

Т.К. Ефимцева

Государственный  
фармакологический центр  
МЗ Украины

# КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ПРОТИВОРЕВМАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

**Ключевые слова:**

клинические испытания, противоревматические препараты, ревматоидный артрит, эффективность лечения.

**Резюме.** Проанализированы подходы к стандартизованной оценке эффективности противоревматических препаратов в лечении больных ревматоидным артритом при проведении клинических испытаний. Представлены современные классификации противоревматических препаратов, критерии оценки активности ревматоидного артрита и ремиссии заболевания.

Указаны первичные и вторичные показатели для достоверной оценки эффективности лечения с учетом группы противоревматических препаратов. Дана характеристика дополнительным методам обследования с точки зрения их доказательности, значимости и возможности использования при клинических испытаниях.

При проведении клинических испытаний (КИ) важное значение имеют поставленные задачи в зависимости от группы исследуемого лекарственного средства (ЛС), выбор участников, достоверные критерии оценок и методы обследования. Степень доверия к результатам КИ выше, если состав пациентов, включенных в сравниваемые группы однороден, а применяемые методы обследований и критерии оценок верифицированы и общепризнаны (Мальцев В.И. и соавт., 2002).

В настоящее время Европейское агентство по оценке ЛС (ЕМЕА) предложило следующую классификацию терапии ревматоидного артрита (РА) (табл. 1).

Таблица 1

**Классификация терапии РА  
(ЕМЕА, 1999)**

А.	Симптом-модифицирующие противоревматические препараты (СМПП) (SMARD — Symptom-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, A)
	1) нестероидные противовоспалительные препараты (NSAID — Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs) 2) кортикостероиды
В.	Болезнь-модифицирующие противоревматические препараты (БМПП) (DMARD — Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, B)
	1) нецитотоксические ЛС 2) цитотоксические ЛС
С.	Болезнь-контролирующая противоревматическая терапия (БКПТ) (DCART — Disease-Controlling Anti-Rheumatic Therapy, C)

Данная классификация составлена на основании классификации, предложенной группой Европейских экспертов, и описывает категории терапии трех типов: А (модифицирующая симптом), В (модифицирующая воспаление) и С (модифицирующая структуру ткани).

В соответствии с этой классификацией препараты из группы БКПТ обуславливают остановку развития структурных эрозий и предупреждают появление новых, тем самым препятствуя дальнейшему прогрессированию РА или улучшая исход заболевания. В настоящее время еще ни один

из применяемых ЛС не демонстрирует такого эффекта.

**Цели и задачи,** стоящие перед клиницистами, проводящими КИ, тесно связаны с целями и возможностями терапии того или иного заболевания. Так, выделяют следующие четыре основные цели лечения больных с РА, а именно:

- уменьшение выраженности болевого синдрома;
- улучшение или сохранение функций пораженных суставов;
- уменьшение воспаления суставов;
- предупреждение или замедление деструктивных процессов в суставах.

Какие из представленных задач будут рассматриваться в планируемом КИ, зависит от природы исследуемого ЛС. Например, для препаратов группы БКПТ необходимо изучать все четыре задачи. Однако для противовоспалительных или болеутоляющих препаратов не предполагается доказательство их действия, предупреждающее структурные повреждения. Для таких ЛС целесообразно проводить мониторинг структурных повреждений при постановке задачи изучения клинической безопасности их применения.

Перед исследователями может стоять дополнительная (вторичная) задача. Например, при изучении эффективности глюкокортикостероидов дополнительной задачей КИ может быть оценка развития вторичных осложнений (индуцированных нарушений обмена кальция и их клинических проявлений: остеопении, остеопороза и др.), которые являются частыми побочными эффектами, возникающими при системной терапии данными препаратами (Коваленко В.Н., 2001). Дополнительной задачей любого КИ противоревматического препарата может быть анализ улучшения качества жизни больного РА.

Главным критерием оценки результативности проведения КИ является объективизация получен-

ных результатов. Поэтому изучение ЛС основывается на:

- объективных измерениях;
- общепризнанных оценочных шкалах;
- использовании достоверных методов (критериев) оценки.

### ЦЕЛЕВАЯ (ИССЛЕДУЕМАЯ) ПОПУЛЯЦИЯ

Возможность получения достоверных оценок эффективности лечения зависит от диагностических критериев, на основании которых пациентов включают в исследование, и таких характеристик заболевания, как стадия, течение, активность РА и др. При этом применяемые критерии, классификации и методы оценок должны быть общепризнанными и по возможности валидными.

В табл. 2 представлена классификация РА, чаще всего применяемая отечественными ревматологами (Коваленко В.Н., 2001).

Таблица 2

#### Классификация и номенклатура РА

Клинико-анатомическая форма
1) РА: полиартрит, олигоартрит, моноартрит
2) системные проявления: ревматоидные узелки, ишемическая полинейропатия, дигитальный артериит, склерит, полисерозит, хронические язвы голеней, синдром Рейно, лимфаденопатия, синдром Фелти, синдром Шегрена
3) синдром Стилла у взрослых
4) ювенильный РА (при начале заболевания у пациентов в возрасте моложе 16 лет)
Иммунологическая характеристика
• серопозитивный РА
• серонегативный РА
Течение
• быстро прогрессирующее
• медленно прогрессирующее
Степень активности
I — минимальная
II — средняя
III — высокая
0 — ремиссия
Рентгенологическая стадия
I — околоуставной остеопороз
II — остеопороз + сужение суставной щели
III — остеопороз + сужение суставной щели + узур
IV — остеопороз + сужение суставной щели + узур + костный анкилоз
Функциональное состояние опорно-двигательного аппарата
• профессиональная трудоспособность: сохранена, ограничена, утрачена
• утрачена способность к самообслуживанию

Для определения активности РА можно использовать классификацию Американской ассоциации ревматологов (ARA), представленную в табл. 3 (Arnett F.C. et al., 1988).

Согласно данной классификации РА можно диагностировать при наличии 4 или более из перечисленных критериев.

### ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Выбор критериев, на основании которых можно объективизировать положительное влияние изучаемого лечения на течение заболевания, — важный аспект любого исследования. Выделяют прямые и косвенные (суррогатные) критерии оценок. Различают критерии с установленной достоверностью и такие, значимость которых еще изучается. Их наличие и степень достоверности зависят от уровня знаний о заболевании и ЛС, предназначенных для лечения этого заболевания.

Американский колледж ревматологов (ACR) разработал критерии для определения *клинического улучшения* (Felson D.T. et al., 1993) и *клинической ремиссии* РА (Pinals R.S. et al., 1981). Эти критерии исходно предназначались для оценки результатов КИ, но в клиническую практику до сих пор широко не внедрены (American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines, 2002). В настоящее время ACR рекомендует использовать их в терапии больных РА.

К ним относятся критерии для определения **20% клинического улучшения (ACR 20)**. В основе ACR 20 — следующие показатели:

- 1) общая оценка активности заболевания, данная пациентом;
- 2) общая оценка активности заболевания, данная врачом;
- 3) оценка боли, данная пациентом;
- 4) степень недееспособности;
- 5) уровень острофазовых реактантов.

О ACR 20 свидетельствует улучшение на 20% 3 из 5 перечисленных показателей. На основании ACR 20 разработаны критерии для оценки 50 и 70% клинического улучшения РА (соответственно — ACR 50, ACR 70). Для оценки улучшения можно использовать также другие критерии, например, Паулюса (Paulus H.E. et al., 1990), рентгенологические методы Шарпа (Sharp J.T. et al., 1971, 1985, 2000) и Ларсена (Larsen A. et al., 2001).

Для определения клинической ремиссии РА ACR предложены критерии, представленные в табл. 4.

Таблица 3

#### Диагностические критерии РА (ARA, 1987)

1. Утренняя скованность	Утренняя скованность в течение 1 ч в настоящий момент или в анамнезе
2. Артрит 3 и более суставных зон	Отек мягких тканей и выпот, обнаруженные в 3 и более суставных зонах: правые и левые проксимальные межфаланговые, пястно-фаланговые, лучезапястные, локтевые, коленные, голеностопные, плюснефаланговые суставы или деформация суставов тех же зон, или припухлость вышеперечисленных суставов в анамнезе
3. Артрит суставов кисти	Припухлость лучезапястных, пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов в настоящий момент или в анамнезе, а также их деформация
4. Симметричный артрит	Одновременное вовлечение в патологический процесс одних и тех же суставных зон с обеих сторон тела в настоящий момент или в анамнезе, или деформация вышеприведенных суставов
5. Ревматоидные узелки	Подкожные узелки на выступающих участках костей, разгибательных поверхностях или около суставов, выявленные врачом в настоящий момент или в анамнезе
6. Ревматоидный фактор в сыворотке крови	Выявление аномального количества ревматоидного фактора в сыворотке крови любым методом, при котором положительный результат в контрольной группе здоровых людей выше 5%, в настоящий момент или в анамнезе
7. Рентгенологические изменения	Типичные для РА изменения на рентгенограмме кисти и запястья в переднезадней проекции: эрозии, четкий остеопороз костей пораженного сустава и костей, непосредственно прилегающих к нему

Таблиця 4

ACR-критерии клинической ремиссии РА

Утренняя скованность — не более 15 мин Жалобы на слабость отсутствуют Жалобы на боль в суставах отсутствуют Боль в суставах при пальпации или движении не отмечается Припухлость мягких тканей вокруг суставов ил и сухожильных влагалищ не отмечается Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — менее 30 мм/ч у женщин и 20 мм/ч — у мужчин
Ремиссия РА: наличие 5 критериев Отсутствие ремиссии РА: наличие симптомов активного васкулита, перикардита, плеврита, миозита, уменьшение массы тела, лихорадка

**ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВЕРЕВМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

Европейское агентство по оценке ЛС (1999) в рекомендациях по клиническим исследованиям противоревматических препаратов у пациентов с РА предлагает следующие **основные показатели эффективности**:

- a) число отечных суставов (28 суставов или больше);
- b) число болезненных суставов (28 суставов или больше);
- c) общая оценка активности заболевания, данная врачом;
- d) общая оценка активности заболевания, данная пациентом;
- e) шкала интенсивности боли (оценка боли пациентом, визуально-аналоговая шкала);
- f) острофазовые реактанты — СОЭ, С-реактивный протеин (СРП);
- g) физическое состояние, включая утреннюю скованность (оцененное пациентом, например, с помощью Стенфордской анкеты здоровья пациента с РА);
- h) рентгенография (полость сустава, эрозии, исследованные, например, по методу Ларсена или Шарпа).

Вышеперечисленные показатели в зависимости от исследуемого ЛС делят на первичные и вторичные (конечные точки) для определения эффективности исследуемых ЛС. В табл. 5 представлено их распределение в зависимости от групп противоревматических препаратов.

Результаты КИ более достоверны, если выбор показателей обоснован и они определены до начала исследования.

Для определения эффективности противоревматических ЛС можно использовать также комбинированные показатели, которые, во-первых, должны быть общепризнанными (например, критерии Паулюса, ACR 20) и, во-вторых, дополнительными к основным показателям, представленным в табл. 5.

Для препаратов группы С — БКПТ, в отличие от ЛС групп А и В, для подтверждения их эффективности необходимо проанализировать динамику рентгенологических показателей до и после лечения (не менее 1 года). Замедление рентгенологических проявлений заболевания само по себе не означает эффективность лечения, о которой свидетельствует длительное клиническое улучшение.

Несмотря на то, что для пациентов, принимающих СМПП, БМПП, для оценки эффективности ЛС проводить рентгенологическое исследование не требуется, их целесообразно выполнять для мониторинга побочных эффектов (развитие остеопороза, остеопении и др.). К сожалению, в настоящее время отсутствуют единые методы определения индекса изменений на рентгеновских снимках (Коваленко В.Н., Проценко Г.А., 2002). Дальнейшее усовершенствование техники и методологии обследований позволит повысить точность их данных и более широко применять в КИ. Это относится и к такому перспективному методу, как ядерно-магнитно-резонансная томография (ЯМРТ), который еще не признан валидным методом (ЕМЕА, 1999). Тем не менее, для оценки эффективности лечения иногда применяют ЯМРТ при условии, если использованные показатели и их клинически значимые различия для наблюдения в динамике обоснованы и были predeterminedены.

**Поддерживающие показатели оценки эффективности.** При проведении КИ можно выполнять и другие обследования, которые самостоятельно не подтверждают эффективность лечения, но дают ценную информацию, на которой основывается уточнение механизма действия ЛС, клинической картины и др. К ним относятся:

- синовиальная биопсия и гистология;
- клеточные маркеры (лимфоциты, хондроциты);
- концентрация внутрисуставных цитокинов;

Таблиця 5

Показатели (конечные точки) эффективности медленнодействующих противоревматических ЛС

Классификационные категории	Первичные показатели	Вторичные показатели
СМПП (А)	e: шкала интенсивности боли g: физическое состояние, включая утреннюю скованность	a: число отечных суставов b: число болезненных суставов c: общая оценка активности заболевания, данная врачом d: общая оценка активности заболевания, данная пациентом f: острофазовые реактанты
БМПП (В)	a: число отечных суставов b: число болезненных суставов g: физическое состояние, включая утреннюю скованность	c: общая оценка активности заболевания, данная врачом d: общая оценка активности заболевания, данная пациентом e: шкала интенсивности боли f: острофазовые реактанты
БКПТ (С)	g: физическое состояние, включая утреннюю скованность h: рентгенография	a: число отечных суставов b: число болезненных суставов c: общая оценка активности заболевания, данная врачом d: общая оценка активности заболевания, данная пациентом e: шкала интенсивности боли f: острофазовые реактанты

- емоціональне і соціальне состояние пацієнта;
- якість життя;
- внесугавні ускладнення або симптоми.

Із даного переліку лише показателі, характеризуючі емоціональне і соціальне состояние, а також якість життя, вважаються корисними додатковими вторинними показателями для оцінки ефективності лікування хворих РА. Цілесобразність використання решти показателів повинна бути обґрунтована і розумна, як і застосування інших сучасних діагностичних методів: ультразвукового дослідження з високою розрешаючою здатністю, артроскопії, сцинтиграфії, інших біохімічних досліджень (сироватки крові, мочі, синовіальної рідини), вивчення внесугавних проявів РА (наприклад, васкуліта) або супутніх захворювань (кардіоваскулярні захворювання, лімфома) можуть використовуватися як якість підтримуючих доказателів ефективності, якщо їх клінічна значимість відома і заздалегідь визначена. Необхідно пам'ятати, що включення додаткових методів досліджень, з однієї сторони — підвищує вартість КІ і, з іншої сторони — дає цінну клінічну інформацію.

Таким чином, при плануванні КІ протиревматичних препаратів, метою яких є оцінка ефективності лікування хворих РА, необхідно враховувати сучасні стандартизовані підходи до вибору методів дослідження, критеріїв ефективності препаратів. Рішення про застосування додаткових методів і оцінок слід приймати обґрунтовано і зважено.

## ЛИТЕРАТУРА

- Коваленко В.Н., Проценко Г.А.** (2002) Новые возможности базисной терапии ревматоидного артрита на основе лефлуномида (АРАВА). Укр. ревматол. журн., 1(7): 30–34.
- Коваленко В.Н.** (ред.) (2001) Ревматоидный артрит. Диагностика и лечение. МОРИОН, Киев, с. 272.
- Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Ю.Б., Коваленко В.Н.** (ред.) (2002) Клинические испытания лекарств. МОРИОН, Киев, 352 с.
- American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines** (2002) Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 46(2): 328–346.
- Arnett F.C., Edworthy S.M., Block D.A. et al.** (1988) The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 31(3): 315–324.
- Felson D.T., Anderson J.J., Boers M., Bombardier C., Chernoff M., Fried B. et al.** (1993) The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. Arthritis Rheum., 36: 729–740.
- Larsen A., Kvien T.K., Schattenkirchner M., Rau R., Scott D.L., Smolen J.S., Rozman B., Westhovens R., Tikly M., Oed C., Rosenberg R. for European Leflunomide Study Group** (2001) Slowing of disease progression in rheumatoid arthritis patients during long-term treatment with leflunomide or sulfasalazine. Scand. J. Rheumatol., 30(3): 135–142.
- Paulus H.E., Egger M.J., Ward J.R., Williams H.J., and Cooperative Systematic Studies of Rheumatic Disease Group** (1990) Analysis of improvement in individual rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying antirheumatic drugs, based on the findings in patients treated with placebo. Arthritis Rheum., 33: 477–484.
- Pinals R.S., Masi A.T., Larsen R.A., and the Subcommittee for Criteria of Remission in Rheumatoid Arthritis of the American Rheumatism Association**

**Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee** (1981) Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 24: 1308–1315.

**Sharp J.T., Young D.Y., Bluhm G.B., Brook A., Brower A.C., Corbett M. et al.** (1985) How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? Arthritis Rheum., 28: 1326–1335.

**Sharp J.T., Lidsky M.D., Collins L.C., Moreland J.** (1971) Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis: correlation of radiologic, clinical, and laboratory abnormalities. Arthritis Rheum., 14: 706–720.

**Shap J.T., Strand V., Leung H., Hurley F., Loew-Fridrich I.** (2000) Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum., 43(3): 495–505.

**The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). Committee for proprietary Medicinal Products** (1995) Points to consider on clinical investigation of slow-acting anti-rheumatic medicinal products in rheumatoid arthritis. CPMP/EWP/556/95.

## КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ ПРОТИРЕВМАТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

**Т.К. Єфімцева**

**Резюме.** Проаналізовано підходи до стандартизованої оцінки ефективності протиревматичних препаратів у лікуванні хворих на ревматоїдний артрит при проведенні клінічних досліджень. Наведено сучасні класифікації протиревматичних препаратів, критерії оцінки активності ревматоїдного артриту та ремісії захворювання. Зазначено первинні та вторинні показники для достовірної оцінки ефективності лікування з урахуванням групи протиревматичних препаратів. Охарактеризовано додаткові методи обстеження з точки зору їх доказовості, значущості та можливості використання при клінічних випробуваннях.

**Ключові слова:** клінічні випробування, протиревматичні препарати, ревматоїдний артрит, ефективність лікування.

## CLINICAL TRIALS ANTI-RHEUMATIC DRUGS

**T.K. Yefimtseva**

**Summary.** In at issue article the main standardization efficacy approach in treatment anti-rheumatic drugs during clinical trials are discussed. Current classifications of anti-rheumatic therapies, assessments of disease activity and clinical remission in rheumatoid arthritis were proposed. Depends to investigational drug groups, tools to measure efficacy (primary or secondary endpoints) were evaluated. Additional observational methods were characterized for their evidences, significances and possibility of the use in clinical drug trials.

**Key words:** clinical trials, anti-rheumatic drugs, rheumatoid arthritis, efficacy.

### Адрес для переписки:

Єфімцева Татьяна Константиновна  
03065, Киев, просп. Комарова, 3  
Государственный фармакологический центр  
МЗ Украины