

Press, 1997;99–114.

27. Friedwald W.T., Levy R.J., Fredrickson D.S. Estimation of the calculation of LDL cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972;18:499–502.

28. Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. В кн.: Национальные клинические рекомендации. Сборник. Под ред. Р.Г. Оганова. 2-е изд. М.: Силиция-Полиграф, 2009;20–106.

29. Van Halm V.P., Nielen M.J., Nurmohamed M.T. et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007;66:184–8.

30. Nielen M.J., van Halm V.P., Nurmohamed M.T. et al. Rheumatoid arthritis is preceded by a preclinical phase, characterized by increased C-reactive protein levels and a more atherogenic lipid profile. Arthr Rheum 2003;48:344.

31. Sattar N., Crompton P., Cherry L. Effects of tumor necrosis factor blockade on cardiovascular risk factors in psoriatic arthritis: a double-blind, placebo-controlled study. Arthr Rheum 2007;56:831–9.

32. Khovichunkit W., Memon R.A.,

Feingold K.R. et al. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. J Infect Dis 2000;181(Suppl. 3):462–72.

33. Burger D., Dayer J.M. High-density lipoprotein-associated apolipoprotein A-1: the missing link between infection and chronic inflammation? Autoimmun Rev 2002;1:111–7.

34. Navab M., Berliner J.A., Subbanagounder G. et al. HDL and inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. Arteriol Thromb Vasc Biol 2001;21:481–8.

35. McMahon M., Grossman J., FitzGerald J. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Arthr Rheum 2006;54(8):2541–9.

36. Ananth L., Prete P.E., Kashyap M.L. Apolipoproteins A-I and B and cholesterol in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. Metabolism 1993;42(7):803–6.

37. Woods A., Brull D.J., Humphries S.E. et al. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. Eur Heart J 2000;21:1574–83.

38. Popa C., Netea M.G., Radstake T.R. et al. Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid

arthritis. Ann Rheum Dis 2005;64:303–5.

39. Nashimoto N., Yoshizaki K., Miyasaka N. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Arthr Rheum 2004;50:1761–9.

40. Sattar N. Effect of tocilizumab treatment on lipid parameters (pooled data: OPTION & TOWARD). Roche (data on file)

41. Maini R.N., Taylor P.C., 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.

42. 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 randomized controlled trial of tocilizumab. Ann Rheum Dis 2007;66:1162–7.

43. Schimmel E.K., Yazici Y. Increased lipid levels but unchanged atherogenic index in rheumatoid arthritis patients treated with biologic disease modifying antirheumatic drugs: published experience. Clin Exp Rheumatol 2009;27:446–51.

Поступила 05.04.10

В.Н. Амирджанова, Д.В. Горячев, Г.В. Лукина, К.Х. Кузикянц, Е.Л. Насонов

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва, центры терапии генно-инженерными биологическими препаратами*

РОССИЙСКИЙ РЕГИСТР РИТУКСИМАБА. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Контакты: Вера Николаевна Амирджанова amirver@yandex.ru

Цель. Оценить функциональное состояние и эффективность терапии больных ревматоидным артритом (РА), получивших 2 курса терапии ритуксимабом (РТМ) по данным российского регистра.

Материал и методы. В анализ включены 269 больных, получивших 1 или 2 курса терапии РТМ, на которых были заполнены клинические карты и опросники качества жизни (КЖ) перед введением препарата, на 8, 16 и 24-й неделях наблюдения: 220 пациентов получили 1 курс терапии РТМ и 49 больных — 2 курса. Для оценки активности заболевания использовался индекс DAS 28, оценка функционального состояния больных проводилась по индексу Health Assessment Questionnaire (HAQ).

Результаты. Средний возраст больных составил $46,53 \pm 11,79$ года, длительность заболевания $9,80 \pm 6,87$ года, активность по DAS 28 — $6,50 \pm 1,06$ балла, у большинства пациентов были выраженные функциональные нарушения — HAQ $1,90 [1,37–2,38]$ балла, 78% пациентов имели внесуставные проявления, у 82,9% выявлен ревматоидный фактор, больные в среднем получали более 2 базисных противовоспалительных препаратов, 33,5% — ингибиторы ФНО α .

После первого курса терапии к 24-й неделе наблюдения отмечалось постепенное снижение активности заболевания по индексу DAS 28 с $6,49 \pm 1,05$ до $4,09 \pm 1,32$ балла ($p < 0,000001$, ANOVA). Достоверное снижение концентрации сывороточного СРБ было достигнуто на первом курсе уже ко 2-й неделе наблюдения. Снижение индекса активности DAS 28 $\geq 1,2$ к 24-й неделе наблюдения после первого курса было у 79,9% больных, после второго курса — у 85,7%. Медикаментозная ремиссия (DAS 28 $< 2,6$) достигнута у 13,0% пациентов к 24-й неделе наблюдения после применения первого курса терапии РТМ, а после второго курса процент больных в состоянии ремиссии увеличился до 14,3.

Медиана индекса HAQ уменьшилась на 0,52 балла к 8-й неделе наблюдения, к 16-й неделе — на 0,77 балла; к 24-й неделе — на 0,78 балла; 15% больных к 24-й неделе наблюдения имели «популяционные» значения функционального состояния.

Лог-регрессионный анализ показал, что предшествующее применение ингибиторов ФНО α было предиктором ответа на терапию РТМ при проведении первого курса; отношение шансов (OR) = 2,27 [1,07–4,80].

Выводы. Терапия РТМ значительно улучшила функциональные возможности больных РА. Предшествующая терапия ингибиторами ФНО α не оказывала отрицательного влияния на результаты лечения.

Ключевые слова: ритуксимаб, функциональное состояние больных, регистр

*Плетнева Л.Н., МСЧ № 51, Железногорск; Базевич Л.А., Брянский ревматологический центр, Брянск; Троегубова Л.А., ОКБ, Киров; Сороцкая В. Н., Тульская областная больница, Тула; Шабалина Т.В., ОКБ, Кострома; Смирнова Е.А., ГКБ №1, Кострома; Князева Л.А., Курский государственный медицинский университет, Курск; Якушин С.С., Областной кардиологический диспансер, Рязань; Коршунов Н.И., ОКБ, Ярославль; Никуленкова Н.Е., ОКБ, Владимир; Чернов А.С., ГКБ №25, Волгоград; Булдаков С.Г., Республиканский КДЦ, Ижевск; Салихов И.Г., ГКБ №1, Казань; Плаксина Т.В., ОКБ им. Н.А. Семашко, Нижний Новгород; Архангельская Г.С., МСЧ №12, Самара; Семагина О.В., ОКБ им. М.И. Калинина, Самара; Петрова И.И., СЗОМЦ, Санкт-Петербург; Солодовникова Л.В., МСЧ «Резинотехника», Саранск; Виноградова И.Б., ОКБ, Ульяновск; Марусенко И.М., Республиканская больница им. В.А. Баранова, Петрозаводск; Иливанова Е.П., ЛОКБ, Санкт-Петербург; Мазуров В.И., РМА-ПО, Санкт-Петербург; Малинина И.П., ОКБ, Калининград; Давыдова А.Ф., ККБ №1, Краснодар; Павлова А.Б., Республиканская клиническая больница, Черкесск; Злобина Т.И., КБ №1 ГРЦ, Иркутск; Меньшикова Л.В., Областной КДЦ, Иркутск; Юдина Н.В., Республиканская поликлиника, Кызыл; Шкиль Л.М., ГКБ №20, Краевой РЦ, Красноярск; Зонина Е.В., Коненков В.И., НИИ клинической и экспериментальной лимфологии РАМН, Новосибирск; Сизиков А.Э., НИИ клинической иммунологии, Новосибирск; Рябцева О.Ф., СОКБ №1, Екатеринбург; Чиркова Е.В., МСЧ №3, Пермь; Банникова И.Г., Окружной ревматологический центр, Сургут; Фадиенко Г.Р., Областной ревматологический центр, Тюмень; Камалова Р.Г., РКБ им. Г.Г. Куватова, Уфа; Земерова Е.В., Окружной ревматологический центр, Ханты-Мансийск; Савельева Л.В., МУЗ городская поликлиника №2, Пермь; Несмеянова О.Б., Областной ревматологический центр, Челябинск; Синенко А.А., Краевой ревматологический центр, Владивосток; Дубиков А.И., ГКБ №2, Владивосток; Марковская М.Ф., Республиканская больница, Абакан; Волкорезов И.А., МУЗ ЦКБ, Липецк; Оттева Э.Н., Краевая клиническая больница № 1, Хабаровск; Шикина Е.А., Центральный клинический госпиталь МВД, Москва; Раскина Т.А., Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово; Зяблова Н.Н., ГУЗ Краевая клиническая больница, Барнаул; Зудбинов Ю.И., ОКБ №2, Ростов-на-Дону; Якушева О.М., ГБ № 4, Сочи; Попова Т.А., ГКБ № 40, Екатеринбург; Феденкова Л.Н., ГКБ №1, Нижневартовск; Еникеева Г.Р., ГКБ №13, Уфа; Кухтина Н.В., Мурманская областная клиническая больница, Мурманск; Киринова Н.З., ГУ Республиканская больница, Элиста; Хачкинаев Г.А., НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ростов-Главный» ОАО «РЖД», Ростов-на-Дону; Зубова М.Д., Краевая Пермская клиническая больница, Пермь; Сайковский Р.С., ГКБ № 83, Москва; Джамалутдинова А.Д., МУП поликлиника № 9, Махачкала; Давиденко Н.В., Больница МЛСО, Москва; Аношенкова О.Н., Городская поликлиника №1, Томск; Хачичева Л.С., ОКБ, Орел; Вороненкова Е.А., Клиника госпитальной терапии ММА им. И.М. Сеченова, Москва; Елонаков А.В., МОНИКИ, Москва; Ключникова Е.П., Краевая клиническая больница №1, Красноярск; Платонов Д.Ю., Областная клиническая больница, Тверь; Паневкина И.В., БСМП им. В.И. Ленина, Шахты.

THE RUSSIAN REGISTRY OF RITUXIMAB. ANALYSIS OF THE EFFICIENCY OF THERAPY AND THE FUNCTIONAL STATE OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

V.N. Amirdzhanova, D.V. Goryachev, G.V. Lukina, K.Kh. Kuzikants, E.L. Nasonov
Rheumatology Research Institute, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow
Centers for Therapy with Genetic Engineering Biologicals*

Contact: Vera Nikolayevna Amirdzhanova amirver@yandex.ru

Objective: To evaluate the functional status of patients with rheumatoid arthritis (RA) receiving two courses of rituximab (RTM) therapy and its efficiency from the Russian registry's data.

Subjects and methods. The analysis covered 269 patients receiving 1 or 2 courses of RT therapy, their clinical follow-up schedules and quality of life (QL) questionnaires were filled in before drug administration and at 8, 16, and 24 weeks of a follow-up: 220 and 49 patients received 1 and 2 courses of RT therapy, respectively. The DAS28 index was used to evaluate disease activity; the patients' functional status was assessed according to the Health Assessment Questionnaire (HAQ).

Results. The patients' mean age was 46.53 ± 11.79 years; the disease duration was 9.80 ± 6.87 years; disease activity scale (DAS28) scores were 6.50 ± 1.06 ; the majority of patients had significant functional disorders estimated at $1.90 [1.37-2.38]$ scores according to the HAQ; 78% patients had extra-articular manifestations; rheumatoid factor was detected in 82.9%; the patients received more than 2 basic anti-inflammatory drugs on average; 33.5% took TNF- α inhibitors.

After the first course of therapy at 24 weeks of the follow-up, there was a gradual decline in DAS28 from 6.49 ± 1.05 to 4.09 ± 1.32 scores ($p < 0.000001$, ANOVA). A significant reduction in serum C-reactive protein was achieved during the first course of therapy just at 2 weeks of the follow-up. A decrease in DAS28 to 1.2 was seen in 79.9 of the patients after the first course at 24 weeks of the follow-up and in 85.7% after the second course. 13% of patients achieved drug-induced remission (DAS28 < 2.6) at 24 weeks of the follow-up after the first course of RT therapy; the proportion of remission patients increased up to 14.3% after the second course.

Median HAQ index decreased by 0.52, 0.77, and 0.78 scores at 8, 16, and 24 weeks of follow-up, respectively; 15% of the patients had population-based functional status values at 24 follow-up weeks.

Logistic regression analysis indicated that the previous use of TNF- α inhibitors was a predictor of the response to RT therapy during the first course; odds ratio (OR) = $2.27 [1.07-4.80]$.

Conclusion. RTM therapy substantially improved functional capacities in patients with RA. Previous therapy with TNF- α inhibitors had no negative impact on the results of treatment.

Key words: rituximab, patient functional status, registry

*L.N. Pletneva, Medical and Sanitary Unit Fifty-One, Zheleznogorsk; L.A. Bazeovich, Bryansk Rheumatology Center, Bryansk; L.A. Troyegubova, Regional Clinical Hospital, Kirov; V.N. Sorotskaya, Tula Regional Hospital, Tula; T.V. Shabalina, Regional Clinical Hospital, Kostroma; E.A. Smirnova, Town Clinical Hospital One, Kostroma; L.A. Knyazeva, Kursk State Medical University, Kursk; S.S. Yakushin, Regional

Cardiology Dispensary, Ryazan; N.I. Korshunov, Regional Clinical Hospital, Yaroslavl; N.E. Nikulenkova, Regional Clinical Hospital, Vladimir; A.S. Chernov, City Clinical Hospital Twenty-Five, Volgograd; S.G. Buldakov, Republican Clinical and Diagnostic Center, Izhevsk; I.G. Salikhov, City Clinical Hospital One, Kazan; T.V. Plaksina, N.A. Semashko Regional Clinical Hospital, Nizhni Novgorod; G.S. Arkhangelskaya, Medical Sanitary Unit Twelve, Samara; O.V. Semagina, M.I. Kalinin Regional Clinical Hospital, Samara; I. I. Petrova, North-Western District Medical Center, Saint-Petersburg; L.V. Solodovnikova, Rezinotekhnika Medical and Sanitary Unit, Saransk; I.B. Vinogradova, Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk; I.M. Marusenko, V.A. Baranov Republican Hospital, Petrozavodsk; E.P. Ilvanova, Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg; V.I. Mazurov, Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, Saint Petersburg; I.P. Malinina, Regional Clinical Hospital, Kaliningrad; A.F. Davydova, Territorial Clinical Hospital One, Krasnodar; A.B. Pavlova, Republican Clinical Hospital, Cherkessk; T.I. Zlobina, City Clinical Hospital One, Irkutsk; L.V. Menshikova, Regional Consulting Diagnostic Center, Irkutsk; N.V. Yudina, Republican Polyclinic, Kyzyl; L.M. Shkil, City Clinical Hospital Twenty, Territorial Rheumatology Center, Krasnoyarsk; E.V. Zonova, V.I. Kononov, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk; A.E. Sizikov, Research Institute of Clinical Immunology, Novosibirsk; O.F. Ryabitseva, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital One, Yekaterinburg; E.V. Chirkova, Medical and Sanitary Unit Three, Perm; I. G. Bannikova, District Rheumatology Center, Surgut; G.R. Fadiyenko, Regional Rheumatology Center, Tyumen; R.G. Kamalova, G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa; E.V. Zemerova, District Rheumatology Center, Khanty-Mansiysk; L.V. Savelyeva, City Polyclinic Two, Perm; O.B. Nesmeyanova, Regional Rheumatology Center, Chelyabinsk; A.A. Sinenko, Territorial Rheumatology Center, Vladivostok; A.I. Dubikov, City Clinical Hospital Two, Vladivostok; M.F. Markovskaya, Republican Hospital, Abakan; I.A. Volkorezov, Central Clinical Hospital, Lipetsk; E.N. Otteva, Territorial Clinical Hospital One, Khabarovsk; E.A. Shikina, Central Clinical Hospital, Ministry of Internal Affairs, Moscow; T.A. Raskina, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo; N.N. Zyablova, Territorial Clinical Hospital, Barnaul; Yu.I. Zudbinov, Regional Hospital Two, Rostov-on-Don; O.M. Yakusheva, City Hospital Four, Sochi; T.A. Popova, City Clinical Hospital Forty, Yekaterinburg; L.N. Fedenkova, Town Clinical Hospital One, Nizhnevartovsk; G.R. Enikeyeva, City Clinical Hospital Thirteen, Ufa; N.V. Kukhtina, Murmansk Regional Clinical Hospital, Murmansk; N.Z. Kirinova, Republican Hospital, Elista; G.A. Khachkinayev, Railway Clinical Hospital, «Rostov-Glavnyi» station, OAO RKhD, Rostov-on-Don; M.D. Zubova, Territorial Perm Clinical Hospital, Perm; R.S. Saikovskiy, City Clinical Hospital Eighty Three, Moscow; A.D. Dzhamalutdinova, Polyclinic Nine, Makhachkala; N.V. Davidenko, Hospital, Moscow Medical Sanatorium Association, Moscow; O.N. Anoshenkova, City Polyclinic One, Tomsk; L.S. Khakhicheva, Regional Clinical Hospital, Oryol; E.A. Voronenkova, Hospital Therapy Clinic, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow; A.V. Elonakov, Moscow Regional Clinical Research Institute, Moscow; E.P. Klyuchnikova, Territorial Clinical Hospital One, Krasnoyarsk; D.Yu. Platonov, Regional Clinical Hospital, Tver; I.V. Panevskina, V.I. Lenin Emergency Medical Care Hospital, Shakhty.

Введение

Терапия тяжелого ревматоидного артрита (РА), резистентного к стандартным базисным противовоспалительным препаратам (БПВП), включая метотрексат (МТ), представляет сложную задачу для практического врача-ревматолога. Несмотря на успешное применение в ревматологической практике генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), прежде всего ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α), у части пациентов они оказываются недостаточно эффективными или отменяются в связи с развитием неблагоприятных реакций, в большинстве случаев инфекционных, в том числе туберкулеза [1, 2]. Очевидна также и возможность «ускользания» эффекта, связанная с выработкой аутоантител, даже у больных с хорошей первичной эффективностью и переносимостью препаратов [3].

Применение химерных моноклональных антител к антигену CD 20 В-клеток (ритуксимаб — РТМ) в этих случаях существенно расширяет возможности проведения адекватной терапии [4]. У пациентов, не отвечающих на терапию ингибиторами ФНО α , назначение РТМ может быть более эффективным, чем замена одного ингибитора ФНО α на другой [5, 6].

Во многих клинических исследованиях было показано, что лечение РТМ у больных с предшествующей неэффективностью БПВП не уступает по эффективности ингибиторам ФНО α [4, 7–10], а комбинированная терапия РТМ и МТ у пациентов с неадекватным ответом на ингибиторы ФНО α значительно улучшает функциональные способности и качество жизни (КЖ) больных РА, причем повторные курсы терапии превосходят по эффективности первый курс лечения [4, 11]. РТМ обычно хорошо переносится больными и редко приводит к развитию побочных эффектов, требующих его отмены [1], в том числе инфекционных, а частота развития инфузионных реакций снижается при повторном введении препарата [12].

РТМ разрешен для лечения пациентов с РА с сентября 2006 г., а в апреле 2007 г. был создан Российский регистр больных РА (АРБИТР), получающих РТМ в реальной клинической практике, который с 2009 г. объединен с Европейским регистром CERERRA (Collaboration European REgisteries for Rituximab in RA) [13]. Результаты международных исследований и первые данные по КЖ больных, получающих РТМ, были опубликованы нами ранее [14].

Цель настоящего исследования — оценка функционального состояния и эффективности терапии больных РА, получивших 2 курса терапии РТМ по данным российского регистра.

Материал и методы

На 01.01.2010 г. в Российский регистр больных РА, получающих терапию РТМ в реальной клинической практике, включено 607 пациентов.

Для анализа были выбраны 269 больных, получивших 1 или 2 курса терапии РТМ, на которых были заполнены клинические карты и опросники КЖ перед введением препарата, на 8, 16 и 24-й неделях наблюдения: 220 пациентов получили 1 курс терапии РТМ и 49 больных — 2 курса.

РТМ назначался пациентам с достоверным диагнозом РА (по критериям ACR 1987 г.), умеренной или высокой активностью заболевания (DAS 28 >3,2) при неэффективности или плохой переносимости по крайней мере двух стандартных БПВП, одним из которых являлся МТ [15]. Показанием к назначению РТМ также было отсутствие эффекта от применения ингибиторов ФНО α .

Схема назначения препарата была стандартной: 2 внутривенные инфузии РТМ в дозе 1000 мг или 500 мг с промежутком в 2 нед (первый курс). Для снижения риска аллергических реакций внутривенно за 30 мин до начала инфузии РТМ вводился метилпреднизолон (100 мг). Второй курс терапии 49 пациентам проводился по той же схеме. У 50% больных интервал между первым и вторым курсами те-

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных РА до проведения первого и второго курсов терапии РТМ

Показатели	Исходные показатели больных	
	включенных в анализ (n=269)	получивших 2 курса терапии (n=49)
Возраст, годы	46,53±11,79	48,04±13,15
Длительность РА, годы	9,80±6,87	8,95±6,61
Число ранее назначавшихся БПВП	2,31±1,19	2,18±1,15
Внесуставные проявления, %	78	86
ЧБС 28	16,32±7,42	15,49±6,93
ЧПС 28	11,70±9,06	12,37±6,23
ЧБС 68	24,47±13,64	21,22±13,49
ЧПС 66	14,90±10,26	15,26±9,98
Утренняя скованность, мин	169,50±133,1	186,73±141,40
DAS 28, баллы	6,50±1,06	6,61±0,94
HAQ, баллы	1,91±0,65	1,96±0,71
СОЭ, мм/ч	39,57±1,06	42,37±15,18
Наличие ревматоидного фактора, n (%)	223 (82,9)	45 (91,8)
Отношение муж./жен.	35/234	11/38
Предшествующее применение ингибиторов ФНО α, n (%)	90 (33,5)	17 (34,7)

рапии составил 24 нед, у 25% находился в диапазоне от 24 до 30 нед, у остальных больных повторный курс проведен в промежутке между 20-й и 24-й неделями наблюдения.

Для оценки активности заболевания использовался индекс DAS 28 [16, 17], оценка функционального состояния больных проводилась по индексу HAQ [18] до лечения, на 8, 16 и 24-й неделях после начала первого или второго курса.

Результаты

Сравнительная характеристика больных РА до проведения терапии РТМ в зависимости от количества полученных курсов представлена в табл. 1.

У большинства больных была высокая или умеренная активность заболевания (среднее значение индекса DAS 28 — 6,50). Особое внимание обращают на себя большая длительность заболевания (около 10 лет) и, как следствие, выраженность функциональных нарушений (сред-

нее значение индекса HAQ — 1,91). Неэффективность предшествующей терапии в среднем двумя БПВП была у всех больных, у 1/3 из них — ингибиторами ФНО α. Более 90% пациентов до начала первого курса получали МТ в дозах от 10 до 15 мг/нед, 1/3 больных — лефлуномид 20 мг/сут не менее 6 мес, в ряде случаев пациенты получали комбинацию 2 или 3 БПВП, около 70 % — небольшие дозы глюкокортикоидов (ГК). Частота применения основных БПВП для лечения РА до начала применения курсов РТМ представлена в табл. 2.

После первого курса терапии к 24-й неделе наблюдения отмечалось постепенное снижение активности заболевания по индексу DAS 28 с 6,49±1,05 до 4,09±1,32 балла ($p<0,000001$, ANOVA) (табл. 3).

DAS 28 снижался одинаково у больных, получивших один курс, и у тех, кто позднее прошел второй курс (ANOVA: $p<0,00001$). Снижение DAS 28 на втором курсе было статистически недостоверным, однако перед вторым курсом активность заболевания у этих больных была существенно ниже, чем перед проведением первого курса (рис. 1).

Изменение СОЭ (рис. 2) было аналогичным: достоверное снижение на первом курсе сменилось менее существенной динамикой этого показателя при проведении второго курса, но перед повторным введением РТМ уровень СОЭ был ниже исходного.

Достоверное снижение концентрации сывороточного СРБ было отмечено на первом курсе уже ко 2-й неделе наблюдения (рис. 3).

Тенденция к увеличению уровня гемоглобина (рис. 4) была наблюдалась к окончанию первого курса, далее сохранялась его стабилизация на всех сроках наблюдения, однако различия оказались статистически незначимыми ($p>0,05$).

Таблица 2

Предшествующее применение БПВП и ГК (n=269)

Препараты	Число больных (%)
Метотрексат	249 (92,5)
Лефлуномид	88 (32,7)
Глюкокортикоиды	188 (69,9)
Сульфасалазин	196 (72,8)
Аминохинолины	188 (69,9)
Азатиоприн	48 (17,8)

Таблица 3

Динамика клинико-лабораторных показателей у больных на первом и втором курсах терапии РТМ

Показатель	Завершившие как минимум 1 курс (n=269)				начало	Завершившие 2 курса (n=49)			
	начало	8 нед	16 нед	24 нед		8 нед	16 нед	24 нед	
DAS 28, баллы, М±σ	6,49±1,05	4,89±1,19	4,21±1,19	4,09±1,32	4,67±1,47	4,88±1,56	3,86±1,02	4,20±1,44	
HAQ, баллы, Ме [квартили]	1,90 [1,37–2,38]	1,38 [1,0–1,87]	1,13 [0,75–1,62]	1,12 [0,75–1,63]	1,38 [1,00–2,00]	1,25 [0,75–2,00]	1,25 [0,87–1,63]	1,05 [0,77–1,75]	
Hb, г/л, М±σ	114,1±17,0	120,6±14,3	121,5±12,8	122,3±14,9	124,0±15,2	118,1±21,0	121,5±15,7	124,4±15,8	
СОЭ, мм/ч, М±σ	39,6±15,3	24,9±12,7	21,7±12,8	21,7±12,23	25,6±15,8	33,8±22,6	25,8±15,2	22,3±12,8	
СРБ, мг/л, Ме [квартили]	24,0 [10,4–48,0]	12,0 [4,0–24,0]	9,5 [2,5–18,0]	8,0 [1,8–19,8]	12,5 [5,0–36,0]	9,1 [6,0–16,2]	9,6 [4,7–12,0]	8,6 [4,2–16,5]	

Примечание. М – среднее значение; σ – стандартное отклонение среднего; Ме – медиана; [квартили] – границы верхнего и нижнего квартилей [25–75%].

Эффективность терапии РТМ на первом и втором курсах определялась по критериям ACR на 24-й неделе наблюдения в сравнении с показателями в начале первого курса (табл. 4).

Снижение индекса активности DAS 28 $\geq 1,2$ к 24-й неделе наблюдения после первого курса было у 79,9% больных, после второго курса – у 85,7% больных. Второй курс терапии оказался более эффективным, чем первый.

Медикаментозная ремиссия (DAS 28 < 2,6) [19, 20] была достигнута у 13,0% пациентов к 24-й неделе наблюдения после применения первого курса терапии РТМ, а после второго курса число больных в состоянии ремиссии увеличилось до 14,3% (рис. 5).

Функциональное состояние пациентов оценивалось по индексу HAQ. Учитывались минимальные клинически значимые изменения [21] и их соответствие эффективности терапии по критериям ACR. Пациенты перед первым курсом терапии РТМ имели выраженные функциональные нарушения (см. табл. 4), что свидетельствовало о плохом функциональном прогнозе, повышении риска смертности и утрате трудоспособности. Уже к 8-й неделе наблюдения после первого курса терапии РТМ изменение медианы индекса HAQ составило -0,52 балла, что превысило минимальные клинически значимые изменения в 2 раза, к 16-й неделе наблюдения снижение HAQ достигло -0,77 балла; к 24-й неделе -0,78 балла, что свидетельствовало о достижении как минимум 50% улучшения функционального состояния больных. Кроме того, 15% больных к 24-й неделе наблюдения имели «популяционные» значения функционального состояния и хорошие возможности выполнения основных действий в повседневной жизни (HAQ $\leq 0,5$). 58,7% (158) больных к 24-й неделе после первого курса имели клинически значимое снижение индекса HAQ $> 0,22$. Среди больных, завершивших 2 курса терапии, этот показатель составил 74,2%. Важно, что при проведении второго курса отмечалась тенденция к дальнейшему снижению

HAQ, однако эта динамика была статистически недостоверна. Медиана значения HAQ у больных, завершивших 2 курса, снижалась с 1,90 до 1,12 к концу первого курса, при этом проведение второго курса позволило добиться дальнейшего улучшения функционального состояния больных со снижением HAQ до 1,05 (рис. 6).

Особый интерес представляет анализ пациентов, ранее получавших ингибиторы ФНО α. Оказала ли предшествующая терапия ГИБП влияние на эффективность лечения и функциональное состояние больных, которым был в дальнейшем назначен РТМ?

Из 269 больных 87 пациентов получали инфликсимаб, 2 – адалимумаб. Средняя продолжительность предшествующего применения ингибиторов ФНО α составила 0,99±0,71 года (Ме 1,0 [0,5–1,0]). Прекращение терапии было связано с недостаточной эффективностью или плохой переносимостью препаратов.

Не отмечено различий по основным клиническим характеристикам между пациентами, ранее получавшими и не получавшими ингибиторы ФНО α (табл. 5).

Проведен логистический регрессионный анализ,

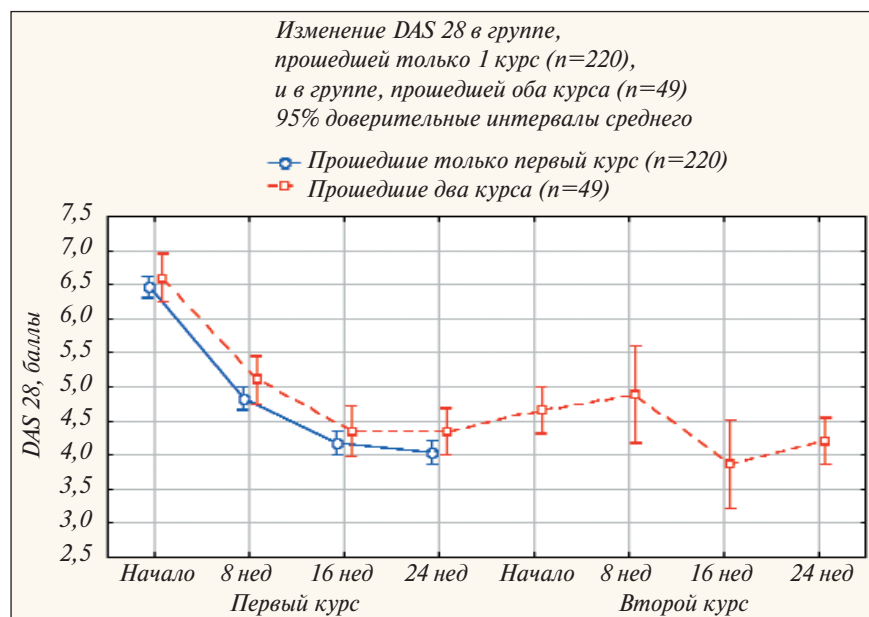


Рис. 1. Динамика DAS 28 на фоне лечения РТМ

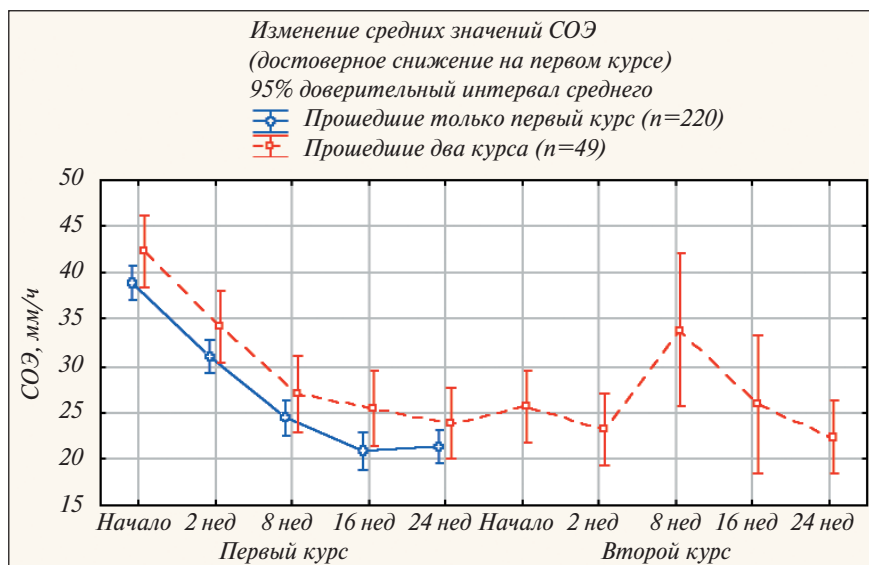


Рис. 2. Изменение СОЭ при проведении терапии PTM

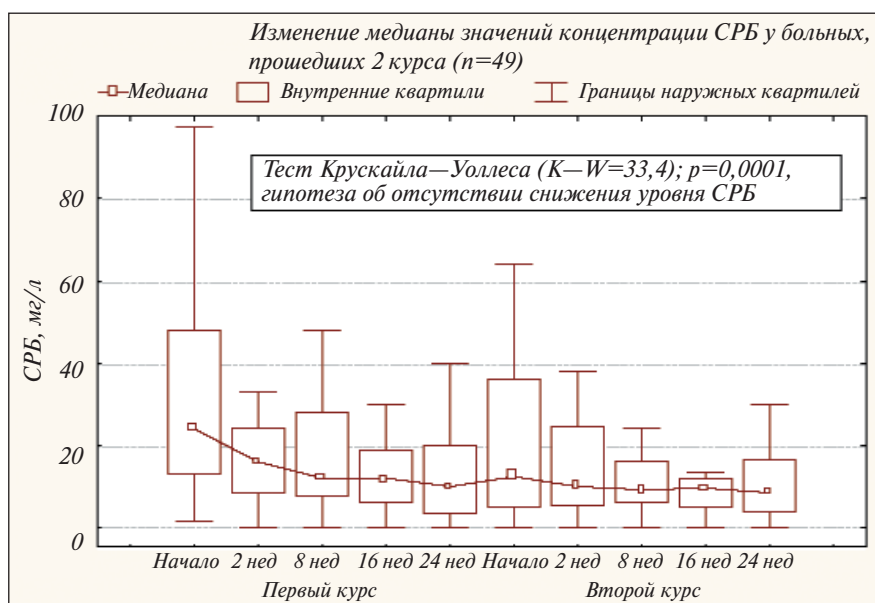


Рис. 3. Динамика концентрации высокочувствительного СРБ у больных, получивших 2 курса PTM

Таблица 4

Эффективность терапии PTM на первом и втором курсе
(сравнение показателей с началом первого курса)

Критерии ответа	Первый курс, 24-я неделя (n=296)	Второй курс, 24-я неделя (n=49)
ACR 20, %	69,5	71,4
ACR 50, %	40,1	42,8
ACR 70, %	18,2	14,3
DAS 28 (снижение $\geq 1,2$), %	79,9	85,7

суть которого заключалась в построении регрессионной модели по вычислению отношения шансов (OR)¹ для зна-

чимых предикторов к 24-й неделе наблюдения первого курса в отношении достижения следующих показателей ответа: 20–50–70% улучшения по критериям ACR, снижения DAS 28 более чем на 1,2 балла, достижения низкой активности заболевания по DAS 28 ($DAS\ 28 \leq 3,2$) и ремиссии, клинически значимого снижения HAQ $\geq 0,22$ балла [16, 17]. Результат подсчета отношения шансов представлен в табл. 6, из которой следует, что предшествующее применение ингибиторов ФНО α было предиктором значимого снижения DAS 28 $> 1,2$ при проведении первого курса терапии PTM ($OR=2,27$ [1,07–4,80]).

Значимыми предикторами достижения 20–50% улучшения по критериям ACR в ответ на терапию PTM к 24-й неделе наблюдения после первого курса терапии оказались первоначально высокие значения DAS 28 ($OR=1,65$), а большое число припухших суставов – при достижении 70% ответа по критериям ACR ($OR=1,05$).

Шанс получить 70% улучшение ($OR=2,6$) и достигнуть низкой активности заболевания ($OR=3,32$) был выше у пациентов с предшествующей терапией лефлуномидом. Вероятность улучшения функционального состояния увеличивалась при изначально высоких значениях индекса HAQ ($OR=4,0$).

Обсуждение

Анализ данных регистра, безусловно, имеет свои особенности, в отличие от анализа результатов клинических исследований, поскольку решающим в проведении повторных курсов терапии становится не требование протокола исследования, а мнение врача и возможность обеспечения препаратом. Нередко отсутствует строгая регламентация отношения пациентов при проведении лечения, интервалы между курсами значительно варьируют, что делает невозможным анализ причин прекращения лечения после завершения первого курса. Большое значение имеет также гетерогенность популяции больных.

Таким образом, для того, чтобы избежать потери доступных данных, были выделены группы больных, завершивших только один курс, и больных, завершивших два курса терапии PTM.

Ответ на терапию по критериям ACR в нашем исследовании наблюдался с частотой, сопоставимой с ре-

¹Отношение шансов (англ. Odds Ratio) – это отношение шанса наступления исхода в группе применения данной медицинской технологии (воздействия данного фактора) к шансу наступления исхода в контрольной группе. Под шансом подразумевается отношение числа испытаний, в результате которых исход наступил, к числу испытаний, в результате которых исход не наблюдался.

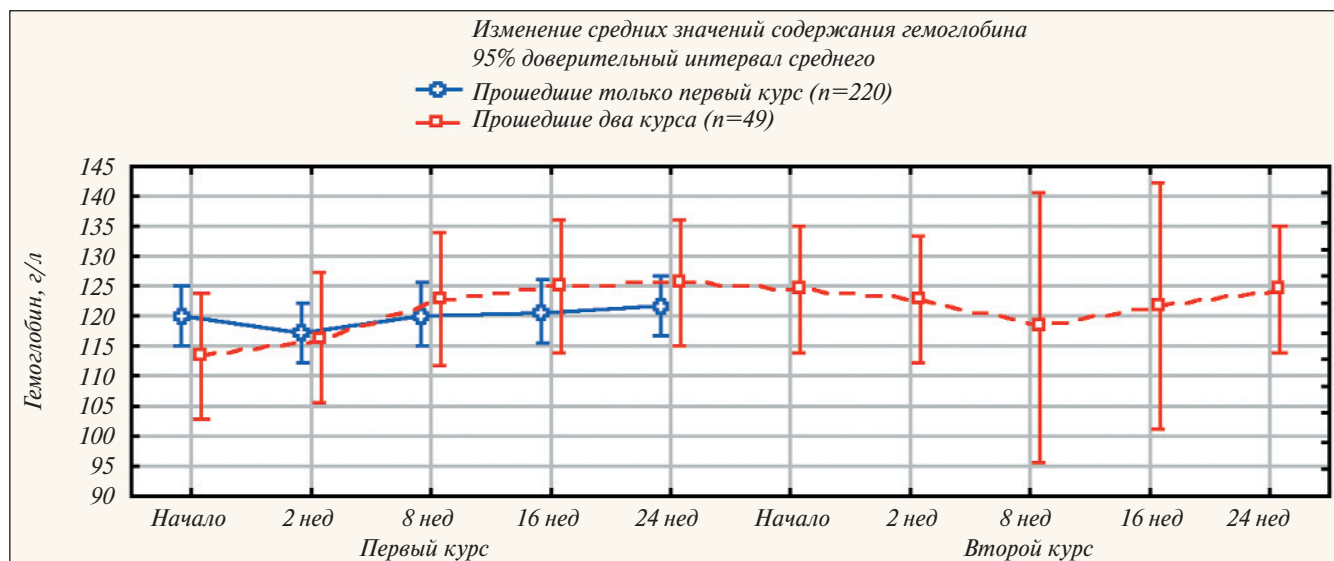


Рис. 4. Изменение содержания гемоглобина на фоне терапии РТМ

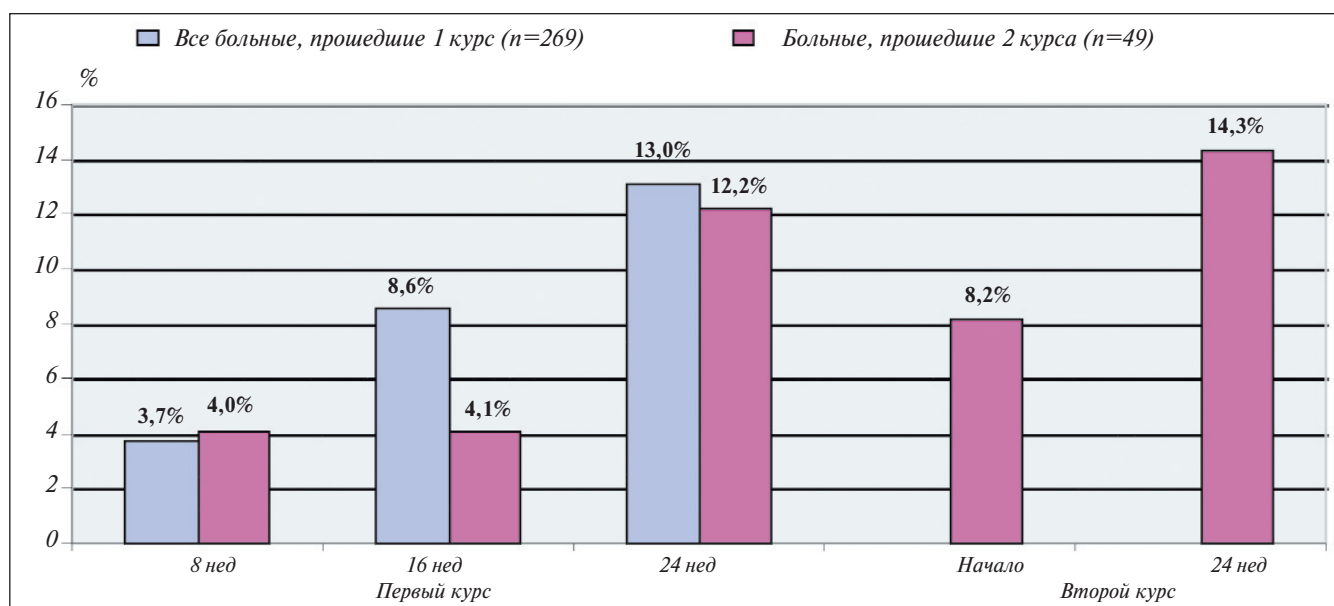


Рис. 5. Частота ремиссии у больных РА, получивших 1 или 2 курса терапии РТМ

зультатами исследования J.C. Edwards по оценке эффективности ритуксимаба в комбинации с метотрексатом или циклофосфамидом [9]. Ответ по ACR 20–50–70% к 24-й неделе в этом исследовании наблюдался с частотой 73; 43 и 23% соответственно, по данным российского регистра – 69,5; 40,1 и 18,2%. Близкое значение ответа (снижение DAS 28 $\geq 1,2$) – 83% – также соответствует полученным нами данным (79,9%). При этом ответ по критериям EULAR в некоторых исследованиях эффективности ингибиторов ФНО α у больных с метотрексат-резистентным РА наблюдается с аналогичной частотой – 75–80% [22].

Частота ремиссии (по DAS 28) к окончанию первого (13,0%) и второго курса (14,3%) соответствовала данным немецкого и финского исследований – 10 и 18% соответственно [22, 23].

Эффективность второго курса свидетельствует о сохранении результатов, достигнутых на первом курсе. Сред-

няя активность по DAS 28 к 24-й неделе второго курса была ниже той, которая была получена после проведения первого курса.

Уровень СРБ значительно снижался к 8-й неделе терапии и в дальнейшем сохранялся на относительно низком уровне. К началу проведения второго курса (в среднем через 30 нед) были отмечены небольшой подъем СОЭ и повышение активности заболевания по DAS 28.

Проведение первого курса приводило к значительному улучшению функциональной активности больных. Частота достижения клинически значимого снижения HAQ ($\geq 0,22$) в нашем исследовании к 24-й неделе составила 59%, а после второго курса – 74,2%. По данным V. Strand [24], этот показатель через год после начала терапии РТМ в комбинации с МТ достигал 68%. Около 15% больных российского регистра к 24-й неделе наблюдения имели популяционные показатели функционального состояния (HAQ от 0 до 0,5 балла).

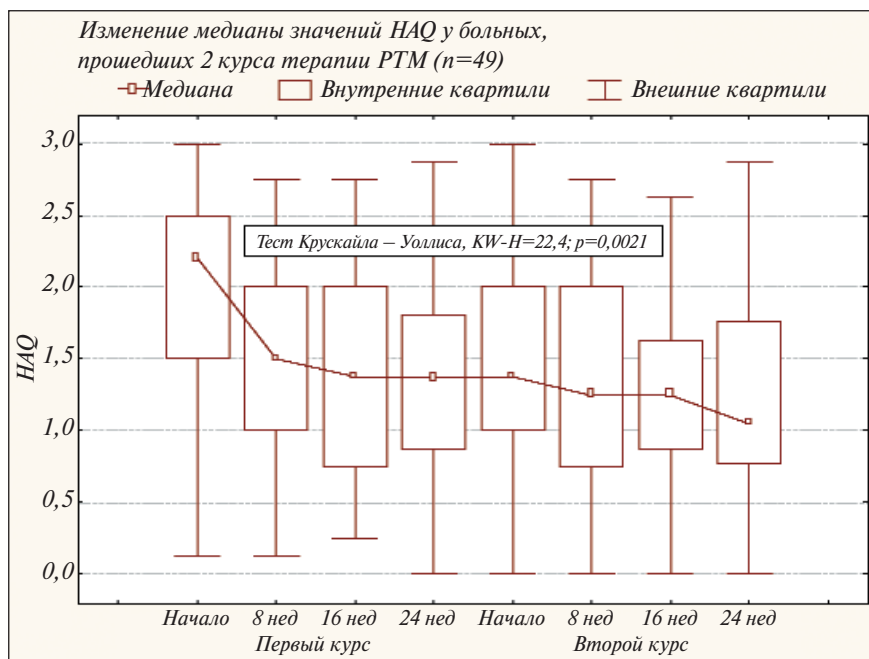


Рис. 6. Динамика HAQ у больных, получивших РТМ

Одной из задач работы было выделение предикторов клинического ответа на терапию РТМ. Традиционно для этой цели используется лог-регрессионный анализ. Нами выделялись предикторы ответа только в отношении результатов к 24-й неделе первого курса. Отношение шансов (OR) рассчитывались для 20–50–70% улучшения по критериям ACR, снижения DAS 28 >1,2 балла, достижения низкой активности заболевания по DAS 28 (DAS 28 ≤3,2) и ремиссии, клинически значимого снижения HAQ. В их

число вошли прежде всего показатели активности болезни. OR, превышающее единицу, свидетельствовало об увеличении вероятности достижения ответа у больных с изначально более высокой активностью. При высоком значении DAS 28 было более вероятно получить его снижение на величину, превышающую 1,2 балла. Обратная закономерность наблюдалась в отношении ремиссии (по DAS 28) и низкой активности заболевания: OR для DAS 28 ≤3,2 было достоверно ниже единицы, что можно интерпретировать как снижение шанса достичь этого показателя у больных с более высоким начальным значением DAS 28. Достижение низкой активности заболевания или ремиссии было более вероятно для пациентов молодого возраста (OR=0,96). По мере увеличения числа попыток использования синтетических БПВП наблюдалось снижение вероятности достижения ремиссии и низкой активности заболевания, впрочем, как и ответа по ACR 50.

Применение лефлуномида оказалось фактором, способствующим достижению 70% ответа по критериям ACR. Возможно, в проанализированной нами популяции больных РА сказывалась резистентность к терапии МТ, и смена его на лефлуномид позволила, в определенной мере, добиться несколько большей эффективности. Безусловно, делать однозначные выводы на основе данного анализа не представляется возможным, учитывая

Таблица 5

Характеристика больных РА, получавших и не получавших ранее ингибиторы ФНО α (n=269, M±σ, p>0,05)

Показатели	Ранее применявшие ингибиторы ФНО α (n=90)	Не применявшие ингибиторы ФНО α (n=179)
Возраст, годы	47,2±12,2	46,2±11,6
Пол, % (м/ж)	11/89	14/86
Длительность РА, годы	10,7±7,4	9,4±6,6
Число ранее назначавшихся базисных препаратов	2,4±1,3	2,3±1,1
Внесуставные проявления, %	82	75
ЧБС 28	15,6±8,1	16,7±7,0
ЧПС 28	10,7±7,0	12,2±9,9
ЧБС 68	24,6±14,9	24,4±13,1
ЧПС 66	14,7±11,6	14,9±9,6
Утренняя скованность, мин	171,2±153,7	168,6±122,0
DAS 28, баллы	6,41±1,15	6,53±1,00
HAQ, баллы	1,99±0,69	1,88±0,62
СОЭ, мм/ч	39,9±14,6	39,4±15,6
РФ+, %	83	83

Таблица 6

Отношение шансов (OR) для значимых предикторов (определены перед началом терапии) достижения ответа на терапию при первом курсе к 24-й неделе наблюдения в отдельных моделях лог-регрессии (расчет на больных, завершивших первый курс, n=269)

Предиктор	Показатели ответа на терапию					значимое снижение HAQ ($>0,22$); $\chi^2=27,9$; $p<0,00001$
	асг 20 $\chi^2=19,4$; $p<0,0006$	асг 50 $\chi^2=23,0$; $p<0,0004$	асг 70 $\chi^2=13,0$; $p=0,015$	изменения DAS 28 $>1,2$ $\chi^2=24,8$; $p<0,00001$	низкая активность заболевания ($\leq 3,2$ по DAS 28); $\chi^2=46,6$; $p<0,000001$	ремиссия ($<2,6$ по DAS 28); $\chi^2=20,7$; $p=0,0003$
DAS 28 перед началом первого курса	1,65 (1,26–2,16); $p=0,0002$	1,52 (1,17–1,96); $p=0,001$	–	2,05 (1,48–2,83); $p<0,00001$	0,61 (0,44–0,81); $p=0,001$	–
ЧПС 66	–	–	1,05 (1,02–1,08); $p=0,002$	–	–	–
СОЭ, мм/ч	–	–	–	–	–	0,97 (0,94–0,99); $p=0,03$
HAQ перед началом первого курса	–	–	–	–	–	4,00 (2,16–7,38); $p<0,00001$
Возраст, годы	–	–	–	–	0,960 (0,934–0,986); $p=0,003$	0,96 (0,93–0,99); $p=0,015$
Продолжительность РА	0,95 (0,91–0,98); $p=0,01$	0,96 (0,91–0,99); $p=0,04$	–	–	–	0,94 (0,91–0,99); $p=0,02$
Предшествующее использо- вание ингибиторов ФНО α	–	–	–	2,27 (1,07–4,80); $p=0,03$	–	–
Сопутствующее применение лефлуномида	–	–	2,60 (1,01–6,68); $p=0,045$	–	3,32 (1,03–8,44); $p=0,01$	–
Предшествующее число БПВП	–	0,76 (0,59–0,96); $p=0,02$	–	–	0,54 (0,39–0,75); $p=0,0002$	0,58 (0,40–0,86); $p=0,006$

Примечание. χ^2 – степень доверия к логистической регрессионной модели.

большую гетерогенность группы больных.

Предшествующая терапия ингибиторами ФНО α также благоприятно влияла на результаты лечения. Выводы о более высокой эффективности РТМ у больных, которые ранее получали ингибиторы ФНО α , были сделаны в ряде работ, в частности в исследовании А. Finckh [5]. По данным российского регистра, терапия РТМ у этой категории больных также была эффективна. Эти данные в определенной мере подтверждаются и динамикой индексов DAS 28 и HAQ.

Заключение

Таким образом, по данным российского регистра пациентов, терапия РТМ значительно улучшала функциональные возможности больных РА после проведения даже одного курса терапии. Предшествующая терапия ингибиторами ФНО α не оказывала отрицательного влияния на результаты лечения. Пожилой возраст и большое число использованных ранее синтетических БПВП негативно влияли на вероятность достижения ремиссии или низкой активности заболевания после курса терапии РТМ.

Авторы благодарят участников Центров терапии генно-инженерными биологическими препаратами и проекта «Российский регистр больных, получающих ритуксимаб».

1. Furst D.E., Keystone E.C., Kirkham B. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2008;67:2–25.
2. Stone J.H. Tumor necrosis factor- α inhibitors: an overview of adverse effects. *UpToDate*, 2008, version 16.2
3. Askling J., Dixon W. The safety of anti-tumor necrosis factor- α therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheum* 2008;20:138–44.
4. Cohen S.B., Emery P., Greenwald M.W. et al. for the REFLEX Trial Group. Rituximab for the 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.
5. Finckh A., Ciurea A., Brulhart L. et al. Which subgroup of rheumatoid arthritis patients benefits from switching to rituximab versus alternative anti-TNF agents after previous failure to anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis* 2010;69:387–93.
6. Finckh A., Ciurea A., Brulhart L. et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthr Rheum* 2007;56:1417–23.
7. Насонов Е.Л. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите. *Клин фармакол тер* 2006;1–5:55–8.
8. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. М., 2007;179 с.
9. Edwards J.C., Szczepanski L., Szczepanski J. et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572–81.
10. Emery P., Fleischmann R., Filipowich-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.
11. Keystone E.C., Emery P., Peterfy C.G. et al. Rituximab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2008; 3 Apr, on line.
12. Keystone E.C., Fleischmann R., Emery P. et al. Safety and efficacy of additional course of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. An open-label extension analysis. *Arthr Rheum* 2007;56:3896–908.
13. Van Vollenhoven R.F., Gabay C., Hetland M.L. et al. Seven-hundred and fifty patients treated with rituximab for RA in European registers: base-line data analysis from collaboration European Registries for Rituximab in RA (CERERRA). *ACR*, 2008, San Francisco, 362 (abstract).
14. Амирджанова В.Н., Лукина Г.В., Насонов Е.Л. Качество жизни больных ревматоидным артритом при применении анти-В-клеточной терапии (результаты международных исследований и данных российского регистра). *Науч-практич ревматол* 2009;прил.:73–8.
15. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л.Насонова. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 738 с.
16. Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthr Rheum* 1993;36:729–40.
17. Prevoo M.L., van't Hof M.A., Kuper H.H. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1995;38:44–8.
18. Fries J.F., Spitz P.W., Kraines R.G., Holman H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthr Rheum* 1980;23:137–45.
19. Fransen J., Creemers M.C., van Riel P.L. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1252–5.
20. Prevoo M.L., van Gestel A.M., van't Hof M.A. et al. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. *Br J Rheumatol* 1996;35:1101–5.
21. Kosinski M., Zhao S.Z., Dedhiya S. et al. Determining minimally important changes in general and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2000;43(7):1478–87.
22. Van Riel P.L., Taggart A.J., Sany J. et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: The ADORE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1478–83.
23. Valleala H., Korpela M., Mottonen T. et al. Rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis refractory or with contraindication to anti-tumour necrosis factor drugs: real-life experience in Finnish patients. *Scand J Rheumatol* 2009;Jul 6:1–5.
24. Strand V., Balbir-Gurman A., Pavelka K. et al. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(12):1505–13.

Поступила 08.04.10

Ш.Ф. Эрдес, О.М. Фоломеева, М.Ю. Тельных, Е.А. Галушко,
руководители ревматологических центров*

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОМОМЕНТНОГО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ ПОТРЕБНОСТИ В ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ ДЛЯ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ РОССИИ (ИРАКЛ). СООБЩЕНИЕ 2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОТРЕБНОСТИ В ГИБП

Контакты: Шандор Федорович Эрдес erdes@irramn.ru

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) открыли новые перспективы в лечении ревматоидного артрита (РА), изучена их эффективность и переносимость, установлены показания и противопоказания. Однако их широкое использование огра-