

## REFERENCES

1. Bagnenko S.F., Tolstoy A.D., Krasnorogov V.B., et al. Acute Pancreatitis (Diagnostic and Management Protocols) // Annaly Hirurgicheskoy Gepatologii. – 2006. – Vol. 11. №1. – P.60-66. (in Russian).
2. Bensman V.M., Savchenko Y.P., Golikov I.V., Chaykin V.V. The choice of tactical decisions in surgery of the macrofocal infected pancreatonecrosis // Khirurgia. – 2013. – №4. – P.38-42 (in Russian).
3. Datsyuk A.I., Shlapak I.P., Titarenko N.V., Datsyuk L.V. Ten years' experience of prophylaxis and treatment of a multiple organ failure syndrome at serious acute pancreatitis: analysis of 223 cases // Vestnik Intensivnoy Terapii. – 2013. – №2. – P.19-26 (in Russian).
4. Zatevakhin I.I., Tsitsiashvili M.S., Budrova M.D., Altunin A.I. Pancreatonecrosis. – Moscow, 2007. – 224 p. (in Russian).
5. Istomin N.P., Belov I.N., Agapov K.V., et al. Application of medical and diagnostic algorithm for defining surgical tactics at patients with pancreatonecrosis // Khirurgia. – 2010. – №7. – P.6-13. (in Russian).
6. Krasilnikov D.M., Abdulyanov A.V., Borodin M.A. Optimization of surgical treatment at patients with pancreatonecrosis // Annaly khirurgicheskoy hepatologii. – 2011. – №1. – P.66-71. (in Russian).
7. Savelyev V.S., Filimonov M.I., Burnevich S.Z. Pancreatonecroses. – Moscow, 2008. – 264 p. (in Russian).
8. Sandakov P.Y., Samartsev V.A., Mineev D.A., Popov A.V. Optimization of diagnostics and surgical treatment of destructive pancreatitis // Endoskopicheskaya khirurgia. – 2013. – №5. – P.3-10. (in Russian).
9. Amano H., Takada T., Isaji S., et al. Therapeutic intervention and acute pancreatitis // J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. – 2010. – Vol. 17. №1. – P.53-59.
10. Botoi G., Andercou O., Andercou A., et al. The management of acute pancreatitis according to the modern guidelines // Chirurgia. – 2011. – Vol. 106. №2. – P.171-176.
11. Petrov M.S., Shanbhag S., Chakraborty M., et al. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139. №3. – P.813-820.
12. Wig J.D., Bharathy K.G., Kochhar R., et al. Correlates of organ failure in severe acute pancreatitis // JOP. – 2009. – Vol. 10. №3. – P.271-275.

### Информация об авторах:

Долгих Владимир Терентьевич – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, e-mail: prof\_dolgih@mail.ru; Анищенко Владимир Владимирович – д.м.н., заведующий кафедрой хирургии постдипломного образования, e-mail: avv1110@yandex.ru; Трубачева Алла Васильевна – к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии, e-mail: trubacheva2008@mail.ru; Кузнецов Юрий Владимирович – к.м.н., ассистент кафедры хирургии, e-mail: uvk166@mail.ru

### Information About of the Authors:

Dolgikh Vladimir Terentyevich – PhD, MD, Professor, honored scientist of the Russian Federation, head of Department of pathophysiology with course of clinical pathophysiology, e-mail: prof\_dolgih@mail.ru; Anishchenko Vladimir Vladimirovich – PhD, MD, Professor, head of surgery Department, e-mail: avv1110@yandex.ru; Trubacheva Alla Vasilyevna – PhD, MD, assistant Department of general surgery, e-mail: trubacheva2008@mail.ru; Kuznetsov Yuri Vladimirovich – PhD, MD, assistant of Department surgery, e-mail: uvk166@mail.ru

© РАСКИНА Т.А., КОРОЛЕВА М.В. – 2014  
УДК 616.72-002.77-08

## ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ РИТУКСИМАБОМ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Татьяна Алексеевна Раскина, Марина Валерьевна Королева  
(Кемеровская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. В.М. Ивойлов,  
кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Т.А. Раскина)

**Резюме.** С целью оценки влияния ритуксимаба на качество жизни больных ревматоидным артритом (РА) по результатам общего опросника EQ-5D и специфического опросника HAQ обследовано 98 пациентов. Все больные были рандомизированы в две группы в зависимости от варианта базисной терапии. Для оценки КЖ использовались опросники EQ-5D и HAQ. Через год терапии установлено статистически значимое увеличение показателя индекса здоровья, увеличение показателя ВАШ. При оценке индекса HAQ через 12 месяцев получено статистически значимое уменьшение в группе больных, получавших ритуксимаб, относительно исходных показателей. В группе пациентов с комбинированной терапией отмечался удовлетворительный терапевтический эффект, тогда как в группе с монотерапией метотрексатом – минимальный.

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

## EFFECT OF RITUXIMAB THERAPY ON LIFE QUALITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

T.A. Raskina, M.V. Koroleva  
(Kemerovo State Medical Academy, Russia)

**Summary.** The purpose: To evaluate the effect of rituximab on the life quality in the patients with rheumatoid arthritis (RA) according to the results of the overall EQ-5D questionnaire and a specific questionnaire HAQ. Materials and Methods: We observed 98 patients with a documented diagnosis of RA. All patients were randomized into two groups, depending on the basic therapy variant. To assess Life Quality (LQ) questionnaires EQ-5D and HAQ were used. Results: After a year of therapy a statistically significant increase in the health index, the visual analogue scale (VAS) was established both in the group 1 and group. In assessing the HAQ index in 12 months a statistically significant reduction was revealed in the group of patients treated with rituximab, relative to benchmarks. Conclusion: According to EQ-5D questionnaire satisfactory therapeutic effect was observed in the group of the patients with a combined therapy, while in the group with MTX the effect was minimum.

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

Ревматоидный артрит (РА) – это хроническое воспалительное заболевание суставов, приводящее к ранне-

му нарушению функциональной способности больных, 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 проводимой терапии, редкое развитие длительных ремиссий приводят к значительным не только функциональным, но и социальным ограничениям, влияя на психологическое состояние больных, значительно ухудшая их качество жизни (КЖ) [1,7].

КЖ, являясь интегральной характеристикой различных сфер функционирования человека, основано на субъективном восприятии [13] и в медицинском понимании этого термина всегда связано со здоровьем [12]. КЖ является одним из ключевых понятий современной медицины, позволяющих проводить анализ составляющих жизнедеятельности человека в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения [15]. Инструменты оценки КЖ (общие и специфические опросники), разработанные экспертами ведущих мировых клинических центров в соответствии с принципами доказательной медицины и требованиями Good Clinical Practis (GCP), создали возможность количественной оценки основных сфер жизнедеятельности человека. Применение их вместе с другими общепринятыми клиническими, лабораторными и инструментальными методами исследования позволяет расширить представление врача о состоянии больного в целом.

Общие опросники измеряют широкий спектр функций восприятия здоровья и используются для сравнения КЖ пациентов, страдающих различными заболеваниями, а также для ее оценки в популяции, тогда как специфические инструменты ориентированы в большей степени на проблемы, связанные с определенными заболеваниями.

Бурный прогресс биологии и медицины в конце XX века нашел свое практическое отражение в расширении возможностей фармакотерапии РА и других воспалительных ревматических заболеваний. С помощью методов биотехнологии были созданы принципиально новые противовоспалительные препараты, объединяющиеся общим термином «генно-инженерные биологические препараты», применение которых, благодаря расшифровке ключевых механизмов иммунопатогенеза этого заболевания, теоретически хорошо обосновано, что позволило существенно повысить эффективность фармакотерапии РА [3,4]. Созданы национальные регистры пациентов, получающих эти средства с целью проспективного длительного наблюдения и для оценки клинко-рентгенологического, клинко-иммунологического и антидеструктивного эффектов [4]. Одним из представителей генно-инженерных биологических препаратов является анти-В-клеточный препарат – ритуксимаб, представляющий собой химерные высокоаффинные моноклональные антитела к мембранному CD20-антигену В-клеток [5].

При выборе опросников для оценки КЖ важно принимать во внимание, что для использования в клинко-экономическом исследовании предпочтение отдается тем из них, которые дают результат оценки КЖ в виде единого итогового балла. К таким, в частности, относится общий опросник EQ-5D. Это опросник общего характера, прост для заполнения, широко применяется в различных странах и дает в ходе обработки собранных данных единый балл для оценки КЖ, представленный величинами от 0 до 1, что и 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-полезность» [12]. Он широко используется в различных клинических ситуа-

циях, в том числе при оценке КЖ больных ревматологического профиля [14,15].

В стандарты обследования больных РА во многих странах мира, в том числе в России, входит специальный опросник HAQ. Вопросы HAQ относятся к активности больного в повседневной жизни. Опросник включает в себя подсчет индекса нарушения жизнедеятельности, оценку боли и имеет 25 возможных значений. Кроме того, HAQ может использоваться для оценки эффективности терапии.

Цель исследования – оценить влияние ритуксимаба на КЖ больных РА по результатам общего опросника EQ-5D и специфического опросника HAQ.

## Материалы и методы

Под наблюдением находилось 98 больных с достоверным диагнозом РА, выставленным по критериям Американской коллегии ревматологов (1987 г.). Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (2000 г.). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

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

Все больные были рандомизированы в две группы в зависимости от варианта базисной терапии: группа 1 (n=56) – больные, получавшие комбинированную терапию метотрексатом (средняя доза 13,3±0,26 мг/нед.) и ритуксимабом по стандартной схеме (1000 мг внутривенно капельно в 1-й и 15-й дни, курс – 2 инфузии, среднее количество курсов – 3,5±0,12); группа 2 (n=42) – больные с монотерапией метотрексатом в сопоставимых дозах (средняя доза 13,57±0,3 мг/нед.). Период наблюдения составил 24 месяца.

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

Показатель	Группа 1		Группа 2	
	n	%	n	%
Пол:				
женщины	42	75,0	30	71,4
мужчины	14	25,0	12	28,6
Возраст:				
менее 50 лет	20	35,7	11	26,2
более 50 лет	36	64,3	31	73,8
Длительность заболевания:				
менее 5 лет	4	7,1	7	16,7
более 5 лет	52	92,8	35	83,3
Иммунологическая характеристика:				
серопозитивный	47	83,9	37	88,1
серонегативный	9	16,1	5	11,9
Активность по DAS28:				
низкая (DAS28<3,2)	7	12,5	7	16,7
средняя (DAS28 3,2-5,1)	18	32,1	18	42,8
высокая (DAS >5,1)	31	55,4	17	40,5
Рентгенологическая стадия:				
I	2	3,6	4	9,5
II	22	39,3	9	21,4
III	23	41,1	25	59,5
IV	9	16,1	4	9,5
Функциональный класс:				
1	5	8,9	0	0
2	45	80,4	23	54,8
3	6	10,7	18	42,9
4	0	0	1	2,3

Клиническая характеристика больных РА представлена в таблице 1.

Группы больных с различными вариантами базисной терапии были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания. Средний возраст больных в группе 1 –  $50,61 \pm 1,65$  лет, в группе 2 –  $53,64 \pm 1,47$  лет ( $p=0,43$ ), длительность заболевания РА –  $11,81 \pm 1,04$  и  $14,93 \pm 1,11$  лет соответственно ( $p=0,08$ ).

В обеих группах больных РА преобладали женщины – 75,0% в группе 1 и 71,4% в группе 2. У большинства больных отмечалась третья рентгенологическая стадия (41,1% больных в первой и 59,5% во второй группах) и второй функциональный класс (80,4% в первой группе и 54,8% во второй).

Для оценки КЖ использовались опросники EQ-5D и HAQ. Все больные самостоятельно заполняли опросники при включении в исследование, через 12 и 24 месяца наблюдения.

Опросник EQ-5D 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 три уровня в зависимости от степени выраженности проблемы. Результаты ответов исследуемых представлены как в виде профиля «состояния здоровья» EQ-5D-profile, так и количественного показателя «индекса здоровья» EQ-5D-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, а 100 – самое хорошее состояние здоровья. Обследуемый делает отметку на «термометре» в том месте, которое отражает состояние его здоровья на момент заполнения. Эта часть опросника представляет собой количественную оценку общего статуса здоровья. Оценивалось минимальное клинически значимое изменение индекса EQ-5D до и после лечения:  $<0,10$  балла – нет эффекта,  $0,10-0,24$  – минимальный эффект,  $0,24-0,31$  – удовлетворительный эффект,  $\geq 0,31$  баллов – выраженный эффект.

Для оценки функционального состояния больного на индивидуальном уровне использовался специфический опросник HAQ: от 0 до 0,5 баллов – нет функциональных нарушений, от 0,5 до 1,00 баллов – минимальные, от 1,00 до 2,00 баллов – умеренные, от 2,00 до 3,0 баллов – выраженные. Кроме того, индекс HAQ использовался для оценки эффективности терапии:  $\Delta$  HAQ  $< 0,22$  балла – нет эффекта,  $0,22-0,36$  – минимальный эффект,  $0,36-0,80$  – удовлетворительный эффект,  $\Delta$  HAQ  $\geq 0,80$  баллов – выраженный эффект.

Статистический анализ проводили при помощи 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 проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни для двух независимых выборок. Оценку разности между генеральными долями (частотами) проводили с помощью парного теста Вилкоксона. Для всех видов анализа различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При заполнении опросника EQ-5D исходно пробле-

Характеристика состояния здоровья больных РА по данным общего опросника EQ-5D в зависимости от варианта базисной терапии

Состояние здоровья	Группа 1		Группа 2		p (гр. 1 vs гр. 2)
	n	%	n	%	
<b>Передвижение в пространстве</b>					
Нет проблем	3	5,4	6	14,3	0,25
Есть некоторые проблемы	53	94,6	36	85,7	0,25
Прикован к кровати	0	0	0	0	-
<b>Самообслуживание</b>					
Нет проблем	4	7,1	8	19,1	0,15
Есть некоторые проблемы	44	78,6	29	69,0	0,41
Не может сам мыться и одеваться	8	14,3	5	11,9	0,96
<b>Повседневная активность</b>					
Нет проблем	7	12,5	10	23,8	0,23
Есть некоторые проблемы	34	60,7	27	64,3	0,88
Не может выполнять повседневные дела	15	26,8	5	11,9	0,12
<b>Боль и дискомфорт</b>					
Нет боли и дискомфорта	0	0	0	0	-
Есть небольшая боль и дискомфорт	19	33,9	17	40,5	0,65
Есть сильная боль и дискомфорт	37	66,1	25	59,5	0,65
<b>Тревога и депрессия</b>					
Нет тревоги и депрессии	3	5,4	14	33,3	0,0012
Есть небольшая тревога и депрессия	33	58,9	17	40,5	0,11
Есть выраженная тревога и депрессия	20	35,7	11	26,2	0,43

мы со здоровьем отметили в той или иной степени больные РА. В целом, у большинства больных по всем компонентам КЖ имеются проблемы средней степени выраженности (табл. 2). В группе больных, получавших комбинированную терапию ритуксимабом и метотрексатом, сильную боль или дискомфорт испытывали 37 (66,1%), выраженную тревогу или депрессию – 20 (35,7%) больных. Отсутствие тревоги или депрессии и проблем с передвижением в пространстве отметили по 3 (5,4%) больных.

В группе больных с монотерапией метотрексатом сильную боль или дискомфорт испытывали 25 (59,5%), выраженную тревогу или депрессию – 11 (26,2%) больных, отсутствие тревоги или депрессии – 14 (33,3%), проблем с передвижением в пространстве – 6 (14,3%), проблем с самообслуживанием – 8 (19,1%) больных.

Среди опрошенных больных, как в группе больных, получавших ритуксимаб, так и в группе с монотерапией метотрексатом, отсутствовали больные, не испытывающие боли или дискомфорта, и больные, имеющие выраженные проблемы с передвижением в пространстве.

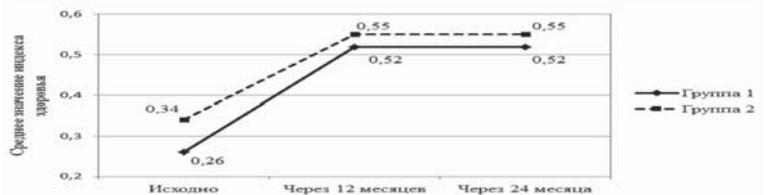


Рис. 1. Динамика индекса здоровья EQ-5D у больных РА исходно и на фоне терапии через 12, 24 месяца.

При расчете количественного индекса здоровья по опроснику EQ-5D установлено, что исходно у больных, получавших комбинированную терапию ритуксимабом и метотрексатом, показатель индекса здоровья был ниже, чем у больных с монотерапией метотрексатом –  $0,26 \pm 0,03$  и  $0,34 \pm 0,03$  ( $p=0,043$ ). Через год терапии отмечалось статистически значимое увеличение показателя в обеих группах больных –  $0,52 \pm 0,03$  ( $p < 0,0001$ ) и  $0,55 \pm 0,04$  ( $p < 0,001$ ). Изменение индекса здоровья на фоне комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом соответствовало удовлетворительному терапевтическому эффекту ( $\Delta$ EQ-5D – 0,26), тогда как в группе больных с монотерапией метотрексатом – минимальному ( $\Delta$ EQ-5D – 0,21). Аналогичные соотношения сохранялись и через 24 месяца терапии (рис. 1).

На втором этапе исследования проводился анализ данных визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), так на-

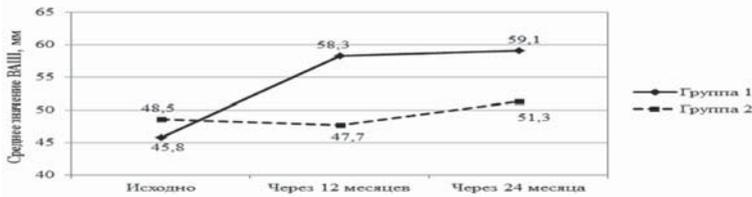


Рис. 2. Динамика показателя ВАШ у больных РА исходно и на фоне терапии через 12, 24 месяца.

зываемого «термометра». Исходно у больных обеих групп показатель ВАШ статистически значимо не отличался ( $45,82 \pm 1,86$  мм и  $48,57 \pm 2,53$  мм,  $p=0,35$ ). Через 12 месяцев наблюдения статистически значимое увеличение показателя ВАШ отмечено в группе больных, получавших комбинированную терапию ритуксимабом и метотрексатом ( $58,29 \pm 1,86$  мм,  $p<0,001$ ). Аналогичные соотношения сохранялись и через 24 месяца терапии — показатель ВАШ составил  $59,11 \pm 2,15$  мм относительно исходных данных ( $p<0,001$ ). В группе больных с монотерапией метотрексатом статистически значимых изменений показателя ВАШ не получено (рис. 2).

Индекс НАQ исходно в группе больных, получавших комбинированную терапию ритуксимабом и метотрексатом, составил  $1,84 \pm 0,09$ , в группе больных с монотерапией метотрексатом —  $1,83 \pm 0,13$  ( $p=0,89$ ), что соответствовало умеренным функциональным нарушениям у больных обеих групп.

Через 12 месяцев получено статистически значимое уменьшение индекса НАQ в группе больных, получавших ритуксимаб, относительно исходных показателей —  $1,46 \pm 0,1$  г/см<sup>2</sup> ( $p=0,001$ ). В группе больных, получавших монотерапию метотрексатом, статистического значимого изменения индекса НАQ не получено.  $\Delta$ НАQ в группе больных, получавших ритуксимаб, составило 0,38, что соответствовало минимальному клиническому эффекту, в то время как в группе больных с монотерапией метотрексатом эффекта не отмечено ( $\Delta$ НАQ — 0,03).

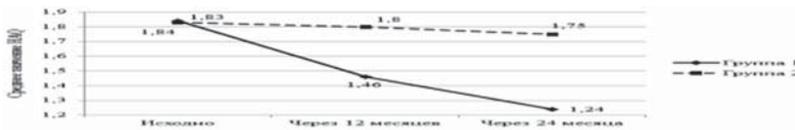


Рис. 3. Динамика индекса НАQ у больных РА исходно и на фоне терапии через 12, 24 месяца.

Аналогичные закономерности сохранялись и через 24 месяца терапии (НАQ группы 1 —  $1,24 \pm 0,11$ , НАQ группы 2 —  $1,75 \pm 0,14$ ,  $p=0,0003$  и  $p=0,65$ ).  $\Delta$ НАQ в группе больных, получавших ритуксимаб, составило 0,6, что соответствовало удовлетворительному клиническому эффекту, в то время как в группе больных с монотерапией метотрексатом эффекта не отмечено ( $\Delta$ НАQ — 0,08) (рис 3).

КЖ больных РА на фоне терапии ритуксимабом было оценено в нескольких больших многоцентровых, рандомизированных исследованиях. Оценка параметров КЖ в большинстве исследований проводилась по общему опроснику SF-36 и специфическому опроснику

НАQ. Так, в исследование REFLEX было включено 520 больных РА с неэффективностью или непереносимостью по крайней мере одного ингибитора ФНО-а [1,9]. У значительного большинства больных наблюдалось улучшение параметров КЖ по специфическому опроснику НАQ и суммарным измерениям общего опросника SF-36, причем, как по показателям суммарного физического, так и психологического здоровья. В начале исследования все пациенты имели выраженные нарушения функционального состояния. Через 24 недели

терапии ритуксимабом был получен хороший клинический эффект по показателям КЖ, а в группе плацебо у большинства больных не было даже минимального клинически значимого улучшения показателей КЖ [8]. Разница суммарных шкал общего опросника оценки КЖ SF-36 физического здоровья и психологического здоровья в группе ритуксимаба соответствовала 4,7 (PCS) и 5,8 (MCS) баллам, а в группе плацебо существенно не изменилась (разница показателей 1,3 и 0,9 баллов соответственно). Получено существенное улучшение показателей КЖ по всем шкалам SF-36 у больных РА в группе ритуксимаба в отличие от группы плацебо, в которой статистически значимого улучшения КЖ не было выявлено; лишь по шкале ролевого физического функционирования разница значений до и после лечения приближалась к минимально значимым изменениям (8,4 балла).

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

В исследовании DANCER [10] была изучена взаимосвязь дозы ритуксимаба (двух инъекции по 500 или 1000 мг) с клиническими показателями и показателями КЖ у 465 больных РА. Установлено, что комбинированная терапия ритуксимабом и метотрексатом была статистически значимо эффективнее монотерапии метотрексатом. Исходное значение НАQ у больных всех групп было сравнимо. Проведение повторных курсов терапии по эффективности не уступало первому введению, а прием таблетированных ГК перед введением ритуксимаба не влиял на эффективность терапии, но снижал частоту трансфузионных реакций.

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

Комбинированная терапия ритуксимабом и метотрексатом была статистически значимо эффективнее монотерапии метотрексатом. Изменение индекса здоровья EQ-5D на фоне комбинированной терапии ритуксимабом и метотрексатом соответствовало удовлетворительному терапевтическому эффекту, тогда как в группе больных с монотерапией метотрексатом — минимальному.

Таким образом, терапия ритуксимабом положительно влияет на показатели КЖ по данным опросника EQ-5D и НАQ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Амирджанова В.Н. Качество жизни больных ревматоидным артритом, получающих ритуксимаб // Научно-практическая ревматология. — 2008. — №1S. — С.15-20.
2. Воробьев П.А. Клинико-экономический анализ. — М., 2004. — 778 с.
3. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Кузикаянц К.Х. и др. Опыт применения ритуксимаба у больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике по данным Российского регистра АРБИТР // Русский медицинский журнал. — 2011. — Т. 19. №25. — С.1518-1523.
4. Лукина Г.В., Насонов Е.Л., Сигидин Я.А. и др. Первый опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам

(ритуксимаб) при ревматоидном артрите в России // Научно-практическая ревматология. — 2008. — №1S. — С.11-14.

5. Насонов Е.Л. Новые направления в терапии ревматоидного артрита: акцент на инфликсимаб и ритуксимаб // Современные проблемы ревматологии. — 2007. — Вып. 3. — С.11-17.
6. Насонов Е.Л. Ритуксимаб в лечении ревматических болезней // Научно-практическая ревматология. — 2008. — №1S. — С.3-10.
7. Насонов Е.Л. Трудности ранней диагностики и лечения ревматоидного артрита // Современные проблемы ревматологии. — 2005. — Вып. 2. — С.3-8.

8. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Амирджанова В.Н. и др. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб / Под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2012. – 343 с.

9. 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 // *Arth. Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P.2793-2806.

10. 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 // *Arth. Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P.1390-1400.

11. Salaffi F., De Angelis R., Stancati A., et al. Health-related

quality of life in multiple musculoskeletal conditions: a cross-sectional population based epidemiological study. II. The MAPPING study // *Clinical Rheumatology.* – 2005. – Vol. 23. №6. – P.829-839.

12. Spilker B. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials Philadelphia. – New York: Lippincott-Raven, 1996. – 1259 p.

13. Staquet M.J. Quality of life assessment in clinical trials. – Oxford: Oxford University Press, 1998. – 360 p.

14. Symmons D., Tricker K., Roberts C., et al. The British Rheumatoid Outcome Study Group (BROSG) randomised controlled trial to compare the effectiveness and cost-effectiveness of aggressive versus symptomatic therapy in established rheumatoid arthritis // *Health Technol. Assess.* – 2005. – Vol. 9(34). № III-IV. – P.1-78.

15. World Health Organization. The constitution of the World Health Organization // *WHO Chronicle.* – 1947. – P.29.

## REFERENCES

1. Amirjanova V.N. Quality of life in patients with rheumatoid arthritis receiving rituximab // *Nauchno-prakticheskaya reumatologia.* – 2008. – №1S. – P.15-20. (in Russian)

2. Vorobyov P.A. Clinical and economic analysis. – Moscow, 2004. – 778 p. (in Russian)

3. Lukina G.V., Sigidin J.A., Kuzikyants K.H., et al. Experience with rituximab in patients with rheumatoid arthritis in clinical practice, according to the Russian Register ARBITER // *Russkij medicinskij zurnal.* – 2011. – Vol. 19. №25. – P.1518-1523. (in Russian)

4. Lukina G.V., Nasonov E.L., Sigidin J.A., et al. First experience with monoclonal antibodies to B-lymphocytes (rituximab) in rheumatoid arthritis in Russia // *Nauchno-prakticheskaya reumatologia.* – 2008. – №1S. – P.11-14. (in Russian)

5. Nasonov E.L. New directions in the treatment of rheumatoid arthritis: focus on Infliximab and Rituximab // *Sovremennye problemy reumatologii.* – 2007. – Is. 3. – P.11-17. (in Russian)

6. Nasonov E.L. Rituximab in the treatment of rheumatic diseases. // *Nauchno-prakticheskaya reumatologia.* – 2008. – №1S. – P.3-10. (in Russian)

7. Nasonov E.L. Difficulties of early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis // *Sovremennye problemy reumatologii.* – 2005. – Is. 2. – P.3-8.

8. Nasonov E.L., Aleksandrova E.N., Amirjanova V.N., et al. Anti-B-cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab / Ed. E.L. Nasonov. – Moscow: IMA-PRESS, 2012. – 343 p. (in Russian)

9. 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 // *Arth. Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P.2793-2806.

10. 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 // *Arth. Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P.1390-1400.

11. Salaffi F., De Angelis R., Stancati A., et al. Health-related quality of life in multiple musculoskeletal conditions: a cross-sectional population based epidemiological study. II. The MAPPING study // *Clinical Rheumatology.* – 2005. – Vol. 23. №6. – P.829-839.

12. Spilker B. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials Philadelphia. – New York: Lippincott-Raven, 1996. – 1259 p.

13. Staquet M.J. Quality of life assessment in clinical trials. – Oxford: Oxford University Press, 1998. – 360 p.

14. Symmons D., Tricker K., Roberts C., et al. The British Rheumatoid Outcome Study Group (BROSG) randomised controlled trial to compare the effectiveness and cost-effectiveness of aggressive versus symptomatic therapy in established rheumatoid arthritis // *Health Technol. Assess.* – 2005. – Vol. 9(34). № III-IV. – P.1-78.

15. World Health Organization. The constitution of the World Health Organization // *WHO Chronicle.* – 1947. – P.29.

## Информация об авторах:

Раскина Татьяна Алексеевна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, 650029, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а;  
Королева Марина Валерьевна – аспирант кафедры, тел. (3842) 586841, e-mail: 576078@mail.ru

## Information About the Authors:

Tatyana A. Ruskina – Ph.D., Professor, Head of Department, 650029, Kemerovo, Voroshilova st., 22a;  
Koroleva Marina V. – graduate student, tel. (3842) 586841, e-mail: 576078@mail.ru

© КУЗНЕЦОВА А.Н., ИЛЛАРИОНОВА Е.А. – 2014

УДК 543.544.943.3.068.7:615.07

## ВЫСОКОЭФФЕКТИВНАЯ ЖИДКОСТНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ В АНАЛИЗЕ СУППОЗИТОРИЙ «НЕО-ПЕНОТРАН»

Анастасия Николаевна Кузнецова, Елена Анатольевна Илларионова

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, зав. – д.х.н., проф. Е.А. Илларионова)

**Резюме.** Предложены оптимальные условия качественного и количественного анализа многокомпонентной лекарственной формы суппозитории «Нео-пенотран» с использованием метода микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Условия анализа: градиентное элюирование в системе перхлорат лития, хлорная кислота и вода – ацетонитрил (MeCN), градиент линейный 1000 мкл от 5% до 20%, 2500 мкл от 20% до 100%, 3000 мкл 100% ацетонитрила при скорости потока 150 мкл/мин и температуре 45°C.

**Ключевые слова:** метронидазол, миконазол, суппозитории «Нео-пенотран», метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, градиент, ацетонитрил, лития перхлорат.