

Качество жизни больных ревматоидным артритом при применении анти-В-клеточной терапии (результаты международных исследований и данные Российского регистра)

В.Н.Амירджанова, Н.В.Климова, Д.В.Горячев, Н.А.Савенкова, Е.Л.Насонов
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

На современном этапе развития общества и медицины все более пристальное внимание привлечено не только к клиническим, лабораторным и инструментальным методам исследования больного, но и к необходимости применения единого критерия для оценки состояния основных функций человека: физической, психологической и социальной, составляющих основу понятия качества жизни. Для пациентов с ревматоидным артритом (РА) важность проведения подобных исследований обусловлена высокой распространенностью заболевания, поражением лиц трудоспособного возраста, широким спектром нарушений физических функций, приводящих большинство больных через 3-5 лет к потере работоспособности. Деструкция суставов как исход медленно или быстро прогрессирующего эрозивного артрита, постоянное ощущение боли и скованности в течение ряда месяцев и лет, нарушение функции суставов, невозможность выполнения привычных действий в повседневной жизни обуславливают появление у больных ряда психологических проблем, усугубляющих течение заболевания и значительно ухудшающих их качество жизни (КЖ). Вовлечение в круг разрастающихся трудностей родных и близких, родственников и знакомых ставит эту проблему в ряд социально значимых.

КЖ, являясь интегральной характеристикой различных сфер жизнедеятельности человека, основано на субъективном его восприятии [1] и в медицинском понимании этого термина всегда связано со здоровьем [2].

Оно характеризует прежде всего изменение физического, эмоционального и социального благополучия больного под влиянием заболевания и лечения.

В настоящее время в ревматологии изучение КЖ больных принято проводить с применением общепризнанных международных инструментов исследова-

ования – общих и специфических опросников, каждый из которых служит определенным целям. Общие опросники измеряют широкий спектр функций восприятия здоровья и могут быть использованы для сравнения пациентов, страдающих различными заболеваниями, а также для оценки КЖ в популяции, тогда как специфические инструменты ориентированы в большей степени на проблемы, связанные с определенными заболеваниями. Так как оригиналы опросников изначально были созданы на английском языке, вопросы их языковой адаптации, проверки психометрических свойств (оценки надежности, валидности и чувствительности) всегда встают перед исследователями в России. Русские версии Европейского опросника качества жизни (*EuroQol –5D –EQ-5D*) и Анкеты оценки здоровья (*Health Assessment Questionnaire – HAQ*), зарегистрированы ISOQOL, исследования их психометрических свойств проведены ГУ Институт ревматологии РАМН. Межнациональным центром исследования КЖ г.Санкт-Петербурга валидирована русская версия опросника *SF-36 v.2^{мш}* (*SF-36*) [3].

Наиболее востребованным и чувствительным опросником оценки КЖ для больных с РА является HAQ. Специфический по сути, он в основном определяет функциональное состояние больного и возможность выполнения пациентом определенных действий в повседневной жизни. Тем не менее индекс HAQ тесно взаимосвязан с основными показателями при РА (активностью заболевания и уровнем боли), которые вносят существенный вклад в психологическое, эмоциональное и социальное состояние пациентов. Поэтому он может быть отнесен к показателям КЖ. Значения индекса HAQ от 0 до 0,5 баллов считаются «нормальными» и соответствуют показателям популяционного контроля соответствующего пола и возраста респондентов.

При оценке эффективности терапевтических и реабилитационных программ, а также оперативных методов лечения РА эффект терапии может считаться **отсутствующим** при разнице значений индекса Δ HAQ <0,22 баллов, **умеренному** клиническому улучшению соответствуют показатели

$0,22 \leq \Delta \text{HAQ} \leq 0,36$ (20% улучшение по критериям ACR). Эффект терапии может считаться **значительным**, если различия $0,36 < \Delta \text{HAQ} < 0,8$ (50% эффект терапии); **выраженному** клиническому улучшению соответствуют изменения $\Delta \text{HAQ} \geq 0,80$ баллов (70% улучшение по критериям ACR). Минимальными клинически значимыми изменениями (МКЗИ) индекса HAQ общепризнанно считается его динамика, равная 0,22 балла.

Величина МКЗИ для отдельных доменов (шкал) общего опросника 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 определении величин корреляций сообщаемого пациентами улучшения с общей активностью заболевания. Изменения от 5 до 10 баллов по всем шкалам SF-36 и от 2,5 до 5,0 баллов по суммарным шкалам PCS и MCS международными исследователями КЖ были приняты за МКЗИ [4, 5, 6, 7]. Другой подход к интерпретации изменений КЖ пациентов по SF-36 связан со сравнением результатов, полученных после проведения определенной терапии со стандартизованным популяционным контролем соответствующего пола и возраста респондентов. Изменения SF-36 счета в конечном итоге должны стремиться к значениям популяционной «нормы». Анализ изменений КЖ больных может быть также проведен и по ответам индивидуальных пациентов на отдельные вопросы SF-36 в процессе лечения (например, по уменьшению ограничений при ходьбе, сокращению времени на выполнение определенной работы, уменьшению трудностей при выполнении действий в повседневной жизни, уменьшению боли и улучшению эмоционального состояния) и использован для интерпретации клинически-значимых изменений. Важно, чтобы изменения сравнивались с исходным уровнем КЖ.

Улучшение КЖ больных РА может являться либо главной, либо дополнительной, либо единственной целью при лечении пациентов.

Улучшение КЖ до недавнего времени было *главной целью* при лечении большинства больных РА. Однако в последние годы с введением в ревматологическую практику новых высоко технологичных методов лечения и нового класса генно-инженерных биологических препаратов улучшение КЖ становится лишь дополнительной целью лечения больных РА, а в качестве главной цели сегодня может выступать достижение стойкой длительной ремиссии или даже выздоровление пациентов.

Несмотря на то, что гиперпродукция ФНО- α является важнейшей причиной воспаления и развития деструкции при РА, она не является единственным механизмом патогенеза заболевания. Уже давно получены данные экспериментальных исследова-

ний, 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 (РФ) [8]. Хорошо известно, что РФ обнаруживается в сыворотках около 80% больных РА, а высокий его уровень ассоциируется с тяжелым течением, неблагоприятным прогнозом и развитием внесуставных проявлений заболевания.

Несмотря на признанную роль В-клеток в патогенезе РА, эти клетки долгое время не становились объектами терапевтического воздействия при РА [9]. Такая ситуация ретроспективно представляется парадоксальной, поскольку существует препарат, представляющий собой генно-инженерное химерное анти-CD20 IgG1 моноклональное антитело (ритуксимаб), который уже несколько лет применяется при лечении неходжкинских лимфом. Введение 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 противовоспалительными препаратами (БПВП), так и ингибиторами ФНО- α . [10,11,12,13].

В 2004 г. были опубликованы первые результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования влияния ритуксимаба на показатели КЖ [14] у 161 пациента активным РА. Оценка проводилась через 6 месяцев терапии в 4-х группах пациентов: 1) плацебо+метотрексат, 2) ритуксимаб 1000 мг х 2, 3) ритуксимаб 1000 мг х 2 + циклофосфамид, 4) ритуксимаб 1000 мг х 2 + метотрексат. Первоначальные значения HAQ во всех группах больных были достаточно высокими (2,0 – 1,8).

Пациенты оставались под наблюдением, пока не потребовался повторный курс лечения. Большая часть больных после активного лечения имела хороший продолжительный ответ на терапию по критериям ACR и им не потребовалось проведение повторных курсов лечения через 6, 12, и 24 месяцев наблюдения (рис.1)

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, сохраняли статистически значимое улучшение КЖ по сравнению с 28% пациентов, получающих только метотрексат.

Рисунок 1
**КЖ БОЛЬНЫХ РА, ПОЛУЧАЮЩИХ РИТУКСИМАБ
 В КОМБИНАЦИИ С РАЗЛИЧНЫМИ БПВП ЧЕРЕЗ 6
 И 12 МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ (N=161) [14]**

	MT	Ритуксимаб 1000 мг x 2	Ритуксимаб 1000 мг x 2 + ЦФ	Ритуксимаб 1000 мг x 2 + MT
НАQ в начале исследования	2,0	2,0	1,8	1,8
% пациентов с МКЗИ через 6 месяцев	45	68	59	3
% пациентов с МКЗИ через 12 месяцев	28	43	39	8

В исследовании DANCER (Dose-ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis) [12] изучалась взаимосвязь дозы ритуксимаба (двух инъекций по 500 или 1000 мг) с клиническими показателями и показателями КЖ у 465 пациентов РА.

Оценивались основные значения показателей индекса НАQ и процент пациентов с позитивными МКЗИ.

К 6 месяцу наблюдения процент пациентов, имеющих МКЗИ по индексу НАQ, оказался выше в группе больных, получающих большую дозу препарата (рис.2)

Рисунок 2
**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ
 ИЗМЕНЕНИЯ ИНДЕКСА НАQ В ИССЛЕДОВАНИИ
 DANCER [12] (N=465)**

	MT	Ритуксимаб 500 мг x 2 + MT	Ритуксимаб 1000 мг x 2 + MT
Число пациентов	149	124	192
НАQ в начале исследования	1,7	1,8	1,7
% пациентов с МКЗИ через 6 месяцев	34	63	67

Комбинированная терапия ритуксимабом и метотрексатом была достоверно эффективнее монотерапии метотрексатом. Исходное значение НАQ 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 (ГК) перед введением ритуксимаба не влиял на эффективность терапии, но снижал частоту трансфузионных реакций.

КЖ больных РА, принимавших ритуксимаб, было в дальнейшем оценено в большом многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом

платебо-контролируемом исследовании REFLEX [13,15]. В него было включено 520 больных РА с неэффективностью или непереносимостью по крайней мере одного ингибитора ФНО-α (311 пациентов получали ритуксимаб 1000 мг в первый день лечения и через 2 недели + метотрексат в течение 6 месяцев, 209 пациентов -платебо + метотрексат). Для предотвращения инфузионных реакций всем больным проводилась премедикация 100 мг метилпреднизолона с ацетаминофеном и антигистаминными препаратами. Выраженный терапевтический эффект среди получавших ритуксимаб был получен через 8 недель и сохранялся в течение 6 месяцев наблюдения. 20% улучшение по критериям ACR зарегистрировано у 51% больных, 50% у 27% пациентов, 70% у 12% по сравнению с контрольной группой (18%, 5% и 1% соответственно). Умеренный и хороший ответ на терапию ритуксимабом по критериям EULAR был получен у 65 % больных по сравнению с 22% в контрольной группе. Уровень РФ снизился в среднем на 55%, а в группе плацебо повысился на 37%.

У большинства больных наблюдалось улучшение параметров КЖ по специфическому опроснику НАQ и суммарным измерениям общего опросника SF-36, причем как по показателям суммарного физического, так и психологического здоровья. В начале исследования средние значения индекса НАQ не отличались в группе пациентов, принимавших ритуксимаб (1,9±0,5) и плацебо (1,9±0,6), т.е. все пациенты имели выраженные нарушения функционального состояния (рис.3). Через 24 недели у 6% больных, получавших ритуксимаб, значения НАQ снизились до 0,29 баллов, что соответствовало отсутствию нарушений жизнедеятельности, и только 1 пациент (0,5%) из группы плацебо (на метотрексате) достиг такого же улучшения КЖ (НАQ=0,2).

Рисунок 3
**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЖ БОЛЬНЫХ РА,
 ПОЛУЧИВШИХ 1 КУРС ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ
 ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ**

Показатели качества жизни	Ритуксимаб+MT n=298	Плацебо+MT n=201	p
НАQ в начале исследования	1,9±0,5	1,9±0,6	>0,05
ΔНАQ через 24 недели	-0,4±0,6	-0,1±0,5	<0,0001
НАQ=0	6%	0,5%	0,017
ΔPCS через 24 недели	4,7	1,3	<0,0001
ΔMCS через 24 недели	5,8	0,9	<0,0002

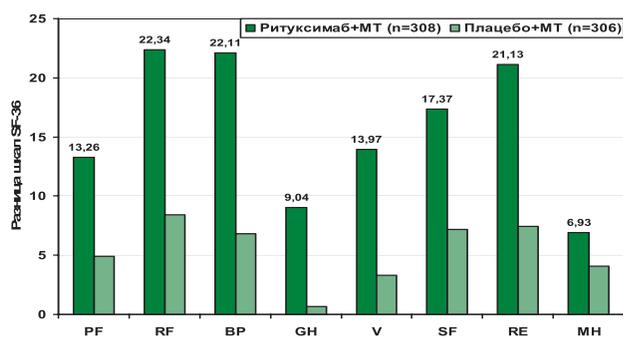
Примечание: PCS- суммарное физическое здоровье по опроснику SF-36, MCS- суммарное психологическое здоровье

Через 24 недели терапии ритуксимабом КЖ больных РА существенно улучшилось (Δ НАQ = 0,4), а в группе плацебо у большинства пациентов

не было даже минимального клинически значимого улучшения показателей КЖ (Δ HAQ < 0,22 балла).

Разница суммарных шкал физического здоровья (PCS) и психологического здоровья (MCS) общего опросника оценки качества жизни SF-36 в группе больных, получивших 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) [13,15]. Получено существенное улучшение показателей КЖ по всем шкалам SF-36 у больных РА, получивших ритуксимаб в комбинации с метотрексатом (рис. 4).

Рисунок 4
СРЕДНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ШКАЛ SF-36 В ИССЛЕДОВАНИИ REFLEX [13,15] ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ НАБЛЮДЕНИЯ



Разница значений шкалы физического функционирования на ритуксимабе составила 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 МКЗИ на 9,04 и 6,93 баллов соответственно.

Для группы пациентов, получивших изолированно 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 значимыми ($p < 0,0001$).

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 РА [16], в которых сформулированы основные цели терапии:

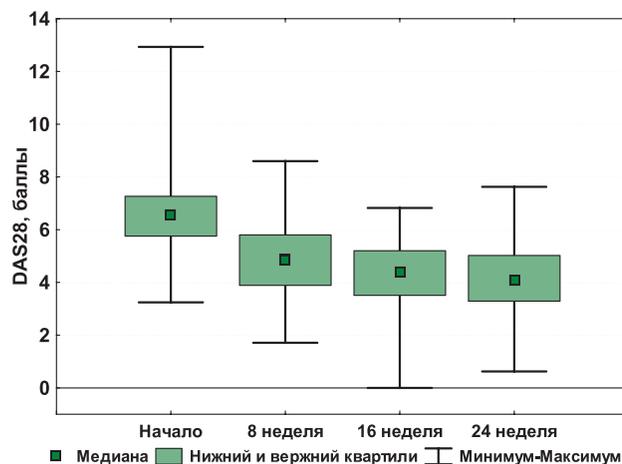
- Уменьшение выраженности симптомов (боли, скованности, утомляемости)
- Предупреждение или снижение инвалидности
- Максимально возможное улучшение двигательной активности
- Повышение качества жизни

В заключении авторами был сделан вывод о том,

что лечение ритуксимабом необходимо включить в терапию больных РА и создать долгосрочные регистры биологических препаратов (накопить информацию, оценить эффективность, безопасность, длительность ответа, определить предикторы ответа на терапию и провести фармако-экономический анализ).

В Российский регистр пациентов ($n=299$ по состоянию на 19.08.08), получающих ритуксимаб, были включены преимущественно женщины (87%) с положительным РФ (82%), длительностью заболевания в среднем $9,9 \pm 0,46$ лет, ранее получавшие метотрексат в течение $3,1 \pm 2,6$ лет или лефлуномид, ингибиторы ФНО- α (29%), ГК (64%), с недостаточным эффектом на терапию и сохранением высокой активности заболевания ($DAS28 = 6,55 \pm 1,21$), выраженным болевым синдромом (боль по ВАШ $65,9 \pm 1,27$ мм), значительным нарушением функциональной активности и низким уровнем КЖ, связанного со здоровьем (среднее значение $HAQ = 1,89 \pm 0,74$). Ритуксимаб назначался по 1000 мг в 1-ый 15-й день терапии, оценка КЖ проводилась на 8, 16 и 24 неделях наблюдения. Отмечалось снижение активности заболевания по $DAS28$ к 8 неделе (различия статистически достоверны, $p < 0,001$), и эта тенденция сохранялась к 24 неделе наблюдения (рис. 5)

Рисунок 5
ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ, ВКЛЮЧЕННЫХ В РОССИЙСКИЙ РЕГИСТР ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ РИТУКСИМАБ

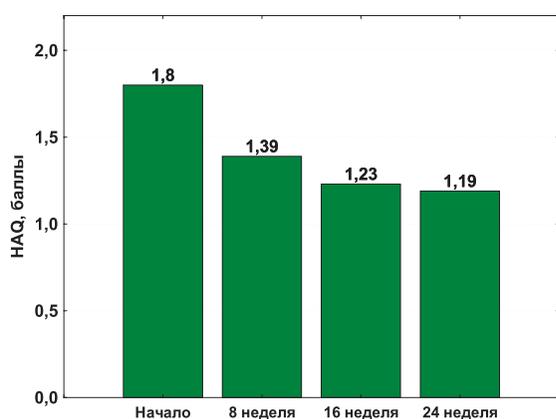


После первого курса терапии к 8 неделе было отмечено значительное улучшение КЖ больных (Δ HAQ=0,5), через 16 недель разница составила -0,66 баллов, а к 24 неделе -0,7 баллов, что свидетельствовало о выраженном улучшении КЖ наиболее тяжелых больных РА, ранее резистентных к терапии стандартными БПВП и ингибиторами ФНО- α (рис. 6,7).

80,6 % пациентов, получивших 1 курс терапии ритуксимабом, имели по крайней мере минимальные клинически значимые изменения КЖ по

Рисунок 6

ИЗМЕНЕНИЕ ИНДЕКСА НАQ ПОСЛЕ 1 КУРСА ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ



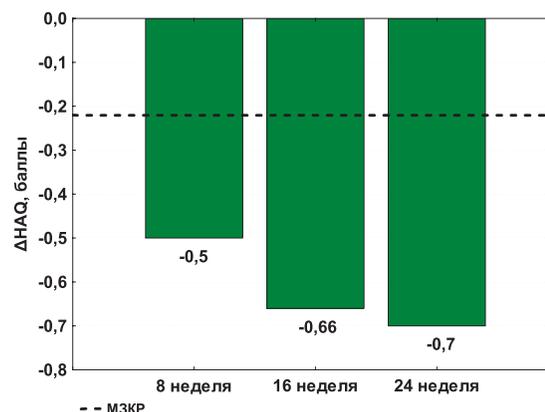
индексу HAQ ($\Delta \text{HAQ} \geq 0,22$) к 8 неделе наблюдения, к 16 неделе их процент увеличился до 85,7%, к 24 неделе – до 87,5%

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

Наши результаты по применению биологических агентов оказались идентичными и сравнимыми с

Рисунок 7

РАЗНИЦА ЗНАЧЕНИЙ ИНДЕКСА НАQ У БОЛЬНЫХ РА, ПОЛУЧИВШИХ 1 КУРС ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБА К 6 МЕСЯЦУ НАБЛЮДЕНИЯ ПО ДАННЫМ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА



данными других стран по их влиянию на КЖ больных РА в России.

Таким образом, применение ритуксимаба для лечения наиболее тяжелых пациентов с активным РА и неэффективностью предшествующей терапии «золотым стандартом» метотрексатом или другими БПВП существенно улучшило их функциональное состояние и КЖ в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Quality of life assessment in clinical trials. Ed M.J.Staquet, Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo, 1998, 3
2. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. Ed. Spilker B., Philadelphia, New York Lippincott-Raven, 1996, 1259-1260.
3. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М., ОЛМА-ПРЕСС, 2002, 314с.
4. 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. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43, 506-514.
5. 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, 1478-1487.
6. Thuboo J., Fong K.Y., Ng T.P. et al. Validation of the MOS SF-36 for quality of life assessment of patients with systemic lupus erythematosus in Singapore. *J. Rheumatol.*, 1999, 26, 97-102
7. Strand V., Bombardier C., Naetzel A. et al. Use of minimum clinically important differences in evaluating patient responses to treatment of RA. *Arthr. Rheum. (suppl.)*, 2001, 44, S187
8. Zhang Z., Dridges S.L.J. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: role of B lymphocytes. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2001, 27, 335-353
9. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. М., 2007, 179с
10. 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
11. Насонов Е.Л. Перспективы применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при ревматоидном артрите. *Клин. фармакол. терап.*, 2006, 1-5, 55-58
12. 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. *Arthr. Rheum.*, 2006, 54, 1390-1400
13. 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.
14. 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, 2572-2581.
15. 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
16. The Working Group on the Rituximab Consensus Statement. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, 66, 143-150