

Качество жизни больных ревматоидным артритом на фоне терапии ритуксимабом

Т.А. Раскина, М.В. Королева

ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России

Цель исследования — оценить влияние ритуксимаба (РТМ) на качество жизни (КЖ) больных ревматоидным артритом (РА) по результатам общего опросника EQ-5D.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 98 пациентов с достоверным диагнозом РА. Все больные были рандомизированы в две группы в зависимости от варианта базисной терапии: 1-я группа — 56 больных, находившихся на комбинированной терапии метотрексатом (МТ; средняя доза — $13,72 \pm 0,06$ мг/нед) и ритуксимабом (РТМ) по стандартной схеме; 2-я группа — 42 пациента, получавших монотерапию МТ (средняя доза — $12,6 \pm 0,08$ мг/нед). Период наблюдения составил 24 мес. Для оценки КЖ использовали международный опросник EQ-5D.

Результаты исследования. При заполнении опросника EQ-5D исходно проблемы со здоровьем отметили в той или иной степени все больные РА. Через 1 год терапии установлено статистически значимое увеличение индекса здоровья как в 1-й, так и во 2-й группе: $0,61 \pm 0,04$ и $0,63 \pm 0,07$ ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно). Выявлено статистически значимое увеличение показателя визуально-аналоговой шкалы у больных РА в 1-й группе через 12 мес ($46,7 \pm 6,3$ мм, $p < 0,05$) и 24 мес ($49,3 \pm 11,4$ мм; $p < 0,05$) относительно исходных данных.

Заключение. Удовлетворительный терапевтический эффект отмечен только в группе пациентов, получавших комбинированную терапию МТ и РТМ, тогда как в группе, находившейся на монотерапии МТ, он был минимальным.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, ритуксимаб, качество жизни, опросник EQ-5D.

Контакты: Татьяна Алексеевна Раскина rassib@mail.ru

Quality of life in patients with rheumatoid arthritis during rituximab therapy

T.A. Raskina, M.V. Koroleva

Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation

Objective: to evaluate the effect of rituximab (RTM) on quality of life (QL) in patients with rheumatoid arthritis (RA) from the results of EQ-5D questionnaire total scores.

Subjects and methods. Ninety-eight patients with a valid diagnosis of RA were followed up. All the patients were randomized to two groups according to the basic therapy option: 1) 56 patients on combination therapy with methotrexate (MT; mean dose 13.72 ± 0.06 mg weekly) and rituximab (RTM) by the standard regimen; 2) 42 patients receiving only MT (mean dose 12.6 ± 0.08 mg weekly). The follow-up was 24 months. The international EQ-5D questionnaire was employed to assess QL.

Results. While filling out the EQ-5D questionnaire, all the patients with RA mentioned baseline health problems to one extent or another. One year after therapy, there was a statistically significant increase in health index in both Groups 1 and 2: 0.61 ± 0.04 and 0.63 ± 0.07 ($p < 0.05$ and $p < 0.05$, respectively). Group 1 showed a statistically significant rise in VAS scores at 12 (46.7 ± 6.3 mm; $p < 0.05$) and 24 (49.3 ± 11.4 mm; $p < 0.05$) months versus at baseline.

Conclusion. There was a satisfactory therapeutic effect only in the MT + RTM combination group whereas there was a minimal one in the MT monotherapy group.

Key words: rheumatoid arthritis, rituximab, quality of life, EQ-5D questionnaire.

Contact: Tatiana Alekseyevna Raskina rassib@mail.ru

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое воспалительное заболевание суставов, приводящее к раннему нарушению функционального состояния пациентов, временной, а затем и стойкой потере трудоспособности. Деструкция суставов как исход медленно или быстро прогрессирующего симметричного эрозивного артрита, вовлечение в процесс других органов и систем, нежелательные побочные эффекты терапии, редкие длительные ремиссии приводят к значительным не только функциональным, но и социальным ограничениям, влияя на психологическое состояние пациентов, значительно ухудшая качество жизни (КЖ) [1].

КЖ, являясь интегральной характеристикой различных сфер функционирования человека, основано на субъективном восприятии [2] и в медицинском понимании

этого термина всегда связано со здоровьем [3]. КЖ является одним из ключевых понятий современной медицины, позволяющих проводить анализ составляющих жизнедеятельности человека в соответствии с критериями ВОЗ [4]. Инструменты оценки КЖ (общие и специфические опросники), разработанные экспертами ведущих мировых клинических центров в соответствии с принципами доказательной медицины и требованиями Good Clinical Practice (GCP), создали возможность количественной оценки основных сфер жизнедеятельности человека. Применение их вместе с другими общепринятыми клиническими, лабораторными и инструментальными методами исследования позволяют расширить представление врача о состоянии больного в целом.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РА в зависимости от варианта базисной терапии

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	п	%	п	%
Пол:				
женщины	46	82,2	33	78,6
мужчины	10	17,8	9	21,4
Возраст, годы				
моложе 50	27	48,2	20	47,6
старше 50	29	51,8	22	52,4
Длительность заболевания, годы				
>5 лет	7	12,5	9	21,4
<5 лет	49	87,5	33	78,6
Иммунологическая характеристика:				
серопозитивный РА	51	91,1	36	85,7
серонегативный РА	5	8,9	6	14,3
Активность по DAS28:				
низкая (<3,2)	0	0	11	26,2
средняя (3,2–5,1)	7	12,5	12	28,6
высокая (>5,1)	49	87,5	19	45,2
Рентгенологическая стадия:				
I	0	0	0	0
II	18	32,1	8	19,0
III	29	51,8	29	69,0
IV	9	16,1	5	12,0
Функциональный класс:				
I	0	0	0	0
II	35	62,5	24	57,1
III	21	37,5	18	42,9
IV	0	0	0	0

Общие опросники (SF-36, EQ-5D и др.) измеряют широкий спектр функций восприятия здоровья и используются для сравнения КЖ 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.

Бурный прогресс биологии и медицины в конце XX в. нашел практическое отражение в расширении возможностей фармакотерапии РА и других воспалительных ревматических заболеваний. С помощью методов биотехнологии были созданы принципиально новые противовоспалительные препараты, объединенные общим термином «генно-инженерные биологические препараты» (ГИБП), применение которых благодаря расшифровке ключевых механизмов иммунопатогенеза этого заболевания теоретически хорошо обосновано и позволило существенно повысить эффективность фармакотерапии РА [5]. Созданы национальные регистры пациентов, получающих эти препараты с целью проспективного длительного наблюдения и оценки клинико-рентгенологического, клинико-иммунологического и антидеструктивного эффекта [6]. Одним из представителей ГИБП является анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ) – химерные высокоаффинные моноклональные антитела к мембранному CD20-антигену В-клеток.

КЖ больных РА на фоне терапии РТМ было оценено в нескольких больших многоцентровых рандомизированных исследованиях. Оценка параметров КЖ в большинстве ис-

следований проводилась по общему опроснику SF-36 и специфическому опроснику HAQ. Так, в исследование REFLEX было включено 520 больных РА, у которых, по крайней мере, один ингибитор ФНОα был неэффективным или непереносимым [1, 7]. У большинства больных наблюдалось улучшение параметров КЖ по специфическому опроснику HAQ и суммарным измерениям, предусмотренным общим опросником SF-36, причем по показателям как суммарного физического, так и психологического здоровья. В начале исследования все пациенты имели выраженные нарушения функционального состояния. Через 24 нед терапии РТМ был получен хороший клинический эффект по показателям КЖ (HAQ=0,4), а в группе плацебо у большинства больных отсутствовало даже минимальное клинически значимое улучшение параметров КЖ [8].

Разница по суммарным шкалам общего опросника оценки КЖ SF-36 для физического и психологического здоровья в группе РТМ соответствовала 4,7 (PCS) и 5,8 (MCS) балла, а в группе плацебо существенно не изменилась (разница показателей 1,3 и 0,9 балла соответственно). Обнаружено существенное улучшение показателей КЖ по всем шкалам SF-36 у больных РА в группе РТМ в сравнении с группой плацебо, в которой достоверное улучшение КЖ не выявлено; лишь по шкале ролевого физического функционирования разница между значениями до и после лечения приближалась к минимально значимым изменениям (8,40 балла).

Таким образом, РТМ достоверно превосходил плацебо по влиянию на КЖ пациентов, различия были статистически значимы ($p < 0,0001$) [1].

В исследовании DANCER [9] была изучена взаимосвязь дозы РТМ (2 инъекции по 500 или 1000 мг) с клиническими показателями и показателями КЖ у 465 пациентов РА. Установлено, что комбинированная терапия РТМ и метотрексатом (МТ) была достоверно эффективнее монотерапии МТ. Исходное значение HAQ у пациентов всех групп было сравнимым. Повторные курсы терапии не уступали по эффективности первому введению препарата, а прием таблетированных глюкокортикоидов (ГК) перед введением РТМ не влиял на эффективность терапии, но снижал частоту инфузионных реакций.

При выборе опросников для оценки КЖ важно принимать во внимание то, что для использования в клинико-экономическом исследовании предпочтение отдается тем из них, которые представляют результат оценки КЖ в виде единого итогового балла от 0 до 1. К ним, в частности, относится общий опросник EQ-5D. Это опросник общего характера, он прост для заполнения, широко применяется в разных странах и дает в ходе обработки собранных данных еди-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Состояние здоровья больных РА по данным общего опросника EQ-5D в зависимости от варианта базисной терапии

Состояние здоровья	1-я группа		2-я группа		p (1-я группа по сравнению со 2-й группой)
	n	%	n	%	
Передвижение в пространстве:					
не нарушено	1	1,8	3	7,1	0,93
незначительно нарушено	55	98,2	39	92,9	0,87
прикован к кровати	0	0	0	0	—
Самообслуживание:					
не нарушено	5	8,9	11	26,2	0,006
незначительно нарушено	47	83,9	28	66,7	0,02
не может сам мыться и одеваться	4	7,1	3	7,1	1,0
Повседневная активность:					
не нарушена	8	14,3	13	30,1	0,04
незначительно нарушена	45	80,4	21	50	0,022
не может выполнять повседневные дела	3	5,6	8	19,9	0,04
Боль и дискомфорт:					
отсутствуют	0	0	0	0	—
небольшая боль и дискомфорт	24	42,8	21	50	0,76
сильная боль и дискомфорт	32	57,2	21	50	0,91
Тревога и депрессия:					
отсутствуют	3	5,3	18	42,9	0,002
небольшая тревога и депрессия	37	66,1	18	42,9	0,032
выраженная тревога и депрессия	16	28,6	6	21,4	0,92

ный балл для оценки КЖ от 0 до 1, что обеспечивает возможность его использования в клинко-экономических исследованиях. Данный опросник, разработанный коллективом ученых из нескольких стран Западной Европы, рекомендуется авторами пособий по экономической оценке медицинских технологий как один из возможных вариантов для оценки полезности вмешательств при проведении анализа затраты — польза [10]. Он широко используется в различных клинических ситуациях, в том числе при оценке КЖ больных ревматологического профиля [11, 12].

Цель настоящего исследования — оценить влияние РТМ на КЖ больных РА по результатам применения общего опросника EQ-5D.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 98 пациентов с достоверным диагнозом РА по критериям Американской коллегии ревматологов (1987). Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации относительно этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (2000). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: наличие РА, согласие больных на участие в исследовании, постоянный прием МТ в стабильной дозе, прием кальция и витамина D в рекомендованных дозах. **Критерии исключения:** наличие хронических заболеваний, влияющих на костный метаболизм (гиперкортицизм, системные заболевания соединительной ткани, злокачественные новообразования, заболевания паращитовидных и щитовидных желез, гипогонадизм, синдром мальабсорбции, алкоголизм, синдром длительной иммобилизации, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность), частичная или полная гастрэктомия, овариэктомия, прием диуретиков, системных глюкокортикоидов более 3 мес, отказ больных от участия в исследовании.

Больные были разделены на 2 группы в зависимости от варианта базисной терапии: 1-я группа — 56 больных, получавших РТМ по стандартной схеме: 1000 мг в 1-й и на 15-й день 1 раз в 12 мес (доза РТМ 4000 мг) в комбинации с МТ (средняя доза $13,72 \pm 0,06$ мг/нед); 2-я группа — 42 пациента, получавших только МТ в аналогичных дозах (средняя доза $12,6 \pm 0,08$ мг/нед). Период наблюдения составил 24 мес.

Клиническая характеристика больных РА представлена в табл. 1.

Группы больных с различными вариантами базисной терапии были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания. Средний возраст больных в 1-й группе — $52,6 \pm 5,6$ года, во 2-й группе — $50,8 \pm 4,8$ года ($p=0,78$), длительность заболевания — $9,6 \pm 3,2$ и $11,8 \pm 5,2$ года соответственно ($p=0,89$).

В обеих группах преобладали женщины — 82,2% в 1-й группе и 78,6% во 2-й. У большинства пациентов отмечена III рентгенологическая стадия (51,8% в 1-й группе, 69% во 2-й) и II функциональный класс (62,5% в 1-й группе, 57,1% во 2-й) РА.

Для оценки КЖ использовали международный опросник EQ-5D, который состоит из 2 частей. Первая часть включает 5 компонентов, связанных со следующими аспектами жизни: подвижность, самообслуживание, активность в повседневной жизни, боль/дискомфорт и беспокойство/депрессия. Каждый компонент разделен на 3 уровня в зависимости от степени выраженности проблемы. Ответы пациентов представлены в виде как профиля состояния здоровья EQ-5Q-profile, так и количественного показателя индекса здоровья EQ-5Q-utility.

Вторая часть опросника представляет собой визуально-аналоговую шкалу (ВАШ), так называемый термометр здоровья. Это 20-сантиметровая вертикальная градуированная линейка, на которой 0 означает самое плохое состояние здоровья, а 100 — самое хорошее. Обследуемый

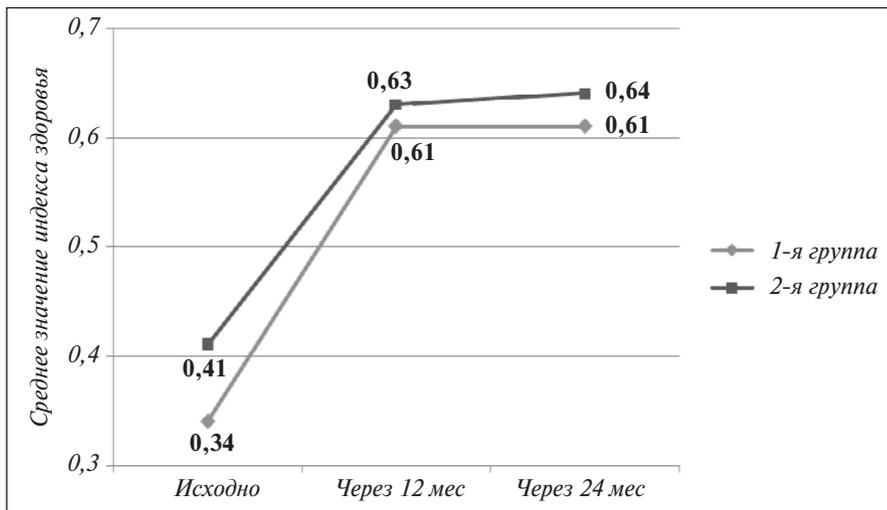


Рис. 1. Индекс здоровья EQ-5D у больных РА исходно и на фоне терапии через 12 и 24 мес

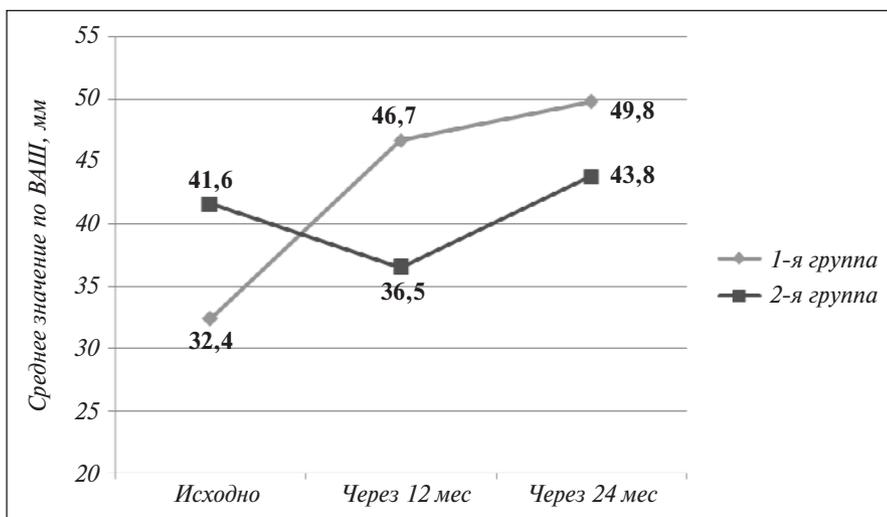


Рис. 2. Показатель ВАШ у больных РА исходно и на фоне терапии через 12 и 24 мес

Результаты исследования. При заполнении опросника EQ-5D исходно проблемы со здоровьем отметили в той или иной степени все больные РА. В целом у большинства пациентов во всем компонентам КЖ имелись проблемы средней степени выраженности (табл. 2). В 1-й группе сильную боль или дискомфорт испытывали 32 (57,2%) пациента, выраженную тревогу или депрессию – 16 (28,6%). Отсутствие тревоги или депрессии отметили 3 (5,6%) больных, проблем с передвижением в пространстве – 1 (1,8%).

Во 2-й группе сильную боль или дискомфорт испытывал 21 (45,7%) пациент, выраженную тревогу или депрессию – 6 (11,4%). Тревога или депрессия отсутствовала у 18 (25,7%) пациентов, проблемы с передвижением в пространстве – у 3 (17,1%), проблемы с самообслуживанием – у 11 (30%).

Как в группе получавших РТМ, так и в группе получавших монотерапию МТ отсутствовали пациенты, не испытывающие боль или дискомфорт, и пациенты, имеющие выраженные проблемы с передвижением.

При расчете количественного индекса здоровья по опроснику EQ-5D установлено, что исходно у пациентов, получавших комбинированную терапию РТМ и МТ, показатель индекса здоровья был ниже, чем у пациентов, леченных только МТ, – $0,47 \pm 0,02$ и $0,59 \pm 0,04$. Через год отмечалось статистически значимое увеличение показателя в обеих группах – $0,61 \pm 0,04$ и $0,63 \pm 0,07$ ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно). Изменение индекса здоровья на фоне комбинированной терапии РТМ и МТ соответствовало удовлетворительному терапевтическому эффекту (Δ EQ-5D – 0,27), тогда как в группе больных, получавших только МТ, – минимальному (Δ EQ-5D – 0,22). Аналогичные соотношения сохранялись и через 24 мес терапии (рис. 1).

делает отметку на «термометре» в том месте, которое соответствует состоянию его здоровья на момент заполнения. Эта часть опросника представляет количественную оценку общего статуса здоровья. Все пациенты самостоятельно заполняли опросник при включении в исследование, через 12 и 24 мес наблюдения. Оценивалось минимальное клинически значимое изменение индекса EQ-5D до и после лечения: $< 0,10$ балла – нет эффекта, $0,10$ – $0,24$ балла – минимальный эффект, $0,24$ – $0,31$ балла – удовлетворительный эффект, $\geq 0,31$ балла – выраженный эффект.

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft, США) для Windows. По каждому признаку в сравниваемых группах определяли среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней (m). Проверку гипотезы о равенстве генеральных средних в сравниваемых группах выполняли с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни для двух независимых выборок. Для всех видов анализа различия считали достоверными при $p < 0,05$.

На втором этапе исследования проводили анализ данных по ВАШ. Исходно у пациентов обеих групп показатель ВАШ статистически значимо не различался ($32,4 \pm 8,1$ и $41,6 \pm 9,3$ мм; $p = 0,09$). Через 12 мес наблюдения статистически значимое увеличение показателя ВАШ отмечено в группе больных, находившихся на комбинированной терапии РТМ и МТ ($46,7 \pm 6,3$ мм; $p < 0,05$). Аналогичные соотношения сохранялись и через 24 мес терапии – показатель ВАШ составил $49,3 \pm 11,4$ мм относительно исходных данных ($p < 0,05$). В группе больных, получавших только МТ, статистически значимые изменения показателя ВАШ отсутствовали (рис. 2).

Выводы. В настоящем исследовании на основании общего опросника EQ-5D исходно проблемы со здоровьем отметили в той или иной степени все больные РА.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Комбинированная терапия РТМ и МТ была достоверно эффективнее монотерапии МТ. Изменение индекса здоровья на фоне комбинированной терапии соответствовало

удовлетворительному терапевтическому эффекту, тогда как в группе больных, получавших монотерапию МТ, — минимальному.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Амирджанова В.Н. Качество жизни больных ревматоидным артритом, получающих ритуксимаб. Науч-практич ревматол 2008; 1(прил):15–20.
2. Staquet M.J. Quality of life assessment in clinical trials. Oxford University Press, 1998;360.
3. Spilker B. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. Philadelphia: New York:Lippincott-Raven, 1996;1259.
4. World Health Organization. The constitution of the World Health Organization. WHO Chron 1947;1:29.
5. Насонов Е.Л. Ритуксимаб в лечении ревматических болезней. Науч-практич ревматол 2008;1(прил): 1:3–10.
6. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Кузьянц К.Х. и др. Опыт применения ритуксимаба у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике по данным Российского регистра АРБИТР. РМЖ 2011;25:1518.
7. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ИМА—Пресс, 2012;344 с.
8. 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;54:2793–806.
9. Emery P., Fleischmann 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;54:1390–400.
10. Воробьев П.А. Клинико-экономический анализ. М., 2004.
11. Salaffi F., de Angelis R., Stancati A. et al. Clin Exp Rheum 2005;23(6):829–39.
12. Symmons D., Tricker K., Roberts C. et al. Health Technol Assess 2005;9(34):III–IV:1–78.