

Клинико-фармакологическая экспертиза лефлуномида при ревматоидном артрите

А.Л. Хохлов, Е.Г. Лилеева, А.Н. Жилина

Ярославская государственная медицинская академия, г. Ярославль

Несмотря на существенные успехи в разработке стратегии лечения ревматоидного артрита (РА), фармакотерапия этого заболевания продолжает оставаться одним из наиболее сложных разделов медицины [1, 2]. В силу большой распространенности, высокой частоты поражения лиц трудоспособного возраста, значительного процента инвалидизации больных РА представляет серьезную медико-социальную проблему. Исследования патогенеза воспалительного процесса при РА за последние 20 лет позволяют считать, что Т-клетки играют ключевую роль, как в развитии, так и в дальнейшем прогрессировании заболевания [1]. Именно с активацией Т-клеток связывают включение в воспалительный процесс некоторых других типов клеток (В-клеток, дендритных клеток, фибробластоподобных синовиоцитов), необходимых для поддержания воспаления и прогрессирования деструкции суставов, стимуляцию плазмочитов, макрофагов, фибробластов к продукции провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1) [2].

Данный взгляд на патогенез РА предполагает, что основные усилия фармакотерапии должны быть направлены на применение регуляторов пролиферации активированных Т-клеток. Базисным средством, эффективно влияющим на эти клетки и подавляющим воспаление, является лефлуномид (Арава) (Sanofi-Aventis, Франция), в отличие от других препаратов специально разрабатывавшийся для лечения РА, который (в том числе тяжелые его формы) является основным показанием для лефлуномида. Лефлуномид снижает синтез пиримидиновых нуклеотидов тормозит пролиферацию активированных Т-клеток, [3] изменяет Т-клеточный аутоиммунный ответ, подавляет синтез провоспалительных цитокинов, уменьшает Т-зависимый синтез антител В-клетками [4]. Под влиянием лефлуномида происходит угнетение фактора транскрипции NF- κ . [5] (фактор, необходимый для активации генов, кодирующих синтез провоспалительных медиаторов). Высокая клиническая эффективность и базисные свойства

лефлуномида в отношении РА подтверждены рядом мультицентровых рандомизированных контролируемых испытаний, сравнивавших лефлуномид с плацебо, метотрексатом и сульфасалазином [6].

По химической структуре лефлуномид — низкомолекулярное (270 Д) производное изоксазола. В желудочно-кишечном тракте и в плазме лефлуномид быстро превращается в активный метаболит малонитриламид, на 99,3% связывающийся с белками плазмы. Период полувыведения препарата составляет около двух недель. Выводится лефлуномид через почки и желудочно-кишечный тракт практически в равных соотношениях [7]. Сравнительная характеристика препаратов представлена в табл. 1.

Лефлуномид назначается сначала в дозе 100 мг 1 раз в сутки на 3 дня; затем переходят на поддерживающую терапию в дозе 20 мг в день. Лишь при достижении стойкой ремиссии или развитии побочных эффектов возможно уменьшение поддерживающей дозы до 10 мг. Многочисленные международные исследования свидетельствуют о высокой эффективности лефлуномида, стойком снижении выраженности деструкции костной ткани при РА, подтвержденном рентгенологически в течение 1-го и 2-го года, достоверно более выраженном по сравнению с метотрексатом [7]. Кроме того, лефлуномид может с успехом использоваться в комбинации с метотрексатом у пациентов, у которых монотерапия метотрексатом недостаточно эффективна.

Фармакоэкономическая экспертиза Аравы проводилась нами с использованием общепринятых методов экономического анализа. Применялись анализы «затраты-эффективность» и «затраты-полезность (утилитарность)», экономическое моделирование («марковские модели»).

Экономическая оценка эффективности определенной медицинской программы или метода лечения в целом представляет собой соотношение затрат на их проведение и их эффективности,

Сравнительная характеристика базисных антиревматических препаратов

Параметры	Лефлуномид	Метотрексат	Сульфасалазин	Циклоспорин	Инflixимаб
Мах концентрация в плазме	Через 1-24 ч	0,5-2 ч	3-5 ч	1-5 ч	Данные отсутствуют
Период полувыведения	14-18 дней	До 27 часов	6-17 часов	6-20 часов	Данные отсутствуют
Абсорбция при приеме внутрь (%)	82-95	До 100	90	До 100	Инъекции
Способ выведения	Почки и ЖКТ в равных соотношениях	До 90% почками	30% с мочой и 50% выделяется с каловыми массами	Преимущественно с желчью и 6% выводится с мочой	Данные отсутствуют
Доза	100 мг 1 раз в сутки на 3 дня; затем 20 мг в день	7,5-25 мг/нед.	2 г/сут	3 мг/кг в сутки	3 мг/кг в/в, повторно через 2 и 6 нед, далее каждые 8 нед.
Быстрота развития эффекта	1 месяц	1-2 месяца	1-2 месяца	До 12 недель	2-3 дня
Частота ответа (%)	64-94	60-67	47-59	53	25-39
Побочные эффекты (%)	5-19	27-43	20-25	25-35	57-60

включая в себя прямые и не прямые «затраты». Прямые медицинские затраты включают стоимость лекарственных средств, стационарного лечения, визитов к врачам, затраты на коррекцию побочных эффектов и лечение сопутствующих заболеваний [8]. Более сложным представляется учет не прямых затрат, таких как потеря дохода для семьи, снижение производительности для общества, ухудшение качества жизни (КЖ) и др. Было выполнено математическое моделирование лечения больных с РА с учетом применения различных методов лечения (рис. 1).

Проводилось сравнение следующих схем терапии:

Арава 100 мг 1-3 раза в день, далее 20 мг 1 раз в день в сравнении с:

- Метотрексат 7,5-25 мг/нед
- Сульфасалазин 2 г/сут

- Сандимун-неорал 3 мг/кг в сутки
- Ремикейд 3 мг/кг в/в, повторные инъекции через 2 и 6 недель, далее каждые 8 недель

При проведении фармакоэкономического анализа был использован критерий «затраты-эффективность» (CEA — cost effectiveness analysis) по формуле $CEA = C/Ef$, где «CEA» показывает стоимость лекарственных средств на единицу эффективности, «C» — средняя стоимость лечения (стоимость медикаментов). «Ef» — эффективность лечения (вероятность достижения положительного результата по выбранному критерию эффективности). Учитывались цены на лекарственные препараты (март 2008 г.). Базовые затраты на единицу эффективности представлены в табл. 2.

Более низкие, в сравнении с лефлуномидом, показатели затрат на монотерапию сульфасалази-

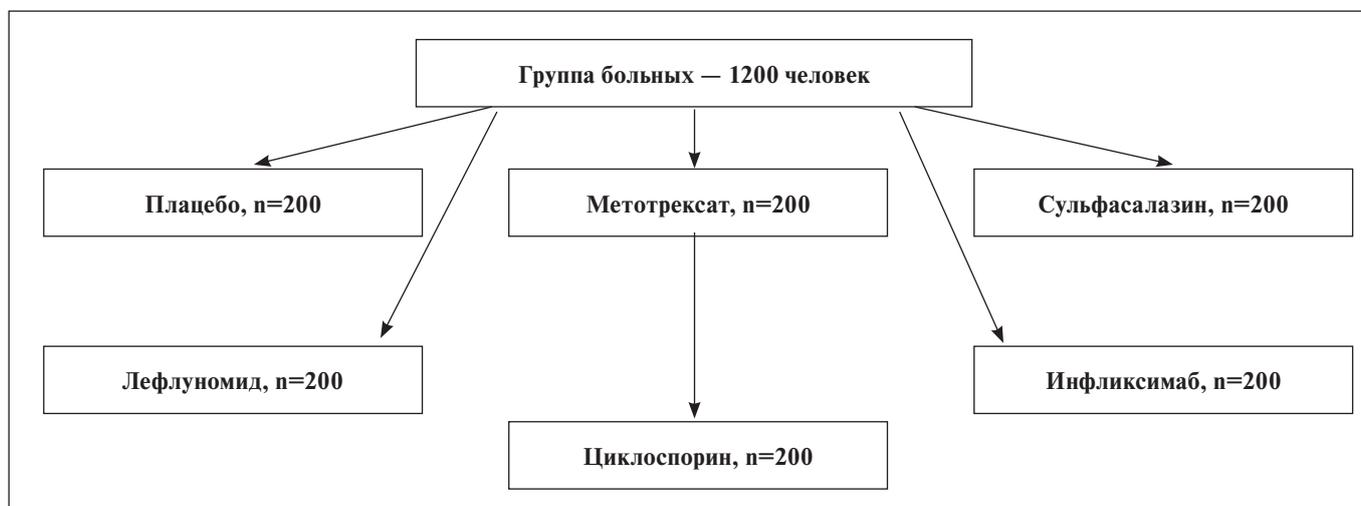


Рис. 1. Древо решений: прямые медицинские затраты на 1200 человек

Таблица 2

Оценка базисной терапии ревматоидного артрита в течение 1 года по параметру «затраты-эффективность» с учетом количества ремиссий и обострений (на 1200 чел.)

Название препарата	Сред. стоимость, руб. («Протек»)	Стоимость терапии в год	Обострение	Ремиссия	Эффект на 200 человек (п, ремиссия)	Коэффициент «затраты - эффективность» (руб., ремиссия)
Арава (лефлуномид) 20 мг №30+100 мг №3	2 664	34 600	21%	79%*	158	218,9
Метотрексат 10 мг №50 ¹	362	4 706	33%	67%**	134	35,1
Ремикейд 100 мг – 1фл	31 242	656 082	61%	39% [^]	78	8 411
Сульфасалазин 500 мг №50 ²	245	7 145	53%	47%***	94	76,1
Сандиммун неорал 100 мг – №50	12 110	176 806	47%	53%	106	1 668

Примечание.

* – исследования US301, MN301, MN302 (Practical Management of Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Leflunomide)

** – исследования US301, MN302

*** – исследования MN301, COBRA

¹ – для больных, чувствительных к метотрексату (резистентность 40%)

² – для больных, чувствительных к сульфасалазину (резистентность 36%)

[^] – исследование ATTRACT

Таблица 3

Сравнительная оценка побочных эффектов при проведении базисной терапии ревматоидного артрита в течение 1 года

Название препарата	Средняя стоимость, руб.	Стоимость в год, руб.	Побочные эффекты	Без побочных эффектов
Арава (лефлуномид) 20 мг №30 +100 мг №3	2 664	34 600	19%*	81%
Метотрексат 10 мг №50 ¹	362	4 706	43%**	57%
Ремикейд 100 мг – 1фл	31 242	656 082	60% [^]	40%
Сульфасалазин 500 мг №50 ²	245	7 145	21%**	79%
Сандиммун неорал 100 мг – №50	12 110	176 806	25%	75%

Примечание.

* – без отмены препарата.

** – с отменой препарата и переходом на другие препараты

¹ – для больных, чувствительных к метотрексату (резистентность 40%)

² – для больных, чувствительных к сульфасалазину (резистентность 36%)

ном действительны только для 64% больных, поскольку первичная резистентность к этому препарату встречается в 36% случаев [9]. Следовательно, на каждую сотню больных будет не менее 36 человек, исходно не чувствительных к препарату. Для выявления клинической резистентности требуется, как минимум, три месяца терапии сульфасалазином с последующим переходом на комбинированную терапию, что заметно увеличивает расходы и свидетельствует в пользу экономичности стартовой терапии лефлуномидом. Также низкие показатели исходной чувствительности демонстрирует метотрексат, уровень индуцированной резистентности к которому составляет не менее 40% [10]. Лефлуномид имеет только один достоверно установленный механизм резистентности

– изменение целевых энзимов (повышение активности или экспрессия дигидро-оротат-дегидрогеназы). Сульфасалазин обладает, как минимум, уже двумя механизмами – увеличением эффлюкса и повышении метаболизма до 5-аминосалициловой кислоты и сульфапиридина, неактивных при РА.

Больше всех механизмов резистентности имеет метотрексат. Среди главных:

- недостаточный транспорт через редуцированную фолиевую помпу (изменение кинетики);
- медленный транспорт через фолиевый рецептор (более низкий аффинитет к метотрексату, чем к фолиевой кислоте);
- усиление эффлюкса через АТФ-зависимые каналы;

Сравнительная CUR (руб.) для разных режимов базисной терапии ревматоидного артрита в течение 1 года (на 1200 чел.) с помощью шкалы SF-36 [56]

Препарат	CUR ФЗ	CUR РФ	CUR Б	CUR ОЗ	CUR ЖЗ	CUR СА	CUR РЭ	CUR ПЗ
Арава (лефлуномид) 20 мг №30 +100 мг №3	916,3	576,2	672,3	2240,8	10661,4	1120,4	916,3	2520,9
Метотрексат 10 мг №50 (метотрексат-чувствительность)	130,7	90,5	123,8	294,1	196,08	181	336,1	336,1
Метотрексат 10 мг №50 (метотрексат-резистентность)	1973,5	1367,5	1870,1	4442,3	2962,8	2734,9	5078,5	5078,5

- нарушение активности ферментов;
- ускоренное разрушение метотрексата в печени;
- местное ускоренное разрушение метотрексата (на уровне клеток-мишеней).

С учетом вышеприведенных данных, модификация расчетов, отражающая реальную фармакоэкономическую составляющую применения лефлуномида, метотрексата и сульфасалазина, выглядит следующим образом. Допуски моделирования ситуации:

Сценарий 1: лечение лефлуномидом или метотрексатом с последующим переходом в последнем случае на комбинацию с инфликсимабом (рис. 2).

Сценарий 2: лечение лефлуномидом или метотрексатом с последующим переходом в последнем случае на комбинацию с циклоспорином (рис. 3).

Сценарий 3: лечение лефлуномидом или сульфасалазином с последующим переходом в последнем случае на комбинацию с инфликсимабом (рис. 4).

Сценарий 4: лечение лефлуномидом или сульфасалазином с последующим переходом в последнем случае на комбинацию с циклоспорином (рис. 5).

Исходя из полученных данных, устанавливается так называемый дисольвированный (dissolve — растворять) коэффициент CER, усредняющий расходы на проведение разных вариантов комбинированной терапии с применением метотрексата или сульфасалазина, соответственно. Проведенные расчеты показывают, что лефлуномид имеет экономические преимущества перед проведением монотерапии метотрексатом или сульфасалазином главным образом из-за более высокой эффективности (рис. 6).

Рассчитан коэффициент «затраты-полезность (утилитарность)»: $CUR=DC/Ef$, где CUR — соотношение «затраты-полезность (утилитарность)», DC — прямые затраты, Ef — эффективность лечения для больных, чувствительных к метотрексату. Следует отметить, что для таких пациентов (приемлемым коэффициентом считается 0,55) метотрексат принимается эффективным, если он

помогает не менее чем 55% пациентам. За единицу «полезности» («утилитарности») было принято изменение (в %) оценки пациентами по шкале SF-36 своего КЖ. Опросник SF-36 является общепринятым для оценки качества жизни при РА по показателям физического и психологического здоровья. Оцениваются следующие критерии: физическое здоровье (ФЗ), ролевое функционирование (РФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизненная сила (ЖС), социальная активность (СА), ролевое эмоциональное функционирование (РЭ) и психологическое здоровье (ПЗ).

В случае ответа на метотрексат показатель добавленных качественных лет жизни (QALY) составляет 9,1 лет. Вместе с тем, в случае метотрексат-резистентности он снижается в среднем в 15,11 раз (!) — до 0,6 [11].

Полученные результаты по утилитарной стоимости определенным образом связаны с QALY. Поскольку непосредственные данные отсутствуют, применено допущение, что данные расходы покрывают 1 QALY в случае метотрексат-чувствительности. В случае метотрексат-резистентности показатели существенным образом изменяются. Следует подчеркнуть, что для этих больных (с метотрексат-резистентностью) Арава, как правило, сохраняет свою эффективность, а, следовательно, ее фармакоэкономические характеристики не изменяются. В то же время при метотрексат резистентности затраты вырастают пропорционально уменьшению QALY, т.е. в 15,11 раз, что отражено в табл. 4.

Оценка экономических параметров, связанных с качеством жизни, лечения препаратами базисной терапии РА, показывает, что метотрексат имеет преимущества перед лефлуномидом в случае метотрексат-чувствительности больных. В случае же метотрексат-резистентности (40% случаев), метотрексат уступает лефлуномиду по экономичности.

С другой стороны, известно, что в ряде случаев при неэффективности лефлуномида осуществляется его комбинирование с метотрексатом или переход на монотерапию метотрексатом. Поскольку утилитарная стоимость метотрексата ниже, чем у лефлуномида, данный сценарий в

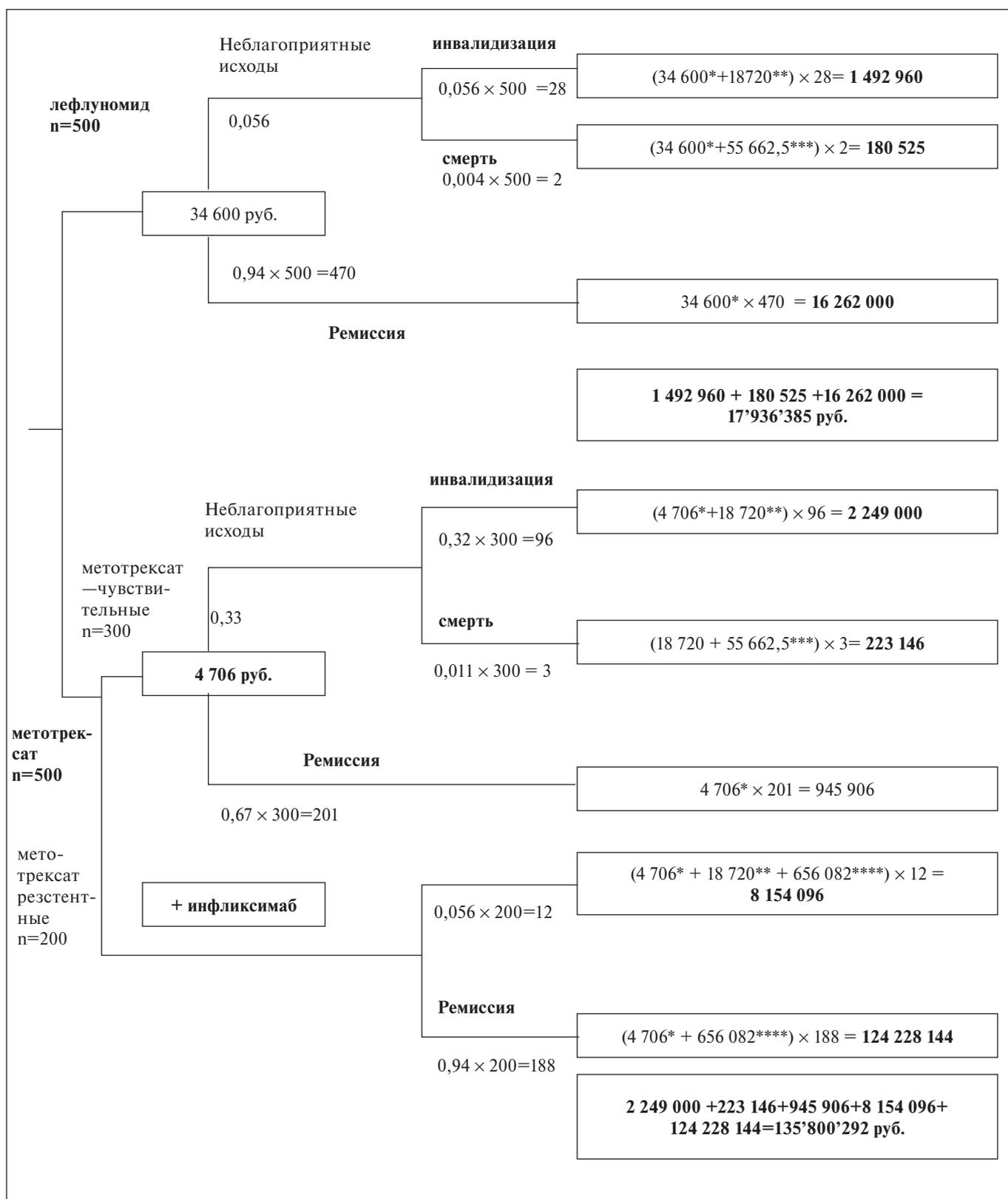


Рис. 1. Древо решений по сценарию 1.

*- затраты на лечение исследуемым препаратом; **- средний уровень пенсии по инвалидности в РФ за год; *** - материальный эквивалент недополученного общественного продукта; **** - стоимость препарата в комбинации.

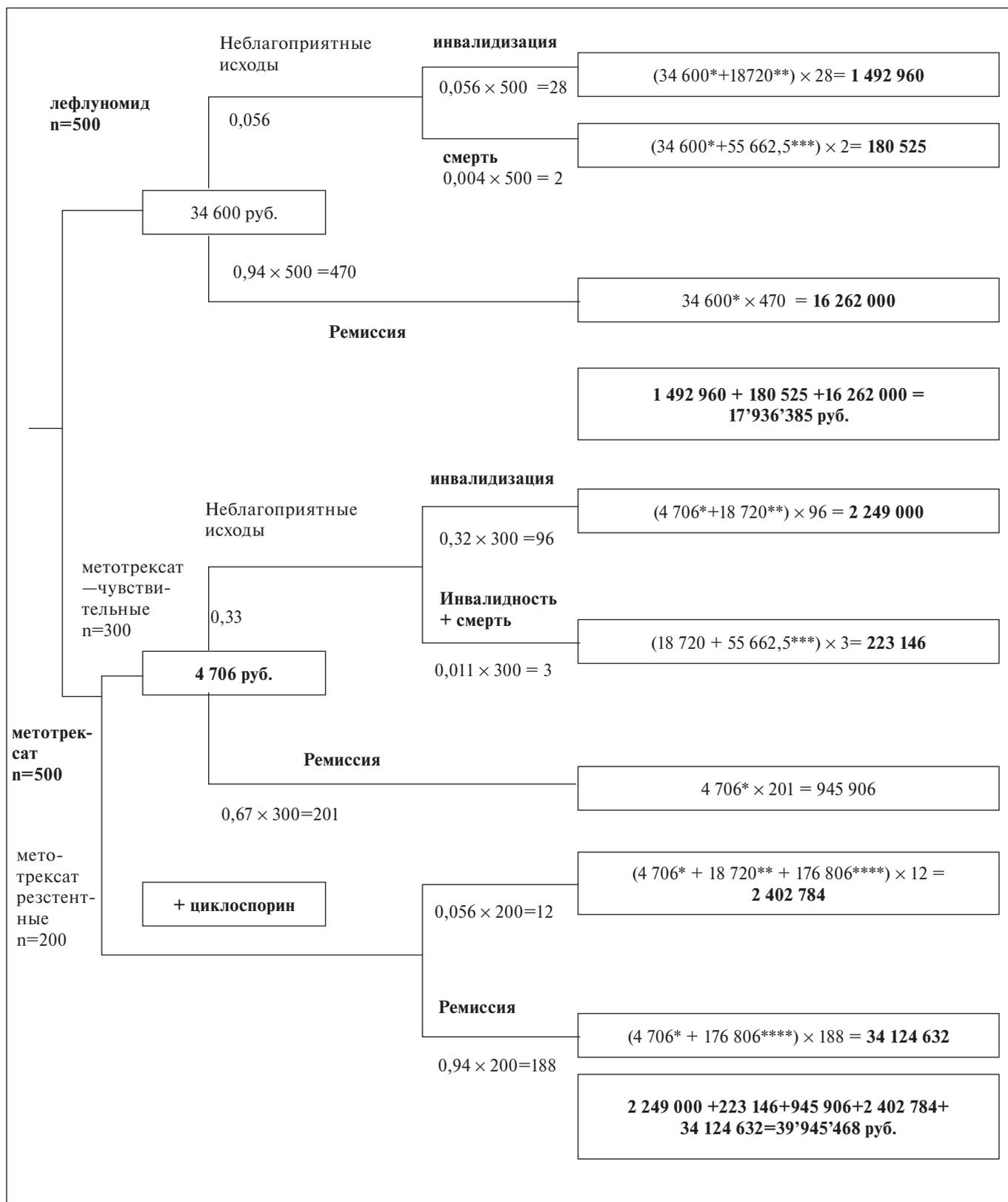


Рис. 3. Древо решений по сценарию 2

*- затраты на лечение исследуемым препаратом; **- средний уровень пенсии по инвалидности в РФ за год; *** - материальный эквивалент недополученного общественного продукта; **** - стоимость препарата в комбинации.

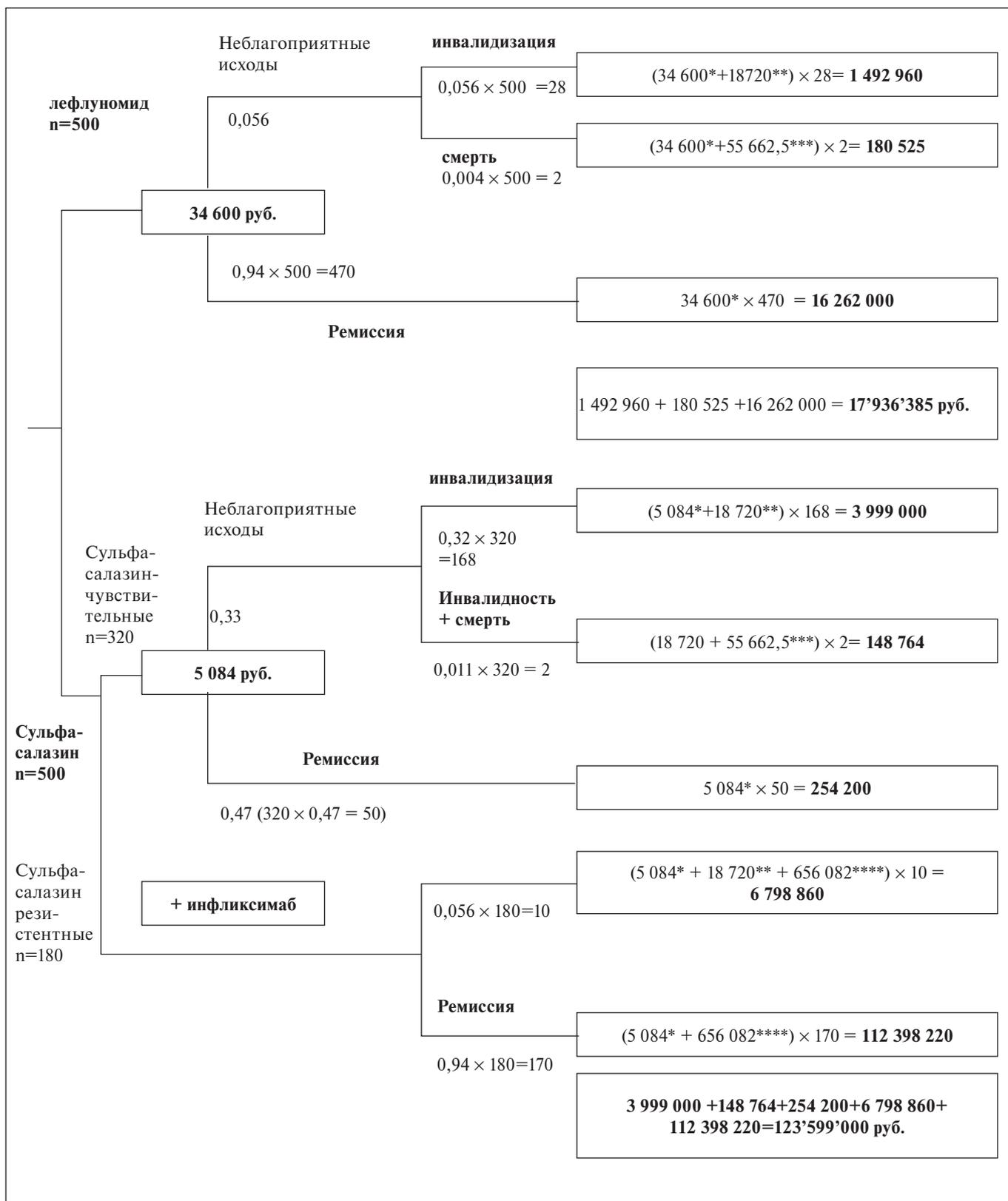


Рис. 4. Древо решений по сценарию 3

*- затраты на лечение исследуемым препаратом; **- средний уровень пенсии по инвалидности в РФ за год; *** - материальный эквивалент недополученного общественного продукта; **** - стоимость препарата в комбинации.

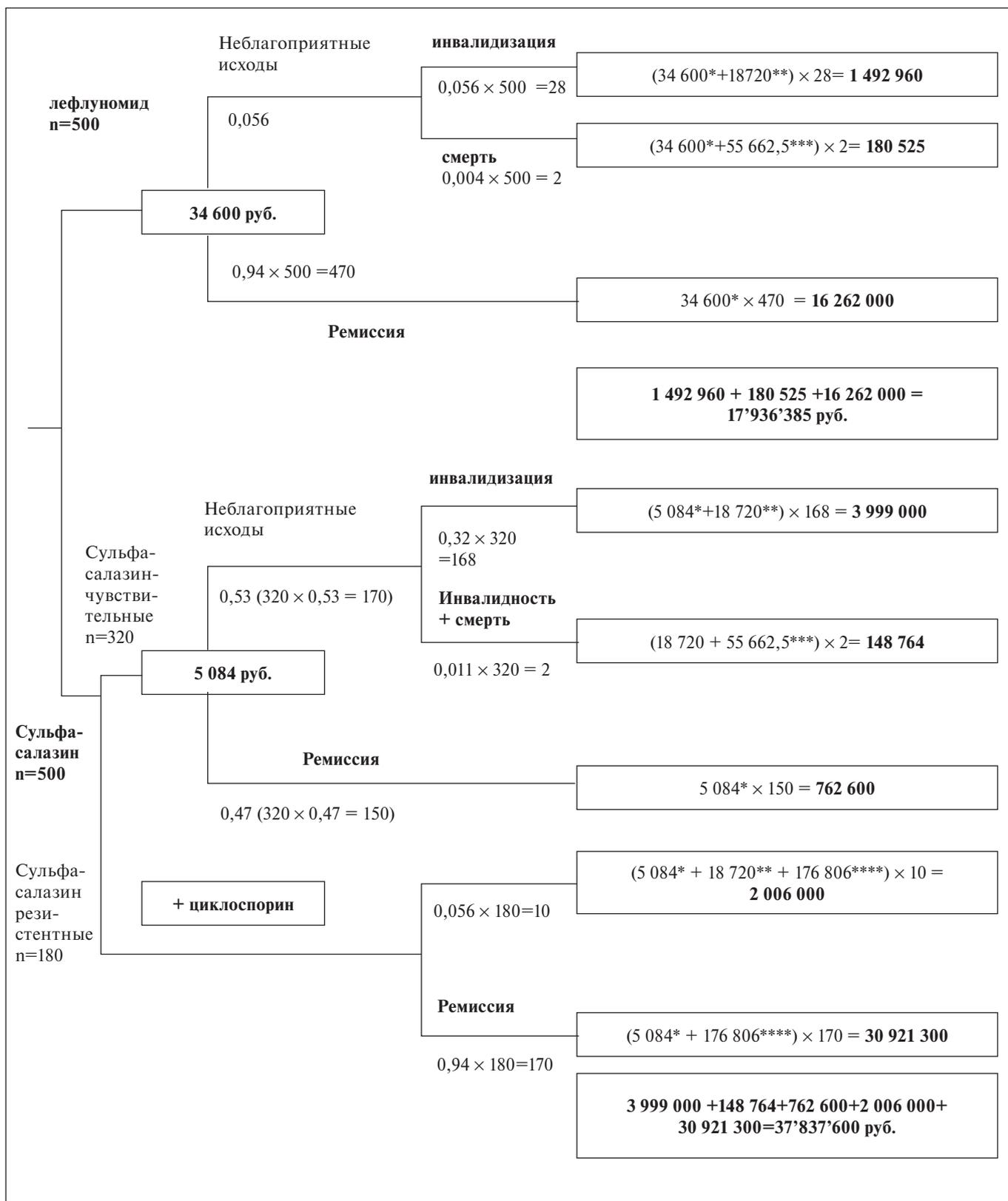


Рис. 5. Дерево решений по сценарию 4

*- затраты на лечение исследуемым препаратом; **- средний уровень пенсии по инвалидности в РФ за год; *** - материальный эквивалент недополученного общественного продукта; **** - стоимость препарата в комбинации.

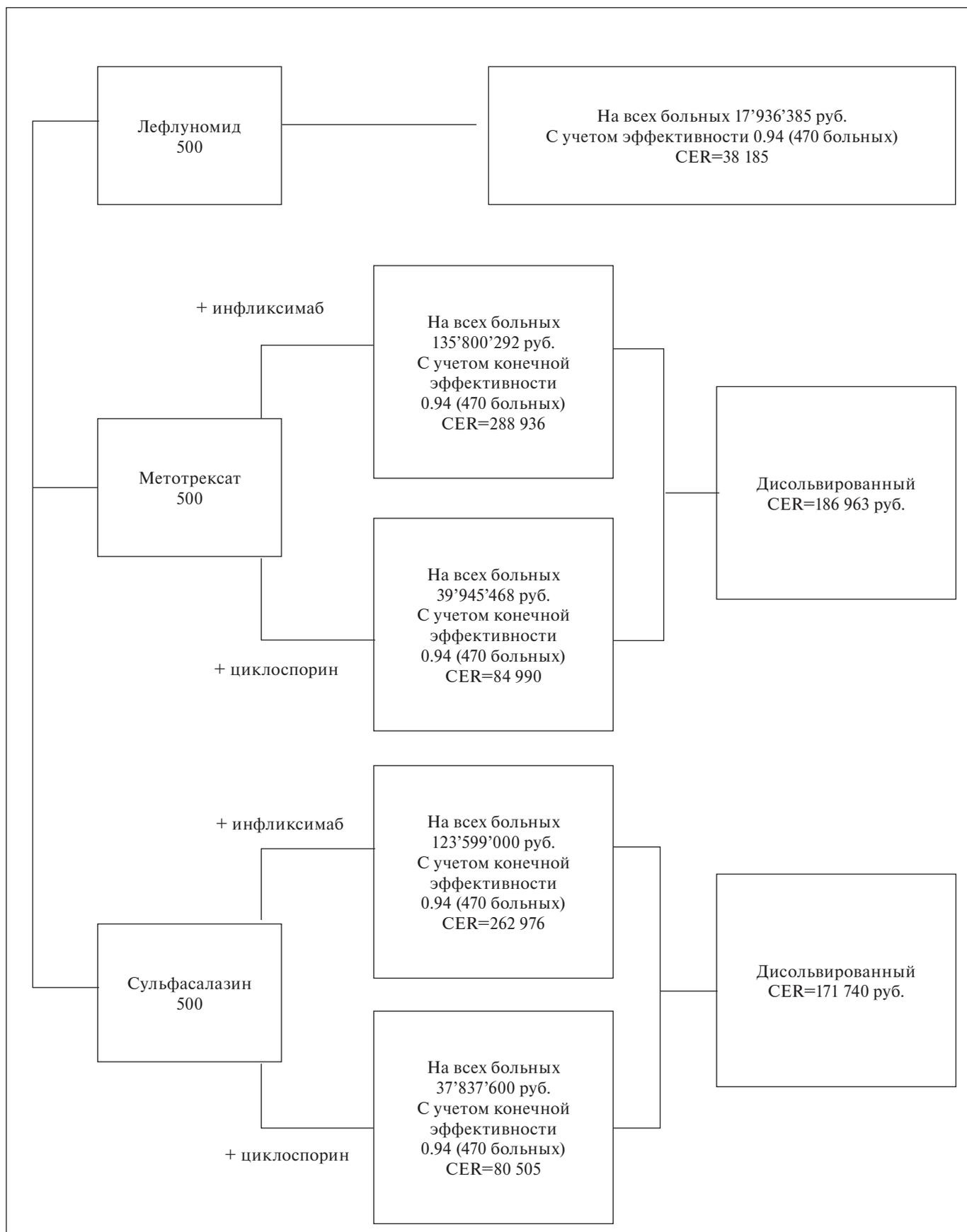


Рис. 6. Сводные результаты показателей «затраты-эффективность» лефлуномида, метотрексата и сульфасалазина для лечения РА

нашем экономическом анализе не рассматривался.

Выводы:

1. Лефлуноמיד (Арава) по совокупному показателю достижения ремиссии и значительного улучшения течения РА может быть рекомендован к активному применению (с учетом показаний и противопоказаний к назначению). Арава демонстрирует высокую активность как средство базисного лечения РА.

2. Арава удовлетворяет критериям хорошей переносимости и комплаентности, отмена препарата из-за симптомов непереносимости мини-

мальна и ниже, чем при использовании метотрексата или сульфасалазина.

3. Показатель «затраты-эффективность» лефлуномида позволяет считать препарат экономически оправданным для лечения РА и использовать его в программах государственного возмещения льготным категориям граждан. По результатам фармакоэкономического моделирования, оценивающего перспективность применения препарата, стоимость стартовой монотерапии Аравой меньше, чем стоимость монотерапии метотрексатом или сульфасалазином в случае перехода из-за неэффективности этих средств на другие противовоспалительные препараты или комбинированную терапию.

Литература

1. *Yocum DE.* T cells: Pathogenic cells and therapeutic targets in rheumatoid arthritis. *Sem. in Arthritis and Rheum.*, 1999;29 (1):27–35.
2. *Bredveld FC, Dayer J–M.* Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000; 59:841–849.
3. *Chervinski HM, Coln Rg, Cheung P, et al.* The immunosuppressant Leflunomide inhibits lymphocyte proliferation by inhibiting pyrimidine biosynthesis. *J Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 275:1043–9.
4. *Siemasko KF, Chong ASF, Williams JW et al.* Regulation of B cell function by the immunosuppressive agent leflunomide. *Transplantation* 1996; 61:635–42.
5. *Manna SK, Aggarwal BB.* Immunosuppressive leflunomide metabolite (A77 1726) blocks TNF–dependent nuclear factor–kB. Activation and gene expression. *J. Immunol.*,1999,162, 2095–2102.
6. *Osiri M., Shea B., Robinson V. et al.* Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and methanalysis. *J. Rheum.* — 2003;30;6:1182–1190.
7. *Prakash A., Jarvis B.* Leflunomide — a review of its use in active Rheumatoid Arthritis. *Drugs* 1999; 58:1137–1164.
8. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. Ред. В.Б.Герасимов, А.Л.Хохлов, О.И.Карпов — М.: Медицина, 2005. 352 с.
9. *van der Heijden JW, Dijkmans BA, Scheper RJ, Jansen G.* Drug Insight: resistance to methotrexate and other disease-modifying antirheumatic drugs from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007 Jan;3(1):26–34
10. *Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM et al.* A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343:1586–1593.
11. *Doan QV, Chiou CF, Dubois RW.* Review of eight pharmacoeconomic studies of the value of biologic DMARDs (adalimumab, etanercept, and infliximab) in the management of rheumatoid arthritis // *J Manag Care Pharm.* 2006;12(7):555–69.