

Применение генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите в Российской Федерации

Р.М. Балабанова, В.Н. Амирджанова, Е.Л. Насонов

Государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Римма Михайловна Балабанова
omsi@irramn.ru

Contact: Rimma Mikhailovna Balabanova
omsi@irramn.ru

Поступила 05.11.12

Прогресс биологии и медицины в конце прошлого века привел к созданию принципиально новых лекарственных средств – генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), что позволило в корне изменить течение многих ревматических заболеваний, и в первую очередь ревматоидного артрита (РА). Включение ГИБП в стратегию лечения РА позволило не только снизить активность болезни и замедлить прогрессию деструктивных изменений суставов, но и добиться стойкой ремиссии, особенно при раннем РА.

Однако высокая стоимость данного вида лечения ограничивает его доступность для больных РА, нуждающихся в этих препаратах, даже в экономически высоко развитых странах. В Германии из 38 723 больных РА, вошедших в национальную базу данных, в 2007 г. ГИБП получали 16,2% (метотрексат – 56,4%, лефлуномид – 12,2%) [1]. В США только ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α) в 2006 г. получали 36,9% больных РА [2]. К сожалению, мы не располагаем данными о числе пациентов с РА, находящихся на лечении ГИБП в России, и тем более о числе нуждающихся в этой терапии. Проведенная ранее в НИИР РАМН работа по изучению потребности в ингибиторах ФНО α при РА показала, что в них нуждаются 52,7% пациентов, а 9,5% больных абсолютно показано назначение ингибиторов ФНО α [3].

В настоящее время в РФ зарегистрировано 8 ГИБП. Из них только два препарата входят в стандарты лечения РА – инфликсимаб (ИНФ) и ритуксимаб (РТМ). Какова же в действительности обеспеченность ГИБП больных РА в России? Чтобы узнать это, мы попросили руководителей центров терапии ГИБП ответить на ряд вопросов. Информация была получена из 34 центров, но в связи со сложностями интерпретации представленных данных в анализ включена информация из 32 центров, в которых под наблюдением находится 73 тыс. пациентов с РА. По данным МЗиСР России, в 2010 г. по обращаемости в ЛПУ зарегистрировано 276 976 больных РА.

Таким образом, мы получили данные о терапии ГИБП у 1/4 (26,36%) всего контингента больных РА.

Как следует из табл. 1, наибольшее число пациентов получают лечение ГИБП в Москве, Волгограде, Казани, Тюмени. В процентном отношении в трех центрах ГИБП получают 30–36% от числа наблюдаемых больных, еще в трех – 10–12%, в остальных – от 0,34 до 5%. В среднем доля больных, получающих ГИБП, составила 2,79% (95% ДИ 2,76–2,83).

В пересчете на всех зарегистрированных в субъекте Федерации больных РА эти показатели оказались значительно ниже. Лишь в центре г. Салехарда 15,9% всех зарегистрированных больных получают терапию ГИБП. Вполовину меньше больных (8%) находятся на этой терапии в г. Москве, от 3 до 5,3% больных – в центрах Волгограда, Курска, Тюмени, Сургута, Хабаровска. В остальных центрах эти показатели находятся в пределах 0,3–1,9%.

В табл. 2 представлены данные по использованию ингибиторов ФНО α .

В общей сложности среди ингибиторов ФНО α преимущественное большинство пациентов получали ИНФ (n=605), значительно меньше – АДА (n=137), ЭТЦ (n=136), ЦЗП (n=20). Самое большое число пациентов, получивших ИНФ, было в Москве (123), по 45 – в Волгограде, Тюмени, Владивостоке, Салехарде, от 25 до 34 – в Казани, Воронеже, Перми, Чите. В остальных центрах этот показатель составлял от 3 до 15.

Среди других ГИБП предпочтение отдавали РТМ. Лечение этим препаратом получили 940 пациентов, из них 200 человек было из Волгограда. Достаточно активно использовали РТМ в Приволжском, Уральском, Сибирском и Дальневосточном ФО (табл. 3).

ТЦЗ получили 89 пациентов: 20 – в Москве, 10 – в Казани, 12 – в Алтайском крае, в остальных центрах – от 1 до 5 пациентов. АБЦ пролечено практически такое же число больных – 88. Из них большая часть в Москве и Салехарде (по 25 больных), в остальных центрах на терапии АБЦ находились единичные пациенты.

Таблица 1 Число пациентов с РА, находящихся на терапии ГИБП в 2012 г.

Регион центра	Всего зарегистрировано больных РА в субъекте Федерации (абс. число)	Число больных РА под наблюдением	Число больных РА на ГИБП	Доля больных на терапии ГИБП от наблюдающихся	Доля больных РА на терапии ГИБП от зарегистрированных
Центральный ФО	63 698	–	–	–	–
Москва (город)	13 970	13 619	320	2,35	2,29
Москва (госпиталь МВД)		96	14	29,17	
Тверь	2946 (обл.)	1821	19	1,04	0,6
Курск	1689 (обл.)	495	57	11,52	3,4
Воронеж	5725 (обл.)	5725	54	0,94	0,94
Тула	2844 (обл.)	2844	52	1,86	1,86
Рязань	1769 (обл.)	250	1	0,4	0,05
Северо-Западный ФО	27 074	–	–	–	–
Йошкар-Ола (Коми)	1798	1798	21	1,17	1,16
Петрозаводск (Карелия)	1662	925	14	1,51	0,8
Калининградская обл.	896	338	17	5,03	1,9
Южный ФО	15 494	–	–	–	–
Северо-Кавказский ФО	21 865	–	–	–	–
Элиста (Калмыкия)	336	251	8	3,19	2,4
Астрахань	1200 (обл.)	1200	10	0,83	0,83
Волгоград	4822 (обл.)	850	256	30,12	5,3
Приволжский ФО					
Ульяновск	3108 (обл.)	3108	46	1,48	1,48
Саратов	4630 (обл.)	514	8	1,56	0,17
Казань (Татарстан)	12 407	3000	116	3,87	0,9
Пенза	2308 (обл.)	300	11	3,67	0,5
Самара	9005 (обл.)	1800	62	3,44	0,7
Пермь	6015 (край)	6015	77	1,28	1,3
Уральский ФО	24 380	–	–	–	–
Челябинск	6800 (обл.)	6800	23	0,34	0,3
Екатеринбург	7662 (обл.)	5081	85	1,69	1,1
Тюмень	7669 (обл.)	2205	106	4,79	4,8
Сургут (Ханты-Мансийский АО)	1797	176	54	30,68	3,0
Салехард (Ямало-Ненецкий АО)	1034	450	165	36,67	15,9
Сибирский ФО	36 636	–	–	–	–
Кемерово	3858(обл.)	516	63	12,21	1,6
Алтайский край	6000	6000	57	0,95	0,9
Омск	3624 (обл.)	3624	53	1,46	1,5
Чита	3500 (обл.)	3500	66	1,91	1,9
Дальневосточный ФО	10 838	–	–	–	–
Владивосток	2510 (обл.)	1207	30	2,49	1,2
Хабаровск	1706 (край)	600	62	10,3	3,6
Благовещенск (Амурская область)	1029	350	11	3,14	1,1

Примечание. ФО – федеральный округ.

При анализе частоты применения ГИБП оказалось, что наиболее часто назначаемыми являются РТМ и ИНФ (табл. 4).

В когорте больных, получавших ГИБП, достаточно большое число находилось на монотерапии этими препаратами. Преимущественное большинство составили больные, леченные РТМ, – 108, далее по убывающей – ИНФ (n=55), ТЦЗ (n=22), ЭТЦ (n=13), АДА (n=9), АБЦ (n=6).

Частота применения монотерапии ГИБП составляет 11,6% (95% ДИ 6,06–17,24). Наиболее частой причиной

монотерапии ГИБП являлась непереносимость синтетических базисных противовоспалительных препаратов (n=115), противопоказания к их назначению (n=46), редко – другие причины.

Доля больных, находящихся в «листе ожидания» на получение ГИБП, составила в среднем 6,05% от наблюдающихся в центрах.

Мы попросили ответить на вопрос: сколько пациентов с РА планируется лечить ГИБП в следующем году при условии неограниченного финансирования с учетом паци-

Таблица 2 Использование ингибиторов ФНО α при РА

Регион центра	Всего РА (абс. число)	РА под наблюдением (абс. число)	ИНФ			АДА			ЭТЦ			ЦЗП		
			1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
<i>Центральный ФО</i>														
Москва (город)	13 970	13 619	123	0,9	0,88	60	0,44	0,42	56	0,41	0,4	15	0,11	0,1
Москва (госпиталь МВД)	96	2	2	–	2	2	–	2	12	12,5	–	–	–	–
Тверь	2946	1821	14	0,7	0,47	2	0,1	0,06	–	–	–	–	–	–
Курск	1689	495	10	2,02	0,59	2	0,4	0,1	2	0,4	0,1	–	–	–
Воронеж	5725	5725	14	0,24	0,24	6	0,1	0,1	4	0,07	0,07	–	–	–
Тула	2844	2844	26	0,9	0,9	1	0,035	0,035	12	0,42	0,42	–	–	–
Рязань	1769	250	1	0,4	0,05	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Иваново	1780		15											
<i>Северо-Западный ФО</i>														
Республика Коми	1798	1798	17	0,9	0,9	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Карелия	1662	925	6	0,64	0,36	1	1,01	0,06	1	0,1	0,06	–	–	–
Калининград	896	338	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Северо-Кавказский ФО</i>														
Калмыкия (Элиста)	336	251	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Астрахань	1200	1200	3	0,25	0,25	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Волгоград	4822	850	45	5,3	0,9	4	0,47	0,08	4	0,47	0,08	–	–	–
<i>Приволжский ФО</i>														
Саратов	4630	514	5	0,98	0,1	–	–	–	1	0,19	0,02	–	–	–
Казань	12 407	3000	25	0,88	0,2	3	0,1	0,02	11	0,36	0,09	3	0,1	0,02
Пенза	2308	300	7	2,3	0,3	1	0,33	0,04	1	0,33	0,04	–	–	–
Самара	9005	1800	16	0,9	0,17	3	0,1	0,03	9	0,5	0,1	–	–	–
Ульяновск	3108	3108	14	0,45	0,45	–	–	–	1	0,03	0,03	1	0,03	0,03
Пермь	6015	6015	34	0,56	0,56	4	0,06	0,06	–	–	–	–	–	–
<i>Уральский ФО</i>														
Челябинск	6800	6800	3	0,04	0,04	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Екатеринбург	7662	5081	15	0,29	0,19	3	0,06	0,04	11	0,22	0,14	1	0,02	0,01
Тюмень	2205	2205	43	1,95	1,95	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Салехард (Ямало-Ненецкий АО)	1034	450	45	10	1,5	35	7,7	0,3	12	2,6	2,0	–	–	–
Сургут (Ханты-Мансийский АО)	1797	671	6	0,89	0,45	–	2	0,29	–	1	0,14	–	–	–
<i>Сибирский ФО</i>														
Кемерово	3858	516	8	1,55	0,2	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Алтайский край	6000	6000	4	0,06	0,06	–	–	–	4	0,06	0,06	–	–	–
Омск	3624	3624	11	0,3	0,3	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Чита	3500	3500	30	0,86	0,86	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Дальневосточный ФО</i>														
Владивосток	2510	1207	45	3,7	1,8	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Хабаровск	1706	600	12	2,0	0,7	10	1,6	0,58	7	1,16	0,4	–	–	–
Благовещенск (Амурская обл.)	1029	350	6	1,7	0,58	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Примечание. Здесь и в табл. 3: 1 – абс. число больных на терапии ГИБП; 2 – доля от числа наблюдающихся (%); 3 – доля от зарегистрированных в субъекте Федерации (%). АДА – адалимумаб, ЭТЦ – этанерцепт, ЦЗП – цертолизумаба пэгол.

ентов, уже получающих эту терапию и находящихся в «листе ожидания»? Полученные ответы представлены в табл. 5.

Как следует из табл. 5, при наличии финансового обеспечения высокотехнологичной медицинской помощи больным РА врачи использовали бы достаточно широкий спектр ГИБП, отдавая предпочтение РТМ и ИНФ. Этими препаратами могли бы получить лечение 1381 и 1143 больных соответственно, т. е. 3,45% от числа наблюдаемых в центрах. При возможности использовать весь спектр

ГИБП высокотехнологичную медицинскую помощь получили бы 5,8% пациентов с РА, находящихся под наблюдением ревматологов в центрах.

Заключение. Проведенный анализ по 32 ревматологическим центрам, в которых используют высокотехнологичные методы лечения РА, показал высокий разброс числа пациентов, получающих ГИБП. Наиболее активно работают в этом направлении центры Москвы, Волгограда, Сургута, Салехарда: от числа наблюдаемых в центрах доля больных, получающих ГИБП, составляет от 29,17 до

Таблица 3 Число больных, получавших РТМ, тоцилизумаб (ТЦЗ), абатацепт (АБЦ) в 2012 г.

Регион центра	Всего РА (абс. число)	РА под наблюдением (абс. число)	РТМ			ТЦЗ			АБЦ		
			1	2	3	1	2	3	1	2	3
<i>Центральный ФО</i>											
Москва (город)	13 970	13 619	21	0,15	0,15	20	0,14	0,14	25	0,18	0,17
Москва (госпиталь МВД)	–	96									
Тверь	2946	1821	2	0,1	0,06	–	–	–	1	0,05	0,03
Курск	1689	495	41	8,28	2,42	1	0,2	0,05	1	0,2	0,05
Воронеж	5725	5725	20	0,34	0,34	5	0,08	0,08	5	0,08	0,08
Тула	2844	2844	8	0,28	0,28	5	0,17	0,17	1	0,03	0,03
Рязань	1769	250	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Иванов	1780	1780	9	0,5	0,5						
<i>Северо-Западный ФО</i>											
Республика Коми	1798	1798	4	0,22	0,2	–	–	–	–	–	–
Карелия	1662	925	3	0,32	0,18	2	0,2	0,2	1	0,1	0,06
Калининград	896	338	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>Северо-Кавказский ФО</i>											
Калмыкия (Элиста)	336	251	8	3,18	2,4	–	–	–	–	–	–
Астрахань	1200	1200	7	0,58	0,58	–	–	–	–	–	–
Волгоград	4822	850	200	23,5	4,14	2	0,28	0,04	1	0,12	0,02
<i>Приволжский ФО</i>											
Саратов	4630	514	2	0,39	0,04	–	–	–	–	–	–
Казань	12 407	3000	60	2,0	0,48	10	0,33	0,08	4	0,18	0,03
Пенза	2308	300	2	0,66	0,08	–	–	–	–	–	–
Самара	9005	1800	24	1,38	0,26	4	0,22	0,04	6	0,33	0,06
Ульяновск	3108	3108	23	0,26	0,26	3	0,09	0,09	3	0,09	0,09
Пермь	6015	6015	36	0,56	0,56	4	0,06	0,06	3	0,04	0,04
<i>Уральский ФО</i>											
Челябинск	6800	6800	20	0,29	0,29	–	–	–	–	–	–
Екатеринбург	7662	5081	57	1,12	0,74	–	–	–	–	–	–
Тюмень	2205	2205	61	0,76	0,76	–	–	–	–	–	–
Салехард	1034	450	43	9,5	4,15	5	1,11	0,48	25	5,15	2,4
Ханты-Мансийск	1797	671	48	7,15	2,7	5	0,7	0,28	5	0,74	0,28
<i>Сибирский ФО</i>											
Кемерово	3858	516	54	10,46	1,39	–	–	–	1	0,2	0,02
Алтайский край	6000	6000	37	0,61	0,61	12	0,2	0,2	–	–	–
Омск	3624	3624	42	1,15	1,15	–	–	–	–	–	–
Чита	3500	3500	35	1	1	2	0,05	0,05	–	–	–
<i>Дальневосточный ФО</i>											
Владивосток	2510	1207	43	3,5	1,7	5	1,38	0,19	5	1,32	0,19
Хабаровск	1706	600	25	4,1	1,46	4	0,66	0,23	4	0,66	0,23
Благовещенск (Амурская обл.)	1029	350	5	4,4	0,48	–	–	–	–	–	–

36,67%. Эти показатели приближаются к данным экономически развитых стран. Однако имеются регионы, в которых этот вид терапии получают единичные пациенты, что, безусловно, связано с финансовым обеспечением здравоохранения в субъектах Федерации. Внесение таких ГИБП, как ИНФ и РТМ, в стандарты лечения РА объясняет высокий процент их использования по сравнению с другими группами ГИБП. Важным моментом является желание врачей-ревматологов внедрять широкий спектр ГИБП, что нашло отражение в ответах на вопрос, касающийся планирования терапии РА генно-инженерными препаратами при отсутствии финансовых ограничений.

Таблица 4 Частота назначения ГИБП по анализируемым центрам (информация по 73 021 пациенту)

Препарат	Среднее	Стандартное отклонение
ИНФ	1,561	2,281
АДА	0,443	1,416
ЭТЦ	0,626	2,225
ЦЗП	0,007	0,025
ТЦЗ	0,337	0,589
РТМ	3,956	6,253
АБЦ	0,591	1,502

Таблица 5 Число больных РА, которым запланировано лечение ГИБП в 2013 г.

Центр	ИНФ	АДА	ЭТЦ	ЦЗП	ГЛМ	ТЦЗ	РТМ	АБЦ
Москва	200	180	140	28	28	48	45	34
Тверь	19	5	1				7	5
Курск	16/5	2/2			12	15/23	46/38	12/5
Воронеж	45/6	30/8	25/5	15	15	20/4	40/4	10/2
Тула	15/1	10/1	10/1			5/1	10/1	3/0
Рязань		4				11	5	2
Иваново	40						12	
Республика Коми	22						7	
Карелия	20	5	2	1	1	4	5	3
Калининград			6	2		8	40	
Калмыкия	20	5				7	68	
Астрахань	10/6						7/5	
Волгоград	175	25	5			18	325	2
Саратов	10/5	0/1	1	1	1		2/2	1
Казань	20	5	10	5		5/5	10/5	10/5
Пенза	20/10	5	5				10	10
Ульяновск	30	30	30	30	30	30	50	50
Пермь	72/2	11	12	12	6	12/3	52/2	10
Самара	61/29	12/8	25/7	22/6	9/3	12/9	45/2	19/6
Челябинск	3/2	5/3	5/1	2/2	3/1	7/1	35/10	20/15
Екатеринбург	44	29/1	22	25	15	10	60/5	15
Тюмень	88						130	10
Ханты-Мансийск	4	1	1	1	1	10/2	57/1	4
Сургут	10	10	5	5	5	8	20	5
Кемерово	10/1	10	15			7	35/5	20
Омск	15/1	15	12	4	4	8	60	3
Чита	40/5	5			5	15	40	10
Амурский край	23	5					12	
Владивосток	38	10	10	10/2	2/2	7	60/6	15/2
Всего	1143	443	356	173	143	315	1381	308

Примечание. В знаменателе – число больных, получающих монотерапию ГИБП.

ЛИТЕРАТУРА

- Ziegler S., Huscher D., Karberg K. et al. Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997–2007: results from the National Database of the German Collaborative Arthritis Centres. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1803–8.
- Krishan E., Lingela B., Bruce B., Fries J. Disability in rheumatoid arthritis in the era of biological treatments. *Ann Rheum Dis* 2012;71:213–8.
- Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М., Тульных М.Ю. и др. Результаты одномоментного эпидемиологического исследования по определению потребности в генно-инженерных биологических препаратах для терапии больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике. *Науч-практич ревматол* 2010;4:4–13.