

Перспективы улучшения качества жизни больных ревматоидным артритом при применении полностью человеческих моноклональных антител к фактору некроза опухоли альфа

*В.Н.Амирджанова
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Ревматоидный артрит (РА) — самое распространенное хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание суставов. Деструкция суставов как исход медленно или быстро прогрессирующего симметричного эрозивного артрита, вовлечение в процесс других органов и систем, нежелательные побочные эффекты на проводимую терапию, редкое развитие длительных ремиссий приводят к раннему нарушению функциональной способности пациентов, психологическим и социальным ограничениям, что значительно ухудшает качество жизни (КЖ) больных. Следует учитывать и нередко встречающиеся у пациентов с РА сопутствующие заболевания, в том числе кардиоваскулярную патологию, значительно повышающую риск летальных исходов. [1,2]

Во многих международных и отечественных исследованиях показано, что КЖ больных РА существенно отличается от популяционного контроля, а также снижено по сравнению с больными без артритов соответствующего пола и возраста. Это объясняется наличием, прежде всего, постоянной боли и скованности при высокой активности заболевания, которые постепенно ухудшают физические функции этой категории больных. Поэтому улучшение КЖ всегда являлось одной из главных целей лечения больных РА, в том числе наиболее тяжелых.

Для дифференцированной оценки эффективности терапии в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) с 1996 г. с успехом применяются критерии ACR (20% ,50% ,70% ответ). Они определяют соответствующий процент улучшения состояния воспаленных и пораженных суставов с обязательным учетом как минимум 3-х из следующих 5 измерений: общей оценки состояния больного, собственной оценки активности пациентом и боли по визуальным аналоговым шкалам (ВАШ), СОЭ или СРБ и индексу HAQ (Health Assessment Questionnaire).

Индекс HAQ или его модификация (MHAQ) — первый общепринятый количественный показатель функционального состояния больных РА, включенный в оценку эффективности терапии при РА. Оба функциональных индекса тесно взаимосвязаны с клиническими показателями, но HAQ более четко дифференцирует пациентов с различной возможностью выполнения обычных действий в повседневной жизни [3]. Установлено, что при оценке эффективности терапии минимальными клинически значимыми различиями (МКЗР) для индекса HAQ являются его изменения в 0,22 балла и более, для MHAQ — 0,25 баллов [4,5]. При сравнении изменений HAQ к 6 и 12 месяцам активной терапии, в том числе базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), по сравнению с плацебо в рандомизированных клинических исследованиях улучшение КЖ достигалось в среднем с разницей HAQ от — 0,22 балла до — 0,80 баллов [6,7]. В последних публикациях исследователями из разных стран предлагаются градации улучшения КЖ по индексу $\Delta\text{HAQ} \geq -0,22$, соответствующие умеренному улучшению функциональной активности (20% улучшению по критериям ACR), $\Delta\text{HAQ} \geq -0,50$ — значительному улучшению (50% ACR) и $\Delta\text{HAQ} \geq -0,80$ — выраженному улучшению КЖ (70% ACR-улучшению). При этом снижение индекса HAQ до 0,5 балла и ниже соответствует популяционной норме.

Боль в суставах и ограничение объема движений значительно влияют на физическую активность, включая активность в повседневной жизни, способность заниматься спортом, совершать покупки, участвовать в общественной и культурной жизни, поддерживать нормальные отношения в семье. Высокие значения HAQ во всех исследованиях ассоциировались со значительным уменьшением объема движений, длительностью утренней скованности, большим числом воспаленных суставов и выраженностью болевого синдрома [8]. Суммируя результаты 12 РКИ по КЖ, D.L. Scott [9] с соавт. отметили ежегодное увеличение индекса HAQ на 0,033 балла. Причем у больных с ранним артритом улучшение функционального состояния развивалось быстрее, чем у пациентов с большой длительностью заболевания [10].

Адрес: 115522 Москва, Каширское шоссе, 34а,
ГУ Институт ревматологии РАМН
Тел/факс: 8-499-614-42-85

Для оценки КЖ, кроме HAQ, в научных клинических исследованиях используют общий опросник оценки КЖ — SF-36. С его помощью можно оценить большой спектр не только функциональных нарушений, но и ту роль, которую эти нарушения играют в выполнении действий в повседневной жизни (по ролевым шкалам), определить влияние заболевания на социальные функции, эмоциональное и психологическое состояние пациента, оценить выраженность боли и ее влияние на общее состояние здоровья пациента. Однако значения шкал SF-36 значительно различаются в популяционном контроле в зависимости от пола и возраста респондентов [11,12]. Различаются они и у пациентов с РА в зависимости от возраста и длительности заболевания. Это необходимо учитывать при анализе результатов клинических исследований. Так, T. West.[13] сравнил КЖ по SF-36 у пациентов с РА с длительностью заболевания до 2-х лет с больными, страдающими РА от 21 года до 25 лет. У больных с ранним РА в первые годы заболевания на фоне лечения достоверно улучшались ролевое физическое функционирование и уменьшался болевой синдром по сравнению с началом заболевания. Как ожидалось, улучшение физических функций было более значимым у больных с ранним РА по сравнению с длительно болеющими пациентами. Шкалы боли и физического функционирования оказались более чувствительными к изменениям при оценке эффективности терапии по опроснику SF-36. Минимальным клинически значимым различиям (МКЗР) соответствовала разница значений шкал SF-36 от 5 до 10 пунктов, а разница суммарных шкал физического (PCS) и психологического здоровья (MCS) колебалась от 2,5 до 5 пунктов [14]. Другой подход к оценке эффективности терапии по SF-36 связан с возможностью достижения пациентами с РА здоровья и КЖ, сравнимого с популяционным контролем соответствующего пола и возраста.

При проведении терапии наиболее тяжелых больных с активным РА для улучшения их КЖ при выборе БПВП врачу необходимо учитывать следующие обстоятельства: препарат должен иметь доказанную эффективность (у большинства больных должно достигаться, по крайней мере, 20% улучшение по критериям ACR); эффект должен наступать достаточно быстро и поддерживаться максимально долго; препарат должен быть удобен в применении, иметь хорошую переносимость и относительную безопасность. Этим критериям вполне соответствует терапия РА «золотым стандартом» — метотрексатом (MT).

Однако обычные БПВП имеют в целом относительно скромную эффективность, токсичны и требуют постоянного, тщательного мониторинга. Доля больных, длительно продолжающих терапию одним БПВП, невелика. Большинство из них — принимают MT (50% пациентов при 5-летнем использовании), однако продолжительность эффективной

терапии прямо связана с клиническим результатом и улучшением КЖ больных. При применении MT в качестве монотерапии у больных с длительно текущим активным РА к 6 месяцу терапии 20% улучшение по критериям ACR достигается в 19% случаев, 50% улучшение в 8-10 % и 70% улучшение отмечалось только в 2% случаев. Улучшение КЖ отмечается лишь по одной из 8 шкал опросника SF-36, а разница значений HAQ не превышает 0,23-0,24 балла, что соответствует лишь минимально-значимому клиническому улучшению функционального состояния и КЖ пациентов.

В последние годы выделение главных провоспалительных цитокинов [прежде всего фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α)] открыло перспективы их блокирования и создания совершенно нового поколения препаратов для лечения больных РА — моноклональных антител к ФНО-α.

Адалимумаб (Хумира) (АДА) — является первым моноклональным антителом к ФНО-α с полностью человеческим белком (иммуноглобулином G). Отсутствие в молекуле чужеродного мышинового белка позволяет рассчитывать на лучшую переносимость препарата в клинической практике. АДА блокирует не только циркулирующий, но и связанный с клеточными рецепторами ФНО-α. Связываясь с ФНО-α, он препятствует взаимодействию этого цитокина с его главными рецепторами — p55 и p75 и лизировать клетки, содержащие ФНО-α на своей мембране. По-видимому, этим обусловлен яркий и быстрый лечебный эффект АДА, который у 24% пациентов с РА наблюдается уже после первой инъекции [15].

В нескольких крупных международных исследованиях ARMADA и DEO19 (при комбинированной терапии АДА и MT), DEO11 (монотерапии АДА), STAR (комбинированной терапии АДА и другими базисными препаратами), изучавших эффективность и безопасность АДА, была проведена оценка КЖ больных с длительно текущим РА.

РКИ ARMADA (The Anti-TNF Research Study Program of the Monoclonal Antibody Adalimumab) было основано на 6-и месячном сравнительном анализе больных, получавших различные дозы АДА (20, 40 или 80 мг 1 раз в 2 недели в комбинации с MT) и пациентов, получающих MT [15]. Средняя длительность заболевания 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 (I группа на 20 мг АДА+ MT); 1,55 (II группа 40 мг АДА + MT); 1,64 (III группа плацебо + MT). МКЗР показателей КЖ были зафиксированы 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 + MT.

Через 6 месяцев терапии значительное улучшение

ние КЖ было достигнуто только у больных, получающих АДА с МТ ($\Delta\text{HAQ}_{20\text{ мг}} = -0,54$; $\Delta\text{HAQ}_{40\text{ мг}} = -0,62$; $\Delta\text{HAQ}_{80\text{ мг}} = -0,59$). В группе больных, получающих плацебо + МТ, улучшение КЖ оказалось минимальным ($\Delta\text{HAQ} = -0,27$).

В целом, улучшение КЖ больных, получающих 20 мг АДА, было выявлено по 7 из 8 шкал SF-36 и 8 из 8 шкал у пациентов, получающих препарат в дозе 40 мг и 80 мг. На МТ к 6 месяцу терапии улучшились значения только 4-х из 8 шкал опросника SF-36 ($p \leq 0,5$). МКЗР во всем шкалам SF-36 (более 10 баллов) были получены только у пациентов, получающих АДА. Подобные результаты были подтверждены и в исследовании DEO19.

Через 19,2 месяцев от начала терапии КЖ было оценено у 505 пациентов, ранее включенных в исследования ARMADA и DEO19 [16]. Крайне важным для больных РА, которые оказались рефрактерны к терапии МТ или имели нежелательные явления при его приеме, а также противопоказания для назначения МТ, является возможность применения АДА в качестве монотерапии. Показано, что даже при таком применении препарат оказался эффективным при лечении больных с тяжелым активным РА, резистентных к назначению многих БПВП, включая МТ [17].

В целом, результаты наиболее крупных зарубежных многоцентровых, рандомизированных, двойных-слепых исследований STAR, ARMADA и De019 показали, что у пациентов с длительно текущим РА, получавших АДА, HAQ и другие показатели КЖ улучшались значительно более значимо, чем у пациентов, получавших МТ и плацебо [19](табл.):

ле -0,45; и на 12-ой неделе оно стало еще более выраженным (-0,54). Улучшение функциональной активности пациентов сохранялось и на последнем визите (в среднем на 33-й неделе) и соответствовало $\Delta\text{HAQ} = -0,57$.

Исследование PREMIER [19, 21] 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 комбинированную терапию АДА + МТ, по всем шкалам опросника SF-36 достигло уровня популяционного контроля и статистически не отличалось от него.

Представляют особый интерес данные многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования PROWD [22], 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 исследовании участвовали 148 пациентов с ранним РА, которые были рандомизированы на две группы: больные I группы получали АДА в комбинации с МТ ($n=75$), II группы – плацебо и МТ ($n=73$) на протяжении 56 недель. В результате за период времени с 0 по 56 неделю достоверно больше пациентов, получавших МТ, по сравнению с пациентами, получавшими АДА+МТ (29 vs 14), сообщили о потере работы и/или угрозе ее потери. Кроме того, у пациентов, получавших АДА + МТ, 20% улучшение по критериям ARC было зарегистрировано

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЖ В РАЗЛИЧНЫХ РКИ АДА

Таблица 1

SF-36	ARMADA (n=67)		De019 (n=207)		STAR (n=318)	
	АДА	Плацебо	АДА	Плацебо	АДА	Плацебо
Изменение суммарного физического компонента здоровья	-8,8*	-2,1	-8,5*	-3,4	-8,4*	-4,4
Изменение суммарного психологического компонента здоровья	-5,2	-3,5	-3,8**	-2,0	-3,7**	-1,9
ΔHAQ	-0,58*	-0,23	-0,56*	-0,24	-0,51*	-0,26

* $p < 0,001$, ** $p < 0,05$ по сравнению с плацебо

Длительные постмаркетинговые исследования АДА продемонстрировали кроме хорошей переносимости препарата при длительной продолжающейся терапии также и значительное улучшение функциональных возможностей пациентов (по индексу HAQ), которые сохранялись достаточно долго. В частности, в открытом исследовании ReACT [20], проводившемся у 6610 пациентов с длительно текущим РА, получавших АДА 40 мг 1 раз в 2 недели в комбинации с различными БПВП в реальной клинической практике, было показано, что изменение HAQ достигло значимых изменений на 2 –ой неделе терапии (-0,32); на 6-ой неде-

у 71,6% vs 54,8% пациентов. Кроме того отмечено достоверное снижение активности заболевания по DAS28 (медиана 2,6 vs 3,2) и улучшение функциональных показателей ($\Delta\text{HAQ} = -0,7$ и $-0,4$) и КЖ, оцененного 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 при его применении появляется реальная возможность продления активного периода жизни пациентов и сохранения их трудоспособности.

Применение АДА позволяет добиться порази-

тельных успехов в лечении наиболее тяжелых больных с активным РА и значительно улучшить их КЖ, что ранее, при использовании стандартных БПВП, было недостижимо.

Быстрота возникновения эффекта, его стойкость и длительность, возможность, при необходимости, самостоятельного введения препарата пациентом, высокая эффективность при лечении

больных тяжелым РА, ранее неадекватно отвечающих на традиционное лечение БПВП, позволяют не терять оптимизма в отношении достижения значительного улучшения КЖ этой категории больных. Применение АДА в ряде случаев, безусловно, позволит восстановить трудоспособность пациентов или предотвратить ее потерю у больных с ранним РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sacks J.J., Helmick C.G., Langmaid G. Deaths from arthritis and other rheumatic conditions, United states, 1979-1998. *J. Rheumatol.*, 2004, 31, 1823-1828
2. Lee D.M., Weinblatt M.E. Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2001, 358, 903-911
3. Uhlig T., Haavardsholm E.A., Kvien T.K. Comparison of the HAQ and the modified HAQ-DI (MHAQ) in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45, 454-458
4. Tugwell P., Wells G., Strand V. et al. Clinical improvement as reflected in measures of function 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 a twelve-month placebo-controlled trial. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigator Group. Arthr. Rheum.*, 2000, 43, 506-514
5. Амирджанова В.Н., Минимально-значимые клинические изменения показателей качества жизни и оценка эффективности терапии. *Научно-практич. ревматол.*, 2007, 5, 70-76
6. Strand V., Pincus T. The HAQ provides a single effective measure to discriminate active from placebo treatment in randomized controlled trials in rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2003, 48, 3656, abstr. LB 6
7. Kosinski M., Zhao S.Z., Dedhiya S. et al. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43, 1478-1487
8. Strand V., Bombardier C., Maetzel A. et al. Use of minimum clinically important differences [MCID] in evaluating patient response to treatment of RA. *Arthr. Rheum.*, 2001, 44(suppl.), S187
9. Scott D.L., Pugner K., Kaarela K., et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2000, 39, 122-132
10. Scott D.L., Smith C., Kingsley G. Joint damage and disability in rheumatoid arthritis: an updated systematic review. *Clin. Exper. Rheumatol.*, 2003, 21 (suppl. 31) S20-S27
11. Pollard L., Choy E.H., Scott D.L. The consequences of rheumatoid arthritis: quality of life measures in the individual patient. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2005, 23 (suppl. 39) S43-S52
12. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Ребров А.П. и соав. Популяционные показатели качества жизни по данным многоцентрового исследования качества жизни больных ревматоидным артритом (МИРАЖ) *Научно-практич. ревматол.*, 2008, 1, 36-48
13. West T., 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, 117-122
14. Strand V., Cohen S., Crawford B. et al. for the Leflunomide Investigators Group. Patient-reported outcome better discriminates active treatment from placebo in randomized controlled trials in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2004, 43, 640-647
15. 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. *Arthr. Rheum.*, 2003, 48, 35-45
16. 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, 712-718
17. Van de Putte L., Atkins C., Malaise M. et al. Sustained 5-year efficacy of adalimumab (HUMIRA) monotherapy in DMARD-refractory rheumatoid arthritis (RA). *Arthr. Rheum.*, 2003, 48, 9, suppl. (S314).
18. Strand V. et al. Adalimumab improves Health-related Quality of life in rheumatoid arthritis patients. *EULAR*, 2003, SAT 0246
19. 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. *Arthr. Rheum.*, 2006, 54, 26-37
20. Burmester G.R., 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
21. Kimel, Mary Cifaldi et al. 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, 2008.

22. *Bejarano V. et al. 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 (176), THU0167.*

Поступила 19.05.08