

ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Определение потребности в генно-инженерных биологических препаратах для терапии больных ревматоидным артритом: разработка стандартизованных показаний к их назначению

М.Ю. Тельных, Ш.Ф. Эрдес, Е.А. Галушко
НИИР РАМН, Москва

Резюме

Препараты группы генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) являются перспективными для лечения ревматоидного артрита (РА), однако их широкое использование ограничивается высокой стоимостью. В России терапию ГИБП оплачивает государство. Для планирования и оптимизации расходов на терапию необходимо знать число больных, которые нуждаются в применении ГИБП.

Цель. Разработать методологию определения потребности в ГИБП для терапии больных РА.

Материал и методы. В исследование включены 126 больных (ср. возраст 53,5 лет, м:ж=1:5) с достоверным диагнозом РА (в соответствии с критериями ACR, 1987), последовательно поступивших в клинику НИИР РАМН. После получения полной клинической характеристики (клиническая стадия, степень активности, рентгенологическая стадия, внесуставные проявления, фармакологический анамнез) пациент включался высококвалифицированным экспертом-ревматологом в одну из следующих групп: 1- (27 больных – 21%) – лечение ГИБП абсолютно показано; 2- (29 чел. – 23%) – терапия ГИБП скорее показана; 3 – (54 чел. – 43%) – терапия скорее не показана; 4 (16 пациентов – 13%) – лечение ГИБП абсолютно не показано.

Результаты. С помощью кластерного анализа выделены факторы, влияющие на мнение эксперта о показанности/непоказанности применения ГИБП данному пациенту (активность заболевания; клиническая стадия РА; внесуставные проявления; быстропрогрессирующее течение; предшествующая терапия БПВП (включая метотрексат (МТ) в дозе до 15 мг/нед; применение МТ в полных дозах (15-25 мг/нед). Разработана шкала для определения (в баллах) показанности к терапии ГИБП у данного больного.

Заключение. С помощью разработанной шкалы возможно объективно определять потребность в ГИБП у больных РА в клинической практике.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, лечение, потребность в генно-инженерных биологических препаратах

Биотехнология стала формироваться как научная дисциплина после первых опытов Л.Пастера в середине XIX века, при этом ферментация

была практически единственным производственным процессом, использующим ее результаты. Микробиология явилась фундаментальной основой новой технологии. Биохимические методы вошли в практику позже, а со второй половины XX века стали бурно развиваться и другие биологические науки, в первую очередь генетика. В результате к концу прошлого столетия наступило время глобальной генетической революции, которая стала

изменять многие стороны деятельности человека, и не в последнюю очередь, связанные с медициной. Эта революция была предопределена значительным накоплением знаний в области не только генетики, но и биохимии и смежных наук, а также развитием мировых технологий в различных областях деятельности человека, на которые опирается современная биотехнология [1-4].

Такой бурный прогресс биологии и медицины в конце прошлого века привел к расширению возможностей фармакотерапии многих заболеваний, в том числе — ревматических. С помощью методов биотехнологии и благодаря расшифровке ключевых механизмов иммунопатогенеза ревматоидного артрита (РА) были созданы принципиально новые противовоспалительные лекарственные средства, объединенные общим термином «генно-инженерные биологические препараты» (ГИБП) [5-9]. Двадцатилетний опыт их использования позволил достигнуть существенного прогресса в возможности контролировать течение болезни и способствовал появлению принципиально новых подходов к терапии РА («окно возможности» и концепция «раннего РА») [9, 10].

Следует отметить, что ГИБП можно отнести к базисным противовоспалительным препаратам (БПВП) по механизму действия на ревматоидное воспаление не только вследствие способности глубоко подавлять воспалительную активность, но и вследствие возможности тормозить деструкцию суставов и индуцировать ремиссию болезни. Кроме того, клинический эффект по сравнению с «традиционными» базисными препаратами, как правило, развивается значительно быстрее и значительно более выражен, в том числе и в отношении торможения деструкции суставов [11].

Возможность достижения быстрого и выраженного терапевтического эффекта, особенно у пациентов с персистирующей высокой активностью РА, которые резистентны к синтетическим («стандартным») БПВП, в конце прошлого столетия привела к появлению эйфории у многих ревматологов. Однако после клинических испытаний, во время которых пациенты получали новые лекарственные средства бесплатно, в реальной практике данное лечение оказалось очень дорогим. Кроме того, стали подниматься вопросы об отдаленных последствиях такого вмешательства в базовые для организма физиологические процессы. Поэтому в 1999 г. D. Furst и соавт. предложили разработать соглашения (консенсус) по ГИБП (тогда — только для блокаторов ФНО- α) [12], обосновав его необходимость тем, что при значительном энтузиазме в отношении нового класса лекарственных средств отмечается очень высокая стоимость лечения, а отдаленные последствия недостаточно изучены. В результате уже в 2000г. было опубликовано первое такое соглашение, и в дальнейшем оно ежегодно перерабатывалось и переиздавалось [13-15]. В про-

цессе разработки консенсусов ключевые вопросы применения ГИБП обсуждались большим числом опытных ревматологов из разных стран (от 80 специалистов вначале до 160 ревматологов и биологов из 21 страны, принимавших участие в конференции по разработке дополненного консенсуса в 2007г.) [16-22].

Следует отметить, что эти консенсусы помимо анализа клинической эффективности ГИБП содержат рекомендации по обследованию больных перед их назначением, противопоказания к данному методу лечения и риски терапии, указания на необходимые методы и инструменты для мониторинга состояния пациента на фоне лечения. Особенностью их является наличие раздела, посвященного основным направлениям дальнейших исследований, снабженного списком вопросов, требующих первоочередного решения.

Однако следует отметить, что вопросы стоимости данного вида терапии и, как следствие, его финансовой доступности для широкого контингента нуждающихся в них пациентов в этих консенсусах практически не обсуждаются. В настоящее время хорошо известно, что на стоимость лечения ГИБП влияет не только цена самого лекарства. Назначение высокоэффективных препаратов требует дополнительных затрат на проведение верификации самого диагноза и тщательного мониторинга всего процесса лечения. В то же время с сожалением приходится констатировать, что ни одно государство, включая Россию, не располагает достаточными средствами для того, чтобы полностью покрыть потребности национального здравоохранения. Поэтому для рационального распределения лекарственных средств, особенно таких дорогих как ГИБП, необходимо иметь четкие, легко определяемые и стандартизованные показания для их назначения, с помощью которых можно формировать когорты нуждающихся в данном виде лечения больных.

Фармакоэкономические исследования по использованию ГИБП, которые проводились и проводятся в настоящее время, в первую очередь направлены на выделение таких групп пациентов с РА, у которых стоимость единицы положительного клинического эффекта (по показателям утилитарности, качества жизни, активности, скорости эрозирования) наименьшая. В то же время хорошо известно, что ограниченный ресурс системы здравоохранения любой страны в идеальных условиях целесообразно расходовать на стратегии, позволяющие при минимальных затратах получать максимальный терапевтический эффект [23].

В развитых странах мира существует определенная система компенсаций затрат на активную терапию РА, в том числе и на лечение ГИБП. Например, во Франции взрослым больным с высоко активным РА биологическую терапию назначают в качестве первого препарата, и эти расходы

полностью компенсируются государством и страховыми компаниями. В других странах требованием к назначению ингибиторов ФНО является сохраняющаяся высокая активность заболевания и неэффективность предшествующей терапии одним БПВП – метотрексатом (Италия, Франция и др.), двумя базисными средствами (Германия, Швеция, Испания, Турция и др.), тремя – Израиль, Латвия, Саудовская Аравия и даже четырем БПВП – Эстония. Такое разнообразие требований для компенсации затрат на дорогостоящую терапию, возможно, связано с определенными экономическими условиями государств, т.к. понятно, что чем больше имеется установленных условий и противопоказаний, тем меньше будет соответствующих им больных, и значит – меньше затрат на данный вид лечения. Естественно, что без участия государственного бюджета применение инновационных технологий для большинства пациентов становится невозможным. В России пока не сформулированы требования для финансовой компенсации ГИБП терапии, хотя эти лекарственные средства все шире используются практическим здравоохранением, как по программам ДЛО, так и высокотехнологическим методам лечения. То есть бремя лечения биологическими препаратами вынужден взять на себя бюджет, имеющий значительные финансовые ограничения для проведения дорогостоящих методов терапии.

Как видно из вышеизложенного, на одной чаше весов оказалась очень эффективная, обладающая массой достоинств терапия РА, а на другой – высокая стоимость лечения, которая несопоставима с денежными средствами, составляющими бюджет здравоохранения России.

Таким образом, в современных условиях крайне актуальной становится выработка стратегии лечения РА, дающей максимальный эффект на затрачиваемые ресурсы. Для этого должны быть разработаны стандартизованные показания для назначения ГИБП, применимые в реальной клинической практике.

Данное исследование посвящено методологии изучения и разработки показаний для назначения ГИБП больным РА.

Материал и методы

Работа по определению потребности в терапии ГИБП больных РА была проведена в три этапа:

I этап – первичный анализ имеющихся в настоящее время показаний/противопоказаний и разработка специальных вопросников;

II этап – экспертиза последовательно поступающих в клинику НИИР РАМН больных РА;

III этап – анализ результатов экспертизы и клинической картины РА и разработка максимально объективизированных показаний для назначения ГИБП.

I этап: Для выполнения этого этапа были про-

анализированы все имеющиеся на момент начала работы (октябрь 2007 г.) публикации, инструкции для применения разрешенных к тому времени в клинической практике ГИБП, отечественные и зарубежные клинические рекомендации, из которых были выделены все возможные показания и противопоказания. Были также опрошены высококвалифицированные специалисты – ревматологи (эксперты), имеющие большой опыт работы с зарегистрированными на тот момент на отечественном фармацевтическом рынке ГИБП.

В результате этой работы было разработано два вопросника: карта экспертов и клиническая карта пациента (с общепринятыми клинико-лабораторными показателями).

II этап: Каждого последовательно поступившего в клинику НИИР РАМН больного РА, вне зависимости от причины поступления на стационарное лечение, клинической картины заболевания и проводимой терапии, через 1-2 недели (после завершения стандартного обследования РА) осматривал эксперт.

Во время обхода эксперт на основании изучения анамнеза, данных клинического и лабораторно-инструментального исследования делал заключение о необходимости назначения ГИБП данному больному по одному из четырех вариантов ответа:

1 вариант – абсолютно показана терапия ГИБП в настоящий момент;

2 вариант – скорее показана терапия ГИБП (показано лечение ГИБП после соблюдения определенных условий);

3 вариант – скорее не показана терапия ГИБП (имеются причины, которые не позволяют назначить данный вид лечения в настоящий момент);

4 вариант – абсолютно не показана данная терапия.

Эксперт письменно обосновывал выбранный вариант ответа.

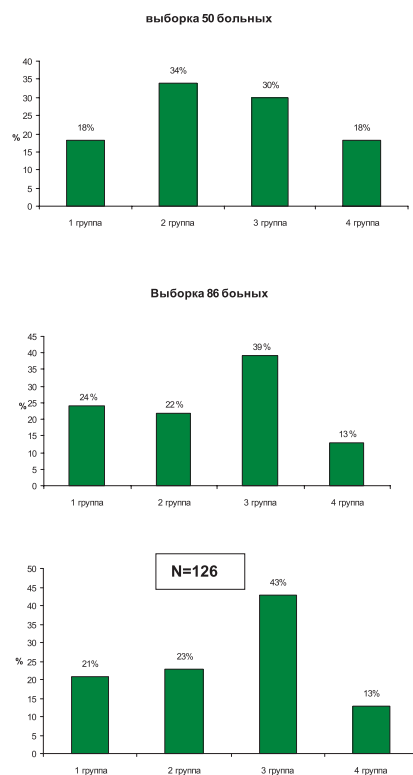
Каждый десятый больной осматривался экспертной комиссией, в которую входили не менее двух экспертов, которые коллегиально делали заключение о потребности в терапии ГИБП у данного больного. Заключение эксперта сравнивали с выводами экспертной комиссии.

В тот же день, когда эксперт оценивал необходимость назначения ГИБП, на каждого больного заполнялась специально разработанная клиническая карта, включающая в себя общепринятые клинико-лабораторные показатели (длительность заболевания, для оценки активности РА был использован модифицированный индекс Disease Activity Score (DAS/28), рентгенологическая стадия по методу Штейнброекера, функциональный класс, внесуставные проявления РА, а также статус на момент поступления, количество болезненных и припухших суставов, СОЭ, оценка боли и общего состояния здоровья больным по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), сопутствующие заболева-

ния, фармакологический анамнез: переносимость и эффективность предшествующей терапии).

На момент начала исследования не были известны параметры для определения необходимой величины достоверной выборки. Поэтому для оптимизации процесса набора материала было запланировано проведение промежуточных анализов до тех пор, пока два последних не будут отличаться между собой по количеству пациентов в четырех группах (группы формировались в зависимости от мнения эксперта о показанности в терапии ГИБП). Промежуточные анализы проводились при наборе 50, 86 и 126 больных (рис. 1). Результаты последних двух когорт практически совпали ($p=0,93$), поэтому набор материала был прекращен.

ДАННЫЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ АНАЛИЗОВ
РАСПРЕДЕЛЕНИЯ БОЛЬНЫХ В ГРУППАХ
(по мнению экспертов)



В детальный анализ вошли 126 пациентов с достоверным диагнозом РА по критериям ACR (1987 г.), последовательно госпитализированных в клинику НИИР РАМН за период с 01 октября 2007 по 01 ноября 2008г., .

Характеристика больных представлена в табл. 1. Ср. возраст больных — 53,5 года ($53,5 \pm 13,8$) (от 19 до 92 лет). Преобладали лица женского пола, соотношение муж.: и жен. 1:5(24/102 пациента). Ср. длительность заболевания — 6 лет (min-3 мес, max-30 лет). Больные были распределены по клиническим стадиям в соответствии с современными рекомендациями Ассоциации ревматологов России от 2007 г. [24] Преобладали больные с поздней (>

Таблица 1
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ РА.
(N=126)

Показатели	Количество больных РА (N=126)	%
Возраст (лет)	$53,5 \pm 13,8$ min= 19, max= 92 лет	
Пол м/ж	24/102	20/80
Длительность болезни (лет)	2 [1;6]	
Клиническая стадия:		
очень ранняя (<6мес.)	14	11,1
ранняя (6мес.-1год)	35	27,8
развернутая (>1года-2лет)	19	15,1
поздняя (>2лет)	58	46,0
Активность заболевания по DAS 28:	$5,106 \pm 1,3$ (min 1,6 max 7,8)	
низкая ($2,6 < DAS28 < 3,2$)	13	10,3
умеренная ($3,2 < DAS28 < 5,1$)	56	44,4
высокая ($DAS28 > 5,1$)	57	45,2
Рентгенологическая стадия:		
I	9	7,1
II	77	61,1
III	28	22,2
IV	12	9,5
Системные проявления:	20	16,0

2 лет) стадией РА — 46,0%, очень ранняя и развернутая стадии наблюдались в 11,1% и 15,1% случаев соответственно. У большинства больных определялась умеренная (44,4%) и высокая (45,2%) степени активности заболевания, низкую активность имели 10,4% больных.

У 61,1% выявлялась II и у 22,2% III рентгенологическая стадия заболевания по Штейнброкеру. Системные проявления были определены у 16,0% больных, наиболее часто встречались ревматоидные узелки (10,5%).

По данным фармакологического анамнеза, лечение метотрексатом (МТ), в течение заболевания проводилось у 108 (86,0%) больных. На момент настоящего исследования МТ в разных дозах получали 78 пациентов, из них 40,0% в виде монотерапии. Остальные больные принимали МТ как в составе комбинированного лечения БПВП, так и в порядке последовательного назначения МТ наряду с другими БПВП (препараты золота, сульфасалазин, лефлуномид, азатиоприн, аминохинолиновые производные). Среди всех больных, когда-либо получавших МТ, лишь у 13 (12,0%) человек он был назначен в дозе 15 мг в неделю и выше, менее 15 мг/нед. получали все остальные пациенты.

Нежелательные явления, которые потребовали отмены препарата, при приеме МТ отмечены у 10 (8%) и у 13 чел. (10,3%) -других БПВП. У 20

больных (16,0%) – отмечалась неэффективность МТ, а других БПВП – 23 (18,2%) больных (лефлуномид – 8 больных, сульфасалазин – 19 пациентов, аминохинолиновые препараты – 14 чел.). ГИБП на момент исследования получали 12 пациентов (9,5%). Из них: инфликсимаб – 7, ритуксимаб – 3, адалимумаб – 2 человека.

Из сопутствующих заболеваний преобладала сердечно – сосудистая патология (у 43 больных (34,0%)). На момент осмотра признаки инфекции обнаружены у 21 больного (16,6%), среди них вирусной у 11 чел. (гепатиты В и С – 15%, герпес 40,0%), у остальных пациентов – бактериальной (45,0%). Онкологические заболевания в анамнезе были у 7 больных (5,5%), двое больных указали на ранее перенесенный туберкулез.

Аллергических реакций, в том числе и на белковые препараты, не было выявлено ни у кого, хотя 4,0% больных затруднились ответить на этот вопрос.

III этап: Математическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. Для анализа использовались методы описательной статистики: при нормальном распределении количественных признаков использовали критерий Стьюдента (t) и дисперсионный анализ, связь признаков изучали методом линейной корреляции Пирсона (r). Качественные показатели сравнивали методом χ^2 (2x2 и 2xn), порядковые – критерием Манна – Уитни. При малом числе наблюдений в группе использовали точный критерий Фишера. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Для комплексного анализа взаимосвязи между большим числом признаков рассчитывалось Евклидово расстояние в процессе кластерного анализа.

Результаты

Результаты третьего этапа формулировались на основании мнений экспертов.

В зависимости от заключения эксперта, больные были разделены на 4 группы. В 1-ую группу, которым, по мнению экспертов, абсолютно была показана терапия ГИБП, вошли 27 больных РА (21,0%), во 2-ой, которым скорее показана терапия, оказалось 29(23,0%) пациентов. Самую большую 3-ю группу составили 54(43,0%) больных, которым скорее не показана терапия. Абсолютно была не показана терапия ГИБП 16(13,0%) пациентам.

Таким образом, по мнению экспертов, среди находившихся на стационарном лечении в НИИР РАМН у 44,0% больных имелись показания для назначения ГИБП.

Клиническая характеристика больных по группам представлена в табл. 2, из которой следует, что распределение больных РА по клиническим стадиям заболевания во всех четырех группах не различалось ($p > 0,05$). Практически в половине случаев определялась поздняя стадия заболевания, а в

Таблица 2
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ПО ГРУППАМ В СООТВЕТСТВИИ С ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКОЙ:

Показатели	1 группа Абсолютно показана терапия ГИБП (N=27)		2 группа Скорее показана терапия ГИБП (N=29)		3 группа Скорее не показана терапия ГИБП (N=54)		4 группа Абсолютно не показана терапия ГИБП (N=16)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Клиническая стадия РА:								
очень ранняя	2	7,0	5	17,0	6	11,0	1	6,0
ранняя	7	26,0	9	31,0	15	28,0	4	25,0
развернутая	4	15,0	4	14,0	8	15,0	3	19,0
поздняя	14	52,0	11	38,0	25	46,0	8	50,0
Активность заболевания по DAS 28:								
низкая	-	-	1	3,5	12	22,0	-	-
умеренная	8	29,6	11	38,0	28	52,0	9	56,3
высокая	19	70,4	17	58,5	14	26,0	7	43,7
Рентгено-логическая стадия:								
I	3	11,0	3	10,0	2	3,7	1	6,5
II	12	44,5	18	62,0	37	68,5	10	62,5
III	9	33,5	4	14,0	10	18,5	5	31,0
IV	3	11,0	4	14,0	5	9,3	-	-
Системные проявления:								
ревматоидные узелки	6	22,0	4	14,0	3	5,5	-	-
нейропатия	-	-	4	14,0	2	3,7	1	1,6
Предшествующая терапия:								
неэффективность терапии:								
метотрексат (МТ)	13	48,0	10	34,5	14	25,7	6	37,4
другие БПВП	9	33,0	3	10,5	5	9,2	3	18,7
	4	15,0	7	24	9	16,5	3	18,7
нежелательные явления:								
метотрексат (МТ)	4	15,0	1	3,5	3	5,5	2	12,5
других БПВП	4	15,0	3	10,5	5	9,2	1	6,3

четверти случаев – ранняя стадия, вне зависимости от показанности терапии ГИБП.

В когорте больных, которым была абсолютно показана терапия биологическими препаратами, высокая активность болезни выявлялась у 19 (70,4%) пациентов, что сопоставимо с группой, которой было скорее показано лечение ГИБП – 17чел.(58,5%). Высокую активность РА имели и часть больных в остальных двух группах: которым скорее не показана терапия ГИБП – 14(26,0%) больных и которым абсолютно не показана данная терапия – 7 (43,7%) пациентов.

Частота встречаемости умеренной степени активности в первых двух группах была сопоставима (29,6% и 38,0%) ($p=0,5$), в то время как в 3-ей и 4-ой группах больных с умеренной активностью РА была более 50,0%. Почти все больные с низкой

активностью болезни концентрировались в третьей группе.

При анализе рентгенологических стадий РА оказалось, что достоверных различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$): во всех группах преобладали больные со II и III рентгенологическими стадиями.

Системные проявления заболевания встречались в 1-ой группе в 22,0% случаев, что сопоставимо с группой больных, которым была скорее не показана терапия ГИБП (15,0%) ($p = 0,4$), а среди больных, которым скорее показана данная терапия, они выявлялись в 1,5 раза чаще (у 35,0% больных). Периферическая нейропатия не встречалась у больных 1-ой группы и имела у 17% больных 2-ой группы. Амилоидоз выявлялся только во 2-ой (7,0%) и 3-ей группах (5,5%).

Анализ эффективности и переносимости предшествующей базисной терапии показал, что в 1-ой группе у 13 человек (48,0%) она была неэффективна, из них неэффективность МТ установлена у 9 (33,0%) больных, а других БПВП у 4 (15,0%), что несколько выше, чем в других группах: во 2-ой — 34,5%, в 3-ей — 25,7% и в 4-ой — 37,4%.

Нежелательные явления терапии БПВП в 1-ой группе отмечались у 30,0%, в равных долях регистрировались при применении как МТ (15,0%), так и других БПВП (15,0%), что было в два раза выше, чем в других группах.

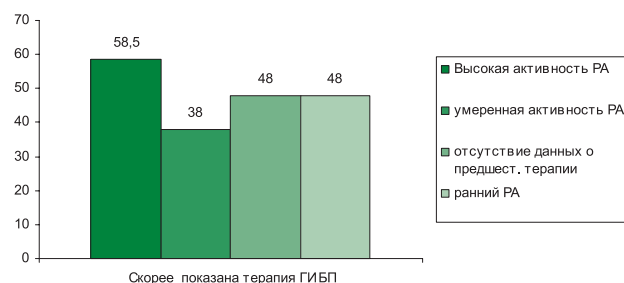
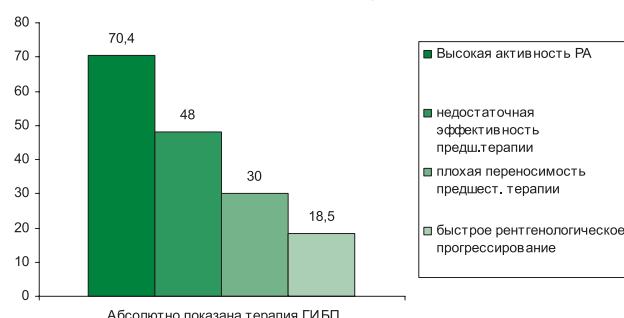
Результат проведенного описательного статистического анализа ряда факторов показал, что ни один отдельно взятый признак (клиническая и рентгенологические стадии, активность, системные проявления РА), а также предшествующая терапия не могут с достаточной определенностью указывать на необходимость проведения терапии ГИБП. Исключением являлись пациенты 4-ой группы, у которых имелись явные противопоказания для применения ГИБП.

Анализ мнений экспертов показал, что наиболее частыми показаниями для назначения терапии биологическими агентами в 1-ой группе являлись высокая активность (70,0%) и недостаточная эффективность предшествующей терапии (48,0%), реже — плохая переносимость стандартной базисной терапии и быстрое рентгенологическое прогрессирование артрита (у 5 больных (18,5%) — по мнению экспертов) (рис. 2)

Во 2-ую группу больных, которым была скорее показана терапия данными препаратами, были включены в основном пациенты с ранним РА (14 чел. — 48,0%) и те, кто ранее не получал терапии БПВП — 14 больных (48,0%). Больше половины больных данной группы — 17 (58,5%) также имели высокую активность РА.

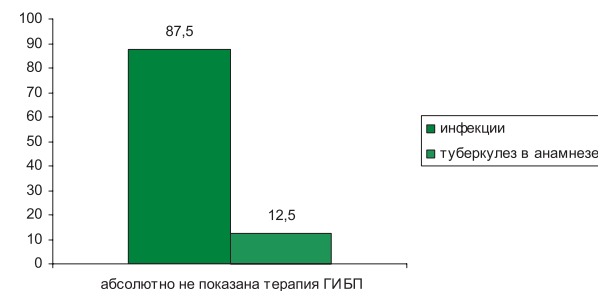
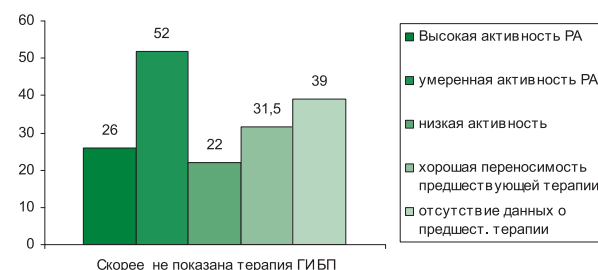
Третья группа больных РА была наиболее гетерогенной по активности заболевания. В нее вошли больные как с низкой (12 чел. — 22,0%), так с умеренной (28 чел. — 52,0%) и высокой активностью

Рисунок 2
ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ГИБП (ПО МНЕНИЮ ЭКСПЕРТОВ), %



(14чел. — 26,0%). У больных с умеренной и высокой активностью отмечалась хорошая переносимость предшествующей стандартной базисной терапии у 17 больных (31,5%) или отсутствовали данные об эффективности предшествующей терапии. К этой же категории эксперты относили и больных,

Рисунок 3
ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ГИБП (ПО МНЕНИЮ ЭКСПЕРТОВ), %



лечившихся низкими дозами БПВП (в том числе МТ в дозе меньше 15 мг/нед.) — 21 пациент (39,0%). У 7 больных (13,0%) на момент осмотра имелось коморбидное инфекционное заболевание (ОРВИ, пневмония), наряду с высокой активностью РА, и эксперты не посчитали целесообразным назначение этим больным ГИБП в настоящее время, но и

окончательно отказаться от такой терапии в будущем не сочли возможным (рис. 3).

В последнюю группу, в которой по мнению экспертов абсолютно не показано лечение ГИБП, вошли 14(87,5%) больных с наличием активного инфекционного процесса и перенесенным туберкулезом (2 чел. -12,5%).

Из вышеизложенного можно сделать вывод, что на назначение экспертами ГИБП влияла определенная совокупность анамнестических, клинических

Рисунок 4

ШКАЛА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОТРЕБНОСТИ В ГИБП У БОЛЬНЫХ РА В ПРАКТИКЕ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

1. Активность заболевания	Высокая	3 балла
	Умеренная	2 балла
	Низкая	1 балла
2. Клиническая стадия РА	Очень ранняя, ранняя	1 балл
	Развернутая, поздняя	0 баллов
3. Системные проявления РА	Имеются	1 балл
	Нет	0 баллов
4. Быстрое рентгенологическое прогрессирование	Имеется	1 балл
	Нет	0 баллов
5. Предшествующая БПВТ (метотрексат в дозе до 15мг/нед)	Проводилась	1 балл
	Не проводилась	0 баллов
6. Метотрексат в полных дозах (15-25мг/нед.)	Хороший эффект	0 баллов
	Нет данных об эффективности МТ	1 балл
	Недостаточная эффективность МТ	2 балла
	Плохая переносимость МТ	3 балла

При наборе:

7 баллов и более данному больному абсолютно показана терапия ГИБП;

5-6 баллов — скорее показана терапия;

3-4 балла — скорее не показана данная терапия;

Менее 3-х — баллов больной не имеет показаний к лечению ГИБП.

ких и лабораторных факторов. Нами была предпринята попытка комплексной оценки наиболее значимых из этих факторов. Для этого был использован кластерный анализ для вычисления наиболее значимых сочетаний факторов и разработки на его основе балльной оценки значимости показаний для назначения биологических агентов. В результате была получена шкала для определения потребности в ГИБП для терапии больных РА (рис.4).

Обсуждение

Проблема затрат на терапию РА очень актуальна в современном мире, что связано с активным внедрением в практику ревматолога нового дорогостоящего класса лекарственных средств — ГИБП и постоянным совершенствованием терапевтических подходов.

В настоящее время не только в России, но и в

других странах отсутствуют данные о потребности в ГИБП для лечения больных РА. На данную тему отсутствуют какие-либо исследования как в нашей стране, так и за рубежом. Результаты данного исследования позволяют определить, что является в настоящее время основополагающим при ответе на вопрос: нуждается ли данный больной в назначении ГИБП, или данную терапию можно отложить на какой-то срок, или следует от неё отказаться?

Третий этап исследования позволил стандартизировать мнение экспертов в отношении назначения данного вида терапии с помощью балльной оценки. Удалось сформулировать положения, определяющие, при наличии каких признаков терапия ГИБП является жизненно необходимой, а в каких ситуациях её можно отложить и использовать стандартные схемы лечения РА. Вопрос ранней «агрессивной» терапии РА остается актуальным на протяжении длительного времени, т.к. раннее назначение адекватного лечения приводит к улучшению качества жизни больных и уменьшает затраты государства на их содержание в будущем. Но назначение ГИБП при раннем РА остается в настоящее время темой для обсуждения. В рекомендациях Американской коллегии ревматологов (ACR) данную терапию предписывают назначать при наличии высокой активности уже в первые три месяца от начала болезни. По полученным нами данным, эксперты не считали необходимым при раннем РА назначать ГИБП, их применение обсуждалось после терапии стандартными БПВП.

При анализе клинических данных оказалось, что на стационарном лечении в клинике НИИР РАМН находятся преимущественно больные с высокой активностью, поздней клинической стадией и II рентгенологической стадией РА. Но для назначения ГИБП экспертом эти параметры не являлись определяющими. Об этом свидетельствует наличие больных с высокой активностью во всех четырех группах и сходное распределение рентгенологических стадий. Исключением явились только больные с противопоказаниями (инфекционные процессы, туберкулез, онкологические заболевания в анамнезе).

Современные рекомендации по применению ГИБП считают адекватным их назначение в первую очередь больным с умеренной и высокой активностью РА, а также при непереносимости или неэффективности предшествующей базисной терапии (МТ в дозе 20мг/нед.). Эксперты, участвовавшие в данной работе, дифференцированно подошли к оценке предшествующей терапии, они учитывали, что врач в реальной практике обычно не назначает высокие дозы МТ, основывались на анализе клинического течения болезни, на лабораторных показателях активности, учитывали наличие или отсутствие внесуставных проявлений РА и быстроту прогрессирования деструкции суставов.

Количество баллов для оценки потребности в

ГИБП было выбрано таким образом, что при высокой активности и ранней стадии РА больному будет скорее показана терапия ГИБП, так как терапия «золотым» стандартом — МТ еще не проводилась, и существует вероятность, что при хорошей переносимости адекватной дозы данного препарата будет получен определенный эффект. Эксперты считали, что при адекватной дозе МТ (15-20 мг/нед), но при сохранении умеренной активности и поздней клинической стадии без системных проявлений РА больному, не леченному другими БПВП, в настоящее время не показана терапия ГИБП, т.к. есть возможность использования других базисных средств и их комбинации (комбинированная терапия). Однако, если рассматривать вариант раннего артрита с высокой активностью, при котором МТ назначен недавно и нет данных о его эффективности, хотя определяются внесуставные проявления РА и активная деструкция суставов, такому больному скорее показана терапия ГИБП, но с её назначением можно подождать до срока оценки действия МТ.

В настоящее время в литературе активно обсуждается целесообразность и показанность как можно более раннего назначения ГИБП, и ранний РА остается в этом плане наиболее дискуссионной темой. Показано, что раннее комбинированное

назначение стандартных БПВП и ГИБП, чаще приводит к стойкой ремиссии, реже наступает инвалидизация больных РА. Однако в ряде стран, например в Великобритании, в настоящий момент не рекомендуется назначение ГИБП в ранние сроки заболевания.

Таким образом, проведенное исследование показало, что использование ГИБП должно быть сбалансировано эффективностью данной группы препаратов, накапливающимся опытом их применения, постоянно обновляющимися данными о побочных эффектах и стоимостью лечения. Мнение экспертов является основным для оптимального назначения ГИБП больным с ревматоидным артритом. Считаем, что предлагаемая нами шкала оптимизирует расходы на лечение ГИБП больных РА в России, определит потребность и упростит расчеты здравоохранения на данный дорогостоящий метод терапии.

Благодарим экспертов:

профессора, д.м.н. Сигидина Я.А., профессора, д.м.н. Балабанову Р.М., д.м.н. Каратеева Д.Е., д.м.н. Лукину Г.В., к.м.н. Лучихину Е.Л. за помощь в проведении данной работы.

Исследование проведено при материально-технической поддержке компании ЗАО «Рош- Москва».

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита — взгляд в XXI век. *Клин. мед.*, 2005, 6, 8-12
2. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л.Насонова., ООО «Алмаз», 2006, 118
3. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита — современные рекомендации. *врач*, 2007, 1, 1-4
4. Каратеев Д.Е. Современная медикаментозная терапия ревматоидного артрита. *Леч. Врач*, 2007, 2, 40-6
5. Adriaansen J., Tas S.W., Klarenbeek P.L. и соавт. Enhanced gene transfer to arthritic joints using adeno-associated virus type 5: implications for intra-articular gene therapy. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 12, 1677-84
6. Juurikivi A., Sandler C., Lindstedt K.A. и соавт. Inhibition of c-kit tyrosine kinase by imatinib mesylate induces apoptosis in mast cells in rheumatoid synovia: a potential approach to the treatment of arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 8, 1126-31
7. Kremer J.M., Westhovens R., Leon M. и соавт. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 49, 1907-15
8. Redlich K., Schett G., Sterner G. и соавт. Rheumatoid arthritis therapy after tumor necrosis factor and interleukin-1 blockade. *Arthritis Rheum.*, 2003, 48, 3108-19
9. Tellander A.C., Pettersson U., Runstrom A. и соавт. Interference with CD28, CD80, CD86 or CD152 in collagen-induced arthritis. Limited role of IFN-gamma in anti-B7-mediated suppression of disease. *J. Autoimmun.*, 2001, 17, 39-50.
10. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. и соавт. Современные стандарты фармакотерапии ревматоидного артрита. *Клин. фарм. терапия*, 2005, 1, 72-5.
11. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита — современные рекомендации. *Врач*, 2007, 1, 1-4.
12. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л.Насонова. «Алмаз», 2006, 118
13. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. и соавт. Building towards a consensus for the use of tumour necrosis factor blocking agents. *Ann. Rheum. Dis.*, 1999, 58, 725-6
14. Smolen J., Breedveld F.C., Burmester G. и соавт. Consensus statement on the initiation and continuation of tumour necrosis factor blocking therapies in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 504-5
15. Furst D.E., Breedveld F.C., Burmester G. и соавт. Updated consensus statement on tumour necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 1-2.
16. Furst D.E., Keystone E., Breedveld F.C. и соавт. Updated consensus statement on tumour necrosis factor blocking agents for the treatment of rheumatoid

- arthritis and other rheumatic diseases (April 2001). Ann. Rheum. Dis., 2001, 60, 2-5*
17. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. *и соавт.* Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases (May 2002). *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61, 2-7.
 18. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. *и соавт.* Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases (May 2003). *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62, 2-9
 19. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. *и соавт.* Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor (TNF) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004. *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 2-12.
 20. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. *и соавт.* Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor (TNF) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005, 64, 2-14
 21. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. *и соавт.* Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. *Ann. Rheum. Dis.*, 2006, 65, 2-15
 22. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. *и соавт.* Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007 66 (suppl 3), iii2-22.
 23. Kabelt G. *Thoughts on health economics in rheumatoid arthritis.* *Ann. Rheum. Dis.* 2007, 66, 35-9
 24. Карамеев Д.Е., Олюнин Ю.А. О классификации ревматоидного артрита. *Научно-практич. ревматол.*, 2008, 1, 5-16

Поступила 10.09.09

Abstract

M.Y. Telnyh, S.F. Erdes, E.A. Galushko

Determination of recombinant biological agents requirement for patients with rheumatoid arthritis: development of standardized indications for prescription (report 1).

Recombinant biological agents (RBA) are perspective medications for treatment of rheumatoid arthritis (RA) but their wide administration is hampered by high cost. State pays for treatment with RBA in Russia. Information about number of pts requiring biological therapy is necessary for planning and optimization of treatment.

Objective. To develop methodology of determination of RBA requirement for treatment of pts with RA.

Material and methods. 126 consecutive pts (mean age 53,5 years, male/female ratio 1/5) with proved RA diagnosis (according to ACR 1987 criteria) admitted to Institute of Rheumatology of RAMS were included. After determination of clinical stage, activity, radiological stage, extra-articular features and pharmacological history each pt was assigned by a highly qualified expert to one of the following groups: 1 (27 pts – 21%) – treatment with RBA is absolutely indicated, 2 (29 pts – 23%) – therapy with RBA is more likely indicated, 3 (54 pts – 43%) – the therapy is more likely not indicated, 4 (16 pts – 13%) – treatment with RBA is absolutely not indicated.

Results. Cluster analysis revealed following factors influencing expert opinion about advisability of administration of RBA to the pt: disease activity, clinical stage of RA, extra-articular features, rapidly progressing course of the disease, previous therapy with DMARDs including methotrexate dose till 15 mg/week, administration of full doses of methotrexate (15-25 mg/week). Scale for determination of treatment with RBA advisability score for the present pt was developed.

Conclusion. The scale developed in the present study provides the possibility of objective determination of treatment with RBA requirement for RA pts in clinical practice.

Key words: *rheumatoid arthritis, treatment, recombinant biological agents requirement*