

Качество жизни как критерий эффективности терапии базисными противовоспалительными и генно-инженерными препаратами: результаты международных и российских исследований

*В.Н.Амירджанова, Е.Ю.Кайгородцева, Н.А.Савенкова, Е.Л.Насонов
НИИ ревматологии РАМН, Москва*

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалением синови, приводящее к появлению костных эрозий, суставной деструкции и деформации суставов. В сочетании с коморбидными состояниями, особенно кардио-васкулярной патологией, РА значительно повышает риск ранней смертности этой категории больных [1,2]. Боль в суставах и ограничение объема движений оказывают значительное влияние на физическую активность, выполнение больными действий в повседневной жизни, способность заниматься спортом, совершать покупки, принимать участие в общественной жизни и поддерживать нормальные взаимоотношения в семье. Ухудшение качества жизни (КЖ) у больных с РА связано не только с выраженным болевым синдромом и прогрессирующим ухудшением физических функций, ощущением слабости, скованности в суставах, но и с развитием психологических нарушений [3].

С 1996 г. Американской коллегией ревматологов (АКР) [4] для оценки эффективности терапии больных с РА применяются критерии, основанные на изменении числа болезненных и воспаленных суставов, общей активности заболевания по мнению врача и пациента, боли, возможности выполнения пациентом определенных действий в повседневной жизни и лабораторных показателей активности (СРБ или СОЭ). Критерии АКР применяются в основном в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и позволяют дифференцировать ответ на активно проводимую терапию при сравнении с плацебо. Они определяют 20, 50 и 70% уровни уменьшения этих параметров, при этом

основными показателями эффективности терапии служат изменения числа болезненных и воспаленных суставов.

АКР-ответ тесно связан с изменением общей активности заболевания, оцененной по индексу Disease Activity Score (DAS), который наиболее часто используется при оценке эффективности терапии новых базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) в РКИ, начиная с 1998 г. Последние исследования по оценке эффективности биологических агентов при РА показали не только уменьшение активности заболевания, замедление рентгенологического прогрессирования, но и улучшение КЖ больных, получающих генно-инженерные биологические препараты. Для оценки КЖ больных РА в международных исследованиях используются различные инструменты: специфический опросник HAQ (Health Assessment Questionnaire) [5] и общие SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short Form) [6] и EQ-5D (Euro QOL) [7].

HAQ и его модификации: Modified (MHAQ), Multidimensional (MDHAQ) стали первыми и «ключевыми» инструментами измерения функционального статуса больных с РА, а их применение совместно с общими опросниками для оценки КЖ позволило комплексно оценить параметры КЖ больных, получающих новые БПВП и биологические агенты [8].

Так, в сравнительном исследовании, проведенном Т. Uhlig. с соавт. [9], была проанализирована возможность оценки эффективности терапии по показателям КЖ с использованием HAQ, MHAQ, SF-36 и Arthritis Impact Measurement Scale (AIMS). Как и ожидалось, индексы HAQ и MHAQ были более тесно взаимосвязаны с активностью заболевания по сравнению с другими инструментами оценки КЖ и дифференцированно оценивали эффективность терапии, однако HAQ более четко определял

различные нарушения жизнедеятельности пациентов по сравнению с МНАQ. Кроме того, при расчете стандартной величины эффекта лечения при применении НАQ она оказалась выше, а минимальные клинически значимые изменения (МКЗИ) НАQ были меньше (-0,22), чем у МНАQ (-0,25). Поэтому индекс НАQ оказался более удачным инструментом для оценки КЖ и определения эффективности терапии при проведении РКИ при РА.

Взаимосвязь НАQ и клинических вариантов заболевания была изучена у 304 пациентов РА в исследовании A. Hakkinen с соавт. [10]. Уменьшение объема движений, длительная утренняя скованность, большое число воспаленных суставов и выраженная боль оказывали наибольшее влияние на физическую активность больных и были тесно связаны с индексом НАQ. Кроме физических функций, на КЖ больных оказывали влияние и другие параметры: возраст, социально-экономические факторы, такие как образование, работа, жилищные условия и доход, однако они имели меньшее значение. Худшее КЖ было у больных с низким уровнем образования, безработных и пациентов пожилого возраста.

До введения в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов результаты многочисленных РКИ и пострегистрационных наблюдений демонстрировали продолжающееся прогрессирование функциональных нарушений у больных с РА, в том числе и при применении стандартной терапии метотрексатом (МТ).

Суммируя результаты 12 РКИ, D.L.Scott с соавт. [11] пришли к выводу о том, что при РА ежегодно индекс НАQ вне зависимости от проводимой терапии и увеличивается на 0,033. E. West с соавт. [12] по опроснику SF-36 сравнили КЖ больных с ранним РА (не более 2-х лет от начала заболевания) и больных с длительностью заболевания от 21 до 25 лет. Через 2 года пациенты с ранним РА сообщали об улучшении ролевого физического функционирования и уменьшении боли по шкалам SF-36 по сравнению с началом заболевания. Как и ожидалось, нарушение физических функций у них было менее выраженным, чем у больных с большой длительностью заболевания. Тем не менее РА наносил выраженный «удар» по КЖ больных на ранней стадии заболевания. Авторами делается заключение о том, что при проведении исследований по оценке эффективности терапии любых БПВП по показателям КЖ (НАQ и SF-36) необходимо учитывать длительность заболевания и проводить сравнение с первоначальными данными и популяционной нормой. В специально проведенных исследованиях было показано, что шкалы боли, физического функционирования и общего здоровья опросника SF-36, индекс НАQ достаточно четко и дифференцированно оценивают эффективность активной терапии и показывают её отличия от плацебо [13]. Обычно, когда сравниваются изменения индекса

НАQ к 6 и 12 месяцам активной терапии, средние изменения его составляют от -0,25 до -0,80 баллов по сравнению с плацебо при МКЗИ, равных -0,22 балла [14]. В последних публикациях предлагаются критерии оценки эффективности терапии по индексу НАQ, где изменения счета $\geq -0,25$, $\geq -0,50$ или $\geq -0,80$ соответствуют 20%, 50% или 70% улучшению по критериям АКР, а достижение счета от 0 до 0,5 баллов свидетельствует о значительном клиническом улучшении, соответствуя значениям популяционной нормы КЖ. Для русской версии НАQ изменения индекса в 0,22 балла являются минимальными и клинически значимыми, от -0,22 до -0,36 соответствуют умеренному улучшению КЖ (20% АКР), от -0,36 до -0,8 — значительному улучшению КЖ (50% АКР) и изменения, равные или превышающие -0,80 баллов, — выраженному улучшению КЖ (70% АКР) [15].

Величина МКЗИ отдельных доменов (шкал) SF-36 и суммарных измерений физического (Physical Component Summary - PCS) и психологического (Mental Component Summary - MCS) здоровья была определена при РА, остеоартрозе, псориатическом артрите, анкилозирующем спондилите, системной красной волчанке, фибромиалгии. Расчет был основан на корреляционном анализе оцениваемого пациентами улучшения и общей активности заболевания у индивидуальных больных. Изменения отдельных шкал SF-36 от 5 до 10 баллов и суммарных измерений PCS и MCS от 2,5 до 5,0 баллов были приняты за МКЗИ [16,17,18] КЖ. Другой подход к интерпретации изменений КЖ пациентов связан со сравнением результатов, полученных после проведения терапии, с результатами стандартизованного популяционного контроля шкал SF-36, соответствующего полу и возрасту респондентов. Изменения SF-36—счета на фоне успешного лечения, в конечном итоге, должны стремиться к значениям популяционной «нормы» (рис 1).

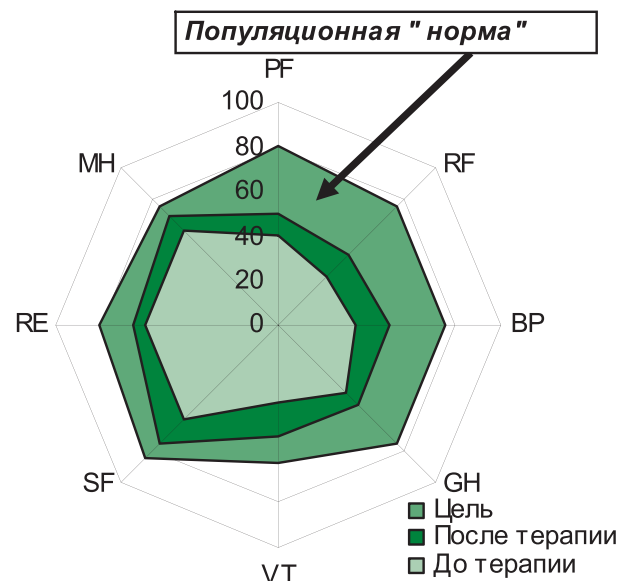
Анализ изменений КЖ больных может быть проведен и по ответам индивидуальных пациентов на конкретные вопросы SF-36 (например, по уменьшению ограничений при ходьбе, сокращению времени на выполнение определенной работы или других дел, уменьшению трудностей при выполнении действий в повседневной жизни и физической боли, улучшению эмоционального состояния), интерпретация которых достаточно проста. Ответ на второй вопрос SF-36: «Как бы Вы оценили свое состояние здоровья сейчас по сравнению с тем, что было 4 недели назад?» дает также возможность оценить динамику происходящих изменений. Важно, что изменения должны сравниваться с исходным уровнем КЖ при длительном наблюдении за пациентами.

Метотрексат и лефлуномид

Метотрексат (МТ)— наиболее часто назначаемый базисный препарат для лечения РА во всех странах мира с доказанной эффективностью как

Рисунок 1

ИЗМЕНЕНИЯ КЖ БОЛЬНЫХ РА ПО ШКАЛАМ SF-36, ПОЛУЧАЮЩИХ МТ ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО РОССИЙСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ «МИРАЖ», 2005) В СРАВНЕНИИ С ПОПУЛЯЦИОННОЙ НОРМОЙ КЖ (N = 454) [19]



Примечание:

Шкалы SF-36:

Физического функционирования – Physical Function (PF)

Ролевого физического функционирования – Role Physical (RP)

Боли – Bodily Pain (BP)

Общего состояния здоровья – General Health (GH)

Жизнеспособности – Vitality (VT)

Социального функционирования – Social Functioning (SF)

Ролевого эмоционального функционирования – Role

Emotional (RE)

Психологического здоровья – Mental Health (MH)

при монотерапии, так и в комбинации с другими БПВП, а также биологическими агентами. Симптоматический эффект обычно максимален к 6 месяцу терапии [20].

Лефлуномид (Л) по эффективности не уступает МТ и применяется при недостаточной или плохой переносимости, либо неэффективности последнего, превосходя МТ по влиянию на КЖ пациентов. 24-месячное плацебо контролируемое РКИ (US 301) было одним из первых, в котором применялась оценка эффективности терапии по показателям КЖ по общему опроснику SF-36. Была доказана его валидность и чувствительность и обоснована возможность применения при оценке результатов терапии больных с активным РА [21]. Впоследствии результаты 3-ей фазы 3-х двойных слепых РКИ Л, МТ и сульфасалазина (СС) показали, что в течение 2-х лет терапии Л улучшение физических функций и КЖ оставалось стабильным и клинически значимым [22].

В 2-х следующих исследованиях (US 301 и MN 302/4) [21,23] самооценка КЖ пациентами проводилась комплексно с использованием специфического опросника НАQ и общего SF-36.

Таблица 1

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НАQ И СУММАРНЫХ ИЗМЕРЕНИЙ ФИЗИЧЕСКОГО (PCS) И ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ (MCS) SF-36 У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ Л И МТ [22].

Протокол	US 301 [16]	US 301 [16]	MN 302/4 [17]	MN 302/4 [17]
Препарат	Л	МТ	Л	МТ
Число пациентов (n)	98	101	292	320
Средняя длительность заболевания (г)	5,9	6,7	3,5	3,2
НАQ при включении в исследование (баллы)	1,2	1,2	1,5	1,5
Δ НАQ через 12 мес	-0,60*	-0,37	-0,56	-0,61
через 24 мес	-0,60*	-0,37	-0,48	-0,56
% пациентов, имеющих изменения ≥ МКЗИ	71	59	78	73
PCS (SF-36) при включении в исследование (баллы)	30,9	30,2	-	-
Δ PCS через 12 мес	11,9	8,0	-	-
через 24 мес	10,8	8,4	-	-
% пациентов, имеющих изменения ≥ МКЗИ по PCS (SF-36)	80	77	-	-
MCS (SF-36) при включении в исследование (баллы)	48,5	49,8	-	-
Δ MCS через 12 мес	3,6	2,5	-	-
через 24 мес	4,7	2,7	-	-
% пациентов, имеющих изменения ≥ МКЗИ по MCS (SF-36)	10	5	-	-

Примечание: Изменения ≥ 0,22 балла для индекса НАQ; от 2,5 до 5,0 пунктов для суммарных измерений PCS и MCS SF-36 являются минимальными клинически значимыми.

*p=0,005 для Л vs МТ

В обоих когортах произошло достоверное улучшение индекса НАQ к 6 месяцу лечения, и достигнутое функциональное состояние сохранялось к 24 месяцу терапии (p=0,005) (табл.1). К 6 и 12 месяцам исследований US 301 и MN 302/4 71% и 78% больных, получающих Л, имели МКЗИ индекса НАQ (Δ НАQ ≥ -0,22). У пациентов, получающих МТ, результаты были несколько скромнее (59% и 73%).

В обоих исследованиях от 40% до 45% пациентов имели ранний РА (длительность заболевания менее 2 лет) [21]. Более выраженное улучшение КЖ пациентов в исследовании MN302/4 может быть объяснено меньшей длительностью заболевания в этой когорте больных.

По шкале суммарных измерений SF-36 PCS не было выявлено статистически значимых различий при лечении МТ и Л, МКЗИ были отмечены у 80% пациентов, получающих Л, и у 77%, получающих МТ. Показатели суммарного психологического здоровья (MCS) не достигли популяционных норм и

статистически не различались. Улучшение шкал SF-36 было эквивалентным при лечении Л и МТ. Однако шкалы боли, жизнеспособности и ролевого эмоционального функционирования у пациентов, получавших Л, демонстрировали статистически значимое улучшение КЖ ($p=0,05$) по сравнению с группой больных, получающих МТ. Средние значения SF-36 по 5 из 8 шкал на Л к концу наблюдения приблизились к стандартизованным показателям популяционного контроля, соответствующего пациентам РА по полу и возрасту, чего не наблюдалось ни по одной из шкал в группе больных на МТ.

Генно-инженерные биологические агенты Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа

Выделение главных провоспалительных цитокинов (прежде всего фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α)) открыло новые перспективы для разработки препаратов, блокирующих воспаление, и появления целой серии ингибиторов ФНО- α , которые произвели революцию в лечении РА. Статистически и клинически значимое улучшение показателей КЖ пациентов с активным РА, которые ранее не отвечали на терапию МТ, показано в исследованиях III фазы РКИ инфликсимаба, этанерцепта и адалимумаба (III фаза РКИ ATTRACT [24], IV фаза TEMPO [25] и III фаза исследований по адалимумабу [26]).

Инфликсимаб

Инфликсимаб (Ремикейд) (ИФ) — химерное моноклональное антитело к ФНО- α . Вариативная часть его молекулы, включающая область связывания с антигеном, состоит из мышинового белка. Благодаря блокированию ФНО- α и функционально связанных с ним цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), происходит уменьшение продукции медиаторов воспаления и активности металлопротеиназ, участвующих в деструкции хряща и кости. Это был первый терапевтический препарат, ингибирующий эффекты ФНО- α , с успехом примененный в ревматологической практике в комбинации с МТ у тяжелых пациентов с активным РА, не поддающихся терапии МТ или Л.

Самым крупным длительным многоцентровым двойным слепым исследованием ИФ является РКИ ATTRACT (Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy) [24]. В него включено 428 пациентов с активным РА с длительностью заболевания от 9 до 12 лет, плохо поддающихся терапии МТ. Первую группу составили пациенты, получившие комбинированную терапию МТ + ИФ, вторая группа получала МТ + плацебо. Эффект терапии по показателям КЖ оценивался через 12 и 24 месяцев. Первоначальные значения индекса НАQ и шкал SF-36 (PCS) были более чем на 2 стандартных отклонения ниже средне-популяционных норм, суммарное психологическое здоровье (MCS) — на 1 стандартное отклонение [27]. Все пациенты, получающие ИФ, отмечали клинически-значимое

улучшение физических функций и КЖ к 6 и 10 неделям терапии с максимальным повышением показателей шкалы ролевого физического функционирования и уменьшением болевого синдрома. К 24 месяцу терапии среднее улучшение КЖ в группе пациентов, получающих ИФ + МТ, по индексу НАQ составило 0,4 балла по сравнению с 0,1 балла в группе, получающей плацебо + МТ ($p \leq 0,06$). По суммарному физическому здоровью SF-36 (PCS) средние изменения составили 2,8 баллов на МТ + плацебо и 6,4 балла на терапии ИФ + МТ, ($p \leq 0,01$) [28,29].

Изменения ментальных функций (MCS) в обеих группах происходили медленнее и улучшение их было получено только через 2 года активной терапии по сравнению с плацебо.

На 6 и 10 неделе МКЗИ (по SF-36 более 10 баллов) по суммарным показателям физического здоровья были получены у 51% больных на комбинированной терапии ИФ + МТ и у 32% больных в группе плацебо + МТ, по показателям MCS 40% и 32% соответственно. В 5 из 8 шкал SF-36 в группе ИФ были получены МКЗИ. Различий не было выявлено ни по одной из шкал в группе плацебо. 21% пациентов с улучшением НАQ на 0,25 и более вернулись к работе во время этого исследования [30].

В небольшом РКИ 27 наиболее тяжелым больным с РА была проведена либо внутривенная пульс-терапия метилпреднизолоном (МП), либо терапия ИФ [27]. Показатели SF-36 (боль, физическое функционирование, общее здоровье, социальное функционирование) существенно улучшились у пациентов, получивших ИФ ($p \leq 0,5$), по сравнению с группой, которой проводилась пульс-терапия МП.

Таким образом, присоединение ИФ к ранее недостаточно эффективному МТ привело не только к очевидному клиническому улучшению, но и значительному повышению функциональных способностей пациентов и их КЖ [31,32].

Этанерцепт

Открытие растворимых рецепторов к ФНО- α (рФНО- α -Р) предоставило возможность для создания специального препарата, представляющего собой димерный комбинированный белок, состоящий из человеческого р75рФНО- α -Р, соединенного с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина G1. Он получил название этанерцепт (Энбрел) (ЭЦ). В отличие от естественной мономерной молекулы рФНО- α -Р, ЭЦ, 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 ЭЦ не приводит к достаточному эффекту, результаты лечения могут быть существенно улучшены за счет присоединения МТ [33].

Яркий лечебный эффект ЭЦ был показан в двойных слепых контролируемых исследованиях на больших группах больных РА, резистентных к предыдущей терапии классическими БПВП [34]. 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 [35]. Первоначальные значения HAQ в группах, получающих плацебо, 10 мг или 25 мг ЭЦ были сравнимы (1,7; 1,8; 1,6 соответственно). В активно леченных разными дозами ЭЦ группах было получено статистически достоверное улучшение индекса HAQ и суммарного физического здоровья (PCS) по SF-36 к 1, 3 и 6 месяцам терапии по сравнению с плацебо ($p \leq 0,01$, при дозе 10 мг ЭЦ по сравнению с плацебо через 1 месяц терапии). 39% пациентов, получающих 25 мг препарата по сравнению с 2% на плацебо, имели улучшение КЖ к 6 месяцу лечения. Суммарный показатель психологического здоровья (MCS) во всех группах был сравним с первоначальным, через 3 месяца на 25 мг ЭЦ было отмечено статистически значимое улучшение, а у пациентов, получающих 10 мг, это улучшение было достигнуто лишь к 6 месяцу терапии ($p \leq 0,02$). Таким образом, большая доза препарата быстрее приводила к восстановлению психологических функций больных.

Значительное улучшение физических показателей было отмечено при добавлении ЭЦ к лечению больных РА с большой длительностью заболевания, ранее длительно получавших МТ [36] без достаточного клинического эффекта. Отмечено значительное улучшение КЖ по индексу HAQ у 47% пациентов, леченных ЭЦ+МТ, через 6 месяцев терапии. Его значения снизились с 1,5 до 0,8 баллов ($\Delta\text{HAQ} = -0,7$) по сравнению с 27% пациентов, получающих 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) [25] 682 больных с длительностью заболевания от 6,3 до 6,8 лет, получавших ранее 2-3 БПВП, были рандомизированы на 3 группы: ЭЦ; МТ; комбинированная терапия ЭЦ + МТ. До включения в исследование во всех группах пациентов индекс HAQ был от 1,7 до 1,8, его уменьшение к 12 и 24 месяцам терапии отмечалось как при монотерапии ЭЦ ($\Delta\text{HAQ} = -0,70$; $-0,70$), так и на комбинированной терапии ЭЦ+МТ ($\Delta\text{HAQ} = -1,0$; $-1,01$). Улучшение КЖ было стабильным к 6, 12, 24 и 48 месяцам лечения ($p \leq 0,1$). МКЗИ КЖ по индексу HAQ были получены у 77% больных, получающих монотерапию как ЭЦ, так и МТ, а у больных, получающих комбинированную терапию ЭЦ+МТ, они составили 86%. Популяционной нормы КЖ ($\text{HAQ} \leq 0,5$) достигли по 34% больных на монотерапии ЭЦ или МТ и 42% больных на комбинированной терапии ЭЦ+МТ [45].

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

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

Адалимумаб

Адалимумаб (Хумира) (АДА) – моноклональное антитело к ФНО- α – является полностью человеческим белком (иммуноглобулином G), которое, связываясь с ФНО- α , как и ИФ, блокирует взаимодействие этого цитокина с его главными рецепторами – p55 и p75 и лизирует клетки, содержащие ФНО- α на своей мембране [37]. Уже в первом исследовании АДА было показано, что его яркий лечебный эффект при РА достигается у большинства больных достаточно быстро (у 24% пациентов после первой инъекции [28]) и длительно сохраняется при продолжающемся лечении (до 4 и более лет). Препарат даже в качестве монотерапии оказался эффективным при лечении больных с тяжелым активным РА, которые ранее были резистентны к назначению многих БПВП, включая МТ [39]. В то же время исследование PREMIER [40] на основании проведенного анализа большой группы больных РА, лечившихся АДА в течение двух лет, показало, что комбинация АДА с МТ оказалась более эффективной по сравнению с монотерапией каждым из этих препаратов.

РКИ ARMADA (The Anti-TNF Research Study Program of the Monoclonal Antibody Adalimumab) [38] было посвящено 6-и месячному сравнительному анализу эффективности различных доз АДА (20 или 40 мг 1 раз в 2 недели в комбинации с МТ) по сравнению с МТ. Длительность РА в среднем составила около 12 лет во всех группах. До включения в исследование пациенты получали не менее 3 различных БПВП последовательно или в комбинации. Первоначальные значения HAQ составили 1,52; 1,55; 1,64 соответственно. Улучшение КЖ больных через 1 неделю терапии на 20 мг АДА по индексу HAQ было – 0,26 баллов, на 40 мг – 0,24 балла, в группе МТ – 0,15 баллов. Через 6 месяцев терапии изменение индекса HAQ было более значительным: –0,53; –0,62 и –0,27 соответственно.

МКЗИ КЖ зарегистрированы у всех пациентов, получающих АДА, независимо от дозы препарата, через 1 неделю, через 3 и 6 месяцев терапии и статистически отличались ($p \leq 0,05$) от группы больных, получающих плацебо + МТ.

Таблица 2

 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МКЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЖ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ФНО-α
(по индексу HAQ)

Протокол	ASPIRE [29,30]	ASPIRE [29,30]	ASPIRE [29,30]	TEMPO [43]	TEMPO [43]	TEMPO [43]	PRIMIER [40]	PRIMIER [40]	PRIMIER [40]
Препарат, доза	3 мг/кг ИФ + МТ	6 мг/кг ИФ + МТ	МТ	ЭЦ	ЭЦ+МТ	МТ	АДА	АДА+МТ	МТ
Число пациентов (n)	359	363	282	223	231	228	274	268	257
Средняя длительность заболевания (годы)	1±1	1±1	1±1	6±5	7±5	7±6	1±1	1±1	1±1
% пациентов, не полу- чавших БПВП	71	68	65	-	-	-	67	67	68
HAQ в начале иссле- дования (баллы)	1,5	1,5	1,5	1,7	1,8	1,7	1,6	1,5	1,5
Δ HAQ (к 12 мес.)	-0,80*	-0,88*	-0,68*	-0,70	-1,0	-0,60	-0,80	-1,1	-0,80
Δ HAQ (к 24 мес.)	-	-	-	-0,70	-1,01	-0,61	-0,90	-1,0	-0,90
% пациентов с Δ HAQ ≥ -0,22	76	76	65	77	86	77	58	72	63
% пациентов с Δ HAQ ≥ -0,5	65	69	56	55	72	53	-	-	-
% пациентов, достиг- ших HAQ ≤ -0,5	48	47	35	34	44	34	19	33	19

Примечание: * – МКЗИ индекса HAQ ≥ 0,22 балла

К 6 месяцу лечения отмечено достоверное улучшение суммарного физического здоровья PCS SF-36 [26, 38,41,42].

Физическое функционирование улучшилось на 7,1 балла на дозе АДА 20мг в 2 недели; на 9,3 балла при дозе 40 мг и только на 2,6 балла на МТ. В целом улучшение КЖ больных, получающих 20 мг АДА, было по 7 из 8 шкал SF-36 и 8 из 8 шкал у пациентов, получающих препарат в дозе 40 мг, по сравнению с улучшением только 4 из 8 шкал у больных, получающих МТ ($p < 0,5$). Значительное улучшение КЖ во всем шкалам SF-36 (более 10 баллов) было отмечено только у пациентов, получающих АДА. Подобные результаты были подтверждены и в исследовании DEO19 [41], в которое было включено 619 больных с РА.

Несколько позже (в среднем через 19,2 месяца от начала терапии) КЖ было оценено у 505 пациентов, ранее включенных в исследования ARMADA и DEO19. Средняя длительность заболевания этой когорты больных составила 12,4 года. Несмотря на то, что первоначально КЖ больных в исследовании ARMADA было на 10 и более баллов хуже, чем у больных, включенных в исследование DEO19, отмечалось его улучшение по суммарному показателю физического здоровья с 25,4 до 34,4 баллов, а по суммарному показателю психологического здоровья с 43,7 до 50,0 баллов, (последнее не отличалось от популяционной нормы) [44].

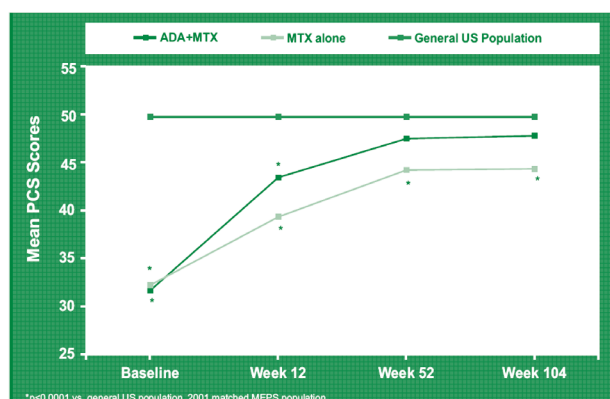
Постмаркетинговые исследования АДА продемонстрировали, кроме хорошей переносимости препарата при длительно продолжающейся терапии, также значительное улучшение функциональных возможностей пациентов (по HAQ), которые сохранялись достаточно долго. В частности, в открытом

исследовании ReACT [45], проводившемся у 6610 пациентов с длительно текущим РА, получавших в условиях реальной клинической практики АДА 40 мг 1 раз в 2 недели в комбинации с различными БПВП, было показано, что изменение HAQ через 2 недели терапии достигло -0,32; через 6 недель - 0,45; через 12 недель - 0,54. Улучшение функциональной активности пациентов сохранялось и на последнем визите (в среднем на 33 неделе) и соответствовало Δ HAQ = -0,57.

Исследование PREMIER [47,49] убедительно показало, что комбинация АДА с МТ оказалась достоверно эффективнее, чем монотерапия этими препаратами, в том числе по улучшению показателей КЖ больных с ранним РА. Через 12 месяцев терапии КЖ больных, получающих комбинированное лечение АДА + МТ, по всем шкалам опросника SF-36 статистически не отличалось от популяционного контроля (рис.2).

Рисунок 2

КЖ БОЛЬНЫХ РАННИМ РА ЧЕРЕЗ ГОД ЛЕЧЕНИЯ АДА ДОСТОВЕРНО НЕ ОТЛИЧАЛОСЬ ОТ ПОПУЛЯЦИИ В ЦЕЛОМ [47]



Представляют особый интерес данные многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования PROWD [48], целью которого было сравнение влияния комбинированной терапии АДА+ МТ и монотерапии МТ на сохранение стабильности социального положения пациента, частоту потери работы и возможности предотвращения нетрудоспособности. В исследование включены 148 пациентов с ранним РА, которые были рандомизированы на две группы: пациенты I группы получали АДА в комбинации с МТ (n=75), пациенты II группы – плацебо и МТ (n=73) на протяжении 56 недель. За период с 0 по 56 неделю достоверно больше пациентов, получавших МТ, по сравнению с пациентами, получавших АДА+МТ (29 vs 14), сообщили о потере работы и/или угрозе потери работы. Кроме того, у пациентов, получавших АДА + МТ, было показано достоверное снижение активности заболевания [ARC20 (71.6% vs. 54.8%) и DAS28 (медиана, 2.6 vs 3.2)], улучшение функциональных показателей (Δ HAQ -0.7 и -0.4 по сравнению с исходным) и КЖ, оцененное по опроснику RA-QOL (изменения на -7.6 и -4.7 по сравнению с исходным), в сравнении с группой МТ+ плацебо. Таким образом, назначение АДА у пациентов с ранним РА имеет большое социальное значение, так как позволяет продлить активный период жизни больного человека и сохранить его трудоспособность.

Применение АДА позволяет добиться поразительных успехов в лечении РА и значительно улучшить КЖ больных, что ранее, при применении стандартных БПВП, было недостижимо.

Быстрота возникновения эффекта, его стойкость и длительность, возможность, при необходимости, самостоятельного введения препарата пациентом, эффективность при лечении больных тяжелым активным РА, ранее неадекватно отвечающих на традиционное лечение БПВП, позволяют не терять оптимизма в отношении достижения значительного улучшения КЖ этой категории больных.

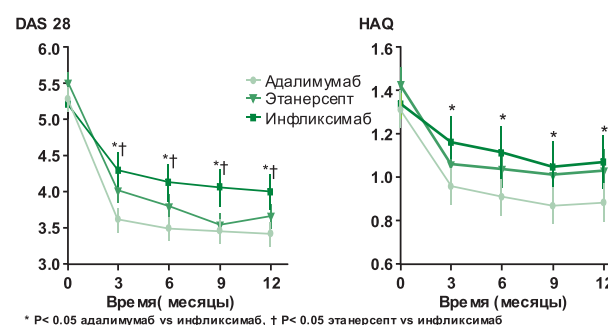
Наиболее ценными представляются исследования по сравнительной эффективности различных ингибиторов ФНО- α в реальной клинической практике по данным национальных регистров. Так, в регистр Нидерландов (исследование DREAM) включались пациенты, впервые начавшие применять один из блокаторов ФНО с февраля 2003 г. [49]. Препараты назначались по усмотрению врача, рандомизации не проводилось. Согласно голландским рекомендациям, пациенту назначался один из ингибиторов ФНО- α по стандартным методикам (АДА- 40 мг 1 раз в 2 недели, ЭЦ – 25 мг 2 раза в неделю, ИФ – нагрузочная доза на 0, 2 и 6 неделях, затем 3 мг/кг каждые 8 недель), если у него была средняя или высокая активность по DAS (DAS28>3,2), ранее отмечалась неэффективность 2-х и более БПВП, включая МТ в дозе 25 мг в неделю. В регистр вошли 916 пациентов из 11

ревматологических центров Нидерландов, к августу 2008 г. проанализировано 707 пациентов, которые получили ингибиторы ФНО- α длительностью не менее 1 года.

На рис. 3 представлена динамика абсолютных значений DAS 28 и HAQ [49]. К 3 месяцу терапии отмечалось достоверное снижение активности заболевания по DAS28 и умеренное улучшение КЖ. К 12 месяцу эти показатели оставались стабильными. Отмечалась достоверно более выраженное снижение активности заболевания и улучшение функционального состояния у больных, получавших АДА и ЭЦ.

Рисунок 3

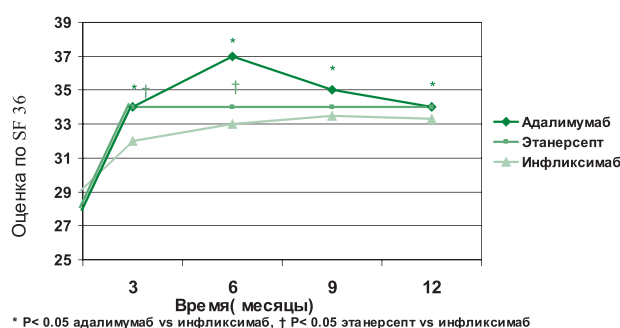
DREAM: ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ DAS 28 И HAQ[49]



Психологическое здоровье по опроснику SF-36 было одинаковым при применении различных ингибиторов ФНО- α , физическое функционирование к 6 месяцу терапии оказалось достоверно выше в группе больных, получавших АДА, а к 12 месяцу наблюдения оно сравнялось с больными, получавшими ИФ и ЭЦ (рис. 4).

Рисунок 4

DREAM: ДИНАМИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ (PCS) [49]



Анализируя результаты воздействия всех ингибиторов ФНО- α на КЖ больных РА, следует отметить их приблизительно равную эффективность (табл. 2) в отношении его улучшения. МКЗИ индекса HAQ $\geq 0,22$ через 6 месяцев терапии имели большинство больных (от 40% до 86%), причем улучшение КЖ наступало быстрее и оно было более выражено при раннем РА. Безусловно, добавление МТ к терапии ЭЦ и АДА усиливает действие препаратов и увеличивает их эффективность. Применение лекарственных средств, блокирующих эффекты ФНО- α , при

РА в ряде случаев, позволит восстановить трудоспособность и, возможно, предотвратить ее потерю у больных с ранним РА.

Модуляторы В-и-Т-клеточной ко-стимуляции Абатацепт

Идея блокирования ко-стимуляторных молекул, т.е. молекул, взаимодействие которых в процессе иммунных реакций обеспечивает дополнительное активирование иммунокомпетентных клеток, была воплощена при создании абатацепта (АБА). Препарат представляет собой соединение внеклеточной части молекулы CTLA4 с фрагментом Fc иммуноглобулина G1. Молекулы CTLA4 способны связываться с CD80 и CD86, конкурентно препятствуя взаимодействию с ними CD28 на поверхности Т-лимфоцита. В результате этого не происходит активирования Т-лимфоцитов, и соответствующая иммунная реакция тормозится.

В исследованиях АБА – В- и Т- модуляторов клеточной ко-стимуляции продемонстрировано уменьшение признаков и симптомов РА, приостановле-

ных, получающих только МТ (67,3% и 39,3% соответственно), а изменения индекса HAQ в среднем составили – 0,68 баллов, что свидетельствовало о выраженном улучшении КЖ пациентов.

Средние значения PCS и MCS SF-36 по сравнению с популяционными нормами респондентов из США первоначально отличались на 2 и 1 SD соответственно. Определялось процентное соотношение пациентов, имеющих улучшение КЖ в каждой из лечебных групп. Улучшение более чем на 0,5 SD к 12 месяцу терапии соответствовало МКЗИ.

Статистически значимые различия между пациентами 2-х групп были отмечены по всем 8 шкалам SF-36 довольно рано – через 3 месяца терапии АБА- и сохранялись к 12 месяцу лечения ($p < 0,1$). У значительно большего процента пациентов, получающих АБА, к 6 месяцу лечения имелись показатели КЖ, приближающиеся к популяционной норме в соответствии с возрастом и полом респондентов по шкалам PCS и MCS ($p < 0,1$). Результаты к 12 и 24 месяцам терапии представлены в табл. 3.

Таблица 3

ДИНАМИКА КЖ БОЛЬНЫХ С РА, ПОЛУЧАЮЩИХ АБА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЙ AIM [51,52] И ATTAİN [53]

Протокол	AIM	AIM	ATTAİN	ATTAİN
Препарат	АБА+МТ	Плацебо+МТ	АБА+БПВП	Плацебо+БПВП
Число пациентов (n)	433	219	258	133
Средняя длительность заболевания (годы)	9±7	9±7	12±9	11±9
Первоначальное значение HAQ (баллы)	1,7±0,7	1,7±0,7	1,8±0,6	1,8±0,6
ΔHAQ к 6 [ATTAİN] или 12 [AIM] мес	-0,68±0,03	-0,50±0,05	-0,50±0,60	-0,10±0,40
% больных с МКЗИ	67,3	39,3	47,3	23,3
Первоначальное значение PCS SF-36, (баллы)	30,6±7,3	30,7±7,5	27,6±7,0	27,7±6,4
Δ PCS к 6 [ATTAİN] или 12 [AIM] мес	8,82±0,4	4,80±0,59	6,50±9,6	1,0±7,7
% пациентов, достигших популяционной нормы = 50 PCS	47,1	30,7	23	10
Первоначальное значение MCS SF-36, (баллы)	41,8±11,4	40,8±11,2	41,2±12,4	42,9±11,9
Δ MCS к 6 [ATTAİN] или 12 [AIM] мес	6,22±0,49	3,83±0,70	5,4±11,7	1,7±10,2
% пациентов, достигших популяционной нормы = 50 MCS	60,4	50,5	-	-

Примечание: за МКЗИ HAQ принимались изменения $\geq 0,25$ в исследовании AIM [951], в исследовании ATTAİN $\geq 0,3$ [513].

ние прогрессирования структурных повреждений и улучшение физических функций и КЖ, связанного со здоровьем, к 24 месяцу лечения у взрослых пациентов с активным РА и недостаточным ответом на МТ или ингибиторы ФНО-α [50,52].

В исследовании AIM (Abatacept in Inadequate Responders to Methotrexate) [51, 52], посвященном применению АБА при неадекватном ответе на МТ, КЖ было оценено у 652 пациентов, рандомизированных на 2 группы: 1-я получала АБА+МТ, 2-я плацебо +МТ в течение 12 месяцев. Первоначально средние значения индекса HAQ были одинаковы в обеих группах (1,7), а показатели шкал SF-36 отличались от средних популяционных норм респондентов США более чем на 1 стандартное отклонение (SD).

К 12 месяцу терапии процент пациентов, имеющих МКЗИ, в группе, получающей АБА, был почти в 2 раза больше по сравнению с группой боль-

В испытании ATTAİN (Abatacept Trial in Treatment of Anti-TNF Inadequate Responders) [53] был включен 391 пациент с длительностью заболевания от 11,4 до 12,2 лет, имевших неудачный опыт применения ЭЦ и/или ИФ из-за их недостаточной эффективности или неблагоприятных реакций. Пациенты были рандомизированы в группы, получавшие АБА (n=258) или плацебо (n=133) плюс БПВП не менее 6 месяцев.

Значительное улучшение КЖ ($\Delta\text{HAQ} = -0,5$) отмечалось у больных, леченных АБА: из них 43,7% пациентов имели МКЗИ показателей КЖ ($\text{HAQ} \geq 0,3$) и 23% улучшили свои физические функции до уровня, сравнимого с популяционным контролем. В группе больных, получавших АБА, отмечалось улучшение по 7 из 8 шкал SF-36 (кроме шкалы ролевого эмоционального функционирования) ($p < 0,0001$).

В исследовании ASSURE (Abatacept Study of

Safety in Use with Other RA Therapies) [54] оценивалась безопасность АБА при сочетании его с другой терапией при РА. 1441 пациент получал обычные БПВП, к которым добавляли АБА или плацебо. Через 12 месяцев 1231 больной закончил курс терапии, предусмотренный протоколом.

В группе, получавшей АБА, среднее улучшение индекса HAQ составило -0,46 баллов, по сравнению с -0,25 баллов в группе, находившейся на плацебо. Достоверные различия были получены по 5 из 8 шкал SF-36 и по шкале суммарного физического здоровья (PCS).

Таким образом, комбинированная терапия АБА+МТ у пациентов, ранее не ответивших на терапию ингибиторами ФНО- α , оказывала большее влияние на КЖ по сравнению с применением других БПВП с АБА. Улучшение КЖ больных с меньшей длительностью заболевания наступало быстрее и оно было более выраженным.

Селективная деплеция В-клеток

Ритуксимаб

Ритуксимаб (РТ) — моноклональные антитела к мембранному антигену В лимфоцитов — CD20. В комбинации с МТ РТ показан для лечения пациентов с активным РА, которые имели недостаточный ответ более чем на 1 ингибитор ФНО [55]. В начальной фазе исследований 161 пациент с активным РА и неэффективностью МТ были случайным образом распределены в одну из 4-х групп: 1- РТ, 2- РТ+МТ, 3- РТ+ циклофосфамид (ЦФ), 4- МТ+ плацебо [56].

Больные оставались под длительным наблюдением, при необходимости проводился второй курс терапии. Большая часть пациентов после активного лечения имели хороший продолжительный ответ на терапию РТ по критериям ACR и не требовали повторного лечения через 6, 12 и 24 месяца наблюдения. Результаты влияния терапии на КЖ больных представлены в табл. 5

Таблица 5

ИЗМЕНЕНИЕ ИНДЕКСА HAQ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ РАЗЛИЧНЫЕ ДОЗЫ ОДНОГО КУРСА РТ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ II ФАЗЫ ИССЛЕДОВАНИЙ [56].

Препарат, доза	МТ	РТ 1000 мг x 2	РТ 1000 мг x 2+ ЦФ	РТ 1000 мг x 2+ МТ
Число пациентов (n)	40	40	41	40
HAQ (баллы)	2,0	2,0	1,8	1,8
Δ HAQ $\geq$ 0,25 (% пациентов) к 3 мес.	38	63	61	55
Δ HAQ $\geq$ 0,25 (% пациентов) к 6 мес.	45	68	59	63
Δ HAQ $\geq$ 0,25 (% пациентов) к 12 мес.	28	43	39	68
Δ HAQ $\geq$ 0,25 (% пациентов) к 18 мес.	18	18	22	48

Было показано преимущество комбинации РТ с МТ в отношении улучшения показателей КЖ и функциональных возможностей пациентов к 12

месяцу наблюдения после проведения одного курса терапии (68% больных имели как минимум МКЗИ), а 48% пациентов сохраняли эти изменения к 18 и 24 месяцам наблюдения.

В исследовании DANCER (Dose-ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis) [57] была проведена дозо-зависимая оценка клинической эффективности РТ и КЖ больных РА. 465 пациентов разделены на 3 группы: I группа получала 2 инфузии РТ по 500 мг +МТ; II — 2 инфузии РТ по 1000 мг +МТ; III- плацебо +МТ с внутривенным введением глюкокортикоидов. Оценивались основные показатели КЖ и процент пациентов с МКЗИ.

К 6 месяцу наблюдения процент пациентов, имеющих МКЗИ по индексу HAQ, оказался выше в группе больных, получающих большую дозу препарата (табл. 6)

Таблица 6

МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ИНДЕКСА HAQ В ИССЛЕДОВАНИИ DANCER [57]

	Плацебо + МТ	Ритуксимаб 500 мг x 2 + МТ	Ритуксимаб 1000 мг x 2 + МТ
Число пациентов (n)	149	124	192
Первоначальное значение HAQ (баллы)	1,7	1,8	1,7
% пациентов, имеющих $\geq$ МКЗИ к 6 месяцу наблюдения	34	63	67

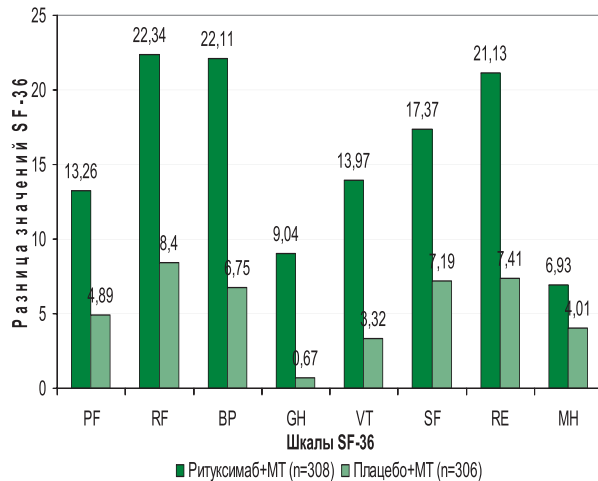
В испытании REFLEX (Randomized Evaluation of Long-term Efficacy of Rituximab in RA trial) [58] 520 пациентов с активным РА и недостаточным ответом на применение МТ и ингибиторов ФНО получали РТ или плацебо и наблюдались в течение 6 месяцев. Первоначальные значения показателей индекса HAQ были 1,9, среднее улучшение составило -0,4 в группе пациентов, получающих РТ, по сравнению с -0,1 в группе, получающей плацебо. Несмотря на большую длительность болезни (11,7-12,1 лет), 6 % пациентов, получающих РТ, по сравнению с 0,5 % (1 пациент) в группе плацебо через 6 месяцев наблюдения достигли популяционных показателей КЖ по индексу HAQ.

Разница суммарных шкал PCS и MCS SF-36 в группе больных, получающих РТ, 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) [58,59]. Отмечено существенное улучшение показателей КЖ по всем шкалам SF-36 у больных РА, леченых РТ в комбинации с МТ (рис. 5).

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

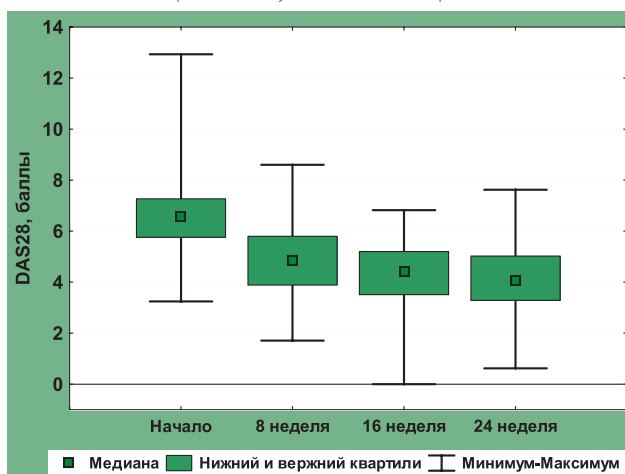
В Российский регистр пациентов с РА, получающих РТ (проанализировано 299 пациентов по состоянию на 19.08.08 г) были включены преиму-

Рисунок 5
СРЕДНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ШКАЛ SF-36 В ИССЛЕДОВАНИИ REFLEX [58,59] ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ



щественно женщины (87%) с положительным ревматоидным фактором (82%), длительностью заболевания в среднем $9,9 \pm 0,46$ лет, ранее получавшие МТ в течение $3,1 \pm 2,6$ лет или ЛФ, ингибиторы ФНО- α (29%), глюкокортикоиды (64%) с недостаточным эффектом на терапию и сохранением высокой активности заболевания ($\text{DAS28} = 6,55 \pm 1,21$), выраженным болевым синдромом (боль по ВАШ $65,9 \pm 1,27$), значительным нарушением функциональной активности (среднее значение $\text{HAQ} = 1,89 \pm 0,74$). На фоне лечения РТ отмечалось снижение активности заболевания по DAS28 к 8 неделе наблюдения (различия статистически достоверны, $p < 0,001$), и эта тенденция сохранялась к 24 неделе наблюдения (рис. 6)

Рисунок 6
ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ, ВКЛЮЧЕННЫХ В РОССИЙСКИЙ РЕГИСТР ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ РТ



После первого курса терапии к 8 неделе наблюдения было отмечено значительное улучшение индекса HAQ ($\Delta \text{HAQ} = -0,5$), через 16 недель разница с исходной величиной HAQ составила $-0,66$ баллов, а к 24 неделе $-0,7$ баллов, что свидетельствовало о выраженном улучшении функционального состоя-

ния наиболее тяжелых больных РА, ранее резистентных к терапии стандартными БПВП и блокаторам ФНО- α (рис. 7, 8).

Рисунок 7
ИЗМЕНЕНИЕ ИНДЕКСА HAQ ПОСЛЕ 1 КУРСА ТЕРАПИИ РТ

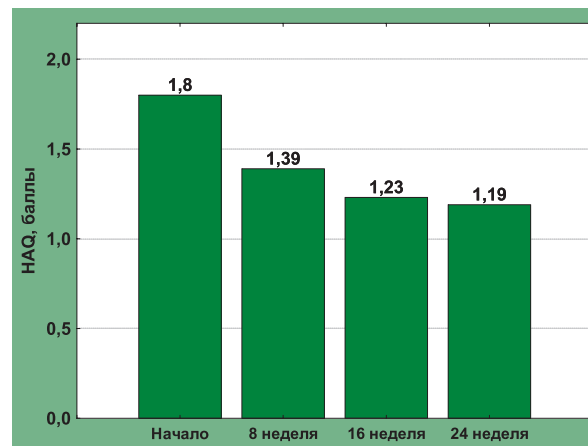
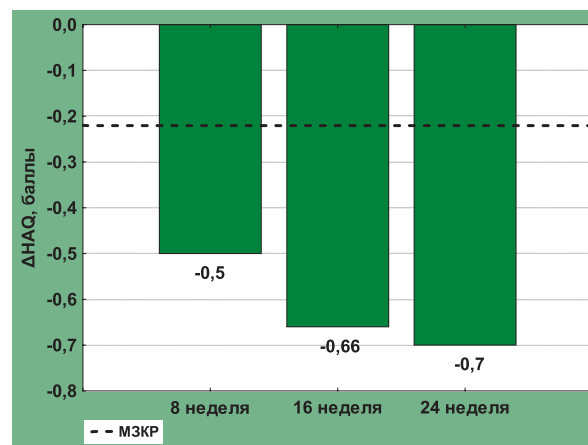


Рисунок 8
РАЗНИЦА ЗНАЧЕНИЙ ИНДЕКСА HAQ У БОЛЬНЫХ РА, ПОЛУЧИВШИХ 1 КУРС РТ, К 6 МЕСЯЦУ НАБЛЮДЕНИЯ ПО ДАННЫМ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА



80,6 % пациентов, получивших 1 курс РТ, имели по крайней мере МКЗИ индекса HAQ ($\Delta \text{HAQ} \geq -0,22$) к 8 неделе наблюдения, к 16 неделе их процент увеличился до 85,7%, к 24 неделе наблюдения — до 87,5%.

От 8-ой к 16-ой и 24-ой неделям исследования постепенно нарастало число пациентов, восстановивших функциональное состояние, которое стало сравнимо с популяционным контролем (значения индекса $\text{HAQ} \leq 0,5$) (8,5%-9,5%-10,9% соответственно).

Таким образом, внедрение в ревматологическую практику новых генно-инженерных препаратов для лечения наиболее тяжелых пациентов с активным РА и неэффективностью предшествующей терапии «золотым стандартом» МТ или другими БПВП существенно улучшило их функциональное состояние, КЖ и прогноз в целом у многих в прошлом «не поддающихся лечению» пациентов, страдающих тяжелыми формами РА.

Результаты исследований биологических агентов по их влиянию на КЖ больных РА оказались идентичными и сравнимыми в разных странах, включая Россию, что создает широкие возможности для

индивидуального подбора препаратов конкретному больному с тяжелым активным, а в перспективе и ранним РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sacks J.J., Helmick C.G., Langmaid G. Deaths from arthritis and other rheumatic conditions, United States, 1979-1998. *J.Rheumatology*, 2004, 31, 1823-28
2. Lee D.V., Weinblatt M.E. Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2001, 358, 903-11
3. Mili F., Helmick C.G., Moriarty D.G. Health related quality of life among adults reporting arthritis: analysis of data from the Behavioral Risk Factor Surveillance System, US, 1996-99. *J.Rheumatol.*, 2003, 30, 160-6
4. Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. et al. The American College of Rheumatology preliminary core of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum.*, 1993, 36, 729-40.
5. Fries J.F., Spitz P., Kraines R.G., Holman H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1980, 23, 2, 137-45.
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. Brooks R. with the EuroQol Group. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*, 1996, 37, 53-72.
8. Strand V., Singh J.A. Improved health-related quality of life with effective disease-modifying antirheumatic drugs: evidence from randomized controlled trials. *Am.J.Managed Care*, 2008, 4, 14, 239-53
9. Uhlig T., Haavardsholm E.A., Kyien T.K. Comparison of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and the modified HAQ-DI in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2006, 45, 454-58
10. Hakkinen A., Kautianen H., Hannonen P., et al. Muscle strength, pain, and disease activity explain individual subdimensions of the HAQ index, especially in women with rheumatoid arthritis. *Ann.Rheum.Dis.*, 2006, 65, 30-34
11. Scott D.L., Smith C., Kingsley G. Joint damage and disability in rheumatoid arthritis: an updated systematic review. *Clin.Exp.Rheumatol.*, 2003, 21 (suppl 31), 20-27
12. West E., Jonsson S.W. Health related quality of life in rheumatoid arthritis in Northern Sweden: a comparison between patients with early RA, patients with medium-term disease and controls, using SF-36. *Clin.Rheumatol.*, 2005, 24, 117-22
13. Cohen S., Strand V., Aguilar D., Ofman J.J. Patient versus physician-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with recombinant interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) therapy. *Rheumatology*, 2004, 43, 704-11
14. Strand V., Pincus T. The HAQ provides a single effective measure to discriminate active from placebo treatment in randomized controlled trials in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2003, 48, 3656 Abstr.LB 6
15. Амурджанова В.Н. Оценка эффективности терапии больных ревматоидным артритом по показателям качества жизни. *Науч.-практ.ревматол.*, 2007, 5, 93-9
16. Tugwell P., Wells G., Maetzel A et al. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Clinical improvement as reflected in measures of functional and health-related quality of life following treatment with leflunomide compared with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: sensitivity and relative efficiency to detect a treatment effect in twelve-month, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 2000, 43, 506-14.
17. 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.
18. Strand V., Bombardier C., Naetzel A et al. Use of minimum clinically important differences in evaluating patient responses to treatment of RA. *Arthritis Rheum. (suppl.)*, 2001, 44, S187
19. Амурджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И. с соав. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ»). *Научно-практ.ревматол.*, 2008, 1, 36-48
20. Osiri M., Shea B., Robinson V. et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and metaanalysis. *J. Rheumatol.*, 2003, 30, 1183-90
21. Strand V., Tugwell P., Bombardier C. for the Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigation Group. Function and health-related quality of life: results from a randomized, controlled trial of leflunomide versus methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1999, 42, 1870-78
22. Strand V., Scott D.L., Emery P. for the Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigation Group. Physical function and health-related quality of life: analysis of 2-year data from randomized, controlled studies of leflunomide, sulfasalazine, or methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *J.Rheumatol.*, 2005, 32, 590-601
23. Strand V., Cohen S., Schiff M. for the Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigation Group. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch.Intern.Med.*, 1999, 159, 2542-50

24. Lipsky P.E., van der Heijde D.M., St Clair E.W., for the Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis With Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N.Engl.J.Med.*, 2000, 343, 1594-1602
25. 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, 675-681
26. Strand V., Weinblatt M., Keystone E. Treatment with adalimumab (D2E7), a fully human anti-TNF monoclonal antibody, improves physical function and health-related quality of life in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann.Rheum.Dis.*, 2002, 61, S175
27. Durez P., Nzeusseu Toukap A., Lauwerys B.R. A randomized comparative study of short term clinical and biological effects of intravenous pulse methylprednisolone and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *Ann.Rheum.Dis.*, 2004, 63, 1069-1074
28. Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R. for the Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis With Concomitant Therapy Study Group. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum.*, 2004, 50, 1051-65
29. Kavanaugh A., Han C., Bala M. Functional status and radiographic joint damage are associated with health economic outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *J.Rheumatol.*, 2004, 31, 849-55
30. Han C., Smolen J., Kavanaugh A. et al. The impact of infliximab treatment on quality of life in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Arthritis Res.Ther.*, 2007, 9, R103
31. St.Clair E.W., van der Heijde D.V., Smolen J.S. et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 2004, 50, 3432-43
32. Smolen J.S., Han C., Bala M. et al. Patients with early rheumatoid arthritis achieved a clinically meaningful and sustained improvement in physical function after treatment with infliximab. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64 (suppl. III), 418. Abstract SATO031
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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, 253-9
37. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. М., Издательство «Новости», 2007, 179 с
38. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.*, 2003, 48, 35-45
39. Van de Putte L., Atkins C., Malaise M. et al. Sustained 5-year efficacy of adalimumab (HUMIRA) monotherapy in DMARD-refractory rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum.*, 2003, 48, 9, suppl. (S314)
40. Breedveld F.C., Weisman M.N., Kavanaugh A.F. et al. The RPEMIR Study. A multicenter, randomized, double-blind clinical study of combination therapy with adalimumab and methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not previous methotrexate therapy. *Arthritis Rheum.*, 2006, 54, 26-37
41. Torrance G.W., Tugwell P., Amorosi S. et al. Improvement in health utility among patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab (a human anti-TNF monoclonal antibody) plus methotrexate. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, 43, 712-18
42. Keystone E.C., Kavanaugh A.F., Sharp J.T. et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum.*, 2004, 50, 1400-11
43. van der Heijde D.V., Klareskog L., Singh A. et al. Patients reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65, 328-34
44. Mittendorf T., Dietz B., Sterz R. et al. Von der Schulenberg J.M. Improvement and long-term maintenance of quality of life during treatment with adalimumab in severe rheumatoid arthritis. *J.Rheumatol.*, 2007, 34, 2343-50
45. Burmester GR, 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*
46. Strand V. et al. Adalimumab improves Health-related Quality of life in rheumatoid arthritis patients. *EULAR 2003, SAT 0246*
47. Kimel M., Cifaldi M., Chen N., Revicki D. Adalimumab plus methotrexate improved SF-36 scores and reduced

- the effect of rheumatoid arthritis (RA) on work activity for patients with early RA. J.Rheumatol., 2008, 35, 2, 206-15*
48. Bejarano V. Improved work stability and reduced job loss with adalimumab plus methotrexate in early rheumatoid arthritis: Results of the prevention of work disability (PROWD) study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, 2, 66, suppl.2 (176), THU0167.
 49. Kievit W., Adang EM., Fransen J. et al. The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008, 67(9), 1229-34
 50. Genovese M.C., Becker J.C., Schiff M. et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alfa inhibition. *N.Engl.J.Med.*, 2005, 353, 1114-23
 51. Kremer J.M., Genant H.K., Moreland L.W. et al. Effects of abatacept in patients with methonrexate-resistant active rheumatoid arthritis : a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2006, 144, 865-76
 52. Russell A.S., Wallenstein G.V., Li T. et al. Abatacept improves both the phisical and mental health of patients with rheumatoid arthritis who have inadequate response to methotrexate treatment. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, 66, 189-94
 53. Westhovens R., Cole J.C., Li T. et al. Improvement health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45, 1238-46
 54. Weinblatt M., Combe B., Covucci A. et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: a one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.*, 2006, 54, 2807-16
 55. Edwards J.C., Szczepanski L., Szczechinski J. et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N.Engl.J.Med.*, 2004, 350, 2572-81
 56. Strand V., Balbir-Gurman A., Pavelka K. et al. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvement in phisical function over 2 years. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45, 1506-13
 57. Emery P., Fleishmann 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. *Arthritis Rheum.*, 2006, 54, 1390-1400
 58. 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. *Arthritis Rheum.*, 2006, 54, 2793-2806.
 59. Kielhom A., Bombardieri S., Aultman R et al. Rituximab improves health-related quality of life as measured by the SF-36: domain score results from the REFLEX study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65 (suppl. 2), 324)

Поступила 15.01.09