

Фармакоэкономическая эффективность и безопасность иммунобиологической терапии в ревматологии

По материалам научно-практической конференции «Междисциплинарные проблемы ревматологии» (17 мая, г. Киев)

Актуальность проблемы безопасности иммунобиологической терапии в ревматологии определяется постоянным увеличением количества пациентов, в лечении которых применяются генно-инженерные биологические препараты (БП). В Украине частота применения БП в ревматологии пока крайне низка по сравнению с развитыми странами, и она намного ниже реальных потребностей. Тем не менее есть все предпосылки ожидать увеличения частоты использования биологической терапии в нашей стране, тем более что в долгосрочной перспективе данный вид лечения обладает большей фармакоэкономической эффективностью по сравнению со стандартным подходом (P. Sun et al., 2010; Tran Duy et al., 2015).



Каким образом применение биологической терапии позволяет сократить затраты на лечение пациентов ревматологического профиля и насколько оправданы опасения многих врачей и пациентов по поводу возможных серьезных побочных эффектов БП — на эти вопросы ответил в ходе своего выступления **главный внештатный ревматолог Министерства здравоохранения Украины, заведующий кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Олег Борисович Яременко.**

Возрастающая востребованность БП обусловлена их высокой эффективностью, появлением новых показаний для применения (псориатический артрит, системная красная волчанка, системные васкулиты, увеиты) и, соответственно, расширением круга специалистов, стремящихся к внедрению в клиническую практику этих инновационных лекарственных средств. В Украине, по данным 2016 года, биологическую терапию получали около 500 пациентов ревматологического профиля, хотя потребности в применении БП составляют порядка 12 тыс. пациентов, согласно данным отчетов региональных управлений здравоохранения на запрос МЗ Украины в 2015 году. Наблюдающаяся в нашей стране тенденция в сторону «деунификации» означает возможность использования в лечении ревматических

заболеваний международных рекомендаций, в которых много внимания уделяется биологической терапии. Еще один аргумент в пользу ожидания более широкого внедрения в украинскую клиническую практику БП — это фармакоэкономическая эффективность биологической терапии. В последние годы исследователи уделяют пристальное внимание этому вопросу, и в одном из популярных исследований датских ученых показано, что использование ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) в лечении анкилозирующего спондилита по сравнению со стандартной терапией в перспективе 5, 10, 15 и 20 ближайших лет позволяет экономить миллионы евро за счет повышения работоспособности больных и сокращения частоты госпитализаций (Tran-Duy et al., 2015).

За последние годы на украинском фармацевтическом рынке увеличилось количество зарегистрированных БП, что предоставляет возможность врачам выбирать конкретный препарат в зависимости от клинической ситуации и индивидуальных особенностей пациентов. Следует отметить и то, что специалистам приходится сталкиваться с новыми для них ситуациями, в которых безопасность биологической терапии становится еще более актуальной. Например, в связи с увеличением распространенности и «омоложением» ревматических заболеваний все чаще встает вопрос о возможности назначения БП молодым женщинам, планирующим беременность и грудное вскармливание.

Впрочем, проблемы безопасности и переносимости биологической терапии актуальны не только для особых категорий больных: для любого пациента далеко не праздными являются вопросы о том, насколько высока вероятность развития серьезных инфекций и каким образом неблагоприятные реакции организма повлияют на качество жизни и работоспособность. БП, обладающие мощным иммуносупрессивным эффектом, не могут не вызывать определенных неблагоприятных явлений (НЯ), однако опасения по поводу того, что частота НЯ на фоне применения БП намного превышает таковую при использовании стандартных болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов (БМПП), не всегда оправданы. Тем более что имеются данные, свидетельствующие о существенных различиях в этом отношении не только между представителями разных групп БП, но и между препаратами одной группы. Это продемонстрировано, в частности, в кохрановском метаанализе, в котором проводили не прямое сравнение БП в отношении

частоты развития НЯ. Согласно полученным результатам, на фоне терапии блокатором ФНО этанерцептом наблюдается меньшая частота развития НЯ по сравнению с блокатором костимуляции Т-лимфоцитов абатацептом, ингибитором интерлейкина-1 анакинрой, В-клеточным агентом ритуксимабом и представителями группы блокаторов ФНО инфликсимабом и адалимумабом (J.A. Singh et al., 2009). Авторы сделали вывод о том, что этанерцепт отличается от других блокаторов ФНО наименьшим численным показателем коэффициента риска отмены терапии в связи с НЯ. В другом метаанализе, проведенном J.A. Singh, G.A. Wells и соавт. с использованием данных Cochrane, MEDLINE и EMBASE (результаты рандомизированных исследований за 16 лет вплоть до 2010 года), показано, что среди блокаторов ФНО инфликсимаб демонстрирует более высокую частоту отмены терапии в связи с НЯ и большее общее количество НЯ по сравнению с контролем (без терапии БП); для другого представителя группы — цертолизумаба пегол* характерен более высокий риск развития серьезных НЯ и серьезных инфекций по сравнению с контролем. Для этанерцепта, адалимумаба и голимумаба разница с контролем в отношении риска возникновения НЯ оказалась недостоверной. В 2014 году опубликованы данные еще одного метаанализа по оценке безопасности применения блокаторов ФНО (этанерцепта, адалимумаба, голимумаба, цертолизумаба пегол, инфликсимаба) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с периодом наблюдения 24-76 нед. Показано, что в целом риски развития серьезных побочных эффектов и серьезных инфекций в исследованиях с вышеперечисленными блокаторами ФНО увеличены (по сумме всех результатов), однако наибольший вклад в увеличение общих показателей обеспечивают данные исследований с цертолизумабом пегол. У остальных блокаторов ФНО риск развития НЯ оказался гораздо ниже, а наименьшая частота развития осложнений наблюдалась на фоне терапии этанерцептом (L. Poiroux et al., 2014).

Инфекционные осложнения на фоне иммуносупрессивной и биологической терапии — одна из наиболее актуальных проблем в ревматологии, и в ряде случаев они могут служить причиной плохой приверженности пациентов к лечению, их убежденности в том, что цена стойкой ремиссии заболевания слишком высока. Однако результаты регистра BSRBR показывают, что возникновение серьезных инфекций в первые 6 мес приема блокаторов ФНО (этанерцепта, инфликсимаба и адалимумаба) — не повод для того, чтобы прекращать терапию. Установлено, что риск развития серьезных инфекций на фоне терапии блокаторами ФНО наиболее высок в первые 6 мес лечения; после 12 мес приема БП риск существенно снижается, а через 24 мес лечения наблюдается его двукратное

*Препарат не зарегистрирован в Украине.

**ЕНБРЕЛ працює інакше:
це сприяє довготривалім перевагам в ефективності
при лікуванні Ваших пацієнтів**

**ЕНБРЕЛ – розчинний рецептор ФНП –
імітує дію природних рецепторів ФНП^{1,2}**

**Немає потреби нарощувати дозу
або збільшувати частоту прийому
препарату^{1,2}**

- Розчинний рецептор ФНП
- Зручний спосіб введення

Література: 1. Інструкція до медичного застосування Енбрел. Реєстраційне посвідчення ІД/13011/01/01 від 03.07.2013. 2. Scallon R, Cai A, Solowski N, et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. J Pharmacol Exper Ther. 2002;301:418-426.

За додатковою інформацією звертатися
у Представництво «Файзер Енб».
С. П. Корпореїнска в Україні, 03608,
м. Київ, вул. Амосова 12. Тел. (044) 291-60-50

Енбрел®
етанерцепт

ЕНБРЕЛ – РОЗЧИННИЙ РЕЦЕПТОР ФНП

Pfizer

снижение от исходного (J.B. Gallow et al., 2011). Следует отметить, что активация инфекций при проведении терапии БП — закономерный процесс и для каждой группы БП характерен более высокий риск тех или иных инфекционных осложнений. Блокаторы ФНО избирательно блокируют образование гранулем и увеличивают риск туберкулезной инфекции. Тем не менее появление на рынке этанерцепта позволяет говорить о возможности существенного изменения ситуации: в отличие от моноклональных антител (адалимумаба и инфликсимаба), этанерцепт, представляющий собой димерный растворимый рецептор, имеющий наибольшее сродство к ФНО, характеризуется наименьшим риском развития туберкулезной инфекции. По данным регистра RATIO, частота развития данного осложнения при применении этанерцепта составляет 9,3 на 100 тыс. пациенто-лет (против 215 и 187 на 100 тыс. пациенто-лет при приеме адалимумаба и инфликсимаба соответственно). Многократная разница в частоте случаев туберкулезной инфекции в пользу этанерцепта по сравнению с адалимумабом и инфликсимабом подтверждена и в регистре BSRBR (F. Tubach, 2009). В 2011 году Gottleib и соавт. опубликовали данные, свидетельствующие о том, что частота серьезных инфекций во всех исследованиях с использованием этанерцепта сопоставима с таковой при назначении плацебо; отдельный анализ рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований с применением этанерцепта по всем показаниям продемонстрировал сходные результаты. Авторы голландского регистра ABC, в котором анализировали долгосрочные данные о профиле безопасности этанерцепта при лечении пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (683,7 и 881,4 пациенто-лет применения) сделали вывод о том, что препарат обладает хорошей переносимостью у данной категории больных.

Результаты, полученные при анализе профиля безопасности этанерцепта, позволяют рассматривать биологическую терапию как подход, не только намного более эффективный по сравнению со стандартной терапией БМПП, но и сопоставимый с ней в отношении риска развития НЯ. При этом этанерцепт демонстрирует возможности применения как в монотерапии, так и в комбинации с БМПП с сохранением приемлемой переносимости лечения. Так, в метаанализе K.I. Aaltonen и соавт. (2012) показано, что частота отмены терапии при лечении комбинацией этанерцепта с метотрексатом (MT) ниже таковой при назначении монотерапии MT. Другие представители группы блокаторов ФНО продемонстрировали тенденцию к увеличению частоты прекращения лечения при применении в комбинации с MT по сравнению с монотерапией MT.

При рассмотрении вопроса о назначении биологической терапии практических врачей беспокоят еще несколько важных вопросов, касающихся сердечно-сосудистых (СС) и онкологических рисков, связанных с применением БП. Известно, что для пациентов с ревматическими заболеваниями характерен повышенный СС-риск и в структуре смертности таких больных СС-осложнения занимают ведущие позиции. Полученные на сегодня данные свидетельствуют о том, что относительный риск развития СС-событий на фоне применения блокаторов ФНО ниже на 60% по сравнению с таковым при

использовании БМПП у больных РА, тогда как терапия глюкокортикоидами, которую широко применяют в лечении данного заболевания, существенно повышает частоту СС-осложнений (G.D. Greenberg et al., 2011). С этими данными перекликаются и результаты недавнего метаанализа C. Roubille и соавт. (2015), в который были включены данные рандомизированных клинических исследований по лечению РА, псориаза и псориатического артрита. По данным, представленным на конгрессе Европейской противоревматической лиги (EULAR) в 2012 году, СС-риск при применении блокаторов ФНО у пациентов с РА начинает уменьшаться уже через 6 мес терапии (на 13%), и данный эффект сохраняется при продолжении лечения (снижение составляет 12-15% каждые 12 мес). Интересные данные представлены в шведском исследовании (H. Raterman et al.), в котором показано, что снижение риска развития инфаркта миокарда на фоне приема блокаторов ФНО прямо пропорционально уменьшению активности заболевания, то есть зависит от ответа на анти-ФНО-терапию.

На сегодня можно с уверенностью утверждать, что достоверные данные о повышении риска онкологических заболеваний у пациентов, получающих биологическую терапию, отсутствуют. Это, в частности, показали X. Mariette и соавт. (2011) в ходе метаанализа исследований с использованием блокаторов ФНО. Результаты работы F. Wolfe и соавт. (2007) заставляют задуматься, что возможным исключением является немеланомный рак кожи, и одновременно подтверждают, что риск развития солидных опухолей и лимфопролиферативных злокачественных заболеваний на фоне приема этанерцепта и инфликсимаба не увеличивается. Суммарное (по результатам применения всех биологических препаратов) повышение риска немеланомного рака кожи нашло подтверждение и в метаанализе X. Mariette и соавт. (2011). Согласно результатам регистра BSRBR этанерцепт демонстрирует меньший риск возникновения лимфопролиферативных опухолей и СС-заболеваний по сравнению со стандартной терапией болезнью-модифицирующими препаратами, а долговременный риск серьезных инфекций на фоне его применения оказался сопоставимым при использовании обоих подходов к лечению.

В дополнение к вопросу о безопасности анти-ФНО-терапии следует отметить, что этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб проникают в грудное молоко в незначительных количествах, в связи с чем эксперты EULAR признают совместимость их приема с грудным вскармливанием; назначения ритуксимаба, анакинры, тоцилизумаба, абатацепта, белимумаба, устекинумаба рекомендовано избегать в связи с недостаточностью данных в отношении этих препаратов.

Профессор О.Б. Яременко в своем выступлении коснулся также вопроса профилактики реактивации гепатита В при проведении иммуносупрессивной терапии и ознакомил слушателей с алгоритмом профилактических мероприятий. Данная проблема будет более подробно рассмотрена в следующем тематическом номере «Кардиология. Ревматология. Кардиохирургия» газеты «Здоровье Украины».

Подготовила **Наталья Очеретяная**

Статья напечатана при поддержке
Представительства
«Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине.
WUKENB0317043

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ПЕРЕДПЛАТА НА 2017 РІК!

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28 (29)**; поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2, електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – **35272**

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці – 270 грн
- на 6 місяців – 540 грн
- на 12 місяців – 1080 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

e-mail: **podpiska@health-ua.com**

ЄДРПОУ 38419790, р/п 26000628915800

у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 300 грн, на півріччя – 150 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 250 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн, на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 150 грн

Журнал «Серцева недостатність»

Передплатний індекс – **49291**

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 150 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

Тел./факс відділу передплати **+380 (44) 364-40-28 (29)**;

e-mail: **podpiska@health-ua.com**

ЄДРПОУ 38419785, р/п 26007628853200

у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА:

Видавничий дім

«Здоров'я України»,

03035, м. Київ,

вул. Механізаторів, 2

Відділ передплати:

тел.: **+ 380 (44) 364-40-28,**

e-mail: **podpiska@health-ua.com**

www.health-ua.com



www.health-ua.com

Архе номери
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року