

Качество жизни больных ревматоидным артритом, получающих ритуксимаб

В.Н.Амирджанова
ГУ Институт ревматологии РАМН

Ревматоидный артрит (РА) - одно из хронических воспалительных заболеваний суставов, приводящих к раннему нарушению функциональной способности пациентов, временной, а затем и стойкой потере трудоспособности. Деструкция суставов как исход медленно или быстро прогрессирующего симметричного эрозивного артрита, вовлечение в процесс других органов и систем, нежелательные побочные эффекты проводимой терапии, редкое развитие длительных ремиссий, приводят к значительным не только функциональным, но и социальным ограничениям, влияя на психологическое состояние пациентов, значительно ухудшая их качество жизни (КЖ).

КЖ, являясь интегральной характеристикой различных сфер функционирования человека, основано на субъективном восприятии [1] и в медицинском понимании этого термина всегда связано со здоровьем [2]. Она является одним из ключевых понятий современной медицины, позволяющих проводить анализ составляющих жизнедеятельности человека в соответствии с критериями Всемирной Организации Здравоохранения [3].

В настоящее время исследования КЖ в отечественном здравоохранении имеют особое значение, связанное с реализацией Национального проекта "Здоровье" [4], поскольку повышение КЖ граждан России является ключевым вопросом государственной политики [5]. Среди наиболее важных инициатив здравоохранения следует выделить разработку соглашения, касающегося изучения КЖ больных и оценки результатов терапии, конечной целью которого является достижение полноценного КЖ пациентов наряду с сохранением ими трудоспособности.

Для оценки КЖ больных РА наиболее часто используют национальные валиди-

рованные версии общих опросников SF-36 [6,7], EQ-5D и специфического HAQ [8,9]. HAQ при РА дает возможность количественной оценки функционального статуса больных, а SF-36 и EQ-5D позволяют более полно оценить другие сферы жизнедеятельности, составляющие основу понятия КЖ.

До недавнего времени улучшение КЖ было главной целью при лечении большинства больных ревматическими заболеваниями. Однако в последние годы в связи с расширением возможностей ранней диагностики РА, введением в ревматологическую практику новых высоко-технологичных методов лечения и разработкой нового класса генно-инженерных биологических препаратов в качестве главной цели терапии больных РА сегодня может выступать достижение стойкой длительной ремиссии, а в будущем, возможно, даже излечение пациентов, улучшение же их КЖ останется лишь дополнительной целью терапии. Как показали наши предыдущие исследования, показатели КЖ могут использоваться и для оценки эффективности терапии [21]. Эффект терапии может считаться отсутствующим при разнице значений HAQ до и после лечения $<0,22$ баллов, умеренному клиническому улучшению соответствуют показатели $0,22 \leq \Delta \text{HAQ} \leq 0,36$. Эффект терапии может считаться хорошим, если $0,36 < \Delta \text{HAQ} < 0,8$. Выраженному клиническому улучшению (очень хорошему эффекту) соответствуют изменения: $\text{HAQ} \geq 0,80$ баллов. По данным международных исследований изменения шкал опросника SF-36 от 5 до 10 баллов считаются минимальными и клинически значимыми.

"Генно-инженерные биологические агенты" селективно блокируют важнейшие звенья иммунопатогенеза РА [10]. До недавнего времени механизмы развития РА рассматривались большинством



Оценка качества жизни больных ревматоидным артритом, получающих ритуксимаб

В.Н.Амירджанова
ГУ Институт ревматологии РАН

Рекомендации (консенсус) по применению ритуксимаба у пациентов с ревматоидным артритом

The Working Group on the Rituximab Consensus Statement.
Annals of the Rheum.Dis., 2007,66,143-150

Основные цели терапии ритуксимабом:

- Уменьшение выраженности симптомов (боли, скованности, утомляемости)
- Предупреждение или снижение инвалидности
- Максимально возможное улучшение двигательной активности
- Повышение качества жизни

Лечение ритуксимабом необходимо включить в долгосрочные регистры биологических препаратов (накопить информацию, оценить эффективность, безопасность, длительность ответа, определить предикторы ответа на терапию, провести фармакоэкономический анализ)

Регистр

Параметры, важные с точки зрения врача

- Оценка эффективности
- Оценка безопасности

Параметры, важные с точки зрения больного

- Улучшение качества жизни



Параметры, важные с точки зрения органов здравоохранения

Уменьшение трудовых потерь (нетрудоспособности и инвалидности)
Экономическая эффективность (фармако-экономический анализ)

Национальный проект «Здоровье»
«Улучшение здоровья и повышение качества жизни граждан России является ключевым вопросом государственной политики».

Инструменты оценки качества жизни

- **HAQ**- оценка нарушений жизнедеятельности при РА
- **EQ-5D**- оценка качества жизни и проведение фармако-экономических расчетов при любых заболеваниях
- **SF-36** -оценка физического, психологического здоровья, роли социальных нарушений, возможность сравнения с популяционным контролем в соответствии с полом и возрастом при любых заболеваниях

Заполняются самим пациентом!

HAQ (Health Assessment Questionnaire)

Fries J.F., Spitz P.W., Kraines R.G., Hollman H.R. "Measurement of patient outcome in arthritis", Arthr.Reum. 1980 ;23: 137-45

- 20 вопросов
- 8 шкал
- 1 индекс

Возможности:

Количественная оценка нарушений жизнедеятельности
Оценка минимально значимых изменений
Оценка эффективности терапии (разработаны градации)

Ограничения:

Применение для фармакоэкономических расчетов?
Не информативен у больных СКВ, СШ и др.

25 возможных значений HAQ

0, 0,125 0,250 0,375 3,0

Функциональные нарушения

от 0 до 0,5 баллов- нет нарушений
от 0,5 до 1,00 баллов = минимальные
от 1,00 до 2,00 баллов = умеренные
от 2,00 до 3,0 баллов= выраженные

Градации оценки эффективности терапии по индексу HAQ

Минимальное клинически значимое изменение индекса HAQ соответствует разнице показателей до и после лечения

=0,22

Δ HAQ < 0,22 балла – нет эффекта

$0,22 \leq \Delta$ HAQ $\leq 0,36$ – минимальный эффект

$0,36 < \Delta$ HAQ < 0,80 – удовлетворительный эффект

Δ HAQ $\geq 0,80$ баллов – выраженный эффект

1. ОБЩЕОЦЕНОЧНЫЙ ИНДЕКС КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ТЕПЛОТЫ РАВНОВЕСИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

EQ - 5D
Опросник по здоровью
(Russian version for Russia)

Ф-14-49. Пациент(ы) _____ Дата _____
Возраст _____ лет Пол _____
Имя пациента _____ Фамилия _____

Следует оценить свое состояние в каждом из указанных функциональных сфер:
Укажите, каковы проблемы, которые испытывает каждый из перечисленных аспектов.
Ваше состояние в настоящее время:

Безопасность
Или вы испытываете проблемы с безопасностью при ходьбе?
Или вы испытываете проблемы с безопасностью при ходьбе?
Или вы испытываете проблемы с безопасностью при ходьбе?

Уход за собой
Или вы испытываете проблемы с безопасностью при уходе за собой?
Или вы испытываете проблемы с безопасностью при уходе за собой?
Или вы испытываете проблемы с безопасностью при уходе за собой?

Привлекательность внешнего вида
Или вы испытываете проблемы с безопасностью при уходе за собой?
Или вы испытываете проблемы с безопасностью при уходе за собой?
Или вы испытываете проблемы с безопасностью при уходе за собой?

Восприятие боли
Или вы испытываете проблемы с безопасностью при уходе за собой?
Или вы испытываете проблемы с безопасностью при уходе за собой?
Или вы испытываете проблемы с безопасностью при уходе за собой?

Восприятие энергии
Или вы испытываете проблемы с безопасностью при уходе за собой?
Или вы испытываете проблемы с безопасностью при уходе за собой?
Или вы испытываете проблемы с безопасностью при уходе за собой?

Восприятие настроения
Или вы испытываете проблемы с безопасностью при уходе за собой?
Или вы испытываете проблемы с безопасностью при уходе за собой?
Или вы испытываете проблемы с безопасностью при уходе за собой?



исследователей с точки зрения дефектов Т-клеточной иммунорегуляции и гиперпродукции цитокинов-фактора некроза опухоли (ФНО)- α , интерлейкина (ИЛ)-1 и ИЛ-6 [11,12]. Однако, несмотря на то, что хорошая клиническая эффективность и переносимость терапии ингибиторами ФНО- α была у многих пациентов, не все из них являлись "ответчиками" на нее. Около четверти пациентов оставались резистентны к ингибиторам ФНО- α или имели серьезные противопоказания к их назначению [13].

Причины неэффективности этих препаратов могли быть связаны как с естественной вариабельностью течения заболевания, так и факторами, изменяющими фармакокинетику или фармакодинамику препаратов, в том числе образование антител к препаратам. Это касалось пациентов, при лечении которых отсутствовало улучшение основных признаков и симптомов заболевания, однако не было прогрессирования суставной деструкции или при достоверном улучшении КЖ купирование отдельных признаков заболевания не соответствовало ожидаемому уменьшению эрозивного процесса [14].

Несмотря на то, что гиперпродукция ФНО- α является важнейшей причиной воспаления и развития деструкции при РА, она не является единственной. Уже давно получены данные экспериментальных исследований, свидетельствующие и о роли В-лимфоцитов в иммунопатогенезе РА. Именно эта концепция патогенеза РА была самой первой и основывалась на представлении РА как о В-клеточной иммунокомплексной болезни, в развитии которой основное значение придавалось синтезу ревматоидного фактора [15]. Хорошо известно, что РФ обнаруживается в сыворотках около 80% больных, а высокий его уровень ассоциируется с тяжелым течением, неблагоприятным прогнозом и развитием системных внесуставных проявлений заболевания.

Несмотря на то, что существенная роль В-клеток в патогенезе РА была показана довольно давно, эти клетки долгое время не становились объектами терапевтического воздействия при РА [16]. Отсутствие такого подхода ретроспективно представляется парадоксальным, поскольку существует препарат, представляющий собой генно-инженерное химерное анти-CD20 IgG1 моноклональное антитело

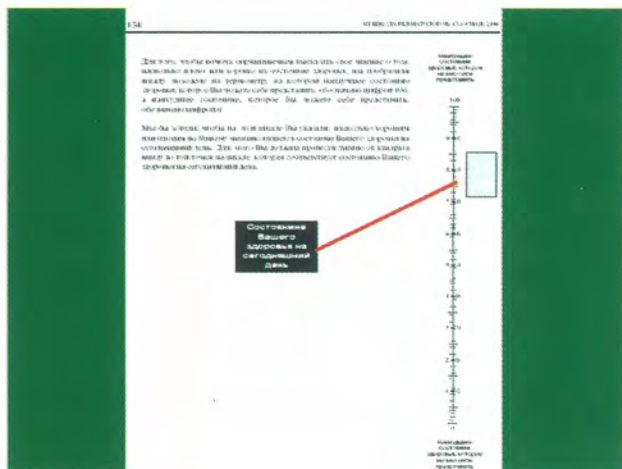
(ритуксимаб), который уже несколько лет применяется при лечении неходжкинских лимфом. Применение ритуксимаба приводит к резкому сокращению на длительный срок популяции зрелых В-клеток, при этом количество плазматических клеток, вырабатывающих антитела, существенно не меняется, поэтому не нарушается В-клеточный иммунный ответ. Все это послужило теоретической базой для применения ритуксимаба при РА. В настоящее время проведены многочисленные исследования, подтвердившие высокую эффективность ритуксимаба при РА, как у больных, резистентных к терапии обычными базисными препаратами, так и ингибиторами ФНО- α [17-20]. В 2004 г. были опубликованы первые результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования влияния ритуксимаба на показатели КЖ [23] у 161 пациента активным РА. Оценка проводилась через 6 месяцев терапии у 4-х групп пациентов:

- 1) плацебо+метотрексат,
- 2) ритуксимаб 1000 мг x 2,
- 3) ритуксимаб 1000 мг x 2
+ циклофосфамид,
- 4) ритуксимаб 1000 мг x 2
+ метотрексат.

Через 6 месяцев терапии минимальное клинически значимое улучшение по индексу HAQ $\geq 0,22$ было у 45%-68%-59% и 63% пациентов соответствующих групп, а через 12 месяцев наблюдения 68% больных, дважды получивших 1000 мг ритуксимаба в сочетании с метотрексатом имели статистически значимое улучшение КЖ по сравнению с 28% пациентов, получающих метотрексат.

КЖ больных РА, принимавших ритуксимаб, было в дальнейшем оценено в большом многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании REFLEX [20]. В него было включено 520 больных РА с неэффективностью или непереносимостью по крайней мере одного ингибитора ФНО- α (311 получали ритуксимаб 1000 мг в первый день лечения и через 2 недели + метотрексат в течение 6 месяцев; 209-плацебо + метотрексат). Для предотвращения инфузионных реакций всем пациентам проводилась премедикация 100 мг метилпреднизолона + ацетаминофеном и антигистаминными препаратами. Выраженный терапевтический эффект среди





Градации оценки эффективности терапии по индексу EQ-5D

Минимальное клинически значимое изменение индекса EQ-5D соответствует разнице показателей до и после лечения

= 0,10

$\Delta EQ-5D < 0,10$ баллов – нет эффекта

$0,10 \leq \Delta EQ-5D \leq 0,24$ – минимальный эффект

$0,24 < \Delta EQ-5D < 0,31$ – удовлетворительный эффект

$\Delta EQ-5D \geq 0,31$ баллов – выраженный эффект

EQ-5D возможности

- Описание 245 возможных состояний здоровья (профиль качества жизни) (12231)
- Количественный подсчет индекса КЖ (взвешенного коэффициента) от 0 до 1,0
- Количественное определение общего состояния здоровья по ВАШ-термометру (в мм)
- Применение для оценки КЖ любых заболеваний (РА, СКВ, БШ, АС, васкулиты и т.д.)
- Оценка эффективности терапии (разработаны критерии)
- Использование индекса EQ-5D для фармако-экономических расчетов (показателя QUALY)

SF-36

Преимущества:

- Применяется для оценки КЖ при любых заболеваниях
- Оценивает КЖ больных комплексно, в том числе психологические и социальные нарушения, а не только выполнение действий в повседневной жизни
- Возможно сравнение показателей КЖ больных с данными российского популяционного контроля соответствующего пола и возраста

Недостатки:

- 36 вопросов, 8 шкал, время заполнения больными 10-15 минут
- Лицензия на коммерческое использование
- Трудность перекодировки данных и подсчета шкал
- Нет единого показателя для определения минимальных клинически значимых изменений по стандартизованным шкалам

Динамика показателей КЖ больных РА через 24 недели терапии ритуксимабом (исследование REFLEX)

Показатели качества жизни	Ритуксимаб + метотрексат (n=298)	Плацебо + метотрексат (n=201)	p
HAQ в начале исследования	1,9 ± 0,5	1,9 ± 0,6	>0,05
Δ HAQ через 24 недели	-0,4 ± 0,6	-0,1 ± 0,5	<0,0001
HAQ < 0,29	6%	0,5%	
Δ PCS через 24 недели	4,7	1,3	<0,0001
Δ MCS через 24 недели	5,8	0,9	<0,0002

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: 2793-2806

Целесообразность использования показателей качества жизни в клинических исследованиях биологических агентов (регистр ритуксимаба)

- Для оценки качества жизни и эффективности терапии больных РА: HAQ, EQ-5D, SF-36
- Для оценки качества жизни и эффективности терапии больных СКВ, СШ и др.: EQ-5D, SF-36

Для фармако-экономического анализа при РА и СКВ: EQ-5D, SF-36



получавших ритуксимаб был получен через 8 недель и сохранялся в течение 6 месяцев наблюдения. 20% улучшение по критериям ACR зарегистрировано у 51%, 50%- 27% пациентов, 70% - 12% по сравнению с контрольной группой (18%, 5% и 1% соответственно). Умеренный и хороший ответ на терапию ритуксимабом по критериям EULAR получен у 65 % больных по сравнению с 22% контрольной группы. Уровень РФ снизился в среднем на 55%, а в группе плацебо повысился на 37%.

У значительного большинства больных наблюдалось улучшение параметров КЖ по специфическому опроснику HAQ и суммарным измерениям общего опросника SF-36, причем как по показателям суммарного физического, так и психологического здоровья. В начале исследования средние значения индекса HAQ не отличались в группе пациентов, принимающих ритуксимаб ($1,9 \pm 0,5$) и плацебо ($1,9 \pm 0,6$), т.е. все пациенты имели выраженные нарушения функционального состояния. Через 24 недели у 6% больных, получающих ритуксимаб значения HAQ снизились до 0,29, что соответствовало отсутствию нарушений жизнедеятельности у этих пациентов и только 1 пациент (0,5%) из группы плацебо (на метотрексате) достиг такого же улучшения КЖ (HAQ=0,2).

Через 24 недели терапии ритуксимабом по показателям качества жизни был получен хороший клинический эффект (HAQ = 0,4), а в группе плацебо у большинства больных не было даже минимального клинически значимого улучшения показателей КЖ (Δ HAQ < 0,22 баллов).

Разница суммарных шкал общего опросника оценки качества жизни SF-36 физического здоровья (PCS) и психологического здоровья (MCS) в группе больных, получающих ритуксимаб соответствовала 4, 7 (PCS) и 5,8 (MCS) баллам, а в группе плацебо существенно не изменилась (разница показателей 1,3 и 0,9 баллов соответственно). Получено существенное улучшение показателей КЖ по всем шкалам SF-36 у больных РА, получающих ритуксимаб в комбинации с метотрексатом. Разница значений шкалы физического функционирования на ритуксимабе была 13,26 баллов, ролевого физического функционирования 22,34 балла; шкалы боли 22,11 балла; социальное функционирование улучшилось на 17,37 баллов, эмоциональное функционирование на 21,13 балла, общее здоровье и

ментальные функции изменились в пределах минимальных клинически-значимых изменений (на 9,04 и 6,93 баллов соответственно).

Для группы пациентов, получающих метотрексат достоверного улучшения КЖ не было выявлено, лишь по шкале ролевого физического функционирования разница значений до и после лечения приближалась к минимально значимым изменениям (8,40 балла).

Таким образом, ритуксимаб достоверно превосходил плацебо по влиянию на КЖ пациентов, различия были статистически значимы ($p < 0,0001$).

В исследовании DANCER [19], изучавшим взаимосвязь дозы ритуксимаба (двух инъекции по 500 или 1000 мг) с клиническими показателями и показателями КЖ у 465 пациентов РА, установлено, что комбинированная терапия ритуксимабом и метотрексатом была достоверно эффективнее монотерапии метотрексатом. Исходное значение MHAQ у пациентов всех групп было сравнимо (1,7-1,8). Через 6 месяцев терапии минимальное клинически значимое улучшение показателей КЖ было у 63% больных, получивших две инъекции ритуксимаба по 500 мг + метотрексат, у 67 % больных, получивших 2 инъекции ритуксимаба по 1000 мг + метотрексат и только у 34% больных на метотрексате. Проведение повторных курсов терапии по эффективности не уступало первому введению; а прием таблетированных глюкокортикоидов перед введением ритуксимаба не влиял на эффективность терапии, но снижал частоту трансфузионных реакций.

В 2007 г. рабочей группой крупнейших ученых-ревматологов стран Западной Европы (The Working Group on the Rituximab Consensus Statement) были разработаны Рекомендации по применению ритуксимаба у пациентов с ревматоидным артритом [22], в которых сформулированы основные цели терапии:

- о уменьшение выраженности симптомов (боли, скованности, утомляемости),
- о предупреждение или снижение инвалидности,
- о максимально возможное улучшение двигательной активности,
- о повышение качества жизни.

В заключении авторами был сделан вывод о том, что лечение ритуксимабом необходимо включить в терапию больных РА и создать долгосрочные регистры биологических препаратов (накопить инфор-



мацию, оценить эффективность, безопасность, длительность ответа, определить предикторы ответа на терапию и провести фармако-экономический анализ).

Применение перспективного препарата - ритуксимаба, внедрение его в широкую клиническую практику, безусловно, позволит улучшить КЖ и прогноз в целом многих, в прошлом, "неподдающихся лечению" пациентов, страдающих тяжелыми формами РА.

Литература

1. Quality of life assessment in clinical trials // Ed M.J.Staquet, Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo, 1998, 360

2. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials // Ed.Spilker B., Philadelphia, New York Lippincott-Raven, 1996, 1259

3. World Health Organization. The constitution of the World Health Organization. WHO Chron, 1947; 1: 29.

4. В.В.Путин. Приоритетные национальные проекты // Выступление на заседании Государственного Совета 27.12.2005 <http://www.rost.ru>

5.Официальный сайт Президента России // Выступление В.В.Путина на заседании Правительства РФ 5.09.2005 г. / <http://www.rost.ru>

6. Ware J. E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. Sf-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide, Lincoln,RI:QualityMetric Incorporated, 2000, 150

7. Новик А.А, Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2002. - 314с.

8. Fries J.F., Spitz P.,Kraines R.G.,Holman H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis and Rheumatism, vol.23, N2,1980, pp 137-145

9. Амирджанова В.Н., Катлубава Г.М., Горячев Д.В., Фоломеева О.М., Эрдес Ш. Валидация русско-язычной версии HAQ. Научно-практ. ревматология, 2004, 2, 50-56

10. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: взгляд в XXI век.Клин. медицина, 2005,6,8-12

11.Choy E.H.,Panayi C.S. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N.Engl.JX.Med.,2001,344,907-16

12. Skapenko A.,Leipe J.,Lipsky P.E. Schulze-Koops H. The role of the T cell in autoimmune inflammation Arth. Res. Ther., 2005, 7,(suppl. 2) S4-S14

13. Е.Л.Насонов Новые направления терапии ревматоидного артрита: перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб). Русс. мед. журнал., 2006, т.14, 25, репринт

14. Smolen J., van der Heijde D.,Emery P.et al. Infliximab inhibits radiographic joints damage in patients with early rheumatoid arthritis regardless of clinical response after 54-week treatment. Ann. Rheum. Dis., 2004, 63,suppl. 1,260

15. Zhang Z.,Dridges S.L.J. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: role of B lymphocytes. Rheum. Dis.Clin.North Am., 2001,27, 335-353

16. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии.М., 2007, 179 с

17. Leonardo M.J., Edwards J..C.W., Cambridge G.Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. Ann. Rheum. Dis., 2002, 46, 2029-2033

18. Насонов Е.Л. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите. Клин.Фармакол. терапия, 2006. 1-5. 55-58

19. Emery P.,Fleishmann R.,Filipowich-Sosnow ska 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, 54,1390-1400

20.Cohen S.B.,Emery P.,Greenwald M.W. et al. foe 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. Arthe.Rheum., 2006,54,2793-2806.

21. Амирджанова В.Н. Оценка эффективности терапии больных ревматоидным артритом по показателям качества жизни. Научно-практ. Ревматология, 2007,5, 93-99

22. The Working Group on the Rituximab Consensus Statement Annals of the Rheum. Dis., 2007,66,143-150

23. Edwards J.C.,Szczepanski L., Szczepanski J.et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N.Engl.JMed., 2004, 350, 2572-2581.

