



Тенденции к более активному внедрению лекарственной терапии с акцентом на метотрексат и биологические препараты при ювенильном идиопатическом артрите

Pohjankoski Heini¹ • Kautiainen Hannu^{2,3} • Virta Lauri Juhani⁴ • Puolakka Kari⁵ • Rantalaiho Vappu⁶

Получено: 12 апреля 2019 г./Пересмотрено: 3 июля 2019 г./Принято: 15 июля 2019 г.

© Международная лига ревматологических ассоциаций (ILAR = International League of Associations for Rheumatology) 2019

Аннотация

Оценить тенденции медикаментозного лечения больных с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) в 2006-2014 гг. В Финляндии пациенты имеют право на особую компенсацию за лекарственные препараты, если их состояние соответствует ряду критериев. Авторы собрали все решения о компенсациях с диагнозом МКБ-10 M08 для пациентов в возрасте до 16 лет из общенационального реестра, заполняемого Kela - Социальным учреждением Финляндии. Всего выявлено 2439 случаев ЮИА. Проанализированы все возмещаемые затраты на лекарственные средства, приобретенные впервые для лечения ЮИА по рецепту врача в трехлетних когортах (2006-2008, 2009-2011, 2012-2014). В период настоящего исследования произошли выраженные изменения медикаментозного лечения ЮИА. Между 2006-2008 и 2011-2014 гг. введение метотрексата (MTX) впервые в течение 3 месяцев возросло с 73% (2006-2008 гг.) до 90% (2011-2014 гг.) пациентов, коэффициент заболеваемости (КЗ) составил 1,23 (95% ДИ 1,10-1,37). Использование парентерального MTX возросло еще сильнее; КЗ составил 1,97 (95% ДИ 1,61-2,41). В течение первых 2 лет болезни 18% пациентов первой группы получали биологические препараты п/к, тогда как доля подобных больных в последней группе составила 31%. Биологические агенты чаще применяли при раннем (3 месяца) введении MTX, чем без него; ОР (отношение рисков) составило 2,19 (95% ДИ 1,63-2,93). В ходе последующего наблюдения введение MTX вскоре после постановки диагноза ЮИА стало более распространенным, в основном за счет большего применения парентерального MTX.

Основные положения

- За последние годы лекарственная терапия для лечения ювенильного идиопатического артрита изменилась.
- Метотрексат, некоторые другие традиционные БМАРП и биологические препараты стали вводить ранее.

Ключевые слова Биологические БМАРП • Традиционные БМАРП • Лекарственная терапия • Ювенильный идиопатический артрит • Метотрексат

 Pohjankoski Heini
heini.pohjankoski@sci.fi; heini.pohjankoski@phylw.fi
Kautiainen Hannu
hannu.kautiainen@medcare.fi
Virta Lauri Juhani
lauri.virta@kela.fi
Puolakka Kari
kari.puolakka@fnnet.fi
Rantalaiho Vappu
vappu.rantalaiho@tuni.fi; vappu.rantalaiho@pshp.fi

¹ Отделение педиатрии, Центральная больница Пайят-Хаме, Лахти, Финляндия

² Отделение первичной медицинской помощи, Университетская больница Куопио, Куопио, Финляндия

³ Исследовательский центр Фолхилсан, Хельсинки, Финляндия

⁴ Исследование Kela Институт социального страхования Финляндии, Турку, Финляндия

⁵ Медицинский факультет, Центральная больница Южной Карелии, Лаппеенранта, Финляндия

⁶ Центр ревматических заболеваний. Университетская больница Тампере и факультет медицины и технологий здравоохранения, Университет Тампере, Тампере, Финляндия

Введение

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) - заболевание, проявляющееся хроническим артритом неизвестной этиологии, и наиболее частая причина хронического артрита в детском возрасте. Заболеваемость среди финских детей составляет около 21/100 000 и сходна с таковой в других странах Северной Европы [1]. Согласно последним рекомендациям, как можно более раннее подавление активности заболевания [2] важно для благоприятного прогноза [3-5], при этом метотрексат (МТХ) служит наиболее часто используемым традиционным синтетическим болезнь-модифицирующим препаратом для лечения ревматоидного артрита (тсБМАРП) при ЮИА [4-6]. Согласно Sengler et al, МТХ был назначен более чем 60% пациентов с ЮИА в Германии в течение первых 12 месяцев специализированного лечения. В том же исследовании биологические (б) БМАРП были использованы приблизительно у 21% пациентов [5]. МТХ также способен предотвращать возникновение увеита у больных с ЮИА [7, 8].

Важность раннего лечения стала очевидной при лекарственной терапии ЮИА [2, 3, 7, 8]. Целью данного исследования была оценка лекарственной терапии, назначенной непосредственно после постановки диагноза ЮИА, и тенденций в течение 2006-2014 гг. В дополнение к изучению вопроса о том, вводилось ли медикаментозное лечение в Финляндии раньше, чем прежде, особое внимание уделялось первым 3 месяцам и первым 2 годам после постановки диагноза.

Материалы и методы

В Финляндии пациенты с некоторыми хроническими и тяжелыми заболеваниями, в том числе идиопатическими воспалительными ревматическими заболеваниями, имеют право на особое (72 или 100%) возмещение расходов на лекарственные средства от Kela - Института социального страхования Финляндии, если их состояние соответствует заранее определенным критериям. Kela ведет официальный общенациональный реестр. При ЮИА особое возмещение покрывает сбБМАРП и пероральные (п/о) кортикостероиды (КС), но не нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС). Компенсации за бБМАРП с возможностью самостоятельной инъекции предоставляются отдельно по более строгим критериям и не предназначены для использования в качестве первой линии терапии. Внутрисуставные (в/с) и внутривенные (в/в) КС, а также бБМАРП в/в предоставляются стационарно и амбулаторно и не оплачиваются Kela.

Решения о возмещении вносятся в реестр, который ведет Kela, так же как и все подлежащие возмещению лекарственные средства, приобретаемые по рецепту врача. Из указанной базы данных авторы собрали информацию обо всех пациентах в возрасте до 16 лет в 2006-2014 гг., которым впервые в жизни была предоставлена специальная компенсация за препараты, предназначенные для терапии ЮИА, с диагнозом МКБ-10 M08 (длительный детский артрит). Информация включала пол, дату рождения и дату решения о возмещении (день, принимаемый за дату начала заболевания). Из реестра лекарственных средств были собраны данные о препаратах, приобретенных группой пациентов за 31 день до дня, принимаемого за дату начала заболевания (включая препараты, вероятно, приобретенные до принятия решения о возмещении), а также в течение периода до 90 дней после данного дня для сбБМАРП и до 24 месяцев после него для бБМАРП. Пациенты были разделены на три группы в соответствии с их днем, принимаемым за дату начала заболевания, а методы лечения были проанализированы в трехлетние периоды (2006-2008, 2009-2011 и 2012-2014 годы). Анализ назначения БМАРП, как в виде моно-, так и в составе комбинированной терапии, было основной целью данного исследования, с особым акцентом на МТХ и бБМАРП.

Описательные статистические данные представлены в виде средних и стандартных отклонений (СО) или в виде значений с процентами. Линейность по 3-летним периодам была проверена с помощью критерия хи-квадрат для тренда (критерий Кохрана-Армитажа). Для оценки кумулятивного использования бБМАРП в течение первых 2 лет от начала заболевания для каждого 3-летнего периода применяли метод Каплана-Мейера; линейность оценивали с помощью логарифмического критерия для тренда. Кривые Каплана-Мейера были скорректированы с использованием инверсного взвешивания вероятностей (ИВВ). Авторы использовали многовариантную модель для оценки скорректированных отношений риска (HR) и 95% доверительных интервалов (ДИ) с помощью модели пропорциональных рисков Кокса. Нормальность распределения переменных проверяли с использованием *W*-критерия Шапиро-Вилка. Весь статистический анализ выполнен в программе Stata, версия 15.1 (StataCorp, Колледж-Стейшен, Техас).

Результаты

Всего выявлено 2439 пациентов; 1536 (63,0%) были девочками, а средний возраст на момент постановки диагноза ЮИА составил 7,7 года (СО 4,6 года).

Препараты, приобретенные в течение первых трех месяцев болезни

Приобретенные в течение первых 3 месяцев сбБМАРП представлены в таблице 1. Во время наблюдения МТХ был наиболее общепринятым сбБМАРП, и его покупки на протяжении исследования становились все более распространенными: при сравнении первого периода (2006-2008) исследования с последним (2012-2014) зафиксировано пропорциональное увеличение отношения относительных инцидентностей (IRR (incidence rate ratio) в 1,23 (95% ДИ 1,10-1,37). Особенно часто использовался парентеральный МТХ: при сравнении первого периода (2006-2008) исследования с последним (2012-2014) зафиксировано IRR 1,97 (95% ДИ 1,61-2,41), в то время как использование перорального МТХ в данное время оставалось прежним и IRR составляло 1,02 (95 % ДИ 0,90-1,15). Прочие сбБМАРП назначались гораздо реже, за исключением гидроксихлорохина, но даже его использование снизилось с 40 до 10% ($p < 0,001$).

Применение КС внутрь оставалось стабильным. Из-за отсутствия учета, связанного изменением политики возмещения расходов, закупки КС в течение 2006-2008 гг не анализировали.

Таблица 1 Препарат для лечения ювенильного идиопатического артрита в первые 3 месяца

	2006-08 <i>N</i> = 715 <i>n</i> (%)	2009-11 <i>N</i> = 820 <i>n</i> (%)	2012-14 <i>N</i> = 904 <i>n</i> (%)	значение <i>p</i> *
Лекарственный препарат				
МТХ ^a	524 (73,3)	705 (86,0)	815 (90,1)	<0,001
МТХ, п/о	440 (61,5)	552(67,3)	567 (62,7)	0,75
МТХ, п/к ^b	132(18,5)	221 (27,0)	328 (36,3)	<0,001
Сульфасалазин	44 (6,1)	57 (7,0)	52 (5,8)	0,69
Гидроксихлорохин	284 (39,7)	131 (16,0)	91 (10,1)	<0,001
Лефлуномид	4 (0,6)	9(1,1)	13(1,4)	0,095
Азатиоприн	2 (0,3)	1 (0,1)	1 (0,1)	0,41
Циклоспорин	0(0)	3 (0,4)	0(0)	0,88
бБМАРП ^c	9(1,3)	13(1,6)	29 (3,2)	0,006
Этанерцепт	9(1,3)	10(1,2)	18 (2,0)	-
Адалimumаб	0(0)	2 (0,2)	10(1,1)	-
Голимумаб	0(0)	1 (0,1)	1 (0,1)	-
Преднизолон	Н/п	157(19,1)	174(19,2)	Н/п
Стратегия лечения				

Отсутствие сбБМАРП ^d	37(5,2)	30(3,7)	28 (3,1)	0,037
Только преднизолон	4 (0,6)	4 (0,45)	3 (0,3)	0,45
Монотерапия сбБМАРП ^d	496 (69,4)	680 (82,9)	779 (86,2)	<0,001
Комбинация БМАРП ^c	176 (24,6)	106 (12,9)	94 (10,4)	<0,001
Только бБМАРП	2	0	0	

* *p* для линейности

^a Метотрексат (MTX)

^b Подкожно

^c Биологические болезнь-модифицирующие препараты для лечения ревматоидного артрита

^d Традиционные синтетические болезнь-модифицирующие препараты для лечения ревматоидного артрита (тсБМАРП)

^c Болезнь-модифицирующие препараты для лечения ревматоидного артрита

Наиболее предпочтительной стратегией лечения была монотерапия сбБМАРП, распространенность которой также увеличивалась в течение всего периода наблюдения. Доля пациентов без сбБМАРП была небольшой и продолжала снижаться в течение периода наблюдения. Использование биологических препаратов было практически незначительным, хотя с годами оно несколько участилось.

Препараты, приобретенные в течение первых двух лет болезни

Применение биологических препаратов для подкожного введения суммарно увеличивалось по мере развития заболевания: Через 2 года после дня, принимаемого за дату начала заболевания, доля пациентов, использующих данные лекарственные средства, в составе последовательных трехлетних когорт составляла 18,0% (95% ДИ 15,4-21,1), 27,6% (95% ДИ 25,5-30,8) и 31,0% (95% ДИ 28,1-34,1) соответственно, со значением *p* для тренда <0,001 (рис. 1а).

Наиболее распространенным первым бБМАРП был этанерцепт (его использовали 75,9% всех пациентов с бБМАРП), затем следовали адалимумаб (21,6%) и голимумаб (2,6%). Биологические агенты чаще вводили больным с ранним назначением МТХ (<3 месяца с момента постановки диагноза), чем у тех, кто не получал МТХ на ранней стадии; ОР (отношение рисков) составило 2,19 (95% ДИ 1,63-2,93) (рис. 1b).

Обсуждение

Настоящее исследование охватывало всю популяцию больных ЮИА в стране и отразило тенденции исходных методов лекарственной терапии в течение девяти лет подряд. Наиболее точный метод изучения употребления лекарственных средств - сбор данных о фактическом потреблении. Поскольку данный подход тяжело осуществим, изучение закупок, а не количества рецептов, служит следующей наилучшей оценкой использования препаратов [9].

В настоящем исследовании введение МТХ в течение первых 3 месяцев возрастало в течение всего периода наблюдения, охватывая до 90% пациентов в конце изученного периода. В нашем предыдущем исследовании в 2006-2007 гг. МТХ назначали примерно в 60% случаев [6]. В долгосрочном когортном исследовании, проведенном в Северной Европе, МТХ получали 48,4% пациентов в течение 1997-2000 гг. [10]. В Германии 695 пациентов с ЮИА были включены в исследование ICON, которое длилось до 20 июня 2014 г. В начале исследования, а также через 6 и 12 месяцев 42,1%, 65,4% и 64,7% участников соответственно получали МТХ. Примерно три четверти пациентов достигли подавления активности заболевания в течение первых 12 месяцев после включения в исследование ICON. Однако сделать выводы об эффективности терапии на основании исследования ICON невозможно, потому что только половина больных не принимала никаких препаратов на момент включения. Одним из прогностических факторов подавления активности ЮИА служила более короткая продолжительность заболевания до начала лечения [5]. Также в исследовании Wallace et al. продемонстрировано, что не только терапия МТХ, но и его раннее введение позволили достичь ремиссии и улучшить отдаленные результаты [11].

Согласно приведенным выше исследованиям, введение МТХ стало чаще проводиться на более ранних стадиях заболевания и должно стать целью в лечении пациентов с ЮИА.

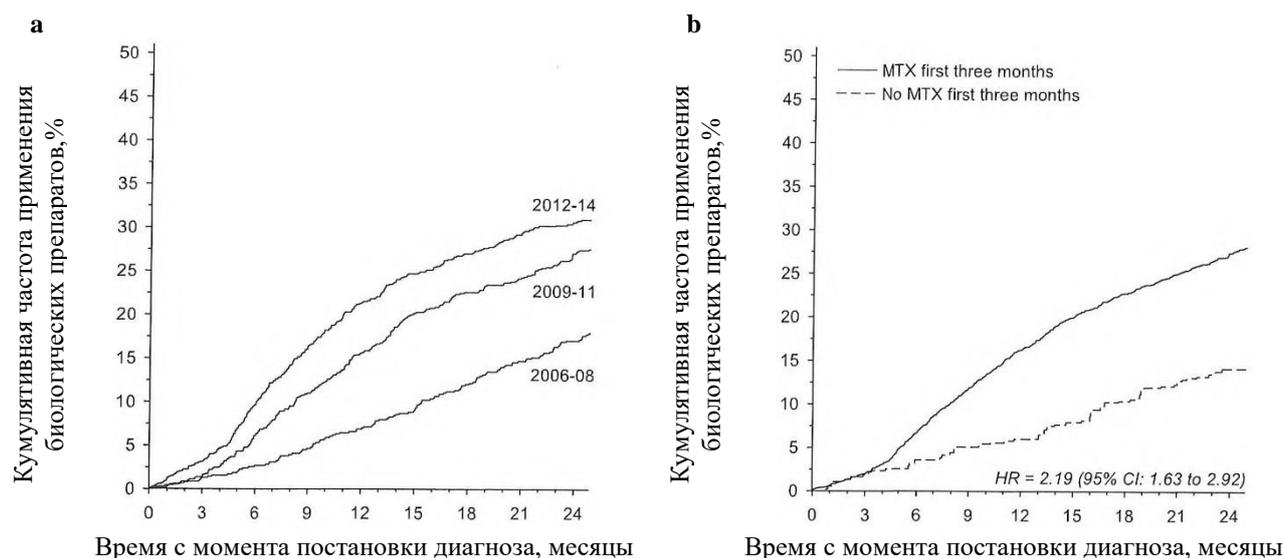


Рис. 1. а. Кумулятивная заболеваемость, проявляющаяся в увеличении покупок биологических болезнь-модифицирующих препаратов для лечения ревматоидного артрита, по 3-летним когортам увеличилась, **б.** Кумулятивная частота лечения биологическими препаратами для п/к введения во время начала лечения метотрексатом в течение первых 3 месяцев; МТХ: метотрексат; ОР: отношение рисков

В предыдущие годы больным ЮИА олигоартикулярного типа рекомендовалось лечение только кортикостероидами (КС), и МТХ добавляли в схему лечения при их неэффективности [4]. Согласно исследованию Ravelli et al., в группе пациентов с ЮИА олигоартикулярного типа раннее сопутствующее введение МТХ может продлить эффективность ГК, особенно в случае более высокой скорости оседания эритроцитов (СОЭ). В данном исследовании использовали только пероральный МТХ, поэтому авторы предположили, что парентеральный МТХ мог быть еще эффективнее, и рекомендовали пациентам с олигоартикулярным ЮИА в клинической практике комбинацию МТХ и КС в качестве эталонного лечения, особенно у пациентов с более высоким уровнем СОЭ [12]. В течение настоящего исследования введение МТХ на ранней стадии (в течение первых 3 мес) возросло вследствие учащения введения МТХ парентерально.

В предыдущих публикациях указано, что парентеральный МТХ переносится лучше, чем МТХ для приема внутрь, но в недавнем исследовании данного эффекта не наблюдалось [13].

Помимо достижения ремиссии, целью лечения БМАРП служит минимизация использования КС, способных вызвать ряд тяжелых побочных эффектов. В нашем исследовании доля пациентов, применяющих преднизолон, не изменилась в двух последних когортах. К сожалению, временные изменения в системе компенсации за приобретение КС в 2006-2007 гг. не позволили нам проанализировать использование преднизолона в первой когорте. Существует вероятность, что некоторые больные ЮИА олигоартикулярного типа могли получать монотерапию КС без письменного запроса о возмещении расходов на лекарства, но среди 2439 пациентов их число должно было быть незначительным. Поэтому настоящее исследование не дало ответа на вопрос, вызывало ли более активное лечение БМАРП стероид-сберегающий эффект.

Этанерцепт, несомненно, был наиболее распространенным БМАРП, который получали пациенты с ЮИА в течение первых двух лет после постановки диагноза. В Финляндии этанерцепт был первым биологическим препаратом, официально одобренным для больных в возрасте от 4 лет и старше и включенным в законодательство о страховании

по болезни и по возмещению убытков при ЮИА. Это повлияло на политику в отношении лекарственных средств в Финляндии. В Германии этанерцепт, используемый у 13,1% больных, также был наиболее распространенным БМАРП в ходе исследования ICON. Другими БМАРП были адалимумаб, назначенный 4,9%, голимумаб - 2%, анакинра - 1,2%, тоцилизумаб - 1,9% и канакинумаб - 0,9% пациентов в течение исследования [5].

Искажающим результаты фактором, из-за которого пациенты с ранним введением МТХ получали БМАРП чаще, чем больные без его раннего введения, вероятно, служили показания к лечению. Пациенты с активным заболеванием чаще прибегают к более ранней и более эффективной терапии.

Недостатком данного исследования было отсутствие подтипов ЮИА. В скандинавском многоцентровом исследовании Nordal et al. категории ЮИА в соответствии критериями TLAR были определены примерно через шесть месяцев после начала заболевания и были распределены следующим образом: олигоартрит 51%, полиартрит, отрицательный ревматоидный фактор (РФ) 21%, полиартрит с положительным РФ - 1,0%, энтезит-ассоциированный артрит - 8%, и системный ЮИА - 4% [10]. В Финляндии сертификаты о возмещении выдают врачи на ранней стадии заболевания, поэтому классифицировать подтипы ЮИА или установить распространенность увеита на основании приобретенных таким образом лекарств было невозможно. Кодом M08 у некоторых пациентов мог шифроваться другой диагноз с более длительным периодом наблюдения, например, реактивный артрит. Кроме того, некоторые НПВП могли быть приобретены без рецепта, и поэтому быть не включенными в исследование.

Согласно предыдущим рекомендациям, устранение воспаления служило наиболее важной целью терапии ЮИА [2]. Многочисленные данные подтверждают, что чем раньше начато лечение БМАРП, тем лучше долгосрочный результат [3]. Подобная тактика также может предотвратить возникновение увеита [7, 8], что подчеркивает необходимость эффективного раннего лечения.

В заключение, лекарственная терапия ЮИА в Финляндии за годы исследования стала еще более активной; МТХ назначают раньше, и 30% пациентов получают БМАРП в течение 2 лет после начала заболевания.

В соответствии с законодательством Финляндии (закон о персональных данных 523/1999) для исследований, основанных на зашифрованных данных регистра, не требуется одобрение этического комитета или информированное согласие участников исследования.

Критерии авторства. Все авторы участвовали в разработке концепции и дизайна. Lauri Virta и Hannu Kautiainen участвовали в сборе данных Lauri Virta и Hannu Kautiainen проанализировали информацию и затем все авторы внесли свой вклад в интерпретацию данных. Heini Pohjankoski подготовила проект статьи. Все авторы переработали и утвердили ее окончательный вариант.

Информация о финансировании. Настоящее исследование было поддержано Фондом медицинских исследований Центральной районной больницы Пайджат-Хам. Heini Pohjankoski получил возмещение транспортных расходов и сборов за участие в конгрессах от компаний Pfizer, Abb Vie, MSD и Roche. Kari Puolakka получил возмещение транспортных расходов и сборов за участие в конгрессах от BMS и Roche, оплату консультационных услуг от Lilly, MSD, Novartis и Sanofi, а также оплату лекций от Abbvie, Mylan, Pfizer и UCB. Vappu Rantalaiho сообщает о грантах от Конкурсного государственного финансирования исследований в области ответственности экспертов Университетской больницы Тампере и от Tampereen Reumayhdistys, полученных во время проведения исследования, а также о гонораре докладчика и поездке на конгресс от Pfizer в дополнение к поездке на конгресс от Celegen вне представленной работы. У Hannu Kautiainen и Lauri Virt конфликт интересов отсутствовал.

Соблюдение этических норм

Раскрытие отсутствует.