

Качество жизни больных ревматоидным артритом, получающих этанерцепт

В. Н. Амирджанова, Е.Ю. Кайгородцева, Н.А. Савенкова
НИИР РАМН, Москва

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее частое аутоиммунное воспалительное заболевание суставов, приводящее к появлению костных эрозий, суставной деструкции и деформации суставов. Боль в суставах и ограничение объема движений оказывают существенное влияние на выполнение больными действий в повседневной жизни, значительное ухудшая ее качество.

Качество жизни (КЖ) — это интегральный показатель различных сфер функционирования человека, основанный на субъективном восприятии пациента, оцениваемый с помощью специально созданных опросников. Поскольку КЖ является многомерным понятием, то не существует единого инструмента для его оценки. Американская коллегия ревматологов (АКР) рекомендует в этих случаях применять комбинацию специфических и общих опросников. При ревматоидном артрите (РА) наиболее часто в клинических исследованиях используются специфический опросник HAQ (Health Assessment Questionnaire) [1] и общие опросники SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short Form) [2] и EQ-5D (Euro QOL) [3,4]. Они имеют хорошие психометрические характеристики: высокую надежность, валидность и чувствительность к изменениям в состоянии здоровья пациентов.

Опросник HAQ относится к специфическим и был создан специально для оценки функционального состояния и КЖ больных РА. Он содержит 20 вопросов о возможности выполнения пациентами определенных действий в повседневной жизни, вопросы сгруппированы в 8 шкал, по которым подсчитывается индекс HAQ, имеющий значения от 0 до 3,0 баллов. Его показатели от 0 до 0,5 баллов соответствуют популяционной норме. Оценка эффективности терапии по индексу HAQ тесно взаимосвязана с 20-50-70% улучшением, оцененным по критериям АКР. Минимальными клинически значимыми (МКЗИ) являются его изменения на 0,22 балла, а разница значений HAQ до и после лечения в 0,5 баллов и более соответствует значительному улучшению; $\Delta \text{HAQ} \geq 0,8$ баллов — выраженному улучшению функционального статуса и тесно связанного с ним КЖ.

Общий опросник SF-36 содержит 36 вопросов о состоянии здоровья, сформированных в 8 шкал, и имеет 2 суммарных измерения: физического (PCS)

и психологического здоровья (MCS), которые при оценке эффективности терапии сравниваются с их первоначальными значениями или с популяционным контролем соответствующего пола и возраста.

Общий опросник EQ-5D имеет описательную часть, в которой состояние здоровья оценивается по 5 шкалам от 1 (нет проблем) до 3 баллов (выраженные проблемы), и визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) — «термометр» общего состояния здоровья, градуированную от 0 до 100 мм. Ее значения выше 82 мм соответствуют популяционной норме [5]. Общий индекс КЖ по опроснику EQ-5D соответствует взвешенному коэффициенту от 0 (смерть) до 1,0 (полное здоровье), представленному в виде EQ-5D-индекса. Чем ближе значения индекса EQ-5D к 1,0, тем лучше состояние здоровья и КЖ пациента.

Улучшение КЖ больных является одной из главных целей терапии больных РА, которая должна начинаться как можно раньше. В практических рекомендациях АКР по лечению РА базисные противовоспалительные препараты (БПВП) назначаются в течение первых 3-х месяцев от постановки диагноза с целью предотвращения структурных повреждений и функциональных нарушений суставов [6]. Несмотря на то, что начинать стандартную базисную терапию РА рекомендуется с монотерапии метотрексатом (МТ) или его комбинации с другими БПВП, последние исследования по применению человеческих растворимых рецепторов к фактору некроза опухоли альфа (ФНО- α) в комбинации с МТ показали лучшую клиническую эффективность, хорошую переносимость и значительное улучшение КЖ больных с ранним РА [7,8].

Открытие растворимых рецепторов к ФНО- α (рФНО- α -Р) позволило создать специальный препарат, представляющий собой димерный комбинированный белок, состоящий из человеческого р75рФНО- α -Р, соединенного с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G1. Он получил название этанерцепт (энбрел) (ЭТЦ). В отличие от естественной мономерной молекулы рФНО- α -Р, ЭТЦ, будучи димерным, имеет значительно большее сродство к ФНО- α . Наличие в его структуре Fc-фрагмента человеческого IgG1 в 5-8 раз удлиняет период полувыведения препарата. Он на 100% состоит из человеческого белка и может применяться в качестве монотерапии. В тех случаях, когда монотерапия РА ЭТЦ не приводит к достаточному эффекту, результаты лечения могут быть существенно улучшены за счет присоединения МТ [9].

Яркий лечебный эффект ЭТЦ был показан в

двойных слепых контролируемых исследованиях на больших группах больных РА, резистентных к классическим БПВП [10]. В одном из РКИ у 234 пациентов с активным РА продемонстрировано значительное улучшение физических функций по индексу HAQ уже через 2 недели после первого введения препарата по сравнению с плацебо [11]. Первоначальные значения HAQ в группах, получавших плацебо, 10 мг или 25 мг ЭТЦ были сравнимы (1,7; 1,8; 1,6 соответственно). В группах, получавших разные дозы ЭТЦ, было отмечено статистически достоверное улучшение индекса HAQ и суммарного физического здоровья (PCS) по SF-36 к 1,3 и 6 месяцам терапии по сравнению с плацебо ($p \leq 0,01$), причем при дозе 10 мг ЭТЦ, по сравнению с плацебо, улучшение КЖ наблюдалось через 1 месяц терапии. КЖ 39% пациентов, получавших 25 мг препарата, по сравнению с 2% пациентов на плацебо, улучшилось к 6 месяцу лечения. Суммарный показатель психологического здоровья по SF-36 (MCS) исходно был сравним во всех группах, через 3 месяца на 25 мг ЭТЦ было отмечено статистически значимое улучшение, а у пациентов, получавших 10 мг препарата, это улучшение было достигнуто лишь к 6 месяцу терапии ($p \leq 0,02$). Таким образом, большая доза препарата быстрее приводила к восстановлению психологического статуса больных.

Значительное улучшение физических показателей было отмечено при добавлении ЭТЦ к лечению больных РА с большой длительностью заболевания, ранее длительно принимавших МТ [12] без достаточного клинического эффекта. Отмечено значительное улучшение функционального состояния по индексу HAQ у 47% пациентов, получавших ЭТЦ+МТ, через 6 месяцев терапии. Его значения снизились с 1,5 до 0,8 ($\Delta\text{HAQ} = -0,7$) по сравнению с 27% пациентов, получавших плацебо + МТ, снижение индекса HAQ у которых было менее выражено (с 1,5 до 1,1; $\Delta\text{HAQ} = -0,4$).

В исследовании TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with radiographic Patient Outcomes) [13] 682 больных с длительностью заболевания от 6,3 до 6,8 лет, получавших ранее 2-3 базисных препарата, были рандомизированы на 3 группы: ЭТЦ; МТ; комбинированная терапия ЭТЦ + МТ. Первоначально во всех группах пациентов индекс HAQ был от 1,7 до 1,8, его улучшение к 12 и 24 месяцам терапии отмечалось как при монотерапии ЭТЦ ($\Delta\text{HAQ} -0,70$; $-0,70$), так и на комбинированной терапии ЭТЦ+МТ ($\Delta\text{HAQ} -1,0$; $-1,01$). Улучшение функционального состояния было стабильным к 6, 12, 24 и 48 месяцам лечения ($p \leq 0,01$). Минимальные клинически значимые изменения (МКЗИ) по индексу HAQ были получены у 77% больных, находившихся на монотерапии как ЭТЦ, так и МТ, а у больных, получивших комбинированную терапию ЭТЦ+МТ, они отмечались у 86%. Популяционной нормы функционального состояния ($\text{HAQ} \leq 0,5$) достигли 34% больных на моно-

терапии ЭТЦ, 34% на монотерапии МТ и 42% больных на комбинированной терапии ЭТЦ+МТ [14]. Таким образом, комбинированная терапия позволяла большему числу пациентов приблизиться к функциональному состоянию, сравнимому с популяционным контролем.

Улучшение возможностей в выполнении действий в повседневной жизни по HAQ, уменьшение общей активности заболевания, оцененной пациентами по ВАШ, улучшение общего здоровья пациентами по шкале «термометру» по опроснику EQ-5D были тесно взаимосвязаны с уменьшением активности заболевания по DAS. К 12 месяцу терапии у 52% больных на комбинированной терапии общее состояние здоровья приблизилось к популяционной норме (по EQ-5D -ВАШ).

Таким образом, комбинированная терапия ЭТЦ+МТ значительно повышала эффективность лечения и существенно улучшала КЖ наиболее тяжелых больных с РА.

Однако некоторые пациенты с РА плохо переносят большие дозы МТ (более 12,5-15 мг в неделю), несмотря на то, что они являются терапевтическими, или не могут принимать МТ вообще из-за наличия противопоказаний. Для таких пациентов единственным выходом является использование других базисных препаратов в комбинированной терапии с ЭТЦ или монотерапия ЭТЦ.

Для некоторых больных хорошей альтернативой МТ может стать сульфасалазин (СС). КЖ больных, получавших СС ($n = 50$), ЭТЦ ($n = 103$) и комбинированную терапию СС+ЭТЦ ($n = 101$), изучалось в рандомизированном контролируемом исследовании The Etanercept Study 309 [15]. В группе, получавшей СС, функциональное состояние и КЖ улучшилось лишь у 19,6% больных, в группе монотерапии ЭТЦ – у 48,2%, а при комбинированном лечении ЭТЦ+СС у 49,7%. Различия были статистически значимы ($p < 0,01$) уже ко 2-ой неделе лечения. Следовательно, монотерапия ЭТЦ и комбинированная терапия СС+ЭТЦ была достоверно более эффективна и улучшала КЖ большему числу больных, чем монотерапия СС. Таким образом, замена МТ на СС в комбинации с ЭТЦ может быть осуществлена у больных с плохой переносимостью МТ.

Результаты исследований по оценке эффективности монотерапии ЭТЦ недавно были продемонстрированы в завершенном исследовании ADORE (Add Enbrel or Replace MTX) [16,17] при сравнении КЖ больных РА с неадекватным ответом на МТ в дозе 12,5 мг в неделю и более в течение более 3-х месяцев. В группе комбинированной терапии ЭТЦ+МТ к 16 неделе исследования МКЗИ индекса HAQ более, чем на 0,22 балла были у 73,8% больных, а в группе монотерапии ЭТЦ у 71,1%, что достоверно не различалось. Не было выявлено и существенных различий по числу пациентов, достигших умеренного улучшения физических функций по HAQ.

($0,5 \leq \Delta \text{HAQ} \leq 0,8$) — 57,5% и 59,2% соответственно. Популяционных норм функционального состояния достигли 31,4% больных на комбинированной терапии и 32,3% больных, получающих только ЭТЦ. Результаты этого исследования дают основание для возможности перевода больных с плохой переносимостью МТ на монотерапию ЭТЦ без потери эффективности и ухудшения функции суставов.

Убедительные результаты по улучшению функционального состояния и КЖ были получены при применении ЭТЦ у больных с ранним активным РА, которые ранее не получали МТ и имели высокий риск быстрого прогрессирования заболевания [18]. В первые 3 месяца терапии улучшение функциональной способности пациентов по HAQ и суммарного физического здоровья по SF-36 было существенно больше на фоне терапии ЭТЦ по сравнению с группой больных, получавших МТ. К году терапии положительная динамика наблюдалась в обеих группах, но показатели функциональной активности оставались в среднем ниже популяционных значений. Умеренное улучшение ($0,5 \leq \Delta \text{HAQ} \leq 0,8$) было отмечено более чем у половины больных (55%), получающих ЭТЦ, и в 37% случаев на МТ ($p < 0,001$). Выраженное улучшение ($\Delta \text{HAQ} \geq 0,8$) функционального состояния пациентов, получивших ЭТЦ, оставалось стойким на протяжении 3-х лет наблюдения: через год разница значений HAQ составила 1,0 балл, через 3 года — 0,9 баллов. Таким образом, терапия ЭТЦ быстро и стойко улучшала функциональное состояние тяжелых больных с ранним РА и повышала возможность выполнения ими действий в повседневной жизни.

Эти результаты были подтверждены в многоцентровом международном исследовании COMET (Combination of Methotrexate and Etanercept) [19] при назначении ЭТЦ (50 мг 1 раз в неделю) и МТ больным с ранним активным РА по сравнению с пациентами, получавшими МТ. Доза МТ увеличивалась постепенно с 7,5 мг до 20 мг в неделю в течение 8 недель. Длительность лечения составила 52 недели. Популяционной нормы функционального состояния по индексу HAQ удалось достичь 54,7% больным на комбинированной терапии и только 38,6% больным на высоких дозах МТ. МКЗИ имелись у большинства пациентов обеих групп (87,9% и 78,4% соответственно), однако выраженное улучшение ($\Delta \text{HAQ} \geq 0,8$) получено в большем проценте случаев при применении комбинированной терапии (62,1% по сравнению с 41,9% больных на МТ). Все различия между группами были статистически значимы ($p < 0,01$). Таким образом, комбинированная терапия существенно превосходила монотерапию МТ по влиянию на функциональную активность больных ранним активным РА.

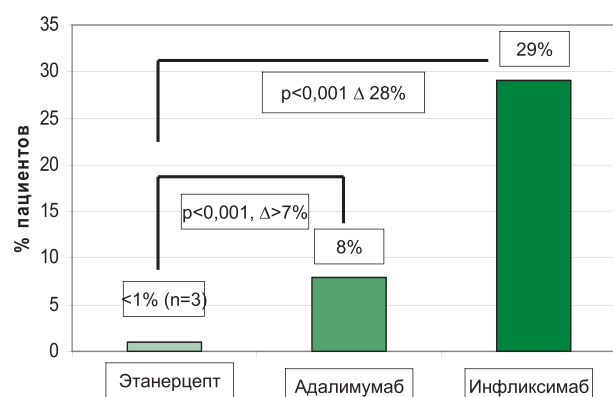
Тем не менее не у всех пациентов РА применение растворимых рецепторов к ФНО- α улучшает их КЖ. Около 20-25% больных резистентны к приме-

нению ЭТЦ в стандартной дозе (25 мг 2 раза в неделю или 50 мг 1 раз в неделю). При недостаточной эффективности стандартной терапии важным остается вопрос о возможности эскалации дозы препарата. Увеличение дозы использовалось довольно часто у больных, леченных ингибиторами ФНО- α — инфликсимабом (ИФ) и адалимумабом (АДА), для достижения клинического эффекта и улучшения функционального состояния пациентов. В этом отношении большой интерес представляют результаты недавно опубликованного многоцентрового исследования [20], в которое были включены больные РА с субоптимальным ответом на терапию ЭЦ в дозе 50 мг в нед. Больные были рандомизированы на 2 группы: I-я группа получала 50 мг ЭТЦ 2 раза в нед. + МТ; II-я группа — 50 мг ЭТЦ 1 раз в нед. в сочетании с МТ+плаквенилом. Через 12 недель пациенты I группы, у которых был отмечен клинический эффект на фоне высокой дозы ЭТЦ, переходили на стандартные дозы ЭТЦ, пациентам II группы назначали более высокую дозу препарата. В сравниваемых группах не отмечено существенных различий в эффективности: 20% улучшение по критериям АКР получено у 45,6% в первой группе и у 35% больных второй группы ($p > 0,05$), что соответствовало минимально-значимому клиническому улучшению показателей функционального состояния больных. Не отмечено дозозависимого нарастания частоты побочных эффектов. Таким образом, эффективной дозой ЭТЦ является 50 мг в неделю, введенных однократно, либо двукратно по 25 мг.

Новые данные по эскалации доз различных ингибиторов ФНО- α были доложены на Конгрессе Британского общества ревматологов по ретроспективной оценке большой когорты больных РА ($n=739$) из 44 европейских центров [21]. В течение 12 месяцев больные получали один из ингибиторов ФНО- α — инфликсимаб (ИФ) ($n=107$), адалимумаб (АДА) ($n=313$) или ЭТЦ ($n=319$), большинство — в комбинации с МТ. Несколько большая доля пациентов получала монотерапию ЭТЦ по сравнению с группами, получающими АДА и ИФ. Пациенты были сравнимы по демографическим характерис-

Рисунок 1

ЭСКАЛАЦИЯ ДОЗЫ РАЗЛИЧНЫХ ИНГИБИТОРОВ ФНО- α ЗА 12-МЕСЯЧНЫЙ ПЕРИОД ЛЕЧЕНИЯ



тикам, большинство составили женщины (75-80% в каждой группе) в возрасте от 56,6 до 59,7 лет. За 12-месячный период терапии увеличение дозы значительно чаще потребовалось пациентам на ИФ (29%) и АДА (8%) по сравнению с больными, получившими ЭТЦ (менее 1%), $p < 0,001$ (рис. 1). Наиболее частой причиной эскалации дозы препаратов, по мнению исследователей, был неадекватный ответ или потеря эффекта. Эскалации дозы ЭТЦ за 12-месяч-

ный период лечения практически не потребовалось, что является несомненным преимуществом препарата в плане удобства его применения у больных и уменьшения экономического бремени.

ЭТЦ улучшает функциональное состояние и КЖ большинства тяжелых больных с активным РА, в том числе при ранних стадиях заболевания, и безусловно найдет достойное место в ревматологической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fries J. F., Spitz P., Kraines R. G., Holman H. R. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1980, 23, 2, 137-45
2. Ware J. E., Snow K. K., Kosinski M. et al. SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide. - MA: Boston, 1993; 143
3. The EuroQol group. EuroQol – a new facility for the measurement of health related quality of life. *Health Policy*, 1990, 16, 199-208
4. Hurst N. P., Jobanputra P., Hunter M et al. Validity of EuroQol – a generic health status instrument in patients with rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 1994, 33, 655-62
5. Kind P., Hardman G., Macran S. UK Population norms for EQ-5D. York, UK, Centre for Health Economics, University of York, 1999, report 172
6. ACR. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update, *Arthritis Rheum.*, 2002, 46, 328-46
7. Bathon J. M., Martin R. W., Fleischmann R. M. et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343, 1586-93
8. Genovese M. E., Kremer J. M., Bankhurst A. D. et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum.*, 2002, 46, 1443-50
9. Cohen J. D., Zaltini S., Kaiser M. J. et al. Secondary addition of methotrexate to partial responders to etanercept alone is effective in severe rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 209-10
10. Moreland L. W., Baumgartner S. W., Schiff M. H. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 141-7
11. Moreland L. W., Schiff M. N., Baumgartner S. W. et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 1999, 130, 478-86
12. Weinblatt M. E., Kremer J. M., Bankhurst A. D. et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor; Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 253-59
13. Klareskog L., van der Heijde D. M., de Jager J. P. for the TEMPO Study Investigation. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet*, 2004, 363, 675-81
14. Burmester GR, Matucci Cerinic M., Mariette X. et al. Adalimumab effective and safe in treating RA in real life clinical practice: Final summary of the 6610 patients in REACT study. *EULAR 2006, Amsterdam, THU0213*
15. Combe B., Codreanu C., Fiocco U. Et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65, 1357-62
16. van Riel P. L. C., Taggart A. J., Sany J. et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: the ADOBE study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65, 1478-83
17. van Riel P. L. C., Freundlich B., MacPeck D. et al. Patient-reported outcome in a trial of etanercept monotherapy versus combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the ADOBE trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, 67, 1104-10
18. Baumgartner S. W., Fleischmann R. M., Moreland L. W. et al. Etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis with recent onset versus established disease improvement in disability. *J. Rheumatol.*, 2004, 31, 1532-57
19. Anis A., Zhang W., Emery P. et al. Work-related outcome in early active rheumatoid arthritis: results from the COMET trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, 67 (suppl. II), 79
20. Weinblatt M. E., Schiff M. N., Ruderman E. M. et al. Efficacy and safety of etanercept 50 mg twice a week in patients with rheumatoid arthritis who had a suboptimal response to etanercept 50 mg once a week. *Arthritis Rheum.*, 2008, 58, 1921-30
21. Moots R., Cerinic M. M., Scaeverbeke T. et al. Anti-TNF drug utilization and Dosing patterns Assessment: a Retrospective chart Review study of subjects Treated for rheumatoid arthritis (DART STUDY), 2008, Congress of British Society of Rheumatologist.

Поступила 15.04.09

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

Оценка боли в суставах у подростков с ювенильным артритом

Т. А Шелепина.
НИИР РАМН, Москва

Резюме

Цель. Изучить общий показатель оценки боли подростками с ювенильным артритом (ЮА), а также его значения в группах, отличающихся по полу, варианту течения, показателям активности, степени функциональных нарушений.

Материал и методы. 73 пациента (18 с системным, 42- полиартикулярным, 13 — олигоартикулярным вариантом ЮА). Ср. возраст — $14,7 \pm 1,7$ лет. Ср. длительность болезни — $7,2 \pm 4,4$ лет. 16 больных обследовано повторно с интервалом более года, 17 пациентов — при поступлении и выписке из стационара (общее число наблюдений составило 94.). Боль регистрировалась пациентом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а также по опроснику боли Мак- Гилла (83 наблюдения), включающего три шкалы: сенсорную (описание болевых ощущений), аффективную (их влияния на эмоциональное состояние) и эвалюативную (словесная оценка интенсивности боли). У 59 больных по шкале ВАШ оценивалось общее состояние здоровья, из них у 8 при поступлении и выписке из отделения. Анализировались суммарные средние показатели, а также их значения в группах, различающихся по полу, варианту течения, показателю активности, функциональному классу, при поступлении и выписке 6-ных из клиники НИИ ревматологии РАМН. Статистическая обработка проводилась по программе Biomed (Описательная статистика, метод Хи квадрат, парный критерий Стьюдента).

Результаты. Средний показатель боли по шкале ВАШ в общей группе подростков с ЮА равнялся $31,3 \pm 17,3$ мм. Он был достоверно выше у мальчиков, при системном варианте (при сравнении с полиартикулярным); у пациентов с СОЭ выше 30 мм/час, у пациентов с ФК не ниже третьего, при поступлении в отделение. Показатель боли был достоверно ниже у пациентов с олигоартикулярным вариантом по сравнению со средним показателем и у больных с полиартритом. Боль выше 70мм по шкале ВАШ отмечена у больных с активным полиартикулярным поражением при системном и полиартикулярном вариантах и при выраженных функциональных нарушениях. Суммарный (по сенсорной и аффективной шкалам) средний показатель индекса боли составила $2,4 \pm 1,4$. Суммарный средний ранг боли, равный $4,4 \pm 3,2$, был достоверно выше, чем индекс боли.

Выводы. Боль у подростков с ЮА (по их оценке) была умеренной, более выраженной в активной фазе заболевания и у инвалидизированных пациентов, имели эмоциональную окраску. Методики регистрации боли целесообразно использовать в динамике (при поступлении и выписке из стационара) в качестве критерия оценки пациентом результатов лечения.

Ключевые слова: ювенильный артрит, боль, шкала ВАШ, Мак-Гилловский опросник