

Клинико-экономический анализ применения генно-инженерных биологических препаратов в лечении полиартикулярного варианта ювенильного идиопатического артрита

В.К. Севостьянов^{1,2}, Е.С. Жолобова^{3,4}

¹ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 122» ДЗ г. Москвы

²ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» ДЗ г. Москвы

³Московский городской центр детской ревматологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» ДЗ г. Москвы

⁴ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Проведен сравнительный клинико-экономический анализ генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), применяемых в лечении полиартикулярного варианта ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), с целью выбора наиболее предпочтительной альтернативы с экономической точки зрения. В сравнительном исследовании эффективности ГИБП все препараты, показанные к применению у больных полиартикулярным ЮИА, доказали высокую клиническую эффективность в ходе клинических исследований и в реальной клинической практике. На этапе фармакоэкономического исследования проведен анализ прямых затрат на терапию полиартикулярного варианта ЮИА с применением ГИБП, включающий оценку стоимости годового курса фармакотерапии (52 нед.), а также дополнительных затрат, связанных с введением лекарственных средств; прочие виды затрат не различались и были приняты равными. В результате анализа эффективности ГИБП при полиартикулярном варианте ЮИА наиболее предпочтительными с точки зрения минимизации затрат оказались этанерцепт и абатацепт, поскольку требуют наименьших издержек за годовой курс лечения пациента. В реальной клинической практике выбор препарата также должен соответствовать «портрету пациента».

Ключевые слова: генно-инженерная биологическая терапия, клинико-экономический анализ, ювенильный идиопатический артрит.

Для цитирования: Севостьянов В.К., Жолобова Е.С. Клинико-экономический анализ применения генно-инженерных биологических препаратов в лечении полиартикулярного варианта ювенильного идиопатического артрита // РМЖ. 2017. № 19. С. 1385–1390.

ABSTRACT

Clinical and economic analysis of the use of gene-engineering biological preparations in the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis

Sevostyanov V.K.^{1,2}, Zholobova E.S.^{3,4}

¹Children's city clinic No.122, Moscow

²Research Institute of Health Organization and Medical Management, Moscow

³Moscow City Center for Children's Rheumatology «Morozovskaya Children's City Clinical Hospital»

⁴First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow

A comparative clinical and economic analysis of genetically engineered biological preparations (GEBP) used in the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) was conducted with the aim of selecting the most economically preferable alternative. In searching for data on the comparative efficacy of GEBP, all the drugs used in patients with polyarticular JIA have shown high clinical efficacy in clinical trials and in real clinical practice. At the stage of the pharmacoeconomic study, the direct costs of GEBP therapy for the polyarticular JIA were analysed, including the cost of the annual pharmacotherapy course (52 weeks), as well as additional costs associated with the drugs administration, the other costs were assumed equal. As a result of the analysis of the effectiveness of GEBP used for the treatment of the polyarticular JIA, the most preferred alternative from the point of view of the "cost minimization" analysis are the etanercept and abatacept drugs, since these treatment schemes require the least costs for the annual course of the patient's treatment. In real clinical practice, the choice of the drug should also be carried out in accordance with the «portrait of the patient».

Key words: genetically engineered biological therapy, clinical and economic analysis, juvenile idiopathic arthritis.

For citation: Sevostyanov V.K., Zholobova E.S. Clinical and economic analysis of the use of gene-engineering biological preparations in the treatment of polyarticular juvenile idiopathic arthritis // RMJ. 2017. № 19. P. 1385–1390.

Введение

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) – хроническое воспалительное заболевание суставов неизвестной этиологии, характеризующееся сложным аутоиммунным патогенезом, неуклонно прогрессирующим течением, возможным вовлечением в процесс внутренних органов и ча-

стым развитием инвалидности у детей. Заболеваемость ЮИА составляет от 2 до 16 человек на 100 000 детского населения в возрасте до 16 лет. Распространенность ЮИА в мире колеблется от 0,05 до 0,6%. В России распространенность ЮИА у детей и подростков до 18 лет составляет 62,3 человека на 100 000 детского населения, чаще болеют

девочки. Смертность от данной нозологии составляет около 0,5 – 1% [1]. В структуре ЮИА удельный вес полиартикулярного варианта составляет более 30,9% [2].

Для борьбы с данным заболеванием необходимо долгосрочное и дорогостоящее лечение. Ограниченная эффективность традиционных схем лечения показывает острую необходимость в эффективном, безопасном и доступном лечении пациентов на ранних стадиях заболевания. Наиболее значимые достижения в фармакотерапии ревматических заболеваний связаны с внедрением в схемы лечения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами медицинской помощи при ювенильных артритах основным показанием для назначения ГИБП являются недостаточная эффективность или непереносимость базисных противовоспалительных препаратов, в частности метотрексата [3, 4].

Согласно инструкциям по медицинскому применению, среди ГИБП, зарегистрированных на территории Российской Федерации, при полиартикулярном ЮИА применяются:

- ингибиторы фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) (адалimumаб и этанерцепт);
- блокатор костимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт);
- блокатор рецепторов интерлейкина-6 (тоцилизумаб).

Однако высокая стоимость данного вида терапии ограничивает его доступность для широкого круга больных. Данный факт обуславливает высокую важность правильного выбора оптимальной схемы биологической терапии с учетом не только клинической эффективности и безопасности применяемых схем лечения, но и с учетом экономических показателей. Так, в современной системе здравоохранения оценка экономической целесообразности применяемых методов лечения проводится на основании результатов клинико-экономического анализа, подразумевающего сравнительную оценку двух и более методов профилактики, диагностики, медикаментозного или немедикаментозного лечения, на основе комплексного учета результатов медицинского вмешательства и экономических затрат на него.

Лабораторией фармакоэкономических исследований Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в 2011 г. проведено сравнительное фармакоэкономическое исследование двух ГИБП, применяемых при активном ювенильном ревматоидном полиартрите – этанерцепта и абатацепта. В ходе данного фармакоэкономического исследования был проведен анализ накопленных Голландским национальным регистром данных по применению препарата этанерцепт у больных ЮИА [5] и двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого клинического исследования эффективности и безопасности препарата абатацепт [6]. Выявлены ответы по критериям ACR 30, 50, 70, после года терапии, которые составили 0,90, 0,75, 0,71 и 0,77, 0,68, 0,50 для препаратов этанерцепт и абатацепт соответственно, и число пациентов, продолжающих лечение данными препаратами – 108 из 146 и 162 из 190 начавших лечение соответственно. Необходимо заметить, что данные, содержащиеся в национальном регистре, являются более ценными, т. к. включают сведения обо всех пациентах, у которых применялась терапия этанерцептом, в то время как в клиническом исследовании участвовали только те пациенты, которые отвечали определенным критериям включения [6].

Согласно данным Голландского регистра детей с ювенильными артритом, внедрение ГИБП в схемы лечения данного заболевания сопряжено со значительным увеличением стоимости проводимого лечения, средняя стоимость увеличилась с 3720 до 12 187 евро. В то же время в долгосрочной перспективе данные издержки в значительной степени компенсировались за счет сокращения частоты использования ресурсов системы здравоохранения. Так, число и длительность госпитализаций сократились в 9,6 раза, число обращений к врачу – в 2,2 раза, использование лабораторно-инструментальных исследований – в 1,9 раза, потребность в реабилитационных мероприятиях – в 2,2 раза. Кроме того, данная терапия показала значительное преимущество с точки зрения эффективности [5].

Учитывая вышеизложенное, *целью исследования* стало проведение сравнительного клинико-экономического анализа ГИБП, применяемых в лечении полиартикулярного ЮИА в условиях системы здравоохранения Российской Федерации, и выбора наиболее предпочтительной альтернативы с экономической точки зрения.

Результаты анализа эффективности ГИБП, используемых в терапии полиартикулярного ЮИА

В задачи лечения больных ЮИА входит купирование активности суставного синдрома, системных проявлений, предотвращение прогрессирования структурных изменений в суставах и развития инвалидности. Одна из ключевых задач – улучшение качества жизни больных с возможностью получения полноценного образования и желаемой профессии [7]. Основной же целью терапии является достижение ремиссии или неактивной стадии заболевания.

В ходе поиска информации о систематических обзорах рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) были обнаружены данные метаанализа, включающего 3 РКИ по применению ГИБП Абатацепт, Адалimumаб и Этанерцепт в лечении ЮИА [8]. На основании базы данных Medline C.B. Горяиновым и соавт. были отобраны РКИ (D.J. Lovell (2000 [9], 2008[10]) и N. Ruperto (2008[11])), посвященные оценке эффективности и безопасности монотерапии ГИБП – этанерцептом и адалimumабом, а также терапии комбинацией абатацепт/метотрексат в сравнении с плацебо. По результатам анализа публикаций сделано заключение, что применение всех трех ГИБП по сравнению с плацебо вело к уменьшению частоты обострений ЮИА у пациентов, резистентных к предшествующей терапии, а по результатам непрямого сравнения доказательств очевидно, что в настоящее время нет оснований предполагать различия в эффективности данных схем лечения.

Другим обнаруженным нами метаанализом клинических исследований применения ГИБП в лечении ЮИА была работа Marike H. Otten et al. [12], включающая 11 РКИ применения ГИБП в лечении полиартикулярного (адалimumаб, абатацепт и этанерцепт) и системного (тоцилизумаб, анакинра и канакинумаб) ЮИА. По результатам непрямого сравнения авторами сделано предположение, что среди препаратов, применяемых в лечении полиартикулярного ЮИА, этанерцепт может считаться наиболее эффективным ингибитором ФНО- α . Однако при отсутствии перекрестных исследований авторы делают вывод, что на основании имеющихся РКИ, значимо различающихся между собой, в данный момент нет достоверных сведений, позволяющих сделать заключение о преимуществе одного из ГИБП в лечении полиартикулярного ЮИА.

В работе S. Verazza (2013), посвященной изучению возможности прекращения биологической терапии после достижения ремиссии ЮИА, в анализ эффективности ГИБП, помимо данных клинических исследований, были включены данные реальной клинической практики, полученные в т. ч. на основании регистров пациентов, страдающих ЮИА (табл. 1).

Авторами оценена возможность прерывания терапии ГИБП с учетом риска обострения заболевания на фоне постепенного снижения дозы ГИБП или увеличения интервала между приемами, нацеленных на избежание чрезмерных затрат системы здравоохранения, связанных, в т. ч. с развитием нежелательных явлений. Необходимо отметить, что на данный момент наиболее изученной является возможность прерывания и последующего возобновления лечения на фоне терапии этанерцептом, позволяющим возобновить лечение ревматических заболеваний без потери его эффективности. В то же время прерывание лечения другими ГИБП связано с высоким риском выработки нейтрализующих антител, снижающих эффективность проводимого лечения и требующих замены препарата [13, 14].

В ходе информационного поиска были обнаружены также данные реальной клинической практики применения ГИБП в ревматологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН, где в период с ноября 2002 г. по сентябрь 2010 г. проводилась терапия биологическими препаратами более чем у 450 детей. Основным критерием эффективности лечения считалось достижение как минимум 50% улучшения по педиатрическим критериям Американской коллегии ревматологов (ACR pedi), а также оценивалась частота достижения критериев ACR70 и ACR90. Клиническая ремиссия заболевания отмечалась в том случае, если болезнь находилась в неактивном состоянии в течение 6 мес. и более. Так, ГИБП адалимумаб применялся в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН в течение более 2-х лет. Были пролечены 55 детей с ювенильным артритом и 1 пациентка с болезнью Бехчета. Средний воз-

раст детей составил $9,4 \pm 2,3$ года, средняя длительность болезни – $4,2 \pm 2,8$ года. В течение года терапию адалимумабом получили 49 детей. До назначения препарата 20 больных лечились инфликсимабом, у 6 из них было отмечено обострение заболевания после его отмены, у 3-х отмечалось развитие тяжелых трансфузионных реакций на инфликсимаб, у 10 – развитие вторичной неэффективности препарата. Анализ эффективности адалимумаба у больных ЮИА показал, что уже через 4 нед. от начала лечения у всех пациентов было зарегистрировано улучшение, соответствующее ACR30, у 38 (70%) – ACR50, а у 30 (55%) больных – ACR70. К 24-й неделе лечения у 27 больных (50%) была зарегистрирована стадия неактивной болезни, а через год у 38 детей (70%) констатирована клинико-лабораторная ремиссия заболевания, которая сохранялась на втором году лечения. Также в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН впервые в стране проводилось «открытое нерандомизированное наблюдательное исследование по оценке качества жизни у пациентов с ЮИА, получавших лечение этанерцептом в комбинации с метотрексатом». В исследовании было включено 25 больных с суставной формой ЮИА в возрасте от 4-х лет до 17,5 года (средний возраст – $8,2 \pm 2,38$). Результаты исследования показали, что высокая терапевтическая эффективность этанерцепта быстро обеспечивала снижение активности заболевания. Через 4 нед. от начала лечения улучшение ACR30 наблюдалось у 17 (70%) пациентов, ACR50 – у 10 (40%). К 12-й неделе терапии улучшение ACR30 и ACR50 было зарегистрировано у 25 (100%) и 23 (90%) больных соответственно, а у 8 (30%) отмечалось улучшение ACR70. На 24-й неделе лечения 30% и 50% улучшение сохранялось у всех пациентов, а 70% было достигнуто уже у 13 (52%) больных. ГИБП тоцилизумаб применялся в ревматологическом отделении НЦЗД РАМН для лечения тяжелых форм ЮИА с июля 2009 г., представлены результаты лечения 33 больных, из них 32 – с системным ЮИА, 1 – с суставной формой заболевания. Средняя длительность болезни составила $5,1 \pm 1,2$ года, средний возраст дебюта – $2,4 \pm 1,1$ года. При оценке эффективности тоцилизумаба по критериям ACR уже через один месяц от начала терапии 30% улучшение было достигнуто у 27 (82%) больных, 50% – у 12 (45%). Через 6 мес. от начала лечения 30% улучшение было зафиксировано у всех больных, а 16 (50%) пациентов по своему состоянию соответствовали критерию ACR90 [15].

Сравнительное исследование эффективности и безопасности инфликсимаба, этанерцепта и абатацепта, проведенное на базе Университетской детской клинической больницы Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, не выявило статистически достоверных различий в достижении ремиссии у пациентов с суставной формой ЮИА, получающих ГИБП [16, 17]. Наиболее быстрый эффект отмечен в группе инфликсимаба, когда уже к 6-му месяцу терапии у половины детей наступила стойкая ремиссия. Однако к 24-му месяцу отмечалось снижение эффективности препарата. Наиболее стойкий ответ, высокий коэффициент приверженности терапии и высокие показатели индекса LUNDEX были в группе этанерцепта. Этанерцепт и инфликсимаб также обладали более высоким профилем безопасности по сравнению с абатацептом.

Как видно из обнаруженных данных, все ГИБП, показанные к применению у больных полиартикулярным ЮИА, в ходе клинических исследований и в реальной клинической

Таблица 1. Частота достижения ремиссии ЮИА

Источник данных	ГИБП	Тип данных	Число пациентов	Частота достижения ремиссии
Ruperto, 2008	Абатацепт	Клиническое исследование	190	30%
De Benedetti, 2012	Тоцилизумаб	Клиническое исследование	112	28%*
Ruperto, 2012	Канакинумаб	Клиническое исследование	176	31%*
Otten, 2011	Этанерцепт	Национальный регистр пациентов	262	37–49%
Papsdorf, 2011	Этанерцепт	Национальный регистр пациентов	787	47,6%
Solari, 2013	Этанерцепт	Одноцентровое исследование	173	50,3%

* Данные, полученные у пациентов с системным артритом, по результатам открытой фазы клинического исследования

практике доказали высокую клиническую эффективность. Однако не обнаружено данных по сравнению всех ГИБП, применяемых в лечении полиартикулярного ЮИА, или данных, демонстрирующих какие-либо клинические преимущества одного из них у оцениваемой группы пациентов. Сравнительные данные об эффективности и безопасности ГИБП не были обнаружены в рамках национальных рекомендаций по лечению ревматоидного артрита [18]. Данные рекомендации поддерживают положения Европейской противоревматической лиги (EULAR) по применению ГИБП, рекомендации Национальной ассоциации ревматологов и Американского колледжа ревматологов, заключающих, что нет статистически значимых различий в эффективности и токсичности ГИБП, применяемых в лечении ревматических заболеваний [19, 20].

Результаты анализа затрат

На следующем этапе данного фармакоэкономического исследования был проведен анализ прямых затрат на проведение генно-инженерной биологической терапии полиартикулярного варианта ЮИА, включающий оценку стоимости годового курса фармакотерапии (52 нед.), а также оценку дополнительных затрат, связанных с введением ГИБП (изучаемые ГИБП различаются по частоте и способу введения), прочие виды затрат не различались и были приняты равными. Необходимо отметить, что все расчеты

проводились с учетом реальной клинической практики применения ГИБП, согласно реестру больных ЮИА на базе программы поддержки пациентов с ревматическими заболеваниями в г. Москве. Реестр формировался на основании данных окружных детских специалистов-ревматологов и городской комиссии по контролю над применением ГИБП, выписок из историй болезни. Начало ведению реестра положено в июне 2015 г. В настоящее время лечение ГИБП получают 309 пациентов, из них этанерцепт – 137 (44,3%), адалимумаб – 81 (26,2%), тоцилизумаб – 62 (20,1%) и абатацепт – 29 (9,4%) пациентов. Реестр содержит данные о возрасте и весе пациентов, применяемых схемах лечения, режимах дозирования используемых лекарственных препаратов (табл. 2). Пациенты с полиартикулярным вариантом ЮИА составляют 50,1% (157 человек). Увеит, ассоциированный с ЮИА, наблюдается у 68 пациентов.

Анализ стоимости терапии ГИБП проводился на основании средних оптовых цен, представленных в базе данных «Фарминдекс» от 23.01.2017. Анализ затрат проводился отдельно для 3-х возрастных групп пациентов: от 2 до 6 лет, от 6 до 12 лет и от 12 до 17 лет. Результаты анализа стоимости годового курса лечения представлены в таблице 3.

Как видно из представленных данных, наименьшей стоимостью годового курса лечения в группе пациентов в возрасте до 6 лет обладает этанерцепт – 298 894,7 руб. в год, что на 58,5% и 21,4% ниже аналогичных расходов на адалимумаб и тоцилизумаб соответственно. В то же время в группах от 6 до 12 и от 12 до 17 лет наименьшую стоимость годового курса демонстрирует абатацепт – на 9,5 – 60,0% меньше в сравнении с применяемыми аналогами. Однако необходимо отметить, что применение абатацепта и тоцилизумаба связано с дополнительными расходами на внутривенное введение препарата и пребывание в дневном стационаре лечебно-профилактического учреждения. На сегодняшний день экономически целесообразными являются стационарсберегающие технологии, когда инфузии ГИБП проводятся в условиях дневного стационара педиат-

Таблица 2. Данные пациентов с ЮИА

Применяемый ГИБП	Число пациентов (%)	Возраст			Пациентов с увеитом (%)
		Медиана	Min	Max	
Адалимумаб	81 (26,2%)	13	4	17	47 (69,1%)
Этанерцепт	137 (44,3%)	10	2	17	4 (5,9%)
Тоцилизумаб	62 (20,1%)	10	2	17	8 (11,8%)
Абатацепт	29 (9,4%)	15	7	17	9 (13,2%)
Всего	309 (100%)				68 (100%)

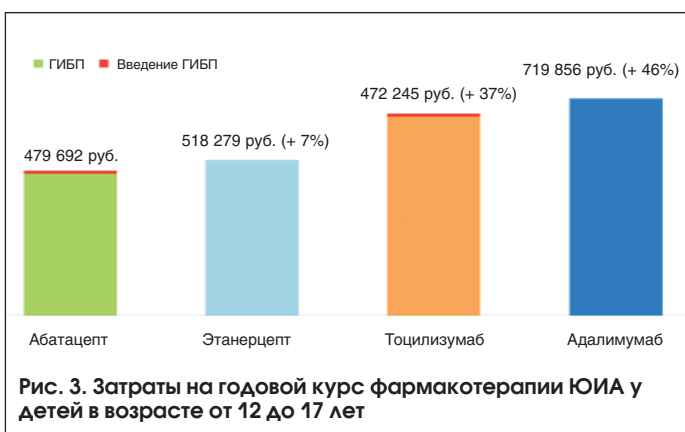
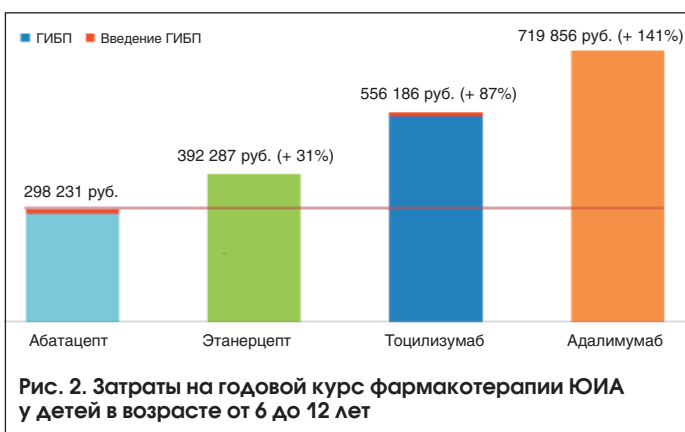
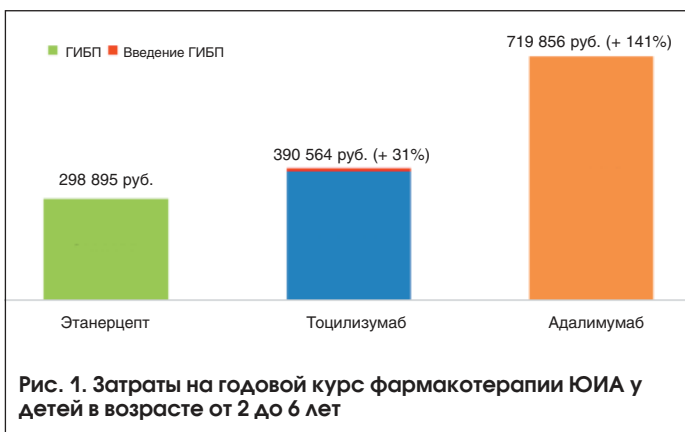
Таблица 3. Режимы дозирования и стоимость ГИБП для лечения полиартикулярного варианта ЮИА

МНН (ТН)	Форма выпуска	Режимы дозирования	Стоимость упаковки	Возрастная группа	Средний возраст	Средний вес	Средние расходы на ГИБП (в год)
Абатацепт	250 мг №1	10 мг/кг	15 643,2 руб.	до 6 лет	не применяется		
		0–2–4 нед., затем каждые 4 нед.		6–12 лет	10,2	31,7	287 834,9 руб.
				12–17 лет	15,2	50,1	469 296,0 руб.
Адалимумаб	40 мг №2	24 мг/м ²	55 373,5 руб.	2–6 лет	5,0	32,9	719 855,5 руб.
		1 раз в 2 нед.		6–12 лет	9,4	33,8	719 855,5 руб.
				12–17 лет	15,2	59,4	719 855,5 руб.
Тоцилизумаб	80 мг №1 200 мг №1	В/в 1 раз в 4 нед. в дозе:	8608,09 руб. 26 513,8 руб.	2–6 лет	4,5	17,3	380 168,2 руб.
		для пациентов с массой тела <30 кг – 10 мг/кг		6–12 лет	9,4	32,9	545 790,3 руб.
		для пациентов с массой тела ≥30 кг – 8 мг/кг		12–17 лет	15,6	47,0	661 849,3 руб.
Этанерцепт (Энбрел)	10 мг №4 25 мг №4 50 мг №4	0,4 мг/кг 2 р./нед.	14 896,4 руб. 26 425,1 руб. 40 618,4 руб.	2–6 лет	4,5	16,6	298 894,7 руб.
		0,8 мг/кг 1 р./нед.		6–12 лет	9,5	34,0	392 286,8 руб.
				12–17 лет	15,2	53,7	518 279,1 руб.

МНН – международное непатентованное наименование, ТН – торговое наименование

рического профиля, в кабинете антицитокиновой терапии специально обученной медицинской сестрой. Тариф на оплату медицинской помощи, оказываемой в условиях дневного стационара педиатрического профиля, составляет 799,67 руб. (Приложение 10 к тарифному соглашению на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2017 год от 29.12.2016). В то же время адалимумаб и этанерцепт требуют подкожного введения и согласно инструкции по медицинскому применению могут применяться самостоятельно или при помощи близких больного. Результаты анализа суммарных затрат, включающих как стоимость ГИБП, так и дополнительные расходы на введение препаратов представлены на рисунках 1–3.

Как видно из данных, представленных на рисунке 1, наименьшей стоимостью годового курса лечения у пациентов в возрасте до 6 лет характеризуется этанер-



цепт – 298 895 руб. В данной группе пациентов, применение тоцилизумаба связано с необходимостью увеличения расходов более чем на 30%, а адалимумаба – более чем в 2 раза.

В группе пациентов в возрасте от 6 до 12 лет наименьшую стоимость годового курса лечения демонстрирует абатацепт (в среднем 298 231 руб. в год), в то же время лечение пациентов, страдающих полиартикулярным ЮИА, с применением этанерцепта обойдется на 31% дороже, а тоцилизумаба и адалимумаба – на 87 и 141% соответственно.

В группе пациентов в возрасте от 12 до 17 лет применение этанерцепта и абатацепта значимо не различалось с точки зрения расходов системы здравоохранения (518 279 и 479 692 руб. соответственно), в то время как адалимумаб и тоцилизумаб потребуют увеличения стоимости годового курса лечения на 46 и 37% соответственно.

В конечном итоге с учетом результатов анализа эффективности генно-инженерной биологической терапии полиартикулярного варианта ЮИА, демонстрирующих отсутствие значимых различий в эффективности и безопасности изучаемых ГИБП, наиболее предпочтительной альтернативой с точки зрения минимизации затрат являются этанерцепт и абатацепт, т. к. требуют наименьших издержек за годовой курс лечения.

В реальной клинической практике выбор препарата должен учитывать также «портрет пациента». Так, если у пациента выявлен активный увеит или высокий риск развития увеита, то предпочтение в выборе препарата будет отдаваться адалимумабу. По данным нашего реестра, 69,1% пациентов, страдающих ассоциированным с увеитом ЮИА, получают терапию адалимумабом (см. табл. 2). Это обусловлено высокой эффективностью терапии данным препаратом как в отношении активности суставного синдрома, так и в отношении активности увеита [21–24]. У пациентов с активным артритом и спондилоартритом, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), предпочтение в выборе терапии также будет отдано адалимумабу, поскольку на сегодня получено большое количество данных об эффективности этого препарата в лечении как кишечных, так и внекишечных проявлений ВЗК, в то время как этанерцепт при данной патологии неэффективен [25].

Необходимо отметить, что, согласно современным российским и международным рекомендациям по лечению ювенильного артрита, препаратами первого ряда среди ГИБП являются ингибиторы ФНО- α , в то время как блокатор костимуляции абатацепт рекомендован к применению лишь при их неэффективности [19, 26]. Абатацепт также может быть препаратом первой линии в случаях прогрессирующего полиартрита с низкой лабораторной активностью, серопозитивного по ревматоидному фактору полиартрита, т. к. сопоставимая с ингибиторами ФНО- α эффективность достигается только через год от начала терапии [17]. Абатацепт также предпочтительно использовать при необходимости контролировать приверженность пациента терапии.

Таким образом, учитывая полученные результаты, необходимо признать наиболее предпочтительными препаратами с точки зрения фармакоэкономики этанерцепт – в качестве препарата первой линии и абатацепт – в качестве второй линии биологической терапии полиартикулярного варианта ЮИА.

Заключение

Внедрение современных ГИБП в схемы лечения ЮИА позволяет существенно повысить эффективность проводимого лечения, однако их высокая стоимость препятствует их активному использованию в нашей стране. В этой связи актуальным становится поиск современных, эффективных и безопасных схем лечения ЮИА, применение которых будет наиболее оправдано с экономической точки зрения в условиях отечественной системы здравоохранения. Как показывает выполненный нами анализ, использование этанерцепта в первой линии биологической терапии и, согласно клиническим рекомендациям, абатацепта – во второй линии, как правило, позволяет решить задачи по оптимизации медицинской помощи больным данной нозологией, значительно сокращает издержки здравоохранения в сравнении с применением других биологических препаратов. Так, применение этанерцепта в первой линии биологической терапии позволит сократить стоимость годового курса лечения больного полиартикулярным ЮИА в среднем на 28–141% в сравнении с адалимумабом и на 23–31% – в сравнении с тоцилизумабом, при сопоставимой с абатацептом стоимости годового курса лечения у пациентов в возрасте от 12 до 17 лет и наименьшую стоимость терапии у пациентов в возрасте до 6 лет. В свою очередь, абатацепт, рекомендуемый в качестве второй линии терапии, наиболее экономичная альтернатива у пациентов в возрасте от 6 до 12 лет. Подобная стратегия позволит значительно повысить число пациентов, обеспеченных необходимой для них терапией ГИБП без выделения дополнительных ресурсов системы здравоохранения. В целом фармакоэкономические данные необходимо использовать при выборе препарата для лечения полиартикулярного варианта ЮИА, однако основными критериями выбора препарата, безусловно, является особенность клинической картины – «портрет пациента», в т. ч. наличие увеита.

Литература

1. Ювенильный ревматоидный артрит. Педиатрия. Национальное руководство. Интернет-ресурс. Дата обращения: 25.07.2013 г. <http://www.sifxpert.net/glava-21/> [Juvenil'nyj revmatoidnyj artrit. Peditrija. Nacional'noe rukovodstvo. Internet-resurs. Data obrashhenija: 25.07.2013 g. <http://www.sifxpert.net/glava-21/> (in Russian)].
2. Малиевский В.А. Ювенильные артриты: эпидемиология, медико-социальные и экономические последствия, качество жизни: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М. 2006. 38 с. [Malievskij V.A. Juvenil'nye artrity: jepidemiologija, mediko-social'nye i jekonomicheckie posledstviya, kachestvo zhizni: avtoreferat dis. ... d-ra med. nauk. M. 2006. 38 s. (in Russian)].
3. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Валиева С.И. и др. Биологическая терапия в педиатрической ревматологии // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10. №1. С. 5–16 [Baranov A.A., Alekseeva E.I., Valieva S.I. i dr. Biologicheskaja terapija v peditricheskoj revmatologii // Voprosy sovremennoj peditrii. 2011. T. 10. №1. S. 5–16 (in Russian)].
4. Ювенильный артрит: клинические рекомендации для педиатров / под ред. А.А. Баранова, Е.И. Алексеевой. Научный центр здоровья детей РАМН, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. М.: ПедиатрЪ. 2013. 120 с. [Juvenil'nyj artrit: klinicheskie rekomendacii dlja peditrov / pod red. A.A. Baranova, E.I. Alekseevoj; Nauchnyj centr zdorov'ja detej RAMN, Pervyj MGIMU im. I.M. Sechenova. M.: Peditr. 2013. 120 s. (in Russian)].
5. Prince F.H.M., de Becker-Grob E.W., Twit M. et al. An analysis of the costs and treatment success of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch Arthritis and Biological in Children register // Rheumatology. 2011. Vol. 50. P. 1131–1136.
6. Ягудина Р.И., Зинчук И.Ю., Куликов А.Ю. Фармакоэкономический анализ применения генно-инженерных биологических препаратов при ювенильном ревматоидном артрите // Фармакоэкономика. 2011. №4. С. 18–22 [Jagudina R. I., Zinchuk I. Ju., Kulikov A. Ju. Farmakojeconomicheskij analiz primeneniya genno-inzhenernyh biologicheskikh preparatov pri juvenil'nom revmatoidnom artrite // Farmakoekonomika. 2011. №4. S. 18–22 (in Russian)].
7. Шелепина Т.А. Качество жизни подростков с ювенильным артритом, обучающихся в школе и на дому // Современная ревматология. 2012. № 2. С. 77–80 [Shelipina T.A. Kachestvo zhizni podrostkov s juvenil'nyim artritom, obuchajushihся v shkole i na domu // Sovremennaja revmatologija. 2012. № 2. S. 77–80 (in Russian)].
8. Горяйнов С.В., Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. Клиническая эффективность биологических препаратов при ювенильном ревматоидном артрите: не прямое сравнение // Медицинские технологии, оценка и выбор. 2011. №4(6). С. 9–16 [Gorajnov S.V., Avksent'eva M.V., Omel'janovskij V.V. Klinicheskaja jefektivnost' biologicheskikh preparatov pri juvenil'nom revmatoidnom artrite: nepriamoe sravnenie // Medicinskie tehnologii, ocenka i vybor. 2011. №4(6). S. 9–16 (in Russian)].
9. Lovell D. J., Giannini E. H., Reiff A. et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis // Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group // N Engl. J. Med. 2000. Vol. 342(11). P. 763–769.
10. Lovell D. J., Ruperto N., Goodman S. et al. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Pediatric Rheumatology International Trials Organisation. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis // N Engl. J. Med. 2008. Vol. 359(8). P. 810–820.
11. Ruperto N., Lovell D. J., Quartier P. et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial // Lancet. 2008. Vol. 372(9636). P. 383–391.
12. Marieke H. Otten, Janneke Anink, Sandra Spronk. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons // Ann Rheum Dis. 2013. Vol. 72. P. 1806–1812. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201991
13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Этанерцепт. Интернет-ресурс. [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=73306&isOld=1&t=\(in Russian\)\]](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=73306&isOld=1&t=[Instrukcija po medicinskomu primenjeniju lekarstvennogo preparata Jetanercept. Internet-resurs. <a href=).
14. Amy S. Paller, Elaine C. Siegfried. Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis. 2010 the American Academy of Dermatology, Inc. doi:10.1016/j.jaad.2010.04.004
15. Баранов А.А., Алексеева Е.И. Биологическая терапия ювенильного ревматоидного артрита / Инновационное развитие здравоохранения. С. 251–258 [Baranov A.A., Alekseeva E.I. Biologicheskaja terapija juvenil'nogo revmatoidnogo artrita / Innovacionnoe razvitie zdavoohranenija. S. 251–258 (in Russian)].
16. Zholobova E.S., Loskutova O.Y., Gaistyan L.A. Comparative efficacy of biological agents in Juvenile Idiopathic Arthritis treatment // International Journal of Rheumatic Diseases. 2014. Vol. 17 (Suppl. 2). P. 6–29.
17. Жолобова Е.С., Лоскутова О.Ю., Галстян Л.А. и др. Оценка эффективности и безопасности генно-инженерных биологических препаратов (инфликсимаба, этанерцепта, абатацепта) у детей с суставным вариантом ювенильного идиопатического артрита // Педиатрия. 2017. № 96(3). С. 79–85 [E.S. Zholobova, O.Ju. Loskutova, L.A. Galstjan, i dr. Ocenka jefektivnosti i bezopasnosti genno-inzhenernyh biologicheskikh preparatov (infliksimaba, jetanercepta, abatacepta) u detej s sustavnym variantom juvenil'nogo idiopaticeskogo artrita // Peditrija. 2017. № 96(3). S. 79–85 (in Russian)].
18. Интернет-ресурс. Проект клинических рекомендаций Союза педиатров России «Юношеский артрит у детей». <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=325#/text> [Internet-resurs. Proekt klinicheskikh rekomendacij Sojuzja peditrov Rossii «Junosheskij artrit u detej». <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=325#/text> (in Russian)].
19. Beukelman et al. 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features // Arthritis Care & Research. 2011, April. Vol. 63. №4. P. 465–482.
20. Smolen J.S., Landewe R., Bijlisma J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update FREE // Ann Rheum Dis. 2017. Vol. 76. P. 1136. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715
21. Исаева К.Б., Алексеева Е.И., Денисова Р.В. и др. Опыт применения адалимумаба у пациентки с ранним дебютом ювенильного идиопатического артрита и увеитом // Вопросы современной педиатрии. 2014. №13(4). С. 156–161 [Isaeva K.B., Alekseeva E.I., Denisova R.V., i dr. Opyt primeneniya adalimumaba u pacientki s rannim debutom juvenil'nogo idiopaticeskogo artrita i uveitom // Voprosy sovremennoj peditrii. 2014. № 13(4). S. 156–161 (in Russian)].
22. Жолобова Е.С., Галстян Л.А., Николаева М.Н., Лоскутова О.Ю. Эффективность адалимумаба при лечении ювенильного идиопатического артрита с увеитом // Педиатрия. 2014. №3. С. 67–71 [Zholobova E.S., Galstjan L.A., Nikolaeva M.N., Loskutova O.Ju. Jefektivnost' adalimumaba pri lechenii juvenil'nogo idiopaticeskogo artrita s uveitom // Peditrija. 2014. №3. S. 67–71 (in Russian)].
23. Севостьянов В.К., Жолобова Е.С. Генно-инженерная биологическая терапия у детей с ювенильным идиопатическим артритом и другими ревматическими заболеваниями в городе Москве // Педиатрия. 2016. №95(3). С. 51–55 [Sevost'janov V.K., Zholobova E.S. Genno-inzhenernaja biologicheskaja terapija u detej s juvenil'nyim idiopaticeskim artritom i drugimi revmaticeskimi zabolevanijami v gorode Moskve // Peditrija. 2016. №95(3). S. 51–55 (in Russian)].
24. Севостьянов В.К., Жолобова Е.С. Увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом, по данным регистра детей на генно-инженерной биологической терапии в городе Москве // PMJ. 2017. №12. С. 924–928 [Sevost'janov V.K., Zholobova E.S. Uveit, associirovannyj s juvenil'nyim idiopaticeskim artritom, po dannym registra detej na genno-inzhenernoj biologicheskoj terapii v gorode Moskve // RMZh. 2017. №12. S. 924–928 (in Russian)].
25. Барышников Е.Н., Лазебник Л.Б., Парфенов А.И. Адалимумаб в терапии болезни Крона // ЭИЖК. 2009. №5. С. 92–98 [Baryshnikov E. N., Lazebnik L. B., Parfenov A. I. Adalimumab v terapii bolezni Krona // JеiКG. 2009. №5. S. 92–98 (in Russian)].
26. Интернет-ресурс. Проект клинических рекомендаций Союза педиатров России «Юношеский артрит у детей» <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=325#/text> [Internet-resurs. Proekt klinicheskikh rekomendacij Sojuzja peditrov Rossii «Junosheskij artrit u detej» <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=325#/text> (in Russian)].