

Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α на трудоспособность больных анкилозирующим спондилитом

Эрдес Ш.Ф., Подряднова М.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое прогрессирующее заболевание, приводящее к инвалидизации. Поражая в основном лиц молодого и трудоспособного возраста, АС значительно сокращает трудовой потенциал общества. В настоящее время с учетом имеющихся данных можно утверждать, что длительная терапия больных АС ингибиторами фактора некроза опухоли α позволяет не только улучшить клиническое состояние, но и восстановить трудоспособность. Это, в свою очередь, позволяет сделать вывод, что непрямые расходы, связанные с данным заболеванием, значительно могут сократить медицинские потери общества (связанные с дорогостоящим лечением) по мере возвращения больных к активному труду.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; инвалидизация; терапия ингибиторами фактора некроза опухоли α ; улучшение трудоспособности больных.

Контакты: Шандор Федорович Эрдес; erdes@irramn.ru

Для ссылки: Эрдес ШФ, Подряднова МВ. Влияние терапии ингибиторами фактора некроза опухоли α на трудоспособность больных анкилозирующим спондилитом. Современная ревматология. 2016;10(1):63–66.

Impact of therapy with tumor necrosis factor- α inhibitors on the working ability of patients with ankylosing spondylitis

Erdes Sh.F., Podryadnova M.V.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic progressive disease resulting in disability. Affecting mainly young and able-bodied people, AS considerably reduces the manpower of society. To date, it may be stated on the basis of the available data, that long-term therapy with tumor necrosis factor- α inhibitors makes it possible not only to improve clinical status, but also to restore working ability. This in turn can lead to the conclusion that the indirect costs associated with this disease can substantially reduce costly treatment-related medical losses of society as the patients return to active labor.

Keywords: ankylosing spondylitis; disability; therapy with tumor necrosis factor- α inhibitors; improvement of patients' working ability.

Contact: Shandor Fedorovich Erdes; erdes@irramn.ru

For reference: Erdes ShF, Podryadnova MV. Impact of therapy with tumor necrosis factor- α on the working ability of patients with ankylosing spondylitis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):63–66.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-1-63-66>

За первую декаду настоящего столетия в корне изменилось представление об анкилозирующем спондилите (АС), особенно о потенциале современных терапевтических возможностей при данном заболевании. В настоящее время АС является одним из распространенных ревматических заболеваний, часто приводящим к ранней инвалидизации, особенно у лиц молодого, трудоспособного возраста, преимущественно мужского пола. Вследствие постоянного роста заболеваемости и неблагоприятного прогноза медико-социальная значимость АС постоянно нарастает, хотя и в настоящее время она достаточно высока. Развитие АС сопровождается хронической болью, скованностью и ограничением функции позвоночника, что приводит к существенному ухудшению качества жизни, учащению временной и стойкой утраты трудоспособности [1, 2]. Все это представляет серьезную проблему для общества вследствие как больших экономических затрат, так и значительного снижения трудового потенциала.

Прогрессирующее поражение аксиального скелета, характеризующееся постепенным формированием функциональных нарушений со стороны позвоночника и всего опорно-двигательного аппарата у больных АС, оказывает значимое влияние не только на функциональное состояние, но и на профессиональную деятельность пациентов. Стойкая потеря трудоспособности представляет собой невозможность по медицинским или социальным показаниям заниматься профессиональной деятельностью и является одним из важных последствий любого хронического заболевания, в том числе и АС [3]. Хронический характер течения АС обуславливает постепенное нарастание функциональных нарушений у больного, в связи с чем возникают ограничения сначала профессиональной, а затем повседневной деятельности, в тяжелых случаях теряется способность к самообслуживанию. По данным ряда ранее проведенных работ, нетрудоспособность при этом заболевании составляет от 13 до 49% [4–6], причем доля нетрудоспособных больных

АС через 12 мес после дебюта болезни составляет 5%, а к 15-му году заболевания — уже 23% и более [7].

В проведенных ранее в России исследованиях влияния АС на трудоспособность в основном оценивалась лишь доля инвалидов и временно нетрудоспособных [5]. Но для оценки действительных экономических потерь вследствие заболевания необходимо учитывать и другие параметры. Для правильной оценки экономических потерь, помимо количества дней отсутствия на работе из-за болезни (временная утрата трудоспособности, или абсентеизм), немаловажную роль играет снижение производительности труда (презентеизм), а также влияния болезни на общую трудоспособность и повседневную активность. И, конечно, все эти факторы сильно воздействуют и на психологическое состояние пациентов. Ведь большинство из них — люди молодого и среднего возраста. Именно в этом возрасте создаются семьи, наиболее выражены амбиции карьерного роста. И вдруг, в самый физически активный период жизни, возникают проблемы со здоровьем, которые, с одной стороны, требуют от семьи больших финансовых затрат, а с другой — в значительной степени мешают эффективно работать и зарабатывать.

Поэтому в последнее время в ходе клинических исследований все больше внимания стали обращать не только на выраженность клинического эффекта нового лекарственного средства, снижение воспалительной активности заболевания и связанное с болезнью ухудшение функциональных возможностей, но и на динамику качества жизни на фоне терапии, а в последнее время — и на изменение трудоспособности пациента на фоне новой дорогостоящей терапии. Первое исследование, в котором изучали трудоспособность больных, получающих терапию ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α), показало, что через 1 год терапии АС инфликсимабом (ИНФ) в стандартно рекомендуемых дозах в 2 раза уменьшается число дней нетрудоспособности из-за болезни [8].

В дальнейшем Н. Naibel и соавт. [9] выявили достоверное улучшение всех показателей WPAI (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire — опросник производительности труда и повседневной активности) на фоне терапии ИНФ. В исследовании был включен 101 больной: в начале исследования работали по найму 62 (61%) пациента, а через 28 нед терапии их было уже 75 (70%). Помимо улучшения клинических симптомов, авторы констатировали достоверное увеличение трудоспособности, которое началось уже с первого месяца лечения и продолжалось на протяжении всего исследования ($p < 0,001$ для презентеизма и общего снижения производительности труда). Следует отметить, что в начале исследования пациенты в среднем тратили 4 ч в неделю из-за плохого самочувствия на работе, а через полгода терапии ИНФ этот показатель составил уже 2 ч, одновременно и общая активность пациентов увеличилась более чем в 2 раза. В результате исследования также обнаружено, что показатели активности заболевания и функциональные возможности работающих пациентов через 6 мес терапии ИНФ были значительно лучше, чем у неработающих больных, хотя в начале исследования по основным клиническим параметрам они не различались. При изучении влияния терапии цертолизумабом пэголом на производительность труда было отмечено снижение абсентеизма на 2 рабочих дня через полгода терапии у 325 больных АС.

Интересными оказались результаты совместного субанализа трех больших многоцентровых исследований (GO-FORWARD, GO-REVEAL и GO-RAISE), в которых изучалась эффективность голимумаба (ГЛМ) соответственно при ревматоидном артрите (РА), псориатическом артрите (ПсА) и АС [10]. Влияние заболевания в данном анализе на производительность труда оценивали по визуальной аналоговой шкале (0 — нет влияния, 10 — очень выраженное влияние); кроме того, оценивали долю трудоспособных пациентов (но без работы), которые могли бы работать, если бы было вакантное рабочее место. Изначально, в зависимости от диагноза (РА, ПсА, АС), таких больных было соответственно 13,7, 12,1 и 14,1%. Через 5 лет лечения ГЛМ вероятность устроиться на работу трудоспособных пациентов значительно возросла: до 33,3, 64,3 и 76,5% соответственно. Таким образом, как можно заметить, трудоспособность на фоне терапии особенно выросла среди пациентов АС, что, возможно, в определенной мере связано с более молодым возрастом и большей частотой лиц мужского пола в данной группе. Также за этот период отрицательное влияние основного заболевания на продуктивность труда значительно уменьшилось (-1,987, -2,242, -2,805, для всех групп $p < 0,001$). Учитывая представленные данные, можно сделать вывод, что длительная терапия ГЛМ позволяет значительно увеличить трудоспособность пациентов на фоне значимого и уже хорошо известного клинического эффекта иФНО α .

За первую декаду XXI в. уже выполнен ряд работ в данном направлении, что позволило на их основе провести всесторонний анализ и опубликовать первый систематический обзор, посвященный трудоспособности больных АС на фоне терапии иФНО α [11]. К сожалению, в этом обзоре авторы пришли к неутешительному выводу, что, хотя положительный клинический эффект биологических агентов при данном хроническом заболевании отмечен во всех исследованиях, однако методологические ограничения работ затрудняют формулирование четких выводов относительно их влияния на трудовой потенциал пациентов. В первую очередь это связано с тем, что большинство вошедших в анализ исследований были расширенной фазой предшествующих контролируемых клинических испытаний со строгими критериями включения и исключения. Поэтому в выводах к обзору было предложено, чтобы оценка воздействия биологических агентов на работоспособность проводилась в условиях реальной клинической практики, в крупных когортных исследованиях. Кроме того, авторы обзора указали на отсутствие исследований эффекта биологических препаратов у пациентов с ранней стадией болезни.

Однако в скором времени эти два недостатка были в определенной мере восполнены. Недавно были представлены данные о динамике трудоспособности у пациентов с нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом (нр-аксСпА), леченных ГЛМ [12]. Результаты оказались очень сходными с таковыми у пациентов с развернутой стадией АС, леченных иФНО α . Кроме того, было показано, что у пациентов нр-аксСпА, получавших ГЛМ, такие показатели WPAI, как общая производительность труда и общая активность за 16 нед, достоверно улучшились по сравнению с больными группы плацебо (-21,1 против -11,7; $p = 0,0391$ и -24,9 против -8,6; $p < 0,0001$), в то время как в отношении изменения абсентеизма и презентеизма не получено достоверных различий между пациентами основной и контрольной групп [12].

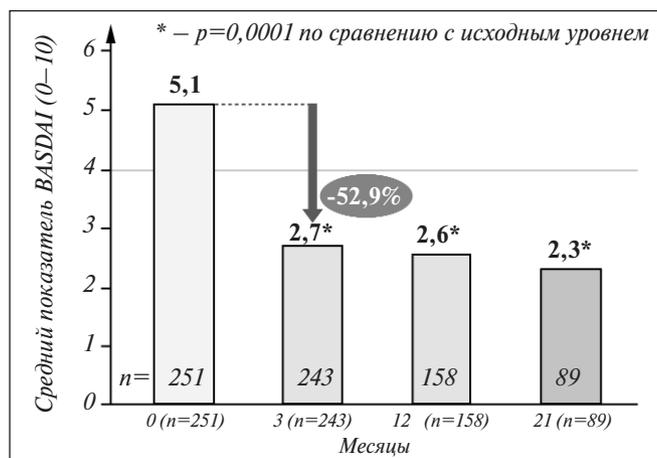


Рис. 1. Уменьшение активности АС на фоне терапии ГЛМ

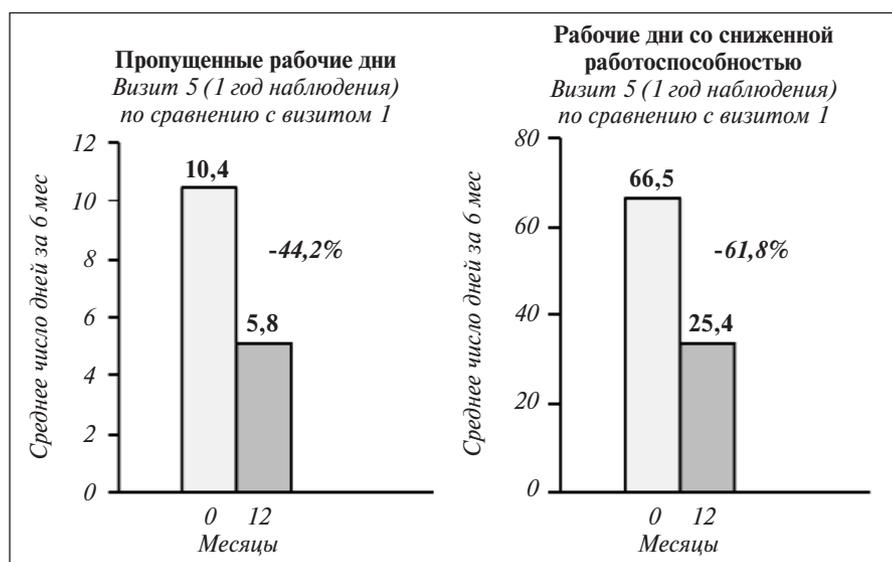


Рис. 2. Уменьшение числа пропущенных рабочих дней и дней со сниженной работоспособностью в связи с АС на фоне терапии ГЛМ

На конгрессе ревматологов Германии впервые были представлены данные неинтервенционного исследования в рамках реальной клинической практики ФРГ по оценке клинической картины, трудоспособности и качества жизни на фоне терапии ГЛМ у пациентов с РА, ПсА и АС – протокол GO-NICE [13]. В исследование было включено 763 больных из 129 клинических центров Германии, которые получали в реальной клинической практике терапию ГЛМ не менее 12 мес. Среди них с РА было 283 (37,1%) больных, с ПсА – 214 (28,0%), а с АС – 266 (34,9%). Авторы отметили, что среди пациентов с РА было больше всего пенсионеров (соответственно 27,0, 12,8 и 5,3%), в то же время среди больных АС было больше всего лиц с полной занятостью (соответственно 32,6, 44,9 и 65,3%). На фоне терапии ГЛМ отмечалась явная положительная динамика клинической картины (рис. 1).

Одновременно на фоне улучшения клинического состояния пациентов заметно улучшилась их трудоспособность (рис. 2). За первый год терапии число пропущенных

рабочих дней уменьшилось практически в 2 раза, а эффективность труда на работе значительно увеличилась.

Данные результаты большого когортного исследования подтвердили, что снижение активности АС сопровождалось уменьшением числа потерянных трудовых дней, связанных с основным заболеванием, и улучшением производительности на работе.

Недавно появился систематический обзор, в который включены не только рандомизированные клинические испытания, но и когортные исследования, посвященные анализу трудоспособности больных с хроническими артритами на фоне терапии иФНОα [14]. Показано, что биологическая терапия значительно снижает число дней нетрудоспособности из-за болезни, улучшает эффективность труда и уменьшает презентеизм. В заключение авторы подчеркнули, что высокая стоимость биологической терапии частично может быть снижена вследствие уменьшения непрямых затрат.

Результаты одного из последних исследований влияния АС на трудоспособность были доложены на конгрессе EULAR (Рим, 2015) [15]. В нем оценивалось изменение заработной платы работающих пациентов с АС на фоне терапии иФНОα (1-я группа) и без нее (2-я группа) за период с 2007 по 2011 г. В 1-й группе было 223 пациента с АС, во 2-й группе – 419. Средний возраст больных 2-й группы был в среднем на 5 лет больше, и во время включения в исследование их заработная плата была в среднем достоверно выше, чем у пациентов 1-й группы (75,665 долл. против 62,868 долл., $p=0,014$). После стандартизации групп по базовым клиническим показателям оказалось, что пациенты 1-й группы имели ежегодно больший прирост заработной платы, чем пациенты 2-й группы (соответственно 5,04 и 3,35%), и через 5 лет, в конце периода

исследования, кумулятивный 5-летний прирост среднегодовой заработной платы составил соответственно 27,8% против 17,9%. По сравнению с работающими пациентами с АС, не получавшими терапии иФНОα, у леченных этими лекарственными средствами больных выявлена значительно более высокая скорость прироста заработной платы. Учитывая полученные результаты, авторы сделали заключение, что вследствие того, что АС преимущественно поражает пациентов в наиболее продуктивном возрасте, эффективное лечение может смягчить экономическое бремя как для самих работников (т. е. больных АС), так и для работодателей.

Таким образом, имеющиеся данные позволяют утверждать, что длительная терапия АС иФНОα способна улучшить не только клиническое состояние, но и трудовой потенциал больных. Это, в свою очередь, делает правомочным вывод, что непрямые расходы, связанные с данным заболеванием, могут значительно сократить медицинские потери общества (связанные с дорогостоящим лечением) по мере возвращения больных к активному труду.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Chorus AM, Miedema HS, Boonen A, Van Der Linden S. Quality of life and work in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis of working age. *Ann Rheum Dis*. 2003 Dec;62(12):1178-84.
2. Подряднова МВ, Балабанова РМ, Урумова ММ, Эрдес ШФ. Взаимосвязь клинических характеристик анкилозирующего спондилита с трудоспособностью и производительностью труда. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):513–9. [Podryadnova MV, Balabanova RM, Urumova MM, Erdes ShF. Correlation between clinical characteristics of ankylosing spondylitis and work capacity and productivity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):513–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-513-519>
3. Cakar E, Taskaynatan MA, Dincer U, et al. Work disability in ankylosing spondylitis: differences among working and work-disabled patients. *Clin Rheumatol*. 2009 Nov;28(11):1309-14. doi: 10.1007/s10067-009-1249-1. Epub 2009 Aug 16.
4. Brunner R, Kissling RO, Auckenthaler C, Fortin J. Clinical evaluation of ankylosing spondylitis in Switzerland. *Pain Physician*. 2002 Jan;5(1):49-56.
5. Фоломеева ОМ, Лобарева ЛС, Ушакова МА. Инвалидность, обусловленная ревматическими заболеваниями, среди жителей Российской Федерации. Научно-практическая ревматология. 2001;39(1):15–21. [Folomeeva OM, Lobareva LS, Ushakova MA. Disability caused by rheumatic diseases among residents of the Russian Federation. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2001;39(1):15–21. (In Russ.)].
6. Gran JT, Scomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol*. 1997 Jul;36(7):766-71.
7. Boonen A, van der Heijde D. Review of the costs of illness of ankylosing spondylitis and methodologic notes. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2005 Apr;5(2):163-81. doi: 10.1586/14737167.5.2.163.
8. Listing J, Brandt J, Rudwaleit M, et al. Impact of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on admissions to hospital and days of sick leave in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Dec;63(12):1670-2.
9. Haibel H, Song IH, Rudwaleit M, et al. Multicenter open-label study with infliximab in active ankylosing spondylitis over 28 weeks in daily practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Mar-Apr;26(2):247-52.
10. Han C, Kavanaugh A, Genovese MC, et al. Sustained Improvement in Health Related Quality of Life, Work Productivity, Employability, and Reduced Healthcare Resource Utilization of Patients with Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis Treated with Golimumab: 5th Results. *Ann Rheum*. 2013;72:A337 doi:10.1136/annrheumdis-2013-eular.1041
11. van der Burg LRA, ter Wee MM, Boonen A. Effect of biological therapy on work participation in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2012 Dec;71(12):1924-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201914. Epub 2012 Sep 6.
12. Maksymowych WP, Curtis S, Dougados M, et al. Quality of life in Patients with Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis After 16 Weeks of Golimumab Treatment. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1151-1152 doi:10.1136/annrheumdis-2015-eular.3046
13. Thomas M, Kruger K, Aries P, et al. Nicht interventionelle Evaluierung: Klinisches Bild, Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität unter Golimumab – 2. Interimsanalyse GO-NICE Kongress der DGRh, Düsseldorf, Germany 17-20 Sep 2014 Abst .143, Poster RA.18.
14. Tubery A, Castelli C, Erny F, et al. The effect of biological agents on work in patients with chronic inflammatory arthritides: a meta-analysis of randomized controlled trials and controlled cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl2):124. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.4799
15. Deodhar A, Mittal M, Joshi A, et al. Assessment of salary growth in patients with ankylosing spondylitis treated with and without anti-tumor necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl2): 744. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3663

Статья подготовлена при информационной поддержке компании ООО «МСД Фармасьютикалс». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.