

ВЛИЯНИЕ РИТУКСИМАБА НА ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

В.И. Мазуров, С.Р. Авлохова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

THE INFLUENCE OF RITUXIMAB ON INDICATORS OF LIFE QUALITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

V.I. Mazurov, S.R. Avlokhova

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© В.И. Мазуров, С.Р. Авлохова, 2013

Целью данного исследования явилось изучение влияния ритуксимаба, назначенного впервые или при неэффективности лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа в сочетании с метотрексатом на показатели качества жизни у больных ревматоидным артритом. В анализ были включены данные стандартного клинико-лабораторного обследования, опросник состояния здоровья HAQ, протокол SF-36 у 50 пациентов, принимавших только базисный препарат (метотрексат в дозе 10–15 мг/нед.) и у 51 пациента получавших, помимо метотрексата, ритуксимаб, причем из последних – 26 пациентам ритуксимаб назначен после неэффективности лечения ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа, а 25 пациентам – изначально. Установлено, что ритуксимаб обладает способностью эффективно улучшать показатели качества жизни как у больных, впервые получивших ритуксимаб, так и в группах пациентов, не ответивших на лечение ингибиторами фактора некроза опухоли-альфа.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, биологические препараты, ритуксимаб, качество жизни, HAQ, SF-36.

The aim of this research was studying the influence of rituximab, which was appointed for the first time or at an inefficiency of treatment by TNF- α inhibitors in combination with a methotrexate on indicators of life quality at patients with rheumatoid arthritis. Data of standard kliniko-laboratory research, questionnaire of a state of health of HAQ, the SF-36 protocol were included in the analysis at 50 patients accepting only basic preparation (a methotrexate in a dose of 10-15 mg/week) and at 51 patients receiving, besides a methotrexate, rituximab, and from the last – to 26 patients rituximab was appointed after an inefficiency of treatment inhibitors of a TNF- α and to 25 patients – initially. It was established that rituximab have an ability effectively improve the indicators of life quality as at the patients who for the first time have received rituximab, and in groups of the patients who haven't answered treatment with TNF- α inhibitors.

Key words: rheumatoid arthritis, biological agents, rituximab, quality of life, HAQ, SF-36.

Ревматоидный артрит (РА) – одно из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний человека, частота которого в популяции, согласно данным ВОЗ, составляет от 0,6% до 1,3% [1]. РА в отсутствие эффективной терапии приводит к быстрой инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [2, 3]. Так, почти 50% больных с РА становятся инвалидами в течение 5 лет заболевания, а 10 % – в течение первых двух лет болезни [4]. Главной клинической характеристикой болезни является полиартикулярное синовиальное воспаление с такими симптомами, как припухлость, болезненность и скованность в суставах, нарушающие их функции [2, 5]. Деструкция суставов как исход симметричного эрозивного артрита, вовлечение в процесс дру-

гих органов и систем, нежелательные побочные эффекты проводимой терапии, редкое развитие длительных ремиссий вызывают значительные функциональные и социальные ограничения, влияют на психологическое состояние пациентов, значительно ухудшая качество жизни (КЖ) [6].

В основе комплексного лечения ревматоидного артрита лежит подавление иммуновоспалительного процесса с помощью моно- или комбинированной терапии, а также пульс-терапии с применением цитостатика (циклофосфан или метотрексат) и метилпреднизолона. Однако у ряда больных данные схемы лечения недостаточно эффективны и нередко вызывают серьезные побочные эффекты. В связи с этим продолжается поиск новых лекарственных

препаратов, с помощью которых удалось бы существенно улучшить результаты лечения больных [7]. В последние годы в лечении РА наметился значительный прогресс, что напрямую связано с разработкой и внедрением в клиническую практику нового класса противовоспалительных средств – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), значительно расширивших терапевтические возможности и сделавших достижимым торможение эрозивного процесса в суставах и ремиссию заболевания [8]. Особенность ГИБП заключается в том, что они высокоселективно блокируют только определенные провоспалительные цитокины, лиганды или клетки мишени, являющиеся ключевыми в инициации и поддержании иммунновоспалительного процесса, что позволяет добиться значительного снижения активности заболевания [9]. Среди широкого спектра ГИБП, применяющихся для лечения РА, особое место принадлежит препарату ритуксимаб (Мабтера, Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд, Швейцария) [10]. Ритуксимаб (РТМ) представляет собой генно-инженерное химерное анти-В-клеточное моноклональное антитело, которое избирательно взаимодействует с антигеном CD20 на поверхности В-клеток (рис. 1) [11, 12].

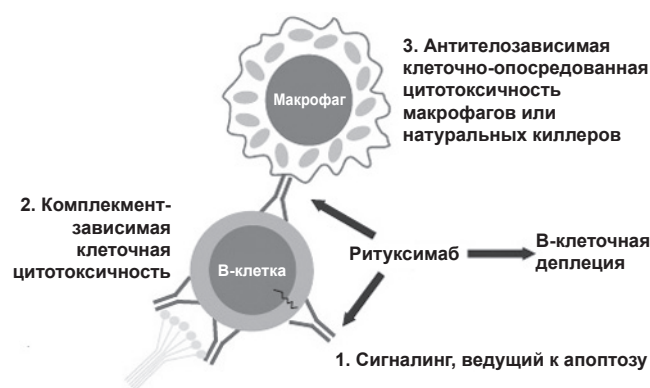


Рис. 1. Механизм действия ритуксимаба (Cohen S.B. et al., 2006)

В основе действия препарата лежит комплемент-опосредованная цитотоксичность, клеточно-опосредованная цитотоксичность и (или) индукция апоптоза [13].

В 2006 г. РТМ был одобрен для лечения РА во многих странах мира [14]. РТМ входит во вторую линию ГИБП и назначается при неэффективности ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α). По сравнению с другими ГИБП, РТМ отличается длительной эффективностью одного курса терапии, сохраня-

ющейся в течение ≥ 6 мес [11]. Вместе с тем, остаются решенными вопросы влияния РТМ на КЖ у больных РА, получавших лечение на предыдущих этапах ингибиторами ФНО-α. До конца не изучено влияние различных препаратов ингибиторов ФНО-α и РТМ на показатели КЖ у больных РА.

Цель исследования – изучить влияния ритуксимаба, назначенного впервые или при неэффективности лечения ингибиторами ФНО-α в сочетании с метотрексатом, на показатели качества жизни у больных РА.

Материалы и методы

В исследование включен 101 пациент с РА (78 женщин и 23 мужчины), средний возраст их составил $55,35 \pm 0,76$ года (рис. 2).

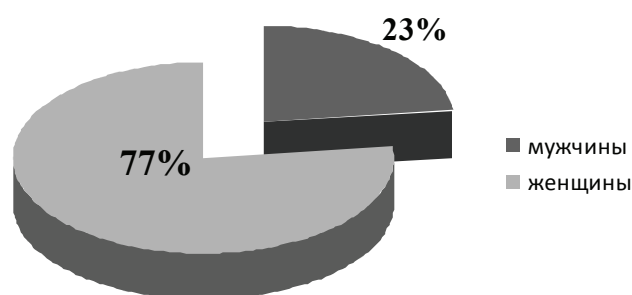


Рис. 2. Распределение пациентов с ревматоидным артритом по полу

Критериями включения пациентов в исследование явились: РА 2–3-й степени активности, (DAS 28 $> 3,2$); рентгенологическая стадия по Штейнброкеру I–III стадии. Критериями исключения пациентов из исследования: РА 1-й степени активности; инфекционные процессы любой локализации; тяжелая сердечная недостаточность (NYHA класс IV); наличие в анамнезе или при включение в исследование положительных результатов тестов на антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В или антитела к вирусу гепатита С. Диагноз ревматоидного артрита устанавливался в соответствии с критериями Американской Коллегии Ревматологов (ACR, 1987 г.). Больные регулярно получали базисную терапию метотрексатом 10–15 мг/нед., а также НПВП и (или) метилпреднизолон в дозе 4–8 мг/сут.

У всех пациентов, помимо стандартного клинико-лабораторного обследования, для оценки КЖ использовали версии общих опросников SF-36 (The Short Form-36) и специфического HAQ (Health Assessment Questionnaire).

Пациенты были рандомизированно разделены на 3 группы в зависимости от проводимого лечения. В группу контроля ($n = 50$) вошли больные, которые принимали только базисный препарат (метотрексат 10–15 мг/нед.); пациенты второй ($n = 26$) и третьей ($n = 25$) групп, помимо метотрексата, получали ГИБП в варианте РТМ по классической схеме: 2 внутривенные инфузии по 500 мг каждая с 2-недельным интервалом между ними. Для снижения риска аллергических реакций за 1 час перед инфузией

проводили премедикацию с использованием в/в введения супрастина в дозе 20 мг, парацетамола 1000 мг, метилпреднизолона 100 мг в/в. Следует отметить, что 26 пациентам с РА ритуксимаб был назначен в связи с неэффективностью ингибитора ФНО- α или при его отмене из-за развития аллергической реакции, а 25 пациентам препарат был назначен изначально. Сравнительная характеристика больных представлена в таблице 1. Обследование больных проводилось до, через 6 и 12 мес. указанной терапии.

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных ($p < 0,05$)

Параметры	I группа (контроля) ($n = 50$)	II группа ($n = 26$)	III группа ($n = 25$)
Пол	Ж-36, М-14	Ж-22, М-4	Ж-20, М-5
Возраст (годы)	$55,90 \pm 1,16$	$55,85 \pm 1,48$	$53,72 \pm 1,33$
Серопозитивный РА	47 (94%)	25 (96%)	19 (76%)
Серонегативный РА	3 (6%)	1 (4%)	6 (24%)
Степень активности РА:			
Высокая (DAS28 $> 5,1$)	21 (42%)	13 (50%)	17 (68%)
Умеренная (DAS28 3,2–5,1)	29 (58%)	13 (50%)	8 (32%)
Рентгенологическая стадия по Штейнбрökerу:			
I	2 (4%)	0	6 (24%)
II	26 (52%)	10 (39%)	8 (32%)
III	22 (44%)	16 (61%)	11 (44%)
IV	0	0	0
Функциональный класс:			
I	25 (50%)	5 (20%)	11 (44%)
II	25 (50%)	21 (80%)	14 (56%)
III	0	0	0
IV	0	0	0

Результаты и их обсуждение

В последнее время представляется чрезвычайно важным изучение влияния различных методов лечения РА на КЖ пациентов. В связи с этим для глубокой оценки КЖ пациентов в проведенном исследовании нами был использован опросник SF-36 по целому ряду признаков: опросник валидирован, оценивает КЖ больных комплексно, в том числе психологические и социальные нарушения, возможно сравнение показателей КЖ больных с данными российского популяционного контроля соответствующего пола и возраста. Однако опросник

SF-36 имеет такие недостатки, как сравнительно длительное время заполнения его больными, трудность перекодировки данных и подсчета шкал. Согласно данным SF-36, включающим в себя 36 вопросов, представляется интересным, с точки зрения опросника, сравнить характеристики групп. Обращает внимание, что у всех пациентов выявлено повышение показателей протокола SF-36 через 6 мес., в последующем через 12 мес. показатели продолжали увеличиваться. Разница суммарных шкал общего опросника оценки качества жизни SF-36 физического (рис. 3) и психологического здоровья

(рис. 4) в группе больных, получающих ритуксимаб после неэффективности или непереносимости ингибиторов ФНО- α соответствовала 14,8 (PCS) и 18,42 (MCS) баллам, в группе пациентов, которым РТМ был назначен в качестве первого ГИБП – 17,23 (PCS) и 20,9 (MCS). В контрольной группе больных отмечалась менее выраженная положительная динамика (разница показателей 8,98 и 6,83 баллов соответственно).

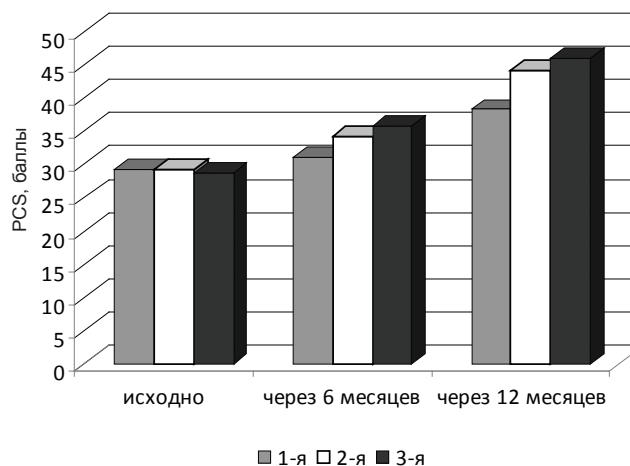


Рис. 3. Динамика физического здоровья (PCS) по данным опросника SF-36

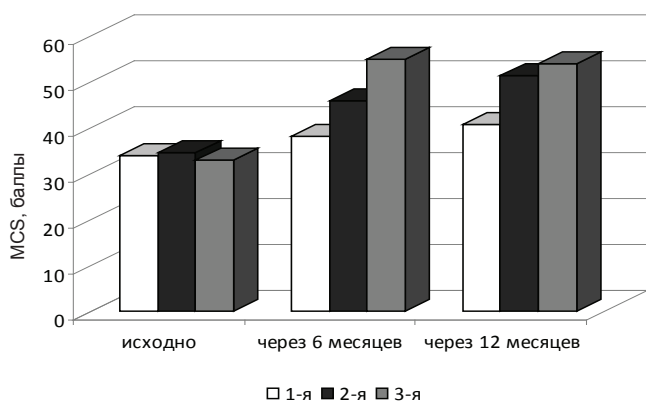


Рис. 4. Динамика психологического здоровья (MCS) по данным опросника SF-36

Получившие показатели свидетельствуют о том, что в группе пациентов, получавших РТМ в комбинации метотрексатом, отмечалось выраженное улучшение показателей КЖ по всем шкалам SF-36, причем назначение РТМ как первого ГИБП ассоциируется с тенденцией к более значимому повышению физического и психологического компонентов КЖ пациентов с РА. Данное положение мы объясняем

следующим: пациенты, получившие ранее ингибиторы ФНО- α , как правило, переводились на РТМ при неэффективности данной группы средств, что сопровождалось нарастанием активности иммунновоспалительного процесса и вовлечением новых суставов. Более того, пациенты, получавшие ингибиторы ФНО- α на стадии высокой активности, имели более длительный анамнез, следовательно, более длительное прогрессирование патологического процесса.

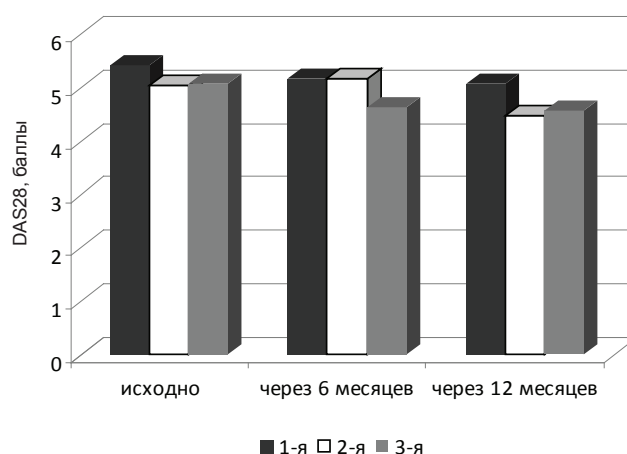


Рис. 5. Динамика индекса DAS28

Назначение РТМ как первого ГИБП также приводило к более выраженному снижению числа болезненных и припухших суставов, что свидетельствует о значимом подавлении иммунновоспалительного процесса в этой группе, хотя показатели DAS28 существенно не различались в группах сравнения (рис. 5).

Определение качества жизни больных (табл. 2) после 12 мес. проведенного лечения выявило, что в группе больных, которым ритуксимаб был назначен после ингибитора ФНО- α – Δ HAQ составил 1,05 баллов, у пациентов, получавших ритуксимаб изначально – Δ HAQ 1,24 балла, что соответствует выраженному клиническому улучшению (70% улучшение по критериям ACR). По сравнению с вышеперечисленными данными, у пациентов группы контроля наблюдалось умеренное улучшение 20% по ACR (Δ HAQ-0,35 баллов). Эти результаты являются отражением большей терапевтической активности РТМ в сочетании с метотрексатом, чем в контрольной группе, существенно повлиявшей на функциональное состояние больных.

Таблица 2

Динамика DAS28, HAQ, MCS, PCS в исследуемых группах

Показатель		DAS28, баллы	HAQ, баллы	MCS, баллы	PCS, баллы
1-я группа (n = 50)	исходно	5,43±0,11* P ₁ > 0,05	2,31±0,11* P ₁ > 0,05	33,94±1,92* P ₁ > 0,05	29,23±0,67* P ₁ > 0,05
	через 6 мес.	5,16±0,14* P ₁ > 0,05	2,11±0,08* P ₁ > 0,05	38,21±2,09* P ₁ > 0,05	31,00±0,68* P ₁ < 0,05
	через 12 мес.	5,07±0,12* P ₁ < 0,05	1,96±0,10* P ₁ < 0,05	40,77±1,56* P ₁ < 0,05	38,21±1,11* P ₁ < 0,05
2-я группа (n = 26)	исходно	5,03±0,19* P ₂ > 0,05	2,24±0,13* P ₂ > 0,05	34,48±2,42* P ₂ > 0,05	29,20±1,02* P ₂ > 0,05
	через 6 мес.	5,16±0,17* P ₂ > 0,05	1,90±0,12* P ₂ > 0,05	45,72±3,04* P ₂ > 0,05	34,26±1,13* P ₂ > 0,05
	через 12 мес.	4,47±0,12* P ₂ > 0,05	1,19±0,10* P ₂ > 0,05	51,32±2,33* P ₂ > 0,05	44,01±1,61* P ₂ > 0,05
3-я группа (n = 25)	исходно	5,07±0,13* P ₃ > 0,05	2,24±0,14* P ₃ > 0,05	32,90±2,35* P ₃ > 0,05	28,78±0,71* P ₃ > 0,05
	через 6 мес.	4,63±0,32* P ₃ > 0,05	1,91±0,13* P ₃ > 0,05	54,84±3,08* P ₃ < 0,05	35,78±0,90* P ₃ < 0,05
	через 12 мес.	4,56±0,20* P ₃ < 0,05	1,00±0,09* P ₃ < 0,05	53,80±2,18* P ₃ < 0,05	46,01±1,31* P ₃ < 0,05

Примечание: * P₁ — различия показателей 1-й и 2-й групп; P₂ — различия показателей 2-й и 3-й групп; P₃ — различия показателей 1-й и 3-й групп.

Выводы

У пациентов, получавших базисную терапию метотрексатом без ГИБП, через 12 месяцев наблюдалось улучшение физического (ΔPCS-8,98 баллов) и психологического (ΔMCS-6,83 баллов) здоровья по опроснику SF-36.

В группе больных, получавших РТМ в сочетании с метотрексатом и ранее находившихся на лечении ингибиторов ФНО-α, выявлено статистически значимое улучшение по всем шкалам SF-36, в том числе суммарных показателей физического (14,8 баллов) и психологического (18,42 баллов) здоровья через 12 мес. лечения.

Лечение «наивных» больных по ГИБП, которым был впервые назначен РТМ в сочетании с метотрексатом, отмечалось более значимое улучшение в сравнении с двумя предыдущими группами обследованных.

Назначение РТМ как первого ГИБП ассоциируется с более значимым повышением физического (17,23) и психологического (20,9) компонентов КЖ пациентов, положительной динамикой индекса HAQ.

Литература

1. Клиническая ревматология : руководство для практических врачей / Под. ред. В.И. Мазурова. — СПб. : Фолиант, 2001. — С. 88–137.
2. Ревматология : национальное руководство / Под. ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 290–291.
3. Klareskog, L. Rheumatoid arthritis / L. Klareskog [et al.] // Lancet.—2009. — № 373. — P. 659–72.
4. Цитокиновая регуляция при ревматоидном артрите : учебное пособие / Под. ред. В.И. Мазурова, Е.С. Жугровой. — СПб. : СПбМАПО, 2009. — С. 2–3.
5. Ревматология : клинич. рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — С. 90–230.
6. Амирджанова, В.Н.. Качество жизни больных ревматоидным артритом, получающих ритуксимаб / В.Н. Амирджанова // Научно-практич. ревматология. — 2008. — Приложение к № 1. — С. 15–20.

7. Мазуров, В.И. Развитие инновационных технологий в ревматологии / В.И. Мазуров [и др.] // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последиplomного образования. – 2010. – Т. 2, № 2. – С. 19–29.

8. Каратеев, Д.Е. Современная медикаментозная терапия ревматоидного артрита / Д.Е. Каратеев // Лечащий врач. – 2007. – № 2. – С. 40–46.

9. Мазуров, В.И. Работа и перспективы развития центра (кабинета) терапии генно-инженерными биологическими препаратами СПбМАПО / В.И. Мазуров // Российские центры (кабинеты) терапии генно-инженерными биологическими препаратами. – 2011. – С. 16–18.

10. Безгин, А.В. Эффективность влияния терапии ритуксимабом на показатели активности воспаления и качество жизни у больных ревматоидным артритом / А.В. Безгин [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 5. – С. 16–22.

11. Насонов, Е.Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите / Е.Л. Насонов [и др.] // Научно-практич. ревматология. – 2010. – № 4. – С. 10–40.

12. Коваленко, В.Н. Современные мишени для целевой терапии ревматоидного артрита: от моноклональных антител до блокаторов сигнальных молекул / В.Н. Коваленко [и др.] // Український ревматологічний журнал. – 2012. – № 3 (49). – С. 5–15.

13. Мазуров, В.И. Генно-инженерная биологическая терапия ревматических заболеваний / В.И. Мазуров, С.В. Долгих. – СПб. : СПбМАПО, 2010. – С. 21–24.

14. Лукина, Г.В. Опыт применения ритуксимаба у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике по данным Российского регистра АРБИТР / Г.В. Лукина [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2011. – № 25. – URL: <http://www.rmj.ru> (дата обращения: 05.02.2013).

С.Р. Авлохова

Тел.: 8(921)849-91-53

e-mail: s.avlokhova@mail.ru