RTM therapy. The number of TCZ-treated patients who had achieved a DAS 28 remission were much more while SDAI and CDAI remission rates among the patients who had not previously received GEBAs were virtually comparable with those when TCZ and RTM were administered.

Key words: rheumatoid arthritis, tocilizumab, rituximab, DAS 28, SDAI, CDAI, remission

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее часто встречающимся аутоиммунным воспалительным заболеванием, рас-

пространенность которого в популяции составляет около 0,5–1% [1]. В патогенезе РА большое значение отводится как наруше-

нию В-клеточной толерантности, приводящему к синтезу аутоантител (ревматоидного фактора — РФ — и антител к цитруллинсодержащим белкам), так и активации CD4⁺ Т-лимфоцитов по Th1-типу с преобладанием синтеза провоспалительных цитокинов над противовоспалительными [2–5]. Появление нового класса лекарств — генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), избирательно воздействующих на определенные компоненты каскада воспалительных реакций, — позволило сформулировать новую стратегическую цель терапии РА — достижение ремиссии заболевания [6]. Среди ГИБП большое значение имеют ритуксимаб (РТМ) — химерные моноклональные антитела к мембранному CD20-антигену В-клеток, и тоцилизумаб (ТЦЗ) — гуманизированные моноклональные антитела (IgG1) к рецепторам интерлейкина 6 (ИЛ 6).

По данным многочисленных клинических исследований и национальных регистров, показана высокая эффективность терапии ТЦЗ и РТМ по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR) у больных РА с умеренной и высокой активностью заболевания и резистентностью к одному и более базисным противовоспалительным препаратам (БПВП) или ингибиторам фактора некроза опухоли α (ФНО α) [7–18]. Важной особенностью терапии ТЦЗ является очень быстрая и стойкая нормализация лабораторных показателей воспалительной активности заболевания: СОЭ, уровня С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоидного белка А (САА) уже через 2–4 нед после первой инфузии препарата, в то время как регрессия явления синовиита происходит медленнее и несколько отстает от лабораторных данных [8, 11–13]. Для терапии РТМ характерно менее быстрое развитие клинического эффекта (в среднем к 8–16-й неделе после первого курса), который сохраняется дольше, чем при использовании других ГИБП. В отличие от ТЦЗ, лечение РТМ в меньшей степени индуцирует снижение уровня маркеров острой фазы воспаления в крови и не всегда приводит к их нормализации [15–16, 19–20].

Для оценки активности РА и эффективности проводимого лечения используются такие индексы, как DAS 28 (Disease Activity Score), упрощенный (SDAI — Simplified Disease Activity Index) и клинический (CDAI — Clinical Disease Activity Index) индексы активности [21–24]. Все три индекса основаны на подсчете числа болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов из 28 и общей оценке больным состояния здоровья по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ); кроме того, SDAI и CDAI предусматривают общую оценку активности болезни врачом. Индексы DAS 28 и SDAI включают также острофазовые показатели — СОЭ (DAS 28-СОЭ) или СРБ (SDAI и DAS 28-СРБ), в то время как CDAI учитывает только клинические параметры активности. Важным показателем эффективности терапии является частота развития ремиссии. При оценке ремиссии РА наряду с DAS 28, SDAI и CDAI используются критерии EULAR [25], ACR [26], а также разработанные в 2011 г. совместно EULAR и ACR новые критерии ремиссии РА для клинических исследований [27]. Согласно рекомендациям ACR/EULAR ремиссией считается состояние, при котором SDAI $\leq 3,3$ либо значения ЧБС, ЧПС, СРБ (мг/дл) и оценка состояния здоровья больным (по ВАШ в сантиметрах) не превышают 1.

Учитывая различия между ТЦЗ и РТМ в отношении механизмов действия, скорости наступления клинического эффекта и влияния на лабораторные показатели воспалительной активности, значительный интерес представляет сравнительный анализ эффективности этих препаратов с использованием перечисленных индексов активности РА, а также оценка частоты развития ремиссии заболевания по разным критериям. Вместе с тем в литературе отсутствуют данные по сопоставлению эффективности ТЦЗ и РТМ у больных РА.

Цель исследования — сравнить клиническую эффективность терапии ТЦЗ и РТМ по индексам DAS 28, SDAI и CDAI, а также частоту развития ремиссии по DAS 28 и новым критериям ремиссии, предложенным EULAR/ACR в 2011 г.

Материал и методы

Обследовано 76 больных с диагнозом РА, соответствующим классификационным критериям ACR (1987), наблюдавшихся в ФГБУ «НИИР» РАМН в период с 2007 по 2010 г. 42 из них получили по 6 инфузий ТЦЗ в дозе 8 мг/кг внутривенно с интервалом в 4 нед (первая группа) и 34 получили по две инфузии РТМ (вторая группа), из них 12 (35%) пациентов — в дозе 500 мг, 22 (65%) — в дозе 1000 мг внутривенно с интервалом в 2 нед на фоне терапии БПВП, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и глюкокортикоидами (ГК). Все пациенты первой группы были включены в российское открытое многоцентровое 24-недельное исследование IV фазы (JOPNET), посвященное изучению эффективности и безопасности ТЦЗ при РА. Общая клинико-иммунологическая характеристика больных представлена в табл. 1. Как следует из таблицы, большинство больных были женского пола, среднего возраста, с длительным течением заболевания, серопозитивные по IgM РФ и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), имели высокую активность воспалительного процесса, II или III рентгенологическую стадию, II функциональный класс, умеренное нарушение жизнедеятельности, до начала терапии РТМ и ТЦЗ получали различные БПВП, ГК, а пациенты второй группы — также ингибиторы ФНО α (n=13) и абатацепт (n=1) без достаточного терапевтического эффекта. Клинические показатели анализировались непосредственно перед началом терапии (нулевая точка), затем в первой группе через 2, 4, 8, 12 и 24 нед после первой инфузии ТЦЗ, а во второй группе через 2, 8, 16 и 24 нед после первой инфузии РТМ. Для оценки эффективности терапии использовали критерии EULAR [25], а также индексы активности SDAI и CDAI [22]. Ремиссию заболевания оценивали по DAS 28 и с помощью новых критериев ремиссии EULAR/ACR (2011). Ремиссии заболевания соответствуют значения: DAS 28 $\leq 2,6$; SDAI $\leq 3,3$; CDAI $\leq 2,8$; низкой активности: $2,6 < \text{DAS 28} \leq 3,2$; $3,3 < \text{SDAI} \leq 11$; $2,8 < \text{CDAI} \leq 10$; умеренной активности: $3,2 < \text{DAS 28} \leq 5,1$; $11 < \text{SDAI} \leq 26$; $10 < \text{CDAI} \leq 22$, высокой активности: DAS 28 $> 5,1$; SDAI > 26 ; CDAI > 22 .

Функциональное состояние больных оценивали с помощью опросника HAQ.

Определение СОЭ осуществляли стандартным международным методом по Вестергрену (норма ≤ 30 мм/ч). Сывороточную концентрацию СРБ и IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе

Таблица 1 Характеристика больных РА до начала терапии

Показатель	Первая группа (терапия ТЦЗ, n=42)	Вторая группа (терапия РТМ, n=34)
Пол, м/ж, n	10/32	3/31
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	50,5 [43; 55]	49 [42; 64]
Длительность заболевания, мес, Ме [25-й; 75-й перцентили]	56,5 [23; 81]	66 [36; 132]
Стадия РА, n (%):		
I	1 (2,4)	1 (2,9)
II	17 (40,5)	15 (44)
III	21 (50)	10 (29,4)*
IV	3 (7,1)	8 (23,5)*
Функциональный класс, n (%):		
I	8 (19)	1 (2,9)
II	34 (81)	28 (82,4)
III	0	4 (11,8)
IV	0	0
DAS 28, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,4 [5,8; 7,05]	6,23 [5,52; 6,81]
HAQ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,75 [1,25; 2,25]	1,88 [1,5; 2,37]
Предшествующая терапия БПВП, n (%):		
– метотрексат	35 (83,3)	19 (55,9)*
– лефлуномид	6 (14,3)	8 (23,5)
– сульфасалазин и др.	5 (11,9)	3 (8,8)
– комбинация двух базисных препаратов	4 (9,5)	1 (2,9)
– отсутствие терапии БПВП на момент включения в исследование	0	5 (14,7)
Предшествующая терапия ГИБП, n (%):		
– инфликсимаб	0	13 (38)
– адалимумаб	–	11 (32,4)
– абатацепт	–	2 (5,8)
– абатацепт	–	1 (2,9)
Прием ГК, n (%)	25 (59,5)	25 (73,5)
ЧБС (из 28), Ме [25-й; 75-й перцентили]	13 [10; 21]	12 [7; 16]*
ЧПС (из 28), Ме [25-й; 75-й перцентили]	12 [9; 18]	9 [5; 12]*
Боль (ВАШ), Ме [25-й; 75-й перцентили]	66 [52; 74]	60 [48; 70]
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	41 [30; 70]	56,5 [37; 62]
СРБ, мг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	36,4 [19,2; 62,7]	20,5 [13,8; 46,2]*
IgM РФ, уровень, n (%)		
– позитивный	36 (85,7)	30 (88,2)
– негативный	6 (14,3)	4 (11,8)
АЦЦП, уровень, n (%)		
– позитивный	37 (88)	28 (82,3)
– негативный	5 (12)	6 (17,6)

Примечание. * $p < 0,05$ между первой и второй группами.

BN ProSpec (Siemens, Германия). Нормальный уровень СРБ в сыворотке крови составлял $\leq 5,0$ мг/л. По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное определение АЦЦП в сыворотке крови проводили в первой группе электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария; верхняя граница нормы 17,0 ЕД/мл), а во второй группе – методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов реагентов (Axis-Shield, Великобритания; верхняя граница нормы 5,0 ЕД/мл).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна–Уитни, а при сравнении трех и более групп – критерий Краскела–Уоллеса, результаты представлены в виде медианы (Ме) с интерквартильным размахом [25-й;

перцентили]. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Динамика индексов DAS 28, SDAI и CDAI у больных РА, получавших ТЦЗ и РТМ, показана на рис. 1–3. До начала терапии ТЦЗ индексы DAS 28 (6,44 [5,87; 7,04]), SDAI (45,0 [36,2; 57,0]) и CDAI (41,5 [32,0; 53,0]) соответствовали высокой активности РА, при этом выявлена прямая корреляция базальных значений DAS 28, SDAI ($r=0,94$; $p < 0,01$) и CDAI ($r=0,92$; $p < 0,01$). В зависимости от ответа по критериям EULAR на 24-й неделе терапии ТЦЗ больные РА были разделены на две группы: I группа ($n=35$) – с хорошим эффектом, II группа ($n=7$) – с умеренным эффектом. DAS 28 достоверно снижались на 2, 4, 8, 12 и 24-й неделях терапии ТЦЗ (см. рис. 1). По индексу DAS 28 через 24 нед после первого введения препарата в группе больных с хорошим эффектом была достигнута ремиссия (DAS 28: 1,9 [1,21; 2,45]), в то время как

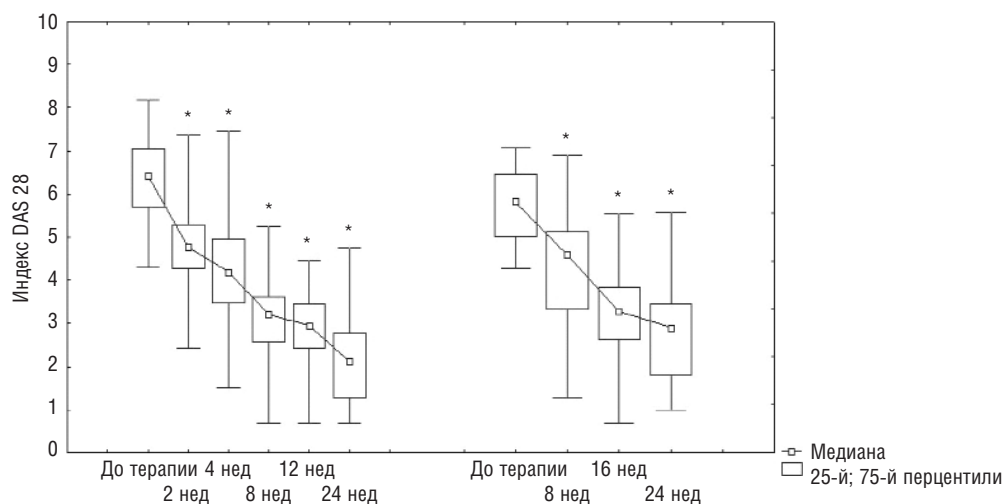


Рис. 1. Динамика DAS 28 на фоне терапии ТЦЗ и РТМ. * $p < 0,01$ (на рис. 1–3)

у пациентов с удовлетворительным эффектом сохранялась умеренная активность болезни (DAS 28: 4,04 [3,85; 4,68]). Достоверное снижение SDAI и CDAI наблюдалось на 4, 8, 12 и 24-й неделях применения ТЦЗ (см. рис. 2 и 3). К 24-й неделе у больных РА, получавших ТЦЗ, индекс SDAI составлял 4,4 [2,0; 8,8], CDAI – 3,6 [1,4; 7,6], что в обоих случаях соответствовало низкой активности РА. В целом по группе через 24 нед после назначения ТЦЗ индекс DAS 28 снизился на 67%, SDAI – на 90% и CDAI – на 90% от исходного уровня; отмечена также прямая корреляция DAS 28, SDAI ($r=0,77$; $p < 0,01$) и CDAI ($r=0,73$; $p < 0,01$).

До начала терапии РТМ индексы DAS 28 (6,12 [5,52; 6,81]), SDAI (34,3 [23,8; 45,9]) и CDAI (31,3 [21,8; 38,5]) также соответствовали высокой активности РА, при этом выявлена прямая корреляция базальных значений DAS 28, SDAI ($r=0,87$; $p < 0,01$) и CDAI ($r=0,87$; $p < 0,01$). В зависимости от ответа по критериям EULAR на 24-й неделе терапии больные РА также были разделены на две группы: I группа ($n=15$) – с хорошим эффектом, II группа ($n=19$) – с умеренным эффектом ($n=18$) или его отсутствием ($n=1$). DAS 28 достоверно снижался на 8, 16, 24-й неделях терапии РТМ (см. рис. 1). По индексу DAS 28 через 24 нед после первого введения пре-

парата в группе больных с хорошим эффектом была достигнута ремиссия (DAS 28: 2,57 [2,28; 2,72]), в то время как у пациентов с удовлетворительным эффектом сохранялась умеренная активность болезни (DAS 28: 4,00 [3,7; 4,52]). Достоверное снижение SDAI и CDAI наблюдалось на 8, 16 и 24-й неделях терапии (см. рис. 2 и 3). К 24-й неделе у больных РА II группы индекс SDAI составлял 7,5 [4,9; 11,7], CDAI – 5,5 [3,5; 9,5], что в обоих случаях соответствовало низкой активности заболевания. В целом по группе через 24 нед после назначения РТМ индекс DAS 28 снизился на 42,3%, SDAI – на 78% и CDAI – на 82% от исходного уровня; отмечена также прямая корреляция DAS 28, SDAI ($r=0,88$; $p < 0,01$) и CDAI ($r=0,85$; $p < 0,01$).

Активность заболевания к 24-й неделе терапии по индексам DAS 28, SDAI и CDAI среди пациентов, получавших ТЦЗ и РТМ, представлена в табл. 2. Как видно из таблицы, частота ремиссии на фоне терапии ТЦЗ и РТМ существенно различается, особенно при использовании индекса DAS 28 (71 и 23,5% соответственно, $p < 0,01$). Для выявления причин более частого развития ремиссии заболевания при применении ТЦЗ была оценена динамика основных компонентов индексов активности у пациентов I и II групп.

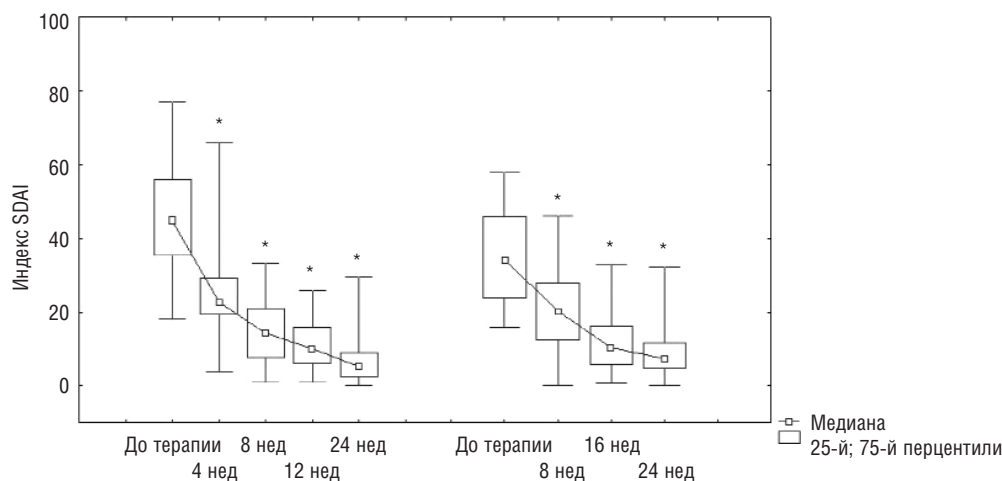


Рис. 2. Динамика индекса SDAI на фоне терапии ТЦЗ и РТМ

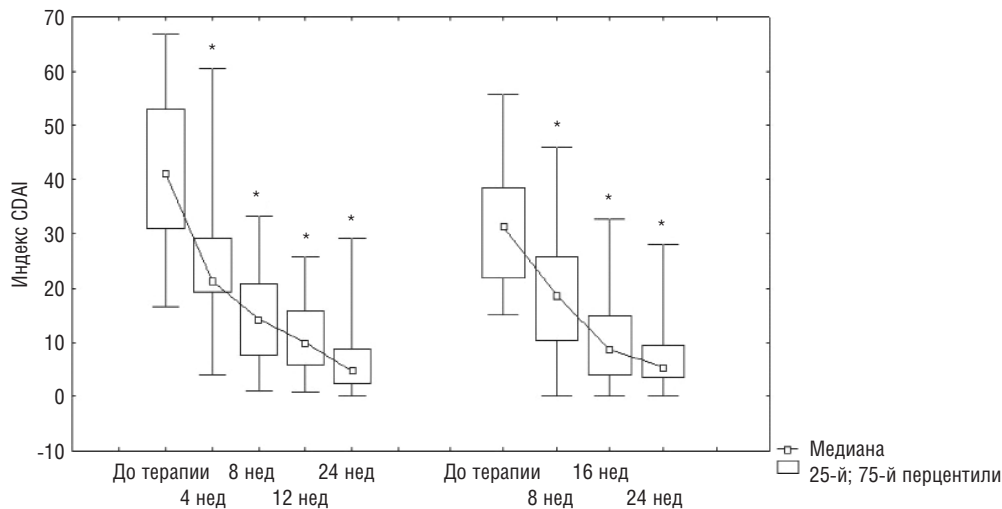


Рис. 3. Динамика индекса CDAI на фоне терапии ТЦЗ и РТМ

Среди пациентов, получавших терапию ТЦЗ и РТМ, отмечалось достоверное уменьшение ЧБС (из 28 оцениваемых) с 13 [10; 21] до 1 [0; 3] в I группе и с 12 [7; 16] до 2 [0; 4] во II группе. Также наблюдалось достоверное уменьшение ЧПС (из 28 оцениваемых) с 12 [9; 18] до 1 [0; 2] в I группе и с 9 [5; 12] до 1 [0; 2] во II группе больных.

Динамика острофазовых показателей на фоне терапии ТЦЗ и РТМ представлена в табл. 3. Из таблицы следует, что к 24-й неделе применения ТЦЗ нормальные уровни СРБ и СОЭ были достигнуты как у пациентов с хорошим эффектом терапии, так и у больных с удовлетворительным эффектом данного препарата. На фоне лечения РТМ нормальные значения острофазовых показателей к 24-й неделе терапии регистрировались лишь у пациентов, хорошо ответивших на РТМ, в то же время среди больных с удовлетворительным ответом уровни СРБ и СОЭ оставались повышенными. В целом среди пациентов I группы к 24-й неделе лечения отмечено более выраженное снижение острофазовых показателей по сравнению с пациентами II группы (терапия РТМ): СОЭ – 4 и 27 мм/ч, СРБ – 0,4 и 6,9 мг/л соответственно.

Также проведена оценка влияния предшествующей терапии ГИБП на частоту развития ремиссии у больных РА. Пациентам I группы не проводилась терапия ГИБП до назначения ТЦЗ, во II группе 38% больных РА получали предшествующую терапию ингибиторами ФНО α и абатацептом. В зависимости от предшествующей терапии ГИБП все пациенты группы РТМ были разделены на две подгруппы: в первую вошло 13 человек, получавших ГИБП, во вторую – 21 человек без предшествующей терапии ГИБП. Среди пациентов без предшествую-

щей терапии ГИБП чаще развивалась ремиссия и достигалась низкая активность заболевания, чем у больных РА, получавших терапию ГПБП до назначения РТМ (табл. 4).

Наряду с этим частота ремиссии оценивалась с использованием критериев ремиссии ACR/EULAR 2011 г. При этом ремиссия к 24-й неделе наблюдения на фоне терапии ТЦЗ наблюдалась у 10 больных РА (24%), а в группе РТМ – у 4 (11,8%).

Обсуждение

Полученные результаты 24-недельного исследования свидетельствуют о высокой эффективности терапии ТЦЗ и РТМ при тяжелом РА, резистентном к стандартному лечению БПВП и ГИБП. Клиническая эффективность ТЦЗ и РТМ подтверждается высокой частотой развития ремиссии через 24 нед терапии.

В исследованиях OPTION и TOWARD ремиссия по DAS 28 к 24-й неделе в группах больных, получавших ТЦЗ, наблюдалась у 27,5–38,3% пациентов [8, 28], а по материалам исследования LITHE – у 47% больных [29]. Аналогичные результаты были получены японскими авторами – частота ремиссии к 52-й неделе применения ТЦЗ составила 59% (SAMURAI) [11]. По материалам датского регистра DANBIO, в группе больных РА, получавших ТЦЗ (n=178) и резистентных к одному и более ингибиторам ФНО α (>90%), частота ремиссии по DAS 28 к 24-й неделе терапии составляла 39% [30]. Анализ данных японского регистра CABUKI, включающего 230 больных РА, 46 из которых получали ТЦЗ, показал, что через 6 мес после начала терапии в группе больных, получавших ТЦЗ в качестве первого ГИБП (n=18), частота ре-

Таблица 2 Активность РА по индексам DAS 28, SDAI и CDAI на 24-й неделе терапии ТЦЗ и РТМ, n (%)

РА	DAS 28		SDAI		CDAI	
	ТЦЗ	РТМ	ТЦЗ	РТМ	ТЦЗ	РТМ
Ремиссия	30 (71)	8 (23,5)*	13 (31)	5 (14,7)*	14 (33)	6 (17,6)
Низкая активность	5 (12)	7 (20,5)	21 (50)	19 (55,8)	20 (47,6)	20 (58,8)
Умеренная активность	7 (16,7)	16 (47)*	6 (14,3)	8 (23,5)	6 (14,3)	6 (17,6)
Высокая активность	0	3 (8,8)*	2 (4,8)	2 (5,8)	2 (4,8)	2 (5,8)

Примечание. * $p < 0,05$ между группами ТЦЗ и РТМ.

Таблица 3 Уровни острофазовых показателей у больных РА в зависимости от ответа на терапию ТЦЗ и РТМ Ме [25-й; 75-й перцентили]

Препарат	Группы пациентов	Неделя	СОЭ, мм/ч	СРБ, мг/л
ТЦЗ	Все ответившие на терапию (n=42)	0	41[30; 70]	36,35 [19,2; 62,7]
		8	6 [4; 10]; p< 0,01	0,5 [0,2; 0,9]; p< 0,01
		12	6 [4; 10]; p< 0,01	0,45 [0,2; 1,2]; p< 0,01
		24	4 [3; 8]; p< 0,01	0,4 [0,15; 0,9]; p< 0,01
	Хороший эффект (n=35)	0	36,0 [30; 70]	33,5 [17,8; 56,6]
		8	5,0 [4; 6]; p<0,01	0,4 [0,2; 0,7]; p< 0,01
		12	6 [4; 10]; p< 0,01	0,3 [0,15; 0,7]; p< 0,01
		24	4 [2; 6]; p< 0,01	0,2 [0,15; 0,8]; p< 0,01
	Удовлетворительный эффект (n=7)	0	66 [50; 86]	47,2 [31,5; 112,0]
		8	8 [5; 10]; p< 0,01	0,7 [0,6; 1,9]; p< 0,01
		12	8 [6; 10]; p< 0,01	0,8 [0,6; 1,5]; p< 0,01
		24	12 [6; 24]; p< 0,02	1,5 [0,9; 12,4]; p<0,02
РТМ	Все ответившие на терапию (n=33)	0	56 [37; 62]	20,7 [14,2; 46,2]
		8	42 [30; 54]; p< 0,07	16,7 [7,0; 27,5]; p< 0,01
		16	26 [20; 46]; p< 0,01	12,1 [3,5; 18,9]; p< 0,01
		24	27 [14; 35]; p< 0,01	6,9 [3,6; 22,2]; p< 0,01
	Хороший эффект (n=15)	0	56 [37; 62]	20,4 [15,6; 46,2]
		8	36 [22; 44]; p< 0,16	15,7 [3,4; 31,2]; p< 0,11
		16	23 [18; 30]; p< 0,01	13,9 [5,4; 18,0]; p< 0,01
		24	15 [10; 24]; p< 0,01	5,1 [2,6; 17,2]; p< 0,01
	Удовлетворительный эффект (n=18), нет эффекта (n=1)	0	58 [32; 74]	21,1 [9,2; 59,1]
		8	50 [36; 70]; p< 0,4	20,2 [9,6; 27,5]; p< 0,08
		16	38 [26; 56]; p< 0,01	6,7 [3,5; 18,9]; p< 0,01
		24	32 [26; 64]; p< 0,01	8,5 [6,4; 30,4]; p< 0,04

миссии по DAS 28-СОЭ составляла 66,7%, а по DAS 28-СРБ – 55,6% [31]. В исследовании TAMARA на 24-й неделе терапии ТЦЗ ремиссия и низкая активность болезни (по DAS 28) была достигнута соответственно у 47,6 и 57,0% из 286 больных РА [14].

Клиническая эффективность РТМ также подтверждена материалами многочисленных клинических исследований. Так, к 48-й неделе терапии различными дозами РТМ ремиссия по DAS 28 была достигнута у 9–19% больных (MIRROR). В исследовании IMAGE к 52-й неделе применения РТМ ремиссия (DAS 28 <2,6) отмечалась у 25–31% пациентов [18, 32]. Аналогичные результаты были получены при оценке эффективности РТМ у 208 больных активным РА, которым терапия ингибиторами ФНО α была противопоказана либо отменялась в связи с недостаточной эффективностью или плохой переносимостью (SMART). Через 24 нед после курса лечения РТМ хороший ответ на терапию по критериям EULAR отмечался у 21% больных, удовлетворительный – у 51% [33].

Число пациентов, достигших ремиссии заболевания по DAS 28 на фоне терапии ТЦЗ, выше, чем при использовании РТМ, что может быть связано со стойким снижением острофазовых показателей (СОЭ и СРБ) под влиянием ТЦЗ. Результаты крупных клинических исследований OPTION, TOWARD, AMBITION показали, что на фоне применения ТЦЗ в дозе 8 мг/кг в сочетании с БПВП уровень СРБ в сыворотке крови нормализовался уже ко второй неделе и оставался в пределах нормы до 24 нед [8, 13, 28]. В исследовании CHARISMA было по-

казано, что нормализация уровня СРБ происходит после первой инфузии препарата (в дозе 4 и 8 мг/кг), а СОЭ – после третьей (в дозе 8 мг/кг) [35]. Сходные данные были получены авторами исследования RADIATE: снижение уровня СРБ и СОЭ наблюдалось уже ко второй неделе терапии (в группах 4 и 8 мг/кг), нормализация уровня СРБ отмечена на 24-й неделе лечения [34]. Наши данные сходны с результатами других авторов. Нормального уровня СРБ и СОЭ удалось достичь уже к 8-й неделе применения ТЦЗ как среди пациентов с хорошим эффектом, так и среди больных с удовлетворительным эффектом терапии.

На фоне терапии РТМ снижение острофазовых показателей выражено в меньшей степени и их уровень не всегда достигает нормальных значений. В исследовании REFLEX к 24-й неделе терапии РТМ отмечались снижение СОЭ на 18,5 мм/ч и нормализация уровня СРБ у 28% больных РА [16]. По данным исследования DANCER, снижение концентрации СРБ в среднем на 1,7 мг/л (в группе больных, получавших 1000 мг РТМ) наблюдалось к 24-й неделе терапии [15]. В работе N. Assous и соавт. [20] на 24-й неделе терапии РТМ отмечалось достоверное снижение уровня СРБ с 19 [1; 292] до 10 [1; 99] мг/л. Согласно результатам D. McGonagle и соавт [19], через 3 мес после применения РТМ концентрация СРБ в сыворотках больных РА уменьшилась с 22 до 17 мг/л (p=0,017), а через 6 мес – до 8 мг/л (p=0,024). В нашем исследовании нормальный уровень острофазовых показателей к 24-й неделе терапии РТМ был достигнут лишь у пациентов, хорошо от-

Таблица 4 Активность РА на 24-й неделе применения РТМ в зависимости от предшествующей терапии ГИБП, n (%)

РА	DAS 28		SDAI		CDAI	
	группа I (n=13)	группа II (n=21)	группа I (n=13)	группа II (n=21)	группа I (n=13)	группа II (n=21)
Ремиссия	0	8 (38)*	0	5 (23,8)*	0	6 (28,6)*
Низкая активность	2 (15,4)	5 (23,8)	7 (53,8)	12 (57,1)	8 (61,5)	12 (57,1)
Умеренная активность	10 (76,9)	6 (28,6)*	5 (38,5)	3 (14,3)*	4 (30,8)	2 (9,5)
Высокая активность	1 (7,7)	2 (9,5)	1 (7,7)	1 (4,8)	1 (7,7)	1 (4,8)

Примечание. *p<0,05 между группами I и II.

ветивших на лечение, в то время как среди больных с удовлетворительным эффектом значения СРБ и СОЭ оставались повышенными.

Частота ремиссии заболевания при использовании разных индексов активности значительно различается, особенно на фоне терапии ТЦЗ. В международном исследовании ACT-SURE через 24 нед после начала терапии ТЦЗ частота ремиссии по индексам DAS 28, CDAI и SDAI составляла соответственно 57,9; 18,6 и 21,3%; хороший или удовлетворительный эффект по критериям EULAR наблюдался у 83,6% больных [36]. Сходные результаты, свидетельствующие о более низкой частоте развития ремиссии по индексу CDAI по сравнению с DAS 28, были получены японскими авторами при оценке эффективности терапии ТЦЗ у 66 больных РА [37]. Число пациентов, у которых улучшение по DAS 28 было более выраженным, чем по CDAI, составило 36,8% через 3 мес, 47,7% через 6 мес, 47,4% через 9 мес и 25,0% через 12 мес после начала терапии ТЦЗ.

В исследовании REFLEX к 24-й неделе лечения РТМ ремиссия по DAS 28, SDAI и CDAI наблюдалась у 9; 5 и 6% больных, а низкая активность — у 15; 17 и 17% соответственно [38]. По нашим данным, на фоне терапии ТЦЗ ремиссия по DAS 28 была достигнута у 71%, а по индексам SDAI и CDAI — соответственно у 31 и 33% больных. На фоне терапии РТМ ремиссия по DAS 28 была достигнута у 23,5%, а по SDAI и CDAI — у 14,7 и 17,6% больных соответственно. Различия в частоте ремиссии на фоне терапии ТЦЗ при использовании различных индексов активности были проанализированы J. Smolen и D. Aletaha [39]. Авторы оценили частоту ремиссии у 891 больного РА, получавших лечение ТЦЗ, с использованием различных индексов: было показано, что частота ремиссии по SDAI и CDAI различается незначительно (7,7 и 6,4% соответственно), в то время как ремиссия по DAS 28-СОЭ регистрируется значительно чаще (29,6%).

ЛИТЕРАТУРА

- 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; 290–331.
- Samuels J., Ng Y.S., Coupillaud C. et al. Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis. J Exp Med 2005;201:1659–67.
- Насонов Е.Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите. Науч-практич ревматол 2009;1(Прил.):3–22.
- Firestein G.S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. Nature 2003;423:356–61.
- Brennan F.M., McInnes I.B. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. J Clin Invest 2008;118:3537–45.
- Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W.J. et al. For the T2T Expert

Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2010;69:631–7.

По данным исследования TAMARA, к 24-й неделе применения ТЦЗ ремиссия по DAS 28 среди пациентов без предшествующей терапии ингибиторами ФНО α регистрировалась в 53,4% случаев, а среди пациентов с неадекватным ответом на ингибиторы ФНО α — в 41,2%; по критериям ACR/EULAR ремиссия на 12-й неделе применения препарата отмечалась у 16,1% больных, на 24-й неделе — у 20,3% [40]. При анализе материалов японского регистра SABUKI было показано, что через 6 мес после начала терапии в группе больных, получавших ТЦЗ в качестве первого ГИБП (n=18), частота ремиссии по DAS 28-СОЭ составляла 66,7%, а по DAS 28-СРБ — 55,6%. При использовании ТЦЗ как второго ГИБП (n=21) частота ремиссии была ниже — 33,3 и 14,3% соответственно [30]. Более частое развитие ремиссии, индуцированной ТЦЗ, по индексам DAS 28, SDAI, CDAI и новым критериям 2011 г. у наших больных может быть связано с тем, что они не получали ранее ГИБП.

На фоне терапии РТМ также отмечается более частое развитие ремиссии заболевания у больных, не получавших предшествующей терапии ГИБП. Так, при назначении РТМ в качестве первого ГИБП мы наблюдали ремиссию достоверно чаще, чем у пациентов, получавших предшествующую терапию ГИБП, и ее частота была сопоставима с частотой ремиссии на фоне терапии ТЦЗ (по SDAI и CDAI).

Частота ремиссии по критериям ACR/EULAR была выше на фоне терапии ТЦЗ, что может быть связано со стойким снижением острофазовых показателей.

Таким образом, применение ТЦЗ и РТМ позволяет добиться низкой активности или ремиссии заболевания у большинства больных РА. Результаты определения их эффективности во многом зависят от используемого метода количественной оценки.

- Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2010;69:631–7.
- Насонов Е.Л., Панасюк Е.Ю., Булдаков С.Г. и др. Эффективность и безопасность тоцилизумаба при ревматоидном артрите (промежуточные результаты российского многоцентрового исследования). Науч-практич ревматол 2009;2:21–9.
- Smolen J.S., Beaulieu A., Rubbert-Roth A. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet 2008;371:987–97.
- Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: перспективы применения тоцилизумаба (моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6). Тер арх

- 2010;5:64–71.
10. Александрова Е.Н., Панасюк Е.Ю., Авдеева А.С. и др. Динамика лабораторных биомаркеров у больных ревматоидным артритом на фоне терапии тоцилизумабом. Науч-практич ревматол 2011;3:14–9.
11. Nishimoto N., Hashimoto J., Miyasaka N. et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an X ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162–7.
12. Панасюк Е.Ю., Амирджанова В.Н., Александрова Е.Н. и др. Быстрый эффект тоцилизумаба при ревматоидном артрите. Науч-практич ревматол 2011;4:11–6.
13. Jones G., Sebba A., Gu J. et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88–96.
14. Burmester G., Feist E., Kellner H. et al. Effectiveness and safety of the interleukin 6-receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: the first phase IIb real-life study (TAMARA). *Ann Rheum Dis* 2011;70:755–9.
15. Emery P., Fleischmann R., Filipowicz-Sosnowska A. et al. for the DANCER Study group. The Efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled dose-range trial. *Arthr Rheum* 2006;54:1390–400.
16. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthr Rheum* 2006;54:2793–806.
17. Emery P., Deodhar A., Rigby W.F. et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of Rituximab: a randomized, placebo-controlled trial in patients who are biologically naive with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX inadequate responders (SERENA)). *Ann Rheum Dis* 2010;69:1629–35.
18. Rubbert-Roth A., Tak P.P., Zebrini C. et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens in Rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a phase III randomized study (MIRROR) dosing regimens of rituximab in patients with active RA: results of a phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology* 2010;49:1683–93.
19. McGonagle D., Tan A., Madden J. Rituximab use in everyday clinical practice as a first-line biologic therapy for the treatment of DMARD-resistant rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008;47:865–7.
20. Assous N., Gossec L., Dieude P. Rituximab therapy in rheumatoid arthritis in daily practice. *Rheumatology* 2008;35:2.
21. Smolen J., Breedveld F., Schiff M. et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003;42:244–57.
22. Aletaha D., Nell V., Stamm T. et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthr Res Ther* 2005;7:796–806.
23. Rintelen B., Sautner J., Haindl P. et al. Comparison of three rheumatoid arthritis disease activity scores in clinical routine. *Scand J Rheumatol* 2009;38:336–41.
24. Shaver T.S., Anderson J.D., Weidensaul D.N. et al. The problem of rheumatoid arthritis disease activity and remission in clinical practice. *J Rheumatol* 2008;35:1015–22.
25. Fransen J., Stucki G., van Reil P.L.C.M. Rheumatoid arthritis measures. *Arthr Rheum* 2003;49:214–24.
26. Fransen J., Creemers C., van Reil P.L.C.M. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS 28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology* 2004;43:1252–5.
27. Felson D., Smolen J., Wells G. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Arthr Rheum* 2011;63:573–86.
28. Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L. et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthr Rheum* 2008;58:2968–80.
29. Kremer J., Fleischmann R., Brzezicki J. et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage, improved physical function, and increase DAS 28 remission rates in RA patients who respond inadequately to methotrexate: the LITHE study. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl.3):122 (OP-0157).
30. Leffers H., Ostergaard M., Glinborg B. Rheumatoid arthritis patients treated in routine care – efficacy of abatacept and tocilizumab based on data from the nationwide Danish DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011;70 (Suppl.3):463.
31. Yoshida K., Kishimoto M., Tokuda Y. Tocilizumab vs TNF inhibitors: difference in the quality of remission. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl.3):470.
32. Tak P., Rigby W., Rubbert-Roth A. et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:39–46.
33. Sellam J., Abbeduto K., Rouanet S. et al. Pre-therapeutic decrease frequency of memory B cell is predictive of response to a first course of Rituximab in rheumatoid arthritis patients with inadequate response or intolerance to anti-TNF: data from the SMART trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl.3):490 [SAT0014].
34. Maini P., Taylor P., Szechinski J. et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in european patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthr Rheum* 2006;54:2817–29.
35. Emery P., Keystone E., Tony H.-P. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves arthritis refractory to anti-TNF biologics: results treatment outcomes in patients with rheumatoid from a 24-week multicentre randomised placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516–23.
36. Sibilia J., Graninger W., Ostor A. et al. Comparison of tocilizumab as monotherapy or with add-on DMARDs in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to previous treatments: ACT-SURE results. *Ann Rheum Dis* 2011;70 (Suppl.3):466.
37. Nakazaki S., Murayama T., Kato S. The validity of 28-joint disease activity scoring using ESR in rheumatoid arthritis with tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl.3):618.
38. Smolen J., Kavanaugh A., Tony H.P. et al. Rituximab significantly improves the clinical and simplified disease activity index (CDAI, SDAI) scores in patients with rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to TNF inhibitors (REFLEX). *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl.II):439.
39. Smolen J., Aletaha D. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of disease remission in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2011;63:43–52.
40. Iking-Konert C., Aringer M., Wollenhaupt J. et al. Performance of the new 2011 ACR/EULAR remission criteria with tocilizumab using the phase IIb study TAMARA as an example and their comparison with traditional remission criteria. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1986–90.