

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

дившихся на комбинированной терапии ИНФ и НПВП, отмечены статистически значимо более высокие показатели жизненной активности, обуславливающие психическое здоровье, чем у больных, получавших монотерапию НПВП.

Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют о том, что комбинированная терапия НПВП и ИНФ положительно влияет на КЖ больных при развернутом АС. Эффективность комбинированной терапии ИНФ и НПВП выше, чем монотерапии НПВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X et al. The Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) Handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2009;68(Suppl II):1–44.
2. Braun J, Bollow M, Sieper J. Radiology and pathology of the spondyloarthropathies. Rheum Dis Clin North Am. 1998;(24):697–735.
3. Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;(4):4–13. [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes SF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2008;(4):4–13.]
4. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Lancet. 2007;369(9570):1379–90.
5. Van der Linden S, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis. Clinical features. Rheum Dis Clin North Am. 1998;24(4):663–76.
6. Ware JE, Snow KK, Kosinski M et al. SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide. Lincoln, RI: QualityMetric Inc; 2000;150.
7. Dougados M, Paternotte S, Braun J et al. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2011;(70):249–51.
8. Braun J, Pham T, Sieper J et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2003;(62):817–24.
9. Braun J, Davis J, Dougados M et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2006;(65):316–20.
10. Braun J, Brandt J, Listing A et al. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2005;(64):229–234.
11. Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. Arthr Rheum. 1984;(27):361–8.
12. Амирджанова ВН, Койлубаева ГМ. Методология оценки качества жизни в практике ревматолога. Научно-практическая ревматология. 2003;(2):72–6. [Amirdzhanova VN, Koilyubayeva GM. Quality of life assessment methodology in practice of rheumatologist. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2003;(2):72–6.]
13. Амирджанова ВН, Горячев ДВ, Коршунов НИ и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36. Научно-практическая ревматология. 2008;(1):36–48. [Amirdzhanova VN, Goryachev DV, Korshunov NI et al. SF-36 questionnaire population quality of life indices Objective. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2008;(1):36–48.]

Опыт длительного применения цертолизумаба пэгола (симзия)

К.А. Лыткина, Г.П. Арутюнов

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 4» ДЗ Москвы, ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Минздрава России, Москва

Цель настоящего исследования — установить, может ли длительная комбинированная терапия ингибитором фактора некроза опухоли (ФНО) α в сочетании с базисным препаратом (метотрексат — МТ) привести к стойкой ремиссии ревматоидного артрита (РА) и сохранению ее даже после отмены генно-инженерного биологического препарата (ГИБП).

Материал и методы. В ГКБ №4 Москвы наблюдались 5 больных РА (4 женщины и 1 мужчина), получавших цертолизумаба пэгол (ЦЗП, симзия) с 2005 г. Лечение осуществлялось в рамках исследования СДР 879-027/28 до августа 2011 г., в дальнейшем пациенты продолжили получать препарат в отделении до февраля 2011 г. Средний возраст пациентов — $49,2 \pm 8,58$ года, средняя длительность РА — $4,4 \pm 2,3$ года. Причиной назначения препарата была неэффективность предыдущей стандартной базисной терапии (сульфасалазин, лефлуномид, в момент назначения ЦЗП все пациенты получали МТ в дозе 10–15 мг/нед, 2 больных — в сочетании с преднизолоном 5–7,5 мг/сут). У всех пациентов сохранялась высокая активность заболевания, средний DAS28 — $6,33 \pm 0,52$. Проводили также оценку качества жизни (КЖ) с помощью общих опросников HAQ, EQ-5D. Среднее значение КЖ по EQ-5D составило $50 \pm 7,9$ балла, по HAQ — $1,825 \pm 0,17$ балла.

С октября — декабря 2005 г. пациенты в рамках слепого исследования получали или 400 мг ЦЗП, или 200 мг ЦЗП, или плацебо, с 2006 г. в рамках открытого исследования — ЦЗП 400 мг 1 раз в 2 нед подкожно, с февраля 2008 г. — 200 мг 1 раз в 2 нед подкожно (доза была снижена по процедуре протокола после того, как накопились данные об эффективности данной схемы введения препарата).

Результаты исследования. К моменту окончания лечения ЦЗП у 3 пациентов достигнута устойчивая (1 год и более) ремиссия заболевания (DAS28 < 2,6), у 2 — низкая степень активности (DAS28 < 3,2), что подтверждено показателями КЖ по опросникам HAQ и EQ-5D.

У 3 пациентов решено не возобновлять терапию ГИБП. Они продолжили получать в качестве базисной терапии МТ 12,5–15 мг/нед. Один пациент с максимальным значением DAS28 (3,16) на момент окончания протокола продолжил лечение ЦЗП (200 мг 1 раз в 2 нед подкожно). Еще одна пациентка с умеренной степенью активности РА на момент окончания терапии самостоятельно завершила лечение ингибитором ФНО α .

Через 1 год у 2 пациентов сохраняется стойкая ремиссия РА, необходимости в назначении ГИБТ нет. У пациентки, прекратившей лечение, активность РА возросла, ей было рекомендовано возобновление терапии ингибитором ФНО α . Еще у одной пациентки констатирована низкая активность РА, наблюдение за ней продолжено.

Заключение. Полученные данные подтверждают, что длительная комбинированная терапия ингибитором ФНО α в сочетании с МТ может привести не только к стойкой ремиссии РА, но и к сохранению ее даже после отмены ГИБП. Назначение ЦЗП в течение 6,5 лет индуцировало ремиссию и способствовало поддержанию стабильного состояния у части пациентов в течение 1 года после отмены препарата.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, генно-инженерные биологические препараты, базисные препараты, цертолизумаб пэгол.

Контакты: Каринэ Арнольдовна Лыткина lytkina.k@mail.ru

Для ссылки: Лыткина КА, Арутюнов ГП. Опыт длительного применения цертолизумаба пэгولا (симзия). Современная ревматология. 2013;(3):50–3.

[Lytkina KA, Arutyunov GP. Experience with long-term use of certolizumab pegol (Cimzia). Modern Rheumatology. 2013;(3):50–3.]

Experience with long-term use of certolizumab pegol (Cimzia)

K.A. Lytkina, G.P. Arutyunov

City Clinical Hospital Four, Moscow Healthcare Department; N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Objective: to establish whether long-term combination therapy with a tumor necrosis factor (TNF) α inhibitor and a disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) (methotrexate — MTX) may lead to sustained rheumatoid arthritis (RA) remission and its maintenance even after discontinuation of genetically engineered biological agents (GEBA).

Subjects and methods. Moscow City Clinical Hospital Four had been following up 5 patients (4 women and 1 man) receiving certolizumab pegol (CZP, Cimzia) since 2005. Their treatment was performed in the CDP 879-027/28 study until August 2011; thereafter the patients continued to receive the drug at the department until February 2011. The patients' mean age was 49.2 ± 8.58 years; the average duration of RA was 4.4 ± 2.3 years. The reason for using the medicament was ineffective previous standard DMARD therapy (sulfasalazine, leflunomide; when using CZP, all the patients took MTX in a dose of 10–15 mg/week; 2 patients had it in combination with prednisolone 5–7.5 mg/day). In all the patients, the disease activity remained high (mean DAS28, 6.33 ± 0.52). Quality of life (QL) was also assessed using overall HAQ, EQ-5 questionnaires. The mean EQ-5D and HAQ QL scores were 50 ± 7.9 and 1.825 ± 0.17 , respectively. The patients received either CZP 400 or 200 mg, or placebo in a blind study in October to December 2005; in an open-label study they took 400 mg CZP subcutaneously once two weeks since 2006 and 200 mg of this agent subcutaneously once two weeks (the dose was reduced according to the protocol after data on the efficiency of this dosage regimen were accumulated) since February 2008.

Results. By the end of CZP treatment, 3 patients achieved sustained (1-year or more) remission ($\text{DAS28} < 2.6$); 2 patients had low disease activity ($\text{DAS28} < 3.2$), as confirmed by QL indicators according to the HAQ and EQ-5D questionnaires.

It was decided that 3 patients would not resume GEBA therapy. They continued to take MTX 12.5–15 mg/week as DMARD therapy. One patient with a maximum DAS28 score of 3.16 by the end of the protocol continued to be treated with CZP (200 mg subcutaneously once two weekly). Another female patient with moderate RA activity at the end of therapy herself completed the treatment with a TNF- α inhibitor.

Following a year, 2 patients remained in sustained RA remission and did not need a GEBA. RA activity increased in a female patient who had stopped treatment; she was recommended to resume therapy with the TNF- α inhibitor. Another female patient was stated to have a low RA activity and her follow-up was continued.

Conclusion. The findings are evidence in favor of the fact that long-term combination therapy with a TNF- α inhibitor in combination with MTX may lead to not only sustained RA remission, but also its maintenance even after a GEBA was discontinued. The use of CZP for 6.5 years induced remission and promoted stability in some patients during a year after drug discontinuation.

Key words: rheumatoid arthritis, genetically engineered biological agents, disease-modifying antirheumatic drugs, certolizumab pegol.

Contact: Karine Arnoldovna Lytkina lytkina.k@mail.ru

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [1]. При РА отмечается прогрессирующее течение, приводящее при отсутствии адекватной терапии к инвалидизации больных.

Лечение традиционными базисными препаратами часто позволяет облегчить симптомы РА, улучшить функциональное состояние, при этом полный регресс активности заболевания наблюдается редко. Ремиссия, определяемая по критериям EULAR, достигается у 7–22% пациентов, получающих монотерапию традиционными базисными препаратами [2].

Наиболее значимым шагом в терапии РА в последние десятилетия стала возможность контролировать течение заболевания с помощью генно-инженерных биологических

препаратов (ГИБП). Сегодня ГИБП заняли прочное место в лечении таких больных.

Доказано, что комбинация ГИБП с метотрексатом (МТ) или лефлюномидом (ЛЕФ) превосходит монотерапию синтетическими базисными препаратами по эффективности в отношении ответа на терапию, активности болезни, функциональных нарушений, качества жизни и снижения темпов рентгенологического прогрессирования при удовлетворительном профиле безопасности [2]. Особенно широко используются ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α . Раннее назначение ингибиторов ФНО α ведет к значительному уменьшению клинической активности и рентгенологического прогрессирования РА по сравнению с монотерапией синтетическими базисными препаратами или их комбинацией с глюкокортикоидами [5, 6].

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Динамика индекса DAS28

DAS28	1	2	Пациенты 3	4	5
Октябрь—декабрь 2005 г.	6,26	6,02	7,20	6,35	5,84
Январь—февраль 2010 г.	2,17	2,21	2,86	2,56	2,16
Февраль 2011 г.	2,19	2,17	3,16	2,9	2,14
Апрель 2012 г.	1,99	2,71	2,98	4,85	2,31

Таблица 2. Динамика индекса HAQ

HAQ	1	2	Пациенты 3	4	5
Октябрь—декабрь 2005 г.	1,75	1,75	1,625	2,0	2,0
Февраль 2011 г.	1,25	1,25	1,375	1,25	0
Апрель 2012 г.	1,25	1,5	1,25	1,5	0,75

Таблица 3. Динамика результатов опросника EQ-5D

EQ-5D	1	2	Пациенты 3	4	5
Октябрь—декабрь 2005 г.	45	40	50	55	60
Февраль 2011 г.	85	70	75	75	75
Март 2012 г.	85	70	75	70	77

В настоящее время наиболее обсуждаемым вопросом в терапии ГИБП является возможность отмены препарата при достижении стойкой ремиссии. Европейские исследования BeST и OPTIMA у пациентов с ранним РА, а также исследование японских ревматологов HONOR у пациентов с длительно текущим РА показали, что после достижения клинической ремиссии или низкой активности заболевания у пациентов, получавших терапию инфликсимабом (ИНФ) или адалимумабом (АДА) в комбинации с МТ, после отмены ингибиторов ФНО α сохранялась ремиссия без рентгенологического прогрессирования и усугубления функциональной недостаточности [3].

Попытка отмены ингибиторов ФНО α может быть принята при достижении глубокой ремиссии (DAS28<2,6) [4] на протяжении по крайней мере 6 мес.

Однако в настоящий момент опубликовано не так много данных об отмене ингибиторов ФНО α после достижения стойкой ремиссии [6].

Цель настоящего исследования — установить, может ли длительная комбинированная терапия ингибитором ФНО α в сочетании с МТ привести не только к стойкой ремиссии РА, но и к сохранению ее даже после отмены ГИБП.

Материал и методы. В ГКБ №4 г. Москвы наблюдались 5 больных с РА, получавших цертолизумаба пэгол (ЦЗП, симзия) с 2005 г. Лечение осуществлялось в рамках исследования CDP 879-027/28 до августа 2011 г., в дальнейшем пациенты продолжили получать препарат в отделении до февраля 2011 г. Средний возраст пациентов составил 49,2 $\pm$ 8,58 года. Среди пациентов было 4 женщины и 1 мужчина. Средняя

длительность РА на момент включения в исследование составила 4,4 $\pm$ 2,3 года. Причиной назначения препарата была неэффективность стандартной базисной терапии (в качестве предыдущей базисной терапии использовались сульфасалазин, ЛЕФ, в момент назначения ЦЗП все пациенты получали МТ в дозе 10–15 мг/нед, 2 больных — в сочетании с преднизолоном 5–7,5 мг/сут). Несмотря на проводимую терапию, у всех пациентов сохранялась высокая активность заболевания, средний индекс DAS28 составил 6,33 $\pm$ 0,52. Кроме оценки активности заболевания, проводили также оценку качества жизни (КЖ) пациентов с помощью общих опросников HAQ, EQ-5D. На момент включения в исследование среднее значение состояния пациентов по «термометру» EQ-5D составило 50 $\pm$ 7,9 балла, по HAQ — 1,825 $\pm$ 0,17 балла.

С октября — декабря 2005 г. пациенты в рамках слепого исследования получали или 400 мг ЦЗП, или 200 мг ЦЗП, или плацебо, с 2006 в рамках открытого исследования — ЦЗП 400 мг 1 раз в 2 нед подкожно, с февраля 2008 г. — 200 мг 1 раз в 2 нед подкожно (доза была снижена по процедуре протокола после того, как накопились данные об эффективности данной схемы введения препарата). В задачи данной статьи не входит оценка эффективности препарата, поэтому анализ состояния пациентов за время проведения протокола CDP 870 не приводится. Данные об эффективности и безопасности ЦЗП опубликованы ранее по материалам протоколов RAPID 1 и RAPID 2 [7, 8]. Последнее введение ЦЗТ выполнено в феврале 2011 г.

Результаты исследования. Данные об активности заболевания в начале исследования, на момент окончания терапии и в ходе дальнейшего наблюдения представлены в табл. 1.

В табл. 2 приведены данные опросника HAQ перед включением пациентов в исследование, в момент окончания исследования и в апреле 2012 г.

В табл. 3 представлена оценка состояния пациентов по «термометру» опросника EQ-5D.

Как видно из данных табл. 1–3, к моменту окончания лечения ЦЗП у 3 пациентов достигнута устойчивая (1 год и более) ремиссия заболевания (DAS28<2,6), у 2 — низкая степень активности (DAS28<3,2), что также было подтверждено показателями КЖ по опросникам HAQ и EQ-5D.

С учетом устойчивой ремиссии РА было принято решение не возобновлять терапию ГИБП у 3 пациентов (1, 2 и 5). Они продолжили получать в качестве базисной терапии МТ 12,5–15 мг/нед. Пациент 3, имевший на момент окончания протокола максимальное значение DAS28 (3,16), продолжил лечение ЦЗП 200 мг 1 раз в 2 нед подкожно. Пациентка 4 с умеренной степенью активности РА на момент окончания терапии завершила лечение ингибитором ФНО α по личным причинам.

Следующая оценка состояния пациентов проведена через 1 год. Как видно из данных табл. 1–3, у пациентов 1 и 5 сохраняется стойкая ремиссия РА, необходимости в назначении ГИБТ нет. У пациентки 4 состояние ухудшилось, активность РА возросла, ей было рекомендовано возобновление терапии ингибитором ФНОα. У пациентки 2 констатирована низкая активность РА, наблюдение за ней продолжено.

Заключение. Полученные данные подтверждают, что длительная комбинированная терапия ингибитором

ФНОα в сочетании с МТ может привести не только к стойкой ремиссии РА, но и к сохранению ее даже после отмены ГИБП. Назначение ЦЗП в течение 6,5 лет индуцировало ремиссию и способствовало поддержанию стабильного состояния у части пациентов в течение 1 года после отмены препарата. Безусловно, необходимо дальнейшее наблюдение за пациентами для выяснения возможной длительности ремиссии и сроков возобновления терапии ГИБП.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Harris ED Jr. Rheumatoid Arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med.* 1990;322(18):1277–89.
2. Sesin CA, Bingham CO 3rd. Remission in rheumatoid arthritis: wishful thinking or clinical reality? *Semin Arthritis Rheum.* 2005 Dec;35(3):185–96.
3. Tanaka Y. Next stage of RA treatment: is TNF inhibitor-free remission a possible treatment goal? *Ann Rheum Dis.* 2013 Apr;72 Suppl 2:ii124–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202350.
4. Khanna D, Oh M, Furst DE et al. Evaluation of the preliminary definitions of minimal disease activity and remission in an early seropositive rheumatoid arthritis cohort. *Arthritis Rheum.* 2007 Apr;57(3):440–7.
5. Tanaka Y. Intensive treatment and treatment holiday of TNF-inhibitors in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2012 May;24(3):319–26. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283524e4c.
6. Saleem B, Nizam S, Emery P. Can remission be maintained with or without further drug therapy in rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol.* 2006 Nov–Dec;24(6 Suppl 43):S33–6.
7. Keystone E, Heije Dv, Mason D Jr et al. Certolizumab Pegol plus Methotrexate is Significantly More Effective Than Placebo Plus Methotrexate in Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3319–29. DOI: 10.1002/art.23964.
8. Smolen J, Landewe RB, Mease P et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):797–804. DOI: 10.1136/ard.2008.101659.

Боль – основной компонент качества жизни больных анкилозирующим спондилитом и возможности ее купирования

О.А. Пирогова, Т.А. Раскина, М.В. Летаева

ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия»

Представлены результаты исследования качества жизни (КЖ) у больных анкилозирующим спондилитом. Показано значение хронического болевого синдрома в снижении КЖ. Рассмотрены вопросы комплексной терапии болевого синдрома с использованием нимесулида (найз) и тизанидина (сирдалуд).

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, боль, качество жизни, нимесулид (найз), тизанидин (сирдалуд).

Контакты: Пирогова Оксана Анатольевна doc-oxi@yandex.ru

Для ссылки: Пирогова ОА, Раскина ТА, Летаева МВ. Боль – основной компонент качества жизни больных анкилозирующим спондилитом и возможности ее купирования. *Современная ревматология.* 2013;(3):53–7.

[Pirogova OA, Raskina TA, Letaeva MV. Pain is a major component of quality of life in patients with ankylosing spondylitis and the possibilities of its relief. *Modern Rheumatology.* 2013;(3):53–7.]

Pain is a major component of quality of life in patients with ankylosing spondylitis and the possibilities of its relief

O.A. Pirogova, T.A. Raskina, M.V. Letaeva
Kemerovo State Medical Academy

The paper gives the results of an investigation of quality of life (QL) in patients with ankylosing spondylitis. It shows the implication of chronic pain syndrome in lowering QL and considers the issues of combination therapy with nimesulide (nise) and tizanidine (sirdalud) for pain syndrome.

Key words: ankylosing spondylitis, pain, quality of life, nimesulide (nise) and tizanidine (sirdalud).

Contact: Oksana Anatolyevna Pirogova doc-oxi@yandex.ru

Хроническая боль (ХБ), связанная с патологией суставов и позвоночника, – основное проявление ревматических заболеваний (РЗ) [1]. Ревматическая боль ранее рассматривалась как ноцицептивная, поскольку она тесно связана с воспалением и структурным повреждением тканей. В противоположность ей боль, индуцированная изменениями

нервных образований, классифицировалась как нейропатическая. На сегодняшний день провести четкую границу между ноцицептивной и нейропатической болью уже не представляется возможным, поскольку результаты исследований позволяют говорить об активном участии нейрогенных механизмов в формировании ревматической боли [2].