

Опыт применения препарата РИТУКСИМАБ ("МабТера") у больных ревматоидным артритом

С.Г.Буддаков, Т.В.Соколова, Ю.А.Очкурова, Н.А.Бурлаева, Н.В.Самарцев
ГУЗ Республиканский клинико-диагностический центр, Ижевск

Высокая эффективность ритуксимаба при ревматоидном артрите (РА), резистентном к терапии стандартными базисными противовоспалительными препаратами, была подтверждена многочисленными исследованиями (1). Курс ритуксимаба, особенно в комбинации с метотрексатом (МТ), обеспечивает существенное снижение активности РА и тяжести его симптомов с позитивным профилем безопасности и длительности действия.

Для углубленного изучения терапевтической эффективности и переносимости препарата в рамках национального регистра в Удмуртии создан регистр пациентов с РА, получающих терапию ритуксимабом в реальной клинической практике.

Материал и методы

В регистр были включены 9 пациентов (8 жен. и 1 муж.) с активным РА, получивших курс лечения ритуксимабом на базе Республиканского клинико-диагностического центра г. Ижевска. Решающим критерием для включения больных в регистр являлась неэффективность предшествующей базисной терапии, сопутствующего лечения нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и/или небольшими дозами глюкокортикоидов (ГК) - 5-15 мг/сут.

Все пациенты имели достоверный диагноз РА по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР) 1987 года. Возраст больных колебался от 38 до 53 лет (ср. возраст 47,5 лет), длительность болезни - от 1 до 21 года (ср. длительность 9,5 лет).

Все пациенты были серопозитивны по ревматоидному фактору. Умеренная активность РА (индекс активности DAS28 3,2-5,1) определена у 1, высокая (DAS28 >5,1) - у 8, т.е. подавляющее большинство больных было с высокой степенью активности (ср. DAS28 6,76±1,2). Вторая рентгенологическая стадия РА (по Штейнброкеру) установлена у 4 больных, IV стадия - у 5. У всех больных имелись внесуставные проявления (ревматоидные узелки - 5, полинейропатия - 2, сухой кератоконъюнктивит - 4, похудание и субфебрилитет - 9).

8 пациентов ранее принимали базисные препараты, чаще других назначались МТ (7), аминохиноловые препараты (5), реже - сульфасалазин (2), соли золота (2), лефлуномид (2). На момент включения в регистр оставались на базисной терапии 5 пациентов: МТ в дозе 7,5-10 мг/нед - 4 чел, лефлуномид 20 мг в день - 1 чел. Длительность предшествующего приема МТ и лефлуномида была не менее 6 мес. Остальные пациенты базисную терапию не принимали из-за неэффективности или непереносимости препаратов, или по экономическим причинам.

7 пациентов принимали НПВП в стандартных дозах. 8 больных лечились также малыми дозами ГК (в среднем 8,9 мг преднизолона в день).

В регистр не включались пациенты на фоне беременности и лактации, имеющие тяжелые сопутствующие заболевания, активные инфекции, иммунодефицит, недостаточность кровообращения IV ст. ФК.

В качестве критериев оценки терапевтического эффекта ритуксимаба



Табл. 1

Динамика клинических данных (24 нед)			
	0 нед (n=9)	24 нед (n=9)	p
Схованность (мин)	173,3 (± 21,0)	71,1 (± 13,3)	>0,001
ВАШ боль	58,2 (± 12,1)	40,1 (± 10,1)	>0,001
ВАШ общая оценка больного	64,4 (± 12,9)	42,8 (± 10,0)	>0,001
ВАШ врача	58,3 (± 12,1)	41,9 (± 10,3)	>0,001
КПС	12,8 (± 5,7)	5,2 (± 3,6)	>0,001
КПС 28	9,4 (± 4,9)	3,2 (± 2,9)	>0,001
КБС	35,0 (± 9,4)	23,1 (± 7,6)	>0,001
КБС 28	19,6 (± 5,5)	11,9 (± 4,2)	>0,005
DAS 28	6,76 (± 1,2)	4,99 (± 1,0)	<0,2
HAQ	5,41 (± 1,0)	3,98 (± 0,9)	<0,2

Табл. 2

Динамика лабораторных данных (24 нед)			
	0 (n=9)	24 нед (n=9)	p
СОЭ мм/ч	39,1 (± 9,9)	25,2 (± 8,0)	>0,001
СРБ мг/л	41,1 (±10,2)	10,3 (± 5,1)	>0,001
РФ МЕ/л	2304 (±76,5)	1104 (± 53,0)	>0,001
Гемоглобин г/л	111,0 (± 6,4)	121,8 (± 6,7)	>0,01

Диаграмма 1

Динамика по ВАШ пациента (мм)

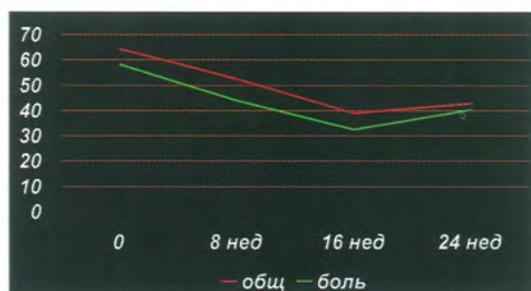


Диаграмма 2

Динамика СРБ (мг/л)

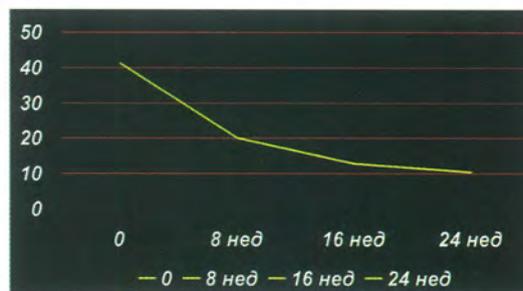


Диаграмма 3

Динамика лабораторных данных (РФ, МЕ/л)

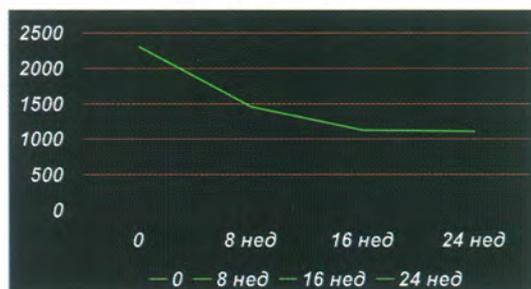
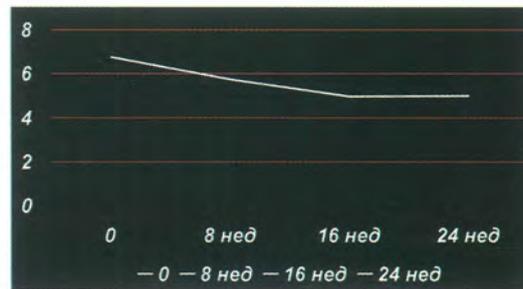


Диаграмма 4

Динамика DAS 28



использовались длительность утренней скованности, число припухших и болезненных суставов, выраженность боли в суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), тяжесть болезни - отдельно по мнению врача и пациента (по ВАШ), показатели Анкеты оценки здоровья (HAQ), показатели общего анализа крови (гемоглобин, лейкоциты, % нейтрофилов, тромбоциты, СОЭ), уровни СРБ, РФ и иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови.

Индивидуальную эффективность терапии оценивали по критериям, предложенными АКР и Европейской антиревматической лигой (динамика индекса активности болезни DAS28).

Ритуксимаб вводился по 1000 мг в 500 мл физиологического раствора внутривенно капельно в течение 6 часов, начальная скорость введения препарата 50 мг/ч с постепенным увеличением скорости введения на 50 мг/ч каждые 30 мин до максимальной скорости введения 400 мг/ч. Схема введения: первая инфузия, через две недели - вторая.

Оценка клинических и лабораторных показателей лечебного эффекта проводилась до начала введения ритуксимаба, перед вторым введением препарата и через 8, 16 и 24 недели после первой инфузии.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с определением среднего арифметического значения величин рассматриваемых показателей (M) и среднего квадратического (стандартного) отклонения (σ). Достоверность различий между группами оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых величин.

Результаты

Все 9 пациентов, включенные в регистр, получили 2 инфузии ритуксимаба и наблюдались в течение 24 недель.

У большинства пациентов к концу срока наблюдения определялось досто-

верное улучшение всех основных клинико-лабораторных показателей лечебного эффекта (см. табл. 1 и 2). Длительность скованности в суставах, количество болезненных и припухших суставов, интенсивность болевого синдрома по ВАШ в среднем заметно уменьшились, а качество жизни по анкете здоровья (HAQ) соответственно улучшилось максимум к 16 неделе наблюдения, затем отмечено некоторое ухудшение этих показателей. Лабораторные показатели активности процесса (уровни гемоглобина, СРБ, РФ, СОЭ) показали более стойкую положительную динамику, улучшаясь с каждой неделей наблюдения.

Выраженный терапевтический эффект ритуксимаба в течение всего периода наблюдения отчетливо демонстрируется динамикой индекса DAS28 (диаграмма 4). Данная диаграмма показывает, что максимально достигнутый эффект ритуксимаба к 16 неделе сохранялся и в дальнейшем. К концу срока наблюдения количество пациентов с высокой степенью активности ($DAS28 > 5.1$) уменьшилось с 89% до 22%. Значительная положительная динамика $DAS28 (> 1.2)$ зарегистрирована у 55% больных, динамика $DAS28 0,6-1,2$ - у 22%, без динамики ($DAS28 < 0.6$) - 22%.

Удовлетворительный эффект по критериям EULAR (в зависимости от степени уменьшения и достигнутого значения $DAS28$) получен у 66% пациентов, без эффекта - у 34% (последние - все без сопутствующей терапии МТ). Среди 9 пациентов? закончивших 24-недельный курс лечения ритуксимабом, улучшение по критериям АКР 20-50% достигнуты у 66%.

2 пациентам полностью отменили прием преднизолона без усиления суставного синдрома и ухудшения общего самочувствия.

Переносимость ритуксимаба была хорошей. У 2-х пациентов зарегистрированы побочные эффекты в виде нестойких головных болей, снижения аппетита, изменения вкуса и пищевых пристрастий, не потребовавшие отмены ритуксимаба.



Еще у 2-х наблюдались легкие трансфузионные реакции во время введения препарата (снижение АД на 10-20 мм рт ст от исходных цифр, небольшой зуд и покраснение кожи), которые также не потребовали отмены препарата. При возникновении нетяжелых инфузионных реакций мы временно останавливали введение препарата до улучшения самочувствия пациента, а затем продолжали введение препарата с меньшей скоростью.

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают данные других авторов о высокой эффективности и хорошей переносимости ритуксимаба (в

сочетании с МТ или лефлуномидом) у пациентов с РА. Это проявляется в выраженной положительной динамике показателей, отражающих активность воспаления суставов, таких как число болезненных и припухших суставов, длительность утренней скованности, уровень СОЭ, СРБ, РФ и в улучшении качества жизни пациентов.

Литература

1. Насонов Е.Л. Новые направления терапии ревматоидного артрита: перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб). Русский медицинский журнал 2006; 25;1778-1782

