

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
Катедра по вътрешни болести
Клиника по ревматология

Д-р Владимирa Василева Бояджиева

**ОЦЕНКА НА ЕФЕКТИВНОСТТА
НА ЛЕЧЕНИЕТО СЪС СИНТЕТИЧНИ
И БИОЛОГИЧНИ БОЛЕСТОПРОМЕНЯЩИ
АНТИРЕВМАТИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ
СРЕДСТВА И КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ
НА ПАЦИЕНТИТЕ С РЕВМАТОИДЕН
АРТРИТ**

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

За присъждане на образователна и научна степен „доктор”

Научен ръководител: *проф. д-р Румен Малинов Стоилов, дм*

Докторска програма “Ревматология”
Професионално направление 7.1. Медицина
Научна област 7. Здравеопазване и спорт

София, 2017 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	3
1. ВЪВЕДЕНИЕ	5
2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	8
3. ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО	56
4. ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО.....	56
5. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....	58
6. РЕЗУЛТАТИ	67
7. ОБСЪЖДАНЕ.....	107
8. ИЗВОДИ	118
9. ПРИНОСИ.....	120
10. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	122
11. БИБЛИОГРАФИЯ	124

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АС	– анкилозиращ спондилит
БВП	– брутен вътрешен продукт
БПАРЛП	– болестопроменящи антиревматични лекарствени продукти
ББПАРЛП	– биологични болестопроменящи антиревматични лекарствени продукти
ВАС	– визуално-аналогова скала
ИБС	– исхемична болест на сърцето
КС	– кортикостероиди
МКФС	– метакарпофалангеални стави
МРТ	– магнитнорезонансна томография
НЗОК	– Национална здравноосигурителна каса
НСПВС	– нестероидни противовъзпалителни средства
ПИФС	– проксимални интерфалангеални стави
ПЛС	– Позитивен лекарствен списък
ПсА	– псориаатичен артрит
РА	– ревматоиден артрит
РКП	– рандомизирани клинични проучвания
РФ	– ревматоиден фактор
СЗО	– Световна здравна организация
ССЗ	– сърдечно-съдови заболявания
сБПАРЛП	– синтетични болестопроменящи антиревматични лекарствени продукти
СУЕ	– скорост на утаяване на еритроцитите
УЗ	– ултразвук
ФИ	– фармакоикономически анализ

ACPA	– Anti-citrullinated protein antibodies
ACR	– American College of Rheumatology
BP	– Bodily pain
CDAI	– Clinical Disease Activity Index
CRP	– C-reactive protein
DAS	– Disease Activity Score
GH	– General Health
HAQ	– Health Assessment Questionnaire
HAQ-DI	– Health Assessment Questionnaire Disability Index
HRQoL	– Health Related Quality of Life
MCS	– Mental component summary score
MH	– Mental health
MTX	– Methotrexate
PAS	– Patient Activity Scale
PCS	– Physical component summary score
PF	– Physical functioning
PrGA	– Provider global assessment of disease activity
PtGA	– Patient global assessment of disease activity
QoL	– Quality of life
RAQoL	– Rheumatoid Arthritis Quality of Life
RAPID	– Routine Assessment of Patient Index Data
RE	– Role emotional
RP	– Role Physical
SDAI	– Simplified Disease Activity Index
SF	– Social functioning
VT	– Vitality

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Ревматоидният артрит (РА) е хронично, автоимунно възпалително заболяване, чиято характерна проява е ерозивно-деструктивният прогресиращ симетричен артрит. Болестта е възможно да засегне не само ставите, но да даде и системно отражение върху организма. Причините за РА все още не са достатъчно добре изяснени, но за основен фактор се приема генетичната предиспозиция.

Ревматоидният артрит засяга около 0.5-1% от населението. При жените е три пъти по-често срещан отколкото при мъжете. Дебютът на заболяването има два пика: 25-40 г. и 65-70-годишна възраст (късното начало около 65 г. е шест пъти по-често отколкото на 25-годишна възраст).

Ревматоидният артрит протича сравнително бавно, но прогресивно. Обикновено се редуват периоди на изостряне и ремисия. Всеки пристъп води до бързо увреждане на ставите, до влошаване на функционалния капацитет на опорно-двигателния апарат и до различна степен на инвалидизация. Тежките ограничения във функцията на опорно-двигателния апарат, произтичащи от болестта, водят до рязко влошаване на качеството на живота. Еволюцията на заболяването води до трайна инвалидизация и скъсяване продължителността на живота на болните.

В ежедневната практика се проследяват степента на болката, продължителността на сутрешната скованост, скоростта на утаяване на еритроцитите (СУЕ), С-реактивният протеин (CRP), оценката на пациента и на лекуващия лекар за общото здравословно състояние на пациента. Създадени са универсални методики за измерване на бо-

лестната активност. В ежедневната практика най-често се използват показателите DAS28, CDAI, SDAI, ACR 20/50/70/90.

Усъвършенстването на методиките за измерване на болестната активност и инструментите за оценка на качеството на живот на пациентите с ревматоиден артрит са преминали през множество етапи на прецизиране. Всяка методика оценява хетерогенна група показатели, характерни за особеностите на заболяването, поради което е възможно една от променливите да има повече тежест при извършване на оценката.

След проведен подробен анализ на методиките през 2012 г. ACR препоръчва шест от тях, които измерват единен индекс и определят категориите ниска, умерена и висока болестна активност или клинична ремисия. Приложението на шестте методики: DAS28, CDAI, SDAI, PASS, PASS II, RAPID-3, в ежедневната практика помага за стадирането на заболяването на пациентите с ревматоиден артрит. За отражението на болестта върху качеството на живот могат да бъдат използвани общи или специфични измерители на качеството на живот (SF – 36, HAQ-DI, EuroQoL, RAQoL), които са за цялостна оценка или за оценка на специфични промени при РА.

Определянето на болестната активност е един от основните компоненти при избора на терапевтичен подход с цел превенция на инвалидизацията на тези болни. Качеството им на живот е друг важен фактор, особено при заболявания, които довеждат до рязкото му влошаване, като ревматоидния артрит. Оценката на качеството на живот е друг решаващ фактор за необходимостта от промяна в лечебния план.

Лечението на ревматоидния артрит е симптоматично и патогенетично. Болестопроменящите антиревматични лекарствени про-

дукти (БПАРЛП) повлияват естествения ход на заболяването, като в голяма част от случаите се постига трайно и продължително потискане на възпалителната му активност. При липса на достатъчен терапевтичен отговор към синтетичните БПАРЛП (сБПАРЛП) в комбинация с кортикостероиди (КС) и нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) или без тях, трябва да се започне лечение с биологични болестопроменящи антиревматични лекарствени продукти (ББПАЛП).

Профилактиката на прогресия на заболяването може да ограничи бъдещи разходи, свързани с хоспитализации или операции. Поддържането на минимална болестна активност е основна цел при пациентите, които не могат да достигнат до трайна ремисия на болестта. Когато е осъществен добър контрол на болестната активност, трудоспособността се подобрява, с което се увеличава производителността на труда. През последните години подобрието на този показател се дължи главно на въвеждането на по-ефективни терапии. Използването на биологични болестопроменящи антиревматични лекарствени продукти за терапия на ревматоидния артрит е изключително важен подход при лечението му, който е намалил инвалидизацията на пациентите през последните години.

2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Ревматоидният артрит е най-честото хронично, системно аутоимунно заболяване, на опорно-двигателния апарат, което засяга около 0.5-1% от населението на света. Според данните от проведено епидемиологично проучване през 2011 г. в Централна и Източна Европа, в Унгария разпространението на РА сред популацията между 14-65 г. средно е 0.37%, в Чехия е 0.61%, а за Естония – 0.46%, от тях 50-55% от болните са в трудоспособна възраст [84]. В Румъния честотата на заболяването е съответно 0.2% сред мъжете и 0.5% сред жените. Според мнението на водещите ревматолози в Русия разпространението на РА е около 0.68%, но въпреки това в официалния регистър са записани едва 0.38%, или около 314 000 пациенти [112]. По данни на НСИ от 2008 г. официално регистрираните болни от РА в Р. България са 29 711 [88]. Ние смятаме, че броят им в действителност е по-голям, приблизително 35 000. Засегнати са предимно хора между 40 и 70 години, като честотата се увеличава с възрастта. Жените боледуват 3 пъти по-често от мъжете. Продължителността на живота при мъжете, страдащи от РА, е скъсена средно с около 4 години, а при жените – с 10 години. Смъртността е по-висока при болните с ранна загуба на двигателната функция, при тези с остро протичане и висцерални прояви, както и при наличие на съпътстващи заболявания [16].

Етиологичните причини за възникване на РА са все още неизвестни. Приема се, че за появата му играят роля генетични и хормонални фактори, фактори на околната среда, в това число инфекции, както и тютюнопушенето [128]. Установена е високостепенна асоциация с алели на HLA-DR4 и DRB1 на главния комплекс на тъканната

съвместимост клас II (major histocompatibility complex HLA class II – MHC – class II). Най-силна взаимовръзка се установява между ревматоидния артрит и алелите DRB1*0401 и DRB1*0404 [29, 128].

Патогенетично увреждането се свързва с различни автоантитела и цитокини, но в основата е дисрегулация на Т-клетъчни функции, свързани с повишена продукция на провъзпалителни цитокини и растежни фактори, продукция на автоантитела и нарушение на авто-толеранса.

Патоморфологичната картина се характеризира с хроничен синовит и формиране на панус. Установява се хипертрофия и хиперплазия на синовиалната мембрана, която е инфилтрирана от лимфоцити, плазмени клетки, макрофаги и др. Повишава се количеството на ставната течност, формира се панус, който разрушава хрущяла и ерозира субхондралната кост. Между увредените ставни повърхности може да се оформи фиброзна анкилоза. Възпалителният процес може да обхване и периставните структури – фиброза на ставната капсула, увреда на сухожилията, бурсите и мускулите.

Исхемичната болест на сърцето (ИБС) е по-често срещана при пациентите с РА [68, 140]. Клинично проучване, проведено през 2015 г., установява, че рискът от сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) нараства при болни с по-висока болестна активност [137]. Не е изяснено дали повишената смъртност при пациентите с РА и ССЗ се дължи на болестта, на множеството рискови фактори при пациентите (диагностицирана артериална хипертония, тютюнопушене), или на ефекта от лекарствените продукти, използвани за лечение [105, 126, 162].

Патогномонични за заболяването са подкожно разположените ревматоидни възли. Идентични грануломи могат да бъдат наблюдавани в миокарда, перикарда, ендокарда и сърдечните клапи, висце-

ралната плевра, белите дробове, склерите, твърдата мозъчна обвивка, слезката, ларинкса, както и в синовиалната мембрана, в периставните структури и сухожилията. Неспецифични промени, които се установяват при РА, са перикардит, плеврит, белодробна фиброза, в по-редки случаи вторична амилоидоза [16].

Таблица 1. Класификационни критерии за ревматоиден артрит, ACR (1987 г.)

Критерии	Дефиниция
1. Сутрешна скованост	Сутрешна скованост (на ставите или околоставните тъкани) с продължителност не по-малко от 1 час.
2. Артрит на три или повече стави	Подуване на периартикуларните меки тъкани или наличие на хидропс в ставата, установени от лекар (но не остеофити). В процеса могат да бъдат засегнати вляво и вдясно по 14 стави.
3. Артрит на ставите на ръцете	Оток поне на една група от следните стави: проксимални интерфалангеални (ПИФ), метакарпофалангеални (МКФ) или гривнени.
4. Симетричен артрит	Сходно ангажиране на ставите вляво и вдясно (двустранно поражение на ПИФС, МКФС или гривнени стави).
5. Ревматоидни възли	Подкожни възли, палпирани от лекар, на екстензорната повърхност на предмишницата в близост до лакътната става или в областта на други стави.
6. Ревматоиден фактор в кръвния серум	Наличието на РФ, определен с който и да е от общоприетите методи, позволяващ установяването му в не повече от 5% от здравите лица в популацията.
7. Рентгенографски промени	Изменения, типични за РА, в гривнените стави и ставите на ръцете, включващи ерозии или периставна остеопороза.

Клиничните прояви на РА са много разнообразни. Обикновено заболяването се предшества от продормални симптоми като обща отпадналост, редукция на телесното тегло, субфебрилна температура, миалгии, артралгии, увреждане на периставните структури, сутрешна скованост. По-рядко началото е остро след инфекция, хирургични манипулации, травма, емоционално пренапрежение или след раждане. Водеща клинична проява е полиартритът [16].

Диагнозата РА може да бъде поставена с голяма степен на достоверност при наличието на определен брой клинични, лабораторни и рентгенови признаци и симптоми. Към настоящия момент се използват класификационните критерии на Американската колегия по ревматология (American College of Rheumatology – ACR) от 1987 г. (табл. 1) и ACR/EULAR класификационни критерии за ранен РА от 2010 г. (табл. 2) [24].

Тези критерии имат чувствителност 91% и специфичност 89%. Диагнозата РА се поставя, ако са налице най-малко 4 от 7-те критерия.

През 2010 г. са публикувани нови критерии на ACR/EULAR за ранен ревматоиден артрит, приложими при болни, неизпълващи модифицираните критерии на ACR от 1987 г. Представените в таблица 2 критерии са разделени в 4 групи, като всеки един е оценен според неговата специфичност за РА. Съгласно ACR/EULAR класификационните критерии за диагнозата РА могат да се приемат при наличие на сбор ≥ 6 точки.

Таблица 2. ACR/EULAR класификационни критерии за ранен РА (2010 г.)

Признаци и симптоми	Точки
<i>Ставно участие</i>	0-5
1 голяма става	0
2-10 големи стави	1
1-3 малки стави (със или без участието на големи стави)	2
4-10 малки стави (със или без участието на големи стави)	3
> 10 стави (от които поне 1 малка)	5
<i>Имунологична активност</i>	0-3
Негативни РФ и АСРА	0
Нископозитивни РФ или АСРА	2
Високопозитивни РФ или АСРА	3
<i>Възпалителна активност (острофазови показатели)</i>	0-1
Нормални СУЕ и CRP	0
Повишени СУЕ или CRP	1
<i>Давност на ставните оплаквания</i>	0-1
< 6 седмици	0
≥ 6 седмици	1

Водещата клинична проява е полиартритът. Ставите са оточни, топли, болезнени с ограничена подвижност. Скованост повече от 30 мин, предимно сутрин или през нощта (може да продължи през целия ден), е индикатор за активността на възпалителния процес. Та-

зобедрените и раменните стави се засягат по-рядко и сравнително по-късно в еволюцията на заболяването. Установяват се синовиални кисти и руптури на сухожилия. Нерядко може да се изяви компресионна невропатия – синдром на карпалния канал с притискане на *n. medianus*. С напредване на ставната деструкция се развиват ставни деформации, контрактури, анкилози и атрофия на мускулатурата. Най-чести са улнарната девиация на пръстите на ръцете, сублуксация на МКФС и вретеновиден оток на ПИФС. Получават се различни видове контрактури – М-тип, тип “лебедова шия” и др. Характерна е атрофията на *mm. interossei* на ръката, но могат да бъдат засегнати и други мускулни групи [16, 19, 61].

При 20% от болните могат да се установят ревматоидни възли, кожни улцерации или еритемен обрив вследствие на васкулит. Васкулитът е едно от най-тежките извънставни усложнения [16].

РА е системна аутоимунна болест, която засяга и други органи и серозни обвивки, белите дробове, сърцето, нервната система. При висока активност на РА може да се развие мембранозен или мембранозно-пролиферативен гломерулонефрит [16, 20]. Най-тежкото бъбречно увреждане е амилоидозата, която може да се прояви след 7-10-годишна еволюция на артрит. Очите се засягат под формата на склерит, еписклерит, склеромалация. При съчетание със синдрома на Sjögren се развива сух кератоконюнктивит. При част от болните може да се установят увеличени лимфни възли и слезка [16, 20].

При 1/3 от пациентите с ревматоиден артрит се наблюдава умерено изразена анемия. От показателите за възпалителната активност най-информативен е CRP, но СУЕ е най-достъпен и евтин метод.

В серума на болните от РА могат да бъдат открити различни аутоантитела, но с най-голямо значение са ревматоидните фактори (IgM

РФ, IgA РФ, IgM РФ) и антителата срещу цитрулинирани пептиди – анти-ССР, anti-MCV. Класическият РФ е антитяло от клас IgM, насочено срещу Fc фрагмента на собствени IgG антитела. За диагностика на РА обикновено се използва РФ IgM, който е положителен при 80% от болните. При дебюта на РА ревматоидните фактори могат да бъдат негативни и по-късно да се позитивират. В крайна сметка при 20% от пациентите никога не се позитивират ревматоидните фактори (серонегативен РА). Диагностичната чувствителност на РФ IgM е 69%, а специфичността – 85% [15].

Титърът на РФ IgM може да бъде повишен и при други заболявания: саркоидоза, туберкулоза, сифилис, инфекциозен ендокардит, лепра, паразитни заболявания, напреднала възраст и автоимунни заболявания, а също и при 3-5% от здравата популация [145].

През последните години откриването и изследването на антитела, насочени срещу цитрулинирани пептиди (АСРА), са полезно допълнение в диагностицирането на РА [155]. Най-често използваните антитела са анти-ССР и anti-MCV [43, 47, 138, 154]. Диагностичната чувствителност на РФ IgM и АСРА е еднаква (около 67%), но специфичността на последните е сигнификантно по-висока [153]. В официалните критерии за диагноза на РА е прието да се оценяват РФ IgM и анти-ССР.

Образните изследвания играят ключова роля при диагнозата и лечението на РА.

Стандартната рентгенография на китки с пръсти и рентгенографията на стъпала са средство на първи избор за поставяне на диагнозата и за проследяване във времето [130].

Наличието на юкстаартикуларна остеопороза понякога е първи симптом за развитие на заболяването. Наблюдават се също ерозивни

и кистични промени. Увеличаването на ерозивните промени е признак за недостатъчно и неадекватно лечение на РА [8, 15]. В зависимост от еволюцията на заболяването, РА се разделя на четири рентгено-анатомични стадия (табл. 3).

Таблица 3. Рентгено-анатомични стадии при РА

Рентгенов стадий	Описание
I	Юкстаартикуларна остеопороза
II	Леко стеснение на ставната междина и единични костни ерозии
III	Изразено стеснение на ставната междина и множество ерозии
IV	Промени III ст. + фиброзна или костна анкилоза

Съвременните образни методики (магнитнорезонансна томография – МРТ, ултразвук – УЗ) дават възможност за по-прецизна оценка на ставите и ранно установяване на ставен хидропс, синовит, теносиновит, ерозии и др., които конвенционалната рентгенография не може да визуализира [15, 38, 40, 83, 144].

През последните 20 години се отбелязва значителен напредък в лечението на ревматоидния артрит. Достигането на клинична ремисия след въвеждането на биологичните болестопроменящи антиревматични лекарствени продукти е все по-често и вече е прието като основна цел на терапията на заболяването [57].

Методите за оценка на болестната активност улесняват вземането на решение относно терапевтичния подход. Проведените проучвания при пациенти с РА показват, че лечението до достигане на целта “клинична

ремисия“ (treat to target – T2T) подобрява постигнатите резултати [70, 133, 157].

Към момента се използват редица инструменти за оценка на активността на РА, които имат различни преимущества и недостатъци. Най-често използвани в практиката са: Disease Activity Score [DAS]/ DAS, изчислен въз основа на засегнатостта на 28 стави [DAS28]; Simplified Disease Activity Index [SDAI]/ Clinical Disease Activity Index [CDAI; Patient Activity Scale [PAS] scores; Routine Assessment of Patient Index Data [RAPID] scores; Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index 5; Chronic Arthritis Systemic Index; patient global assessment of disease activity [PtGA]/provider global assessment of disease activity [PrGA]); визуално-аналогова скала (ВАС) за оценка на болката от пациента; глобална оценка на пациента за болестта, глобална оценка на лекаря за активността на РА. Определянето на болестната активност е един от основните компоненти при избора на терапевтичен подход с цел превенция на инвалидизацията на тези болни.

Усъвършенстването на методиките за измерване на болестната активност започва през 1950 г., когато е създаден първият инструмент за оценка [91]. Оттогава са направени много опити за подобрене и прецизиране мониторинга на болестта по обективен начин, който обхваща не само клиничните показатели, но и резултати, докладвани от пациентите. От направената литературна справка за момента са приложими 63 инструмента за определяне на активността на болестта при пациентите с РА. След проведен подробен анализ на методиките през 2012 г. ACR препоръчва шест от тях, които измерват единен индекс и определят категориите: ниска, умерена и висока болестна активност или клинична ремисия (табл. 4) [26].

Таблица 4. Методики за определяне на болестната активност

Методи за измерване на болестната активност според:	Скала	Ремисия	Ниска / Минимална	Умерена	Висока / Тежка
1. Оценка на пациента					
PAS	0-10	0.00-0.25	0.26-3.70	3.71 до <8.0	8.00-10.00
PAS-II	0-10	0.00-0.25	0.26-3.70	3.71 до < 8.0	8.00-10.00
RAPID-3	0-10	0-1.0	> 1.0 до 2.0	> 2.0 до 4.0	> 4.0 до 10
2. Оценка на пациента и лекаря					
CDAI	0-76	≤ 2.8	> 2.8 до 10.0	> 10.0 до 22.0	> 22.0
3. Оценка на пациента, лекаря и лабораторни показатели					
DAS 28 (ESR или CRP)	0-9.4	< 2.6	≥ 2.6 до < 3.2	≥ 3.2 до ≤ 5.1	> 5.1
SDAI	0-86	≤ 3.3	> 3.3 до ≤ 11.0	> 11.0 до ≤ 26	> 26
*PAS = Patient activity scale; RAPID-3 = Routine Assessment of Patient Index Data with 3 measures; CDAI = Clinical Disease Activity Index; DAS28 = Disease Activity Score with 28-joint counts; ESR – скорост на утаяване на еритроцитите; CRP = C-реактивен протеин; SDAI = Simplified Disease Activity Index					

Приложението на шестте инструмента: DAS28, CDAI, SDAI, PASS, PASS II, RAPID-3, в ежедневната практика помага на специалистите ревматолози да лекуват до постигане на целта (“treat to target”) и по-ефективно да прилагат препоръките на EULAR и ACR за лечение на ревматоидния артрит [13, 132].

Всяка методика оценява хетерогенна група показатели. PASS, PASS II, RAPID-3 се базират изцяло върху оценката на пациента. При изчисляване на CDAI е включена оценката на специалист, както и при DAS28, но за DAS28 са необходими острофазовите показатели: скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ) или С-реактивен протеин (CRP) (табл. 5).

Таблица 5. Формули за оценка на болестната активност

Метод за измерване Measurement tool	Формула Formula	Източник Online source
CDAI	$28\text{SJC} + 28\text{TJC} + \text{PrGA} + \text{PtGA}$	http://www.rheumatology.org/CDAI
DAS28		
DAS28-ESR	$0.56 \times \sqrt{28\text{TJC}} + 0.28 \times \sqrt{28\text{SJC}} + 0.70 \times \ln(\text{ESR}) + 0.014 \times \text{PtGA}$	http://www.das-score.nl/
DAS28-CRP	$0.56 \times \sqrt{28\text{TJC}} + 0.28 \times \sqrt{28\text{SJC}} + 0.36 \times \ln(\text{CRP} + 1) + 0.014 \times \text{PtGA} + 0.96$	http://www.das-score.nl/
PAS	$(\text{HAQ} \times 3.33 + \text{pain VAS} + \text{PtGA VAS})/3$	http://www.arthritis-research.org/research/pas
PAS-II	$(\text{HAQ-II} \times 3.33 + \text{pain VAS} + \text{PtGA VAS})/3$	http://www.arthritis-research.org/research/pas
RAPID-3	$(\text{MDHAQ} \times 3.33 + \text{pain VAS} + \text{PtGA VAS})/3$	http://mdhaq.org/Public/Questionnaires.aspx
SDAI	$28\text{SJC} + 28\text{TJC} + \text{PrGA} + \text{PtGA} + \text{CRP}$	http://www.rheumatology.org/SDAI
<small>* Numerical rating scales may be substituted for visual analog scales (VAS) in all measures. CDAI = Clinical Disease Activity Index; 28SJC = 28 swollen joint count; 28TJC = 28 tender joint count; PrGA = provider global assessment of disease activity; PtGA = patient global assessment of disease activity; DAS28 = Disease Activity Score with 28-joint counts; ESR = erythrocyte sedimentation rate; CRP = C-reactive protein; PAS = Patient Activity Scale; HAQ = Health Assessment Questionnaire; RAPID-3 = Routine Assessment of Patient Index Data with 3 measures; MDHAQ = Multidimensional HAQ; SDAI = Simplified Disease Activity Index.</small>		

Измерителите на активността на болестта PASS, PASS II [8, 167, 168], RAPID3 се основават на резултатите, съобщени от пациента. Тяхното предимство е по-лесното им приложение в клиничната практика, тъй като те не изискват оценка от специалист, нито определянето на брой болезнени и оточни стави. Пациентите често могат да попълнят въпросниците на хартия или на електро-

нен носител, докато чакат за прегледа при ревматолога, което ги прави много практични [26].

Има 3 основни компонента на всеки от измерителите на болестната активност, основаващи се на пациентската оценка: визуална аналогова скала за оценка на болката на пациента, глобална оценка на пациента за активността на болестта (PtGA) и измерител на физическата функция [26, 57]. Тъй като 2 от 3 компонента са подобни в тези инструменти, отличаващият показател е инструментът за оценка на физическата функция (PAS включва Въпросника за оценка на здравето – Health assessment questionnaire – HAQ) [65], PAS-II включва HAQ-II [Wolfe F – 2te statii], и RAPID-3 използва многомерни HAQ (MDHAQ) [116]. Като недостатък на инструментите, базирани на пациентската оценка, се приема липсата на информация за ставния статус на болния, който е важен компонент, отразяващ болестната активност.

От направената литературна справка открихме няколко оригинални публикации, които сравняват критериите на ACR за ремисия със стойностите на DAS28, еквивалентни на ремисия. Те са били екстраполирани за модифицирани версии на DAS, SDAI, CDAI [123]. От проведените изследвания “ремисия” при РА е много трудно да се оцени прецизно с един единствен метод, измерващ болестната активност [25]. Дефиницията за клинична ремисия е: отсъствие на ставен възпалителен процес и извънставна възпалителна активност на заболяването, което се счита за основна цел на терапия [114].

Таблица 6. Показатели за измерване на болестната активност

Методи за измерване на болестната активност според:	Ставен статус	Оценка на пациента за общото му здравословно състояние (BAC)	Оценка на лекаря (BAC)	HAQ	Болка	Критерии за ремисия
1. Оценка на пациента						
PAS		0		HAQ	0	0
PAS-II		0		HAQ-II	0	0
RAPID-3		0		MDHAQ	0	0
2. Оценка на пациента и лекаря						
CDAI	0	0	0	-		0
3. Оценка на пациента, лекаря и лабораторни показатели						
DAS 28 (ESR или CRP)	0	0		-		0
SDAI	0	0	0	-		0

* BAC – Визуално-аналогова скала; HAQ – Health Assessment Questionnaire; MDHAQ – Multidimensional HAQ; PAS = Patient activity scale; RAPID-3 = Routine Assessment of Patient Index Data with 3 measures; CDAI = Clinical Disease Activity Index; DAS28 = Disease Activity Score with 28-joint counts; ESR - скорост на утаяване на еритроцитите; CRP = C-реактивен протеин; SDAI = Simplified Disease Activity Index

Един от най-ранните опити за дефиниране на ремисия при RA е направен от American Rheumatism Association (сега ACR) през 1981 година.

За постигнето на ремисия се изисква изпълнение на 5 от 6 променливи в продължение на най-малко 2 последователни месеца:

1. сутрешна скованост по-малко от 15 минути;
2. липса на умора;
3. липса на анамнеза за болезненост в ставите през последните 2 месеца;
4. липса на болезненост в ставите в настоящия момент;
5. липса на оток в ставите в настоящия момент;
6. скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ) по-малко от 30 мм/ч за жените и по-малко от 20 мм/ч за мъже

Три от тези шест променливи се базират на анамнезата на пациента [114]. Трябва да се отбележи, че тези критерии са установени в момент, когато наличните възможности за лечение не предоставят степен на подобрение, което в момента се очаква и е възможно [129].

Prevo и сътр. [119] са предложили изменение на критериите на ACR, защото не са били предоставени спецификации за това как да се измерят променливите. Друг фактор за предложението е фактът, че към този момент “умора” и “сутрешна скованост” не са признати и приети валидирани показатели. Предложението им е умората и болезнеността в ставите да се заменят от визуална аналогова скала (VAS). Ревизираните критерии за ремисия изискват наличие на четири от петте променливи за период от 3 месеца [119]. Един недостатък по отношение на новите критерии за ремисия на ACR е, че допълнителни фактори, които могат да допринесат за болки в ставите (например структурно увреждане), не е задължително да

отразяват болестната активност. Възможно е пациентите да отговарят на критериите за ремисия, докато все още имат подути стави [129]. В допълнение, клиничните изпитвания не събират рутинно всички данни, необходими за оценка на ACR критерии за ремисия. Няколко проучвания са модифицирали оценката на ACR критериите за ремисия, изключвайки показателите умора и скованост, и са преобразували оценката за болка (VAS) [97]. Въпреки тези ограничения, критериите за ремисия на ACR са надеждни за измерване на резултатите от лечението.

Критериите на ACR за ремисия не трябва да се бъркат с критериите на ACR за отговор на лечението. Ремисия е оценка на “състоянието” в определен момент от време, докато “отговор” на лечението е оценка на това как болестната активност се променя под въздействието на определена терапевтична програма. Критериите за подобрене на ACR – 20%, 50% и 70%, са измерител за “отговор” и са разработени, за да се оцени ефективността на терапия в контекста на клинично изпитване, а не за да се определи дали е настъпила ремисия [123].

В началото на 90-те години на XX век EULAR предлага DAS28 като методика за оценка на болестната активност. Първоначално е бил предложен DAS44, който използва 4-те променливи в математическо уравнение за определяне степента на активност на заболяването.

Променливите в тази оценка са:

1. Ritchie Tender Joint Index (степенна оценка за болезнеността на ставите);
2. Брой оточни стави (от 44 оценени);

3. Острофазови показатели СУЕ или CRP;

4. Обща оценка за здравето на пациента (оценена чрез VAS – 100 мм);

При резултат от DAS44 (СУЕ) по-малко от 1.6, болестната активност на пациента се оценява като ремисия. Резултатите, получени при измерване с DAS28, са еквивалентни на изчислените с DAS44. Резултат от DAS28 по-малко от 2.6 се приема за ремисия [111]. В ежедневната практика използването на DAS28 е по-ефективно, когато е необходима оценка на по-малък брой стави. Въпреки този факт, оценяването на 28 стави може да доведе до подценяване на активността на заболяването. Глезенните и метатарзофалангеалните стави (МТФС) често се ангажират в хода на РА, но те не са включени в DAS28. Болезнени и/или подути метатарзофалангеални стави са били открити при много пациенти, класифицирани като “ремисия” чрез DAS28 [92].

В едно клинично проучване, сравняващо DAS28 и DAS32 (който включва оценка на глезенни и метатарзофалангеални стави), честотата на ремисиите не се променя между двете сравнявани групи (n = 767, 95% съвпадение). При пациентите с ангажиране на глезенните стави или МТФС повишените острофазови показатели и глобалната оценка на пациента за неговото здраве (VAS) повишават DAS28 над определената стойност за ремисия [79]. Значителен брой от пациентите с ревматоиден артрит могат да имат болезненост и оток в ставите и въпреки това да попаднат в категорията ремисия – оценена чрез DAS28 [99]. Поради тази причина може погрешно да се приеме, че стойност по-малка от 2.6, която според DAS28 се приема за ремисия, всъщност отразява минимална болестна активност. Един от основ-

ните недостатъци на DAS28 е тежестта на една от променливите при изчисляването му – СУЕ или CRP. При нормални стойности на тези показатели, може изкуствено да се оцени болестната активност на пациента като “ремисия”, въпреки обективните доказателства за болезнени и оточни стави. Поради провеждане на биологично лечение при болния могат да бъдат наблюдавани много ниски стойности на острофазовите реактанти. Терапията с този клас медикаменти понижава стойностите на СУЕ и CRP, без задължително да се демонстрира еквивалентно подобрене в клиничните оплаквания [62, 71]. От друга страна, острофазовите показатели са неспецифичен маркер и не е задължително да са повишени поради активност на болестта. Други фактори, като придружаващи заболявания или инфекции, могат да са причина за нарастването на стойностите им. При използването на DAS28 вместо DAS44, влиянието на острофазовите реактанти за определянето на болестната активност се засилва [92].

Данни за населението и здравето са били събирани още в Древен Египет и Древна Гърция. От 1600 година е започнало въвеждане на статистика за населението и здравето в Англия, което, еволюирайки през вековете, е довело до конструирането на различни видове скали за оценка на представянето и възможностите на индивидите да оценяват резултатите от лечението. През 1800 година са направени първите проучвания на резултатите от здравеопазването. Периодът 1893-1919 г. се характеризира с разширяване на здравните проучвания чрез включване на информация за продължителността на заболяванията и уврежданията. Естественният ход на събитията води до 1970 год., когато от Fanshel, Bush и Torrance се конструира QALY, като метод за оценка на полезността [7].

През последните десетилетия основната цел на лекарите е намаляването на симптомите на болестта, подобряването на физическото състояние и удължаването на човешкия живот. С напредъка на медицината и науката и развитието на технологиите драматично се подобриха резултатите и прогнозите за много от заболяванията. Като естествен резултат човешкият живот се удължи с години. Това стана причина през 80-те години на XX в. параметърът QoL да бъде възприет поради своята значимост за измерване на здравето и резултатите от интервенции заедно с традиционните клинични параметри. Най-често използваната дефиниция за този показател е на Световната здравна организация, според която „Качеството на живот представлява възприятието на индивида за неговата позиция в живота, в контекста на културната и ценностната му система, във взаимовръзка с неговите цели, очаквания, стандарти и притеснения” [165]. Тази концепция включва комплексна оценка на физическото, психическото здраве, социалните взаимоотношения, персоналните възравания и степента на независимост при вземането на решения. Подчертава се субективният момент при оценката на качеството на живот, като се включват позитивните и негативните фактори в живота. В здравеопазването се среща често и терминът Health Related Quality of Life (HRQoL), или качество на живот, свързано със здравното състояние на индивида. То се дефинира като „влиянието на инцидент/заболяване и лечението на засегнатите индивиди” [139]. По-специфичното при този показател е, че отразява състоянието на конкретен индивид, както и че представя не общото качество на живот, но тази част, която е свързана със здравето и зависи от здравната система.

Измерването на качеството на живот се извършва чрез въпросници за оценката му както при здрави индивиди, така и при болни от конкретни заболявания (напр. ревматоиден артрит). Въпросниците оценяват физическите функции, жизнеността и енергичността, социалните функции, ежедневните грижи, психологическото благополучие.

The American College of Rheumatology (ACR) е приел основен комплект от методи за измерване на болестната активност на РА в рандомизираните клинични проучвания (РКП), които включват не само традиционните методи за оценка, а и измерители на физическата функция чрез валидизирани въпросници.

Целта при приложението на тези въпросници е да се наблегне върху важността на качеството на живот за пациента и отражението върху цялостното му здравословно състояние (health-related quality of life – HRQoL, “частта от живота, влияеща се от здравето на индивида”) [124]. Оценката на качеството на живот (QoL) на пациентите с РА е опит да се гарантират опасенията им, че този важен аспект от тяхното ежедневие ще бъде измерен, независимо от клиничните резултати за ефикасност на провежданото лечение, които биха могли да пренебрегнат останалите аспекти на отражението на болестта. Въпреки публикуваните данни от няколко проучвания, показващи взаимовръзката между подобреното в QoL и параметрите, които отчитат клиничната ефикасност, е важно да се определи директно степента на полезност от измерването на QoL [33].

В медицинската практика се използват два вида въпросници: болестонеспецифични (генерични) и болестоспецифични.

В ревматологията широко приложение намират генеричните въпросници SF-36 и EuroQoL EQ-5D, но те не могат да се използват

за устойчивостяване на разходите за лечение на пациентите с РА. Като общи измерители те не са специфични за дадено заболяване (в случая РА) [12]. Използват се като измерители на ефективността от лекарствената терапия чрез промени в клиничните показатели. Освен по отношение на показателя ефективност, EQ-5D се използва и като измерител на полезността. Нейното отчитане се извършва чрез придаване на числени стойности на предпочитанието на индивида към дадено здравно състояние. Те позволяват на индивида да обозначи посоката и силата на предпочитанието си по отношение на това здравно състояние. То е многоаспектно и обикновено съдържа измерители на физическото, емоционалното, социалното и психическото здраве [7, 150]. За оценка на състоянието на болния се използва във втората част визуално-аналогова скала (VAS) от 0 (най-лошото ниво на HRQoL) до 100 (най-доброто HRQoL) [98]. Индексът на полезност може да бъде използван за определяне на качеството на коригираните години живот (Quality Adjusted Life Years – QALY), параметър, който обикновено се използва във фармакоикономически анализи тип разход – полезност.

Най-прецизният метод за оценка на качеството на живот, установен от голям брой проучвания, е оценката на функционалната активност на болния, измерена с Въпросник за оценка на здравето (Health Assessment Questionnaire – HAQ) [31]. Засега това е най-точният метод за оценка на физическото и здравното състояние и качеството на живот на ревматично болния [37, 151].

HAQ се използва обичайно в един от двата варианта на въпросника. В пълната версия на HAQ се събира информация от 5 основни измерения, свързани със здравето на пациента:

- Да се оценят ограничения, свързани с физическата функция.
- Да се оценят болката и дискомфорта.

- Да се избегнат нежелани лекарствени реакции, свързани с лечението.
- Да се намалят разходите за провежданото лечение.
- Да се отложи смъртта [63, 64, 94, 118].

Пълната версия на HAQ включва раздели за нежеланите лекарствени събития и медицинските разходи, както и допълнителни секции за демографски данни, начин на живот и здравните навици на пациента. Въпреки това версията, която е получила най-широко внимание, най-често е употребявана в ежедневната практика и е известна в медицинската литература като “HAQ” е краткият вариант или втората страница от въпросника. Тя съдържа HAQ Disability Index (HAQ-DI), HAQ – визуално-аналогова скала за оценка на болката и VAS за обща оценка на здравословното състояние на пациента. Има известни ограничения при употребата на HAQ, както при повечето инструменти, използвани за оценка. Той не може да отрази увреждания, свързани със сензорна дисфункция, психиатрични отклонения и не може да измери удовлетвореността на пациентите или социалното им общуване.

HAQ-DI оценява нивото на функционалната способност на пациента и включва въпроси за фини движения на горните крайници, двигателна активност на долните крайници, както и дейности, които включват двата горни и долни крайника. Включени са 20 въпроса, разпределени в 8 категории, за дейности, свързани с физическата функция на пациентите: обличане, изправяне, хранене, ходене, лична хигиена, достигане на предмети, хващане и обичайни дейности. В основата на всеки въпрос е информацията дали пациентът е способен да изпълнява конкретна задача през изминалата седмица. Отговорите на пациента са въз основа на скала от 0 (извършване

на определена дейност без затруднение) до 3 (невъзможност за извършване на определено действие).

HAQ-BAS за болката на пациента е предназначена да оцени присъствието или отсъствието на болка, причинена от ревматоидния артрит. Целта е да се получи информация от пациентите за силата на болката през изминалата седмица, въпреки че тя може да варира по сила през различните дни [32, 75, 78, 109, 122, 149].

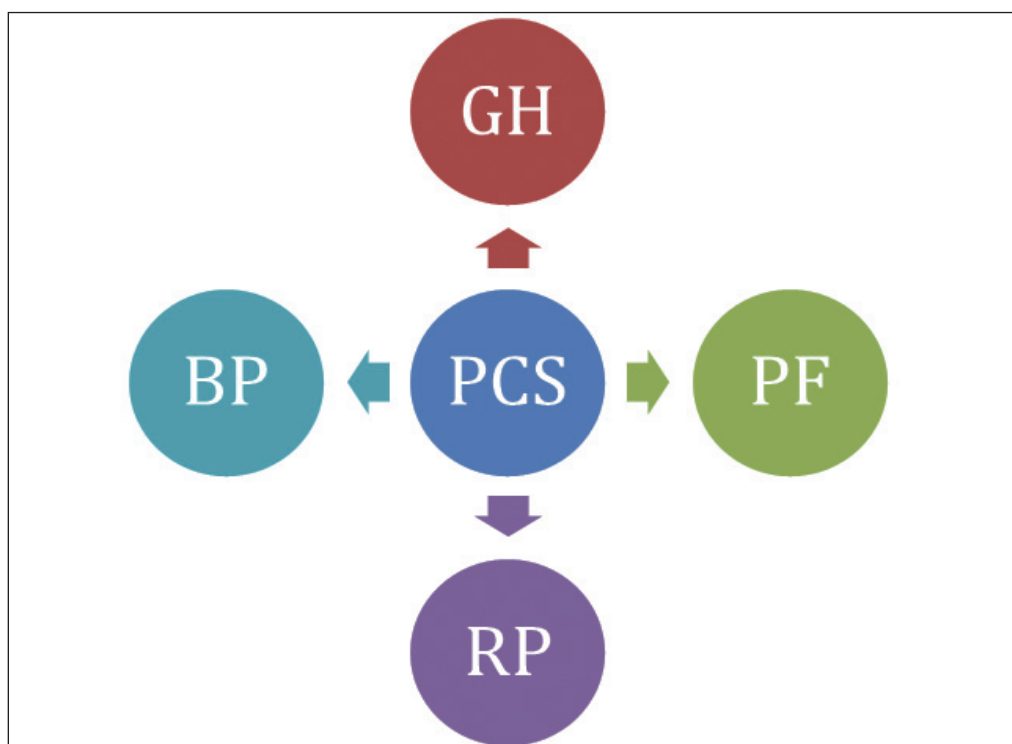
Друг метод за оценка на качеството на здравето, който обикновено се използва, е Short Form 36 [10, 160]. Този въпросник е създаден, за да се проучи здравният статус на пациентите, и е подходящ за използване в ежедневната клиничната практика, научните изследвания, оценките на здравната политика и проучванията сред населението [161, 166]. Този инструмент е предназначен да оцени осем аспекта на здравословното състояние на пациента, вариращи от физическите ограничения до общите възприятия за жизненост и психично благополучие [159].

Въпросите оценяват:

1. Physical functioning (PF) – ограничение във физическата функция поради здравословни проблеми (РА);
2. Social functioning (SF) – ограничения в социалните дейности поради физически или емоционални проблеми (свързани с РА);
3. Role Physical (RP) – ограничения в обичайните ролеви дейности поради физически здравословни проблеми;
4. Bodily Pain (BP) – телесна болка;
5. Mental health (MH) – общо психическо здраве (психологически стрес и благополучие);

6. Role emotional (RE) – ограничения в обичайните ролеви дейности поради емоционални проблеми;
7. Vitality (VT) – жизненост (енергия и умора);
8. General health (GH) – възприятия за общото здравословно състояние.

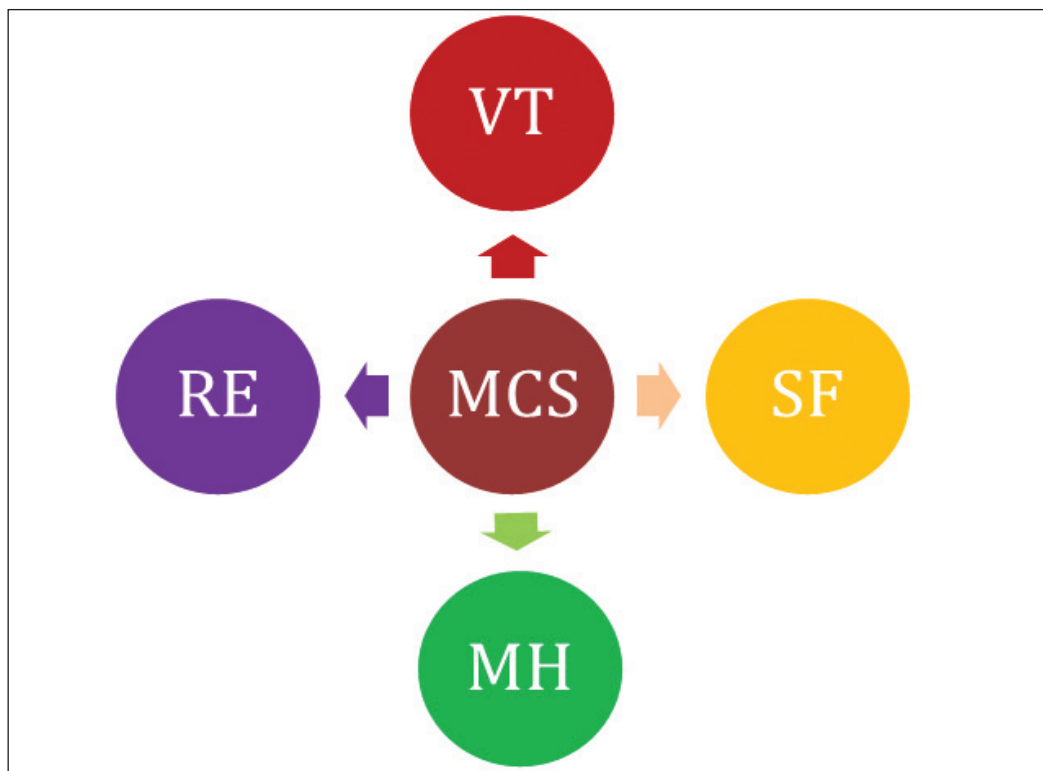
При оценяването на въпросника се използват две категории, които обобщават влиянието на ограниченията във физическата функция и психическото състояние на пациентите – physical component summary score (PCS) и mental component summary score (MCS) [36, 152]. Първият скор обединява оценка от категориите, отразяващи ограниченията, свързани с физическата функция: PF, RP, BP, GH (фиг. 1) [55, 141].



Фигура 1. Physical component summary score (PCS)

Mental component summary score (MCS) отразява ограниченията в социалните дейности поради физически или емоционални про-

блеми (SF), ограниченията в обичайните ролеве дейности поради емоционални проблеми, причинени от РА, жизнеността (VT), общото психическо здраве (МН) – психологически стрес и благополучие (фиг. 2) [131, 141].



Фигура 2. Mental component summary score (MCS)

SF-36 е създаден за самостоятелно приложение от пациенти над 14-годишна възраст или чрез обучен интервюиращ – лично или по телефона [102, 160].

Проведените проучвания в тази област отчитат значителна взаимовръзка между оценката на физическата функция чрез SF-36 и HAQ скората с други измерители на активността и тежестта на болестта, както и съпътстващите заболявания [143]. Въпреки значителните различия между пациентите, резултатите показват по-голяма информативност от приложението на двата въпросника едновременно.

През 1997 г. Galen research съвместно с Университета на Лийдс и Университетската болница в Маастрихт създават Rheumatoid Arthritis Quality of Life Questionnaire (RAQoL) [164]. Това е първият болестоспецифичен въпросник, изцяло ориентиран към оценката на качеството на живот на пациентите с ревматоиден артрит [69, 100]. В него е добавен въпрос, свързан с физическия контакт като измерение на качеството на живот, което различава RAQoL от другите инструменти [146]. Останалите категории включват ежедневни дейности, социално общуване, емоции, настроение, забавление [93]. Състои се от 30 въпроса с възможен отговор да/не (1/0 точки) [50]. Крайният брой точки е сбор от отговора на всеки въпрос – по-малък брой е индикатор за по-добро качество на живот (QoL) (от 0 до 30) [146]. Въпросникът е лесен за употреба от пациентите, които го попълват самостоятелно – обикновено времето, което е необходимо, е около 6 минути [50].

През последните години се използват множество методики за оценка на QoL. Въпреки голямото разнообразие, най-прецизният метод за оценка на качеството на живот, установен от голям брой проучвания, е оценката на функционалната активност на болния, измерена с Въпросник за оценка на здравето (HAQ). Засега това е най-точният метод за оценка на физическото и здравното състояние и качеството на живот на ревматично болния. Един от многобройните фармакоикономически анализи установява, че влошаването на HAQ повишава, а подобряването понижава разходите при лечението на РА [6].

Лечението на ревматоидния артрит е симптоматично и патогенетично. То е продължително и комплексно. Целта е бързо достигане на ремисия или ниска активност на заболяването, което води до по-добри функционални резултати и предотвратяване

на структурните увреди. Ремисията е основна терапевтична цел, особено при ранен РА, докато ниската активност на заболяването е алтернатива при болни с дългогодишен РА [16]. Постигането на тази цел изисква взаимодействие между различни специалисти – ревматолог, физиотерапевт, ортопед, психолог, социален работник, и пълно съдействие от страна на болния. Комплексната терапевтична програма включва: обучение на болния и определяне на адекватен болничен режим, физикално лечение и рехабилитация, медикаментозно лечение и при необходимост – хирургично лечение [16].

В исторически план лечението на ревматоидния артрит включва аналгетици, нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти, кортикостероиди и синтетични болестопроменящи антиревматични лекарствени продукти (сБПАРЛП) [3, 14, 23].

НСПВС са първите и най-често използваните лекарства при лечението на РА. Те притежават противовъзпалителни и аналгетични свойства – повлияват ставната болка и оток, подобряват функционалния капацитет на възпалените стави [45, 46]. Те са симптоматични средства и не променят хода на болестта, т.е. не протектират от проявата на ставни ерозии. Терапията както с неселективни НСПВС, така и със селективни COX2 инхибитори е еднакво успешна. Предвид неблагоприятното им въздействие върху стомашно-чревния тракт, бъбреците и ССС, обичайно се комбинират с гастропротектор, антихипертензивни и други средства [39, 101].

Кортикостероидите (КС) притежават мощно противовъзпалително и умерено имunosупресивно действие. Техният ефект е много бърз и те драматично подобряват артритата, но не променят естествения му ход [16]. РА се реактивира след спирането им. Медикамен-

тите от тази група се изписват за кратко време (бридж-терапия) при болни с висока възпалителна активност до регистриране на ефекта от лечението със сБПАРЛП. Най-често прилаганата доза е 5-10 мг/дневно Prednisolone или негов еквивалентен КС [117, 126]. Друга индикация е наличието на извънставни прояви – серозит, васкулит и др. В тези случаи дозата е 40-60 мг/дневно. При полиставно засягане с висока възпалителна активност, тежко ограничение на функционалния капацитет на опорно-двигателния апарат и влошено общо състояние се пристъпва към пулсова терапия с 1000 мг Methylprednisolone в три последователни дни.

Кортикостероидите се прилагат и локално – вътреставно и периставно. Вътреставни апликации се правят, когато въпреки системното лечение, отокът персистира в една или две стави. Не се препоръчват повече от три апликации годишно в една и съща става [16, 19].

Оценката на болестната активност се извършва периодично с цел проследяване състоянието на пациента и адаптиране на терапията според клиничния отговор. Ефективността на лечението със сБПАРЛП се оценява след стадиране на заболяването. Промяна в приема и дозировката на лекарството може да се наложи при недостатъчен ефект и персистирание на симптомите на болестта или при появата на нежелани лекарствени реакции.

Синтетичните болестопроменящи антиревматични лекарствени продукти (сБПАРЛП) повлияват естествения ход на РА [3, 14].

В повечето случаи се постига трайно и продължително потискане на възпалителната активност на заболяването, намалява се ставната деструкция. Терапевтичният ефект започва да се извя-

ва няколко месеца след началото на приложението им. Лечението със сБПАРЛП трябва да започне веднага след поставяне на диагнозата ревматоиден артрит. Methotrexate (MTX) се приема за златен стандарт и се препоръчва като основно средство на избор в лечебната програма при пациенти с активен РА [158]. Ефектът му настъпва сравнително бързо (след 4-6 седмици). Прилага се в доза 7.5-30 мг/седмично орално, подкожно, мускулно или венозно [8, 20, 21].

Според препоръките на EULAR за лечение на РА, публикувани през 2010 г., средство на първи избор е Methotrexate (по-ефективен в дозировка 20-30 мг/седмично). Подходящо е да се комбинира с кортикостероидна терапия за кратък период от време и/или друго БПАРЛП [135].

При контраиндикации или непоносимост към MTX като първа линия на лечебната стратегия трябва да се имат предвид Leflunomide (20 мг/дневно per os) [125], Sulfasalazine (2-3 г/дневно, per os) или златни соли (0 мг/седмично i.m) [17]. Антималариците Chloroquine – 250 мг/дневно per os, и Hydroxychloroquine – 200 мг/дневно, се използват при леки форми на РА с ниска болестна активност. Когато монотерапията със сБПАРЛП е неефективна, е подходящо комбинираното приложение на два препарата – например MTX + Salazopirine; MTX + антималарик; MTX + Cyclosporine [16].

При липса на терапевтичен отговор от комбинираната терапия, пациентът е потенциален кандидат за лечение с биологичен болестопроменящ антиревматичен лекарствен продукт (бБПАРЛП) [49, 134]. Това са моноклонални антитела срещу цитокини или техни рецепто-

ри, като TNF- α , IL-1, IL-6, както и CD 20 рецепторите на В-лимфоцитите, имащи възлова роля в патогенезата на РА [8]. Терапевтичният ефект настъпва по-бързо в сравнение с МТХ и се задържа във времето. Биологичните БПАРЛП потискат прогресирането на костно-хрущялните деструктивни промени в засегнатите стави.

Основните предимства на бБПАРЛП са: по-добър терапевтичен отговор, отчетливо подобрене във физическата функция и качеството на живот на пациентите, по-голям процент болни, достигнали клинична ремисия, понижена инвалидизация и смъртност [8, 9, 44, 76, 85, 127, 135]. Приложени в комбинация с МТХ, са с добра поносимост и значително повишена ефективност.

Най-често използвани от тази група са антителата срещу TNF- α [80, 82]. От 1990 г. anti-tumour necrosis factor (TNF) и другите биологични лекарствени продукти предизвикват революция в лечението на ревматоидния артрит [67]. Преди прилагането на тази група лекарства ключов момент е откриването на кортизона през 1950 г. и употребата на Methotrexate и други болестопроменящи антиревматични лекарствени продукти, които забавят прогресията на болестта. Въвеждането на TNF инхибиторите (anti-TNF) е значителен пробив в лечението на това широко разпространено заболяване. Терапията с бБПАРЛП има потенциал не само да контролира процеса на възпаление, но и да предотврати или забави костните ерозии [48].

Към момента одобрени за употреба в България са: Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Certolizumab pegol, Golimumab, Tocilizumab и Rituximab. Infliximab е включен в позитивния списък на Р. България като биоподобно лекарство [127].

Таблица 7. Дати на разрешаване на употреба на ББПАРЛП

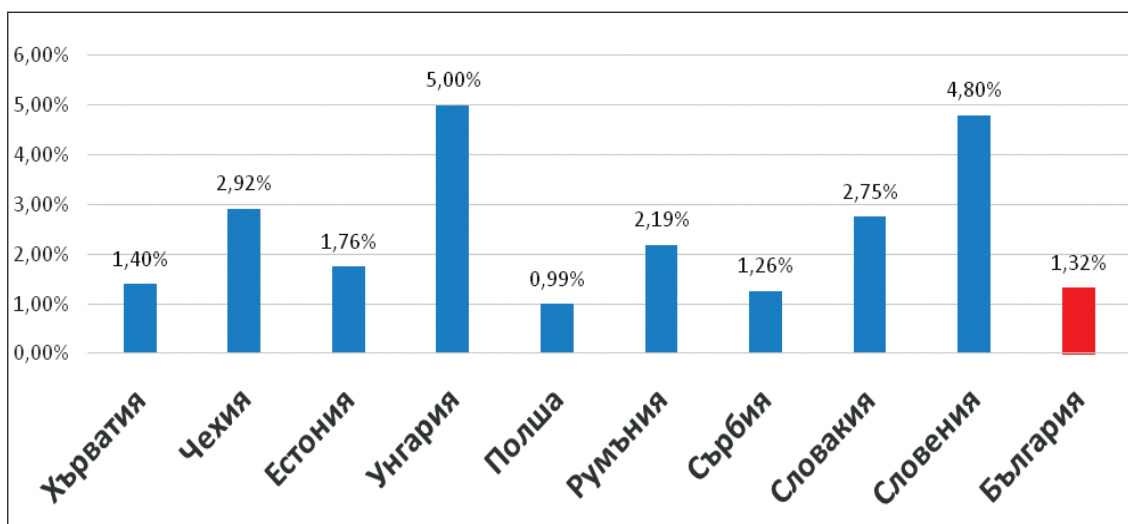
Международно непатентно наименование (INN)	Дата на издаване на разрешението за употреба от Европейската агенция по лекарства (ЕМА)
Rituximab	Юни 1998 г.
Infliximab	Август 1999 г.
Etanercept	Февруари 2000 г.
Anakinra	Март 2002 г.
Adalimumab	Септември 2003 г.
Abatacept	Май 2007 г.
Tocilizumab	Януари 2009 г.
Certolizumab pegol	Октомври 2009 г.
Golimumab	Октомври 2009 г.

Доказано е, че ранното лечение с anti-TNF в комбинация с Methotrexate забавя прогресията на болестта или води до постигане на ремисия при значителен процент от пациентите [53, 54, 56].

Според данните от проучвания сред пациенти с диагностициран РА, между 7 и 16% от тях провеждат лечение с биологични лекарствени продукти. Въпреки това достъпът до този вид терапия значително варира между отделните държави [73, 115]. Данните показват, че около 5% от болните в Австрия се лекуват с ББПАРЛП, докато в Норвегия този дял достига до 30% през 2008 г. [88]. По света около 1 136 000 пациенти са били лекувани с Infliximab, 500 000

– с Etanercept и 370 000 – с Adalimumab, според данните, изнесени от Tak и Kalden през 2011 г. [142]. Hoenbert и кол. отчитат тенденция за увеличено използване на бБПАРЛП, но с големи вариации в отделните държави. Те отчитат шест пъти по-висока употреба на бБПАРЛП в Норвегия в сравнение с Португалия [74]. При направено сравнение между страните в Европа за периода 2009-2011 г. се установява относително малък брой пациенти с ревматоиден артрит, които са провеждали биологично лечение в Р. България. Проучване за достъпа до биологично лечение в страните от Централна и Източна Европа дава информация за броя пациенти и разходите за провежданата от тях терапия. Броят на болните, които са на лечение с бБПАРЛП в Западна Европа, е значително по-голям, отколкото в Централна и Източна Европа. Въпреки че се отчита тенденция за прогресивно нарастване на провеждащите терапия с бБПАРЛП в Р. България през този времеви интервал, то техният брой остава относително малък на фона на останалите държави в Европа. През 2009 г. биологична терапия за ревматоиден артрит в Р. България са провеждали 72 пациенти, докато през 2010 г. техният брой е 125. През 2011 г. се наблюдава тенденция за прогресивно нарастване на употребата на биологично лечение – 391 пациенти, или 1.32% от болните с РА (фиг. 3) [1, 112].

Резултатите показват, че най-много болни са се лекували с биологични БПАРС в Унгария – 5% от всички пациенти с РА, следвани от Словакия – 2.8%, Словения – 4.8% и Чехия – 2.92%. В Румъния и Естония процентите са около 2, а в държави като Хърватия, Сърбия и Полша – под 1.5% (съответно 1,4%, 1.3% и 1%) [112]. От фиг. 3 се вижда, че Р. България е сред държавите с най-малка употреба на бБПАРЛП през 2011 г.



Фигура 3. Брой пациенти с РА, лекувани с БПАРЛП през 2011 г.

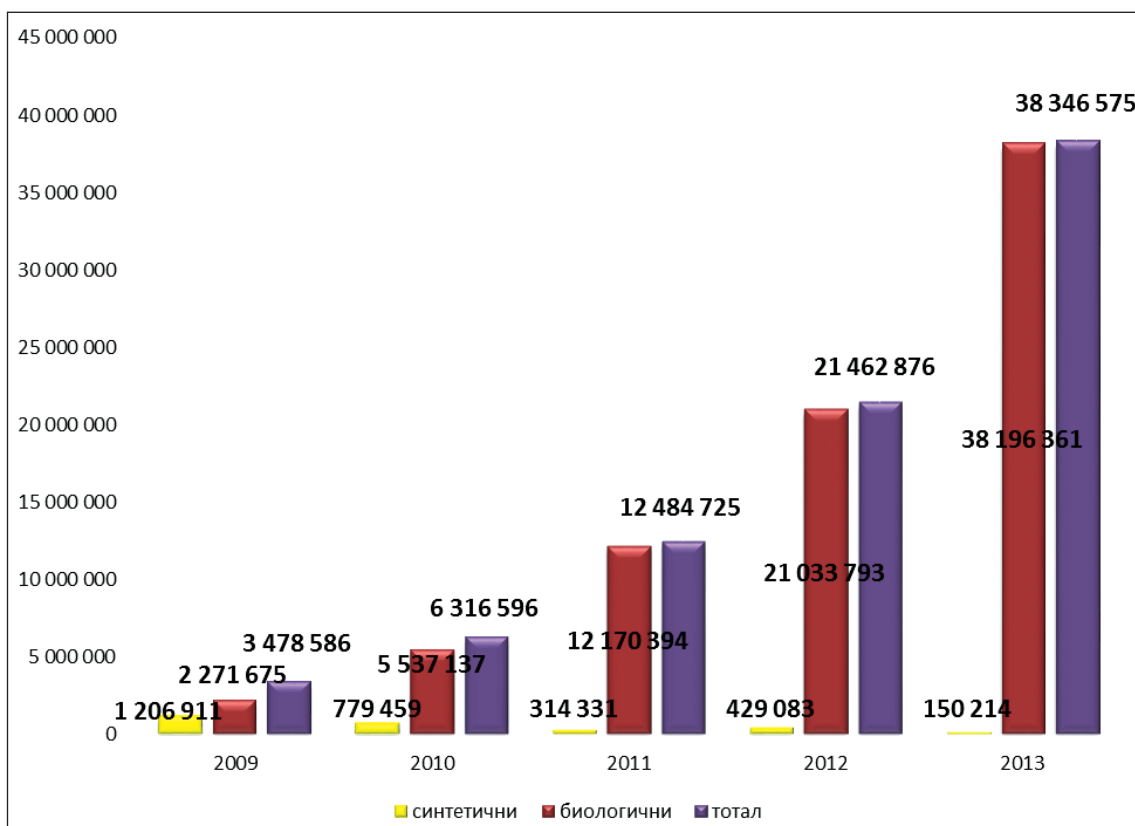
Едни от причините за относително ниския дял на болните, провеждащи тази терапия, са и специфични ограничения при изписването и реимбурсирането. Пример за това е здравната система в Словения, където съществува лимит за предписването на биологичните лекарствени продукти – фиксиран брой за една календарна година [76]. Друга стратегия за подобряване на съотношението разход – ефективност е предприета в Полша – лечението на пациентите трябва задължително да бъде започнато с Infliximab – като лекарство с най-ниска цена от тази група, докато в Словения той е избор от втори ред [76].

Ноеbert и сътр. провеждат проучване за използването на TNF- α инхибиторите в четири европейски страни. Те установяват силна положителна връзка между повишените разходи за БПАРС и увеличените общи разходи за здравеопазване [74].

Putrik и сътр. [120, 121] провеждат мащабно проучване в 46 европейски държави за достъпа до биологично лечение. Резултатите показват, че пациентите с РА в страните от Европейския

съюз (ЕС) с по-ниски доходи са лимитирани по отношение на достъпа до БПАРЛП и сБПАРЛП, достигайки до степен на невъзможност болните да заплатят лечение с биологични лекарствени продукти в някои държави. Като се има предвид необходимостта от лечение с двете групи медикаменти, авторите установяват неравнопоставеност и ограничен достъп до терапията с БПАРЛП. Различията в политиката на реимбурсация дава отражение върху броя на пациентите, които имат възможност да провеждат иновативно лечение. В шест държави от ЕС сБПАРЛП не се реимбурсират, а в десет страни изобщо не се реимбурсират БПАРЛП. Резултатите от проучването показват, че стойността на годишния курс на лечение със сБПАРЛП не надвишава brutния вътрешен продукт (БВП), докато едногодишен курс с БПАРЛП превишава БВП [120, 121].

Синтетичните БПАРЛП бавно подобряват симптомите на артритата и могат да забавят костнодеструктивните промени. Те са по-евтини от биологичните продукти и могат ефективно да контролират активността на болестта. Основният проблем при идентифицирането на разходите за синтетични БПАРЛП в Р. България е, че НЗОК реимбурсира само едно от лекарствата при приложение на комбинирана терапия (синтетично БПАРЛП + биологично средство). Поради тази причина делът на разходите за синтетични БПАРЛП е изключително малък на фона на изразходваните средства за биологично лечение. Прави впечатление, че повече от 90% от разходите за лечение на пациентите с възпалителни ставни заболявания са изразходвани за биологични лекарствени продукти, фиг. 4 [1].



Фигура 4. Разходи за синтетични и биологични БПАРЛП в Р. България (2009-2013 г. в лв.) по данни на НЗОК

През 2009 г. от общо изразходваните 3 478 586 лв., за синтетични БПАРЛП НЗОК е платила 1 206 911 лв., или 34.7% от сумата за лечението на възпалителните ставни заболявания. Останалата част от 2 271 675 лв. – 65.3%, е разходът за биологична терапия на пациентите. През 2010 г. са нараснали средствата, похарчени от НЗОК за блокерите на TNF- α (Adalimumab и Etanercept). От общо 6 316 596 лв., за биологични лекарства са отделени 5 537 137 лв. – 87.7%, като стойността на синтетичните средства е намаляла на 779 459 лв., или 12.3%. Наблюдава се тенденция и през следващите няколко години – 2011, 2012 и 2013, за многократно повишаване на дела на разходите за биологична терапия в сравнение с тези за синтетични БПАРЛП. Реимбурсираните синтетични и биологични

БПАРЛП от НЗОК през 2011 г. са на стойност 12 484 725 лв. От тях 12 170 394 лв., или 97.5%, са изразходвани за блокери на TNF- α (фиг. 4). Останалите 2.5% от сумарния пазар за всички болестопроменящи антиревматични средства са похарчени за синтетични средства. Основният проблем остава липсата на пълна статистическа информация поради големия брой пациенти, които сами плащат лечението си. Болните използват възможността за терапия с биологични продукти чрез реимбурсирането им от НЗОК, поради високата цена на тези лекарства. Тенденцията за многократно повишаване на стойността на биологичното лечение се запазва през 2012 г. и 2013 г., когато пазарният им дял достига съответно 98% за 2012 г. и 99.6% за 2013 г. от всички средства, похарчени за реимбурсирането на синтетични и биологични БПАРЛП [1].

Увеличеното потребление на TNF- α блокери в нашата страна отразява съвременните тенденции за лечението на РА и следва световния пример [22, 30, 88, 113]. Другата основателна причина за установения спад в разходите на НЗОК за синтетични БПАРЛП са приетите нормативни разпоредби на НЗОК. Те принуждават пациентите да поемат сами разходите за синтетично лекарство, предписано им от специалист ревматолог, за да се възползват от възможността за реимбурсация на изписания им скъпоструващ биологичен лекарствен продукт.

След анализ на данните за периода от 2009-2015 г. могат да се направят следните заключения [1, 2, 34]:

- Налице е ръст в разходите за биологични лекарства

- Налице е преразпределение на разходите за БПАРЛП – повишават се разходите за биологични лекарства и намаляват тези за синтетични.

Данните от НЗОК дават основание да се приеме, че българските ревматолози не използват напълно възможностите на синтетичните БПАРЛП и започват приложението на биологична терапия преди изчерпването на вариантите за лечение с комбинации от тях.

За периода 2007-2013 г. броят пациенти, лекувани с биологични лекарствени продукти в Р. България, значително нараства. За период от шест години (2007-2013 г.) разходите за този клас лекарства за лечение на възпалителните ставни заболявания (ВСЗ) – РА, ПсА, АС, са нараснали с 5577%. В Р. България 5%, или 1523 от боледуващите от РА, са на биологична терапия едва от 2013 г. [1].

В Р. България през 2013 г. Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) реимбурсира шест биологични лекарствени продукта: Adalimumab (Humira), Etanercept (Enbrel), Golimumab (Simponi), Certolizumab pegol (Cimzia), Tocilizumab (RoActemra), Rituximab (MabThera). През 2014 г. към Позитивния лекарствен списък (ПЛС) с лекарствени продукти, които НЗОК заплаща, са добавени 2 биопродукта на Infliximab (Remsima и Inflectra).

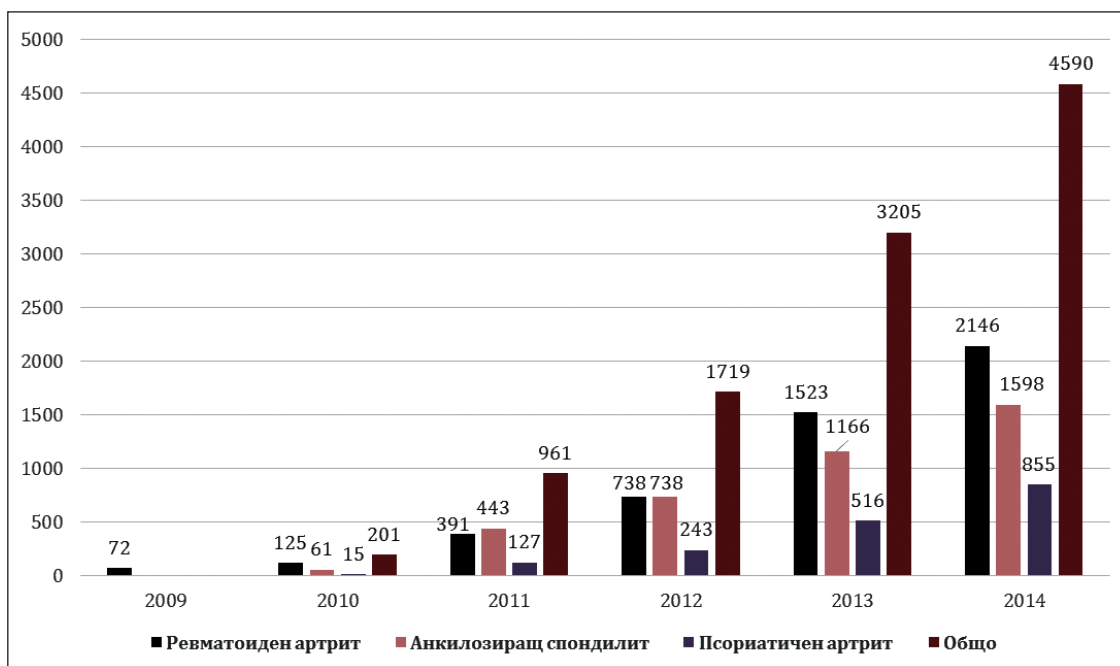
Прескрипцията на БПАРЛП, съответно броят пациенти и разходите за биологично лечение сигнификантно се повишават през последните осем години. Политиката на НЗОК за реимбурсация на биологичните агенти се променя. През 2007 г. НЗОК не реимбурсира TNF- α блокерите, впоследствие през 2008 г. започва да покрива 50% от цената на тези лекарства, а пациентите доплащат 25%. Това е при-

чината, поради която през 2008 г. се наблюдава ръст на продажбите от 36% [15].

Докато през 2009 г. единствената диагноза, чието лечение с ББПАРЛП се реимбурсира от НЗОК, е ревматоидният артрит, то през 2010 г. към този списък се добавят псориаатичният артрит и анкилозиращият спондилит. Като естествено следствие нарастват броя болни, провеждащи биологично лечение, и съответно разходите за НЗОК, която реимбурсира тази терапия 75%. Така от 72 болни през 2009 г., техният брой е нараснал на 201 през 2010 г. Многократното повишение на броя пациенти, нуждаещи се от терапия с ББПАРЛП, оказва отражение върху здравната система чрез прогресивното увеличаване на разходите за тази скъпоструваща терапия. Важен показател за подобряване на достъпа до биологично лечение е нарастването на броя болни с ревматоиден артрит, лекувани с ББПАРЛП. През 2013 г. едва 5% от пациентите с РА се лекуват с ББПРАЛП. За сравнение през 2014 г. този процент вече е 7.5%. Подобна тенденция се установява при болните с АС – 7.5% от тях имат достъп до биологична терапия през 2013 г., докато през 2014 г. процентът нараства на 10.4 [34]. Процентът от пациентите, имащи достъп до това скъпоструващо лечение в Германия и Италия през 2008 г., е приблизително равен на този в България през 2014 г. [86, 88].

От 2009 г. до края на 2014 г. НЗОК реимбурсира 75% от стойността на ББПАРЛП, а пациентите не доплащат нищо [14]. Тази политика води до прогресивно увеличение на разходите за биологична терапия за лечение на ВСЗ. От 2009 г. до 2014 г. всяка година се наблюдава удвояване на разходите в сравнение с предходната, докато те достигат 57 383 103 лв. Това е най-голямата сума, изразходвана за терапията на

пациентите с ББПАРС, от 2008 г., когато НЗОК започва да реимбурсира терапията с този клас медикаменти.

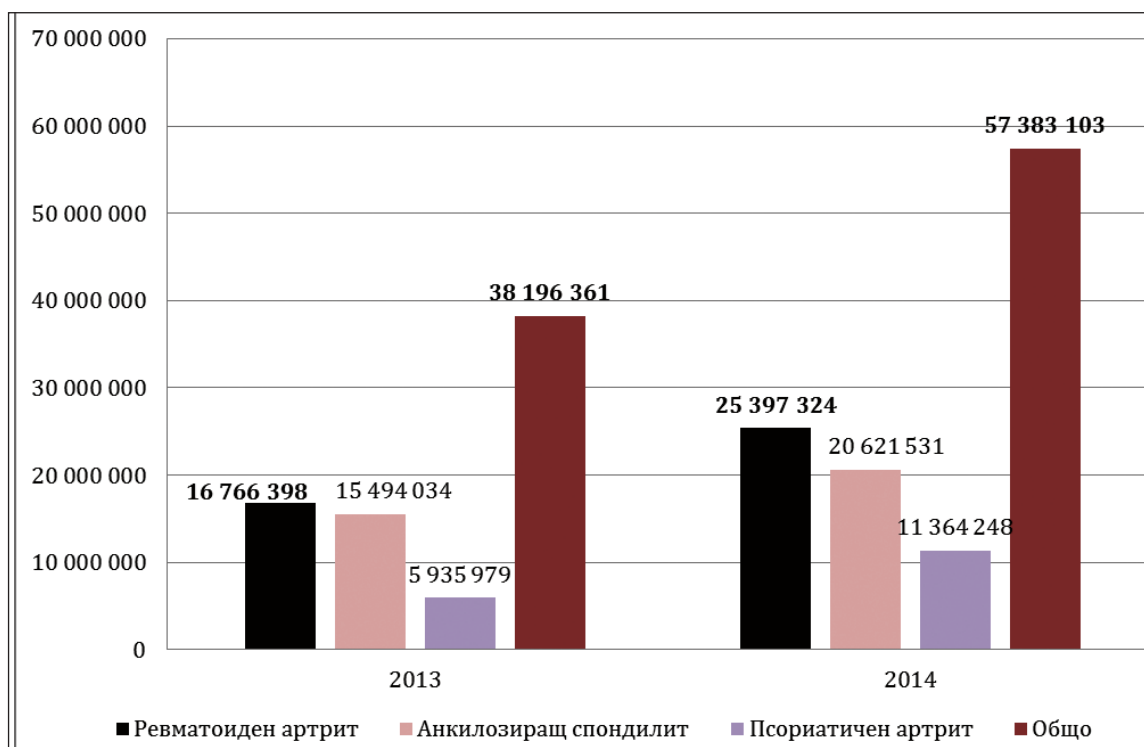


Фигура 5. Брой здравно осигурени лица (ЗОЛ), лекувани с ББПАРЛП в ревматологията, за периода 2009-2014 г. с утвърдени протоколи (по данни на НЗОК)

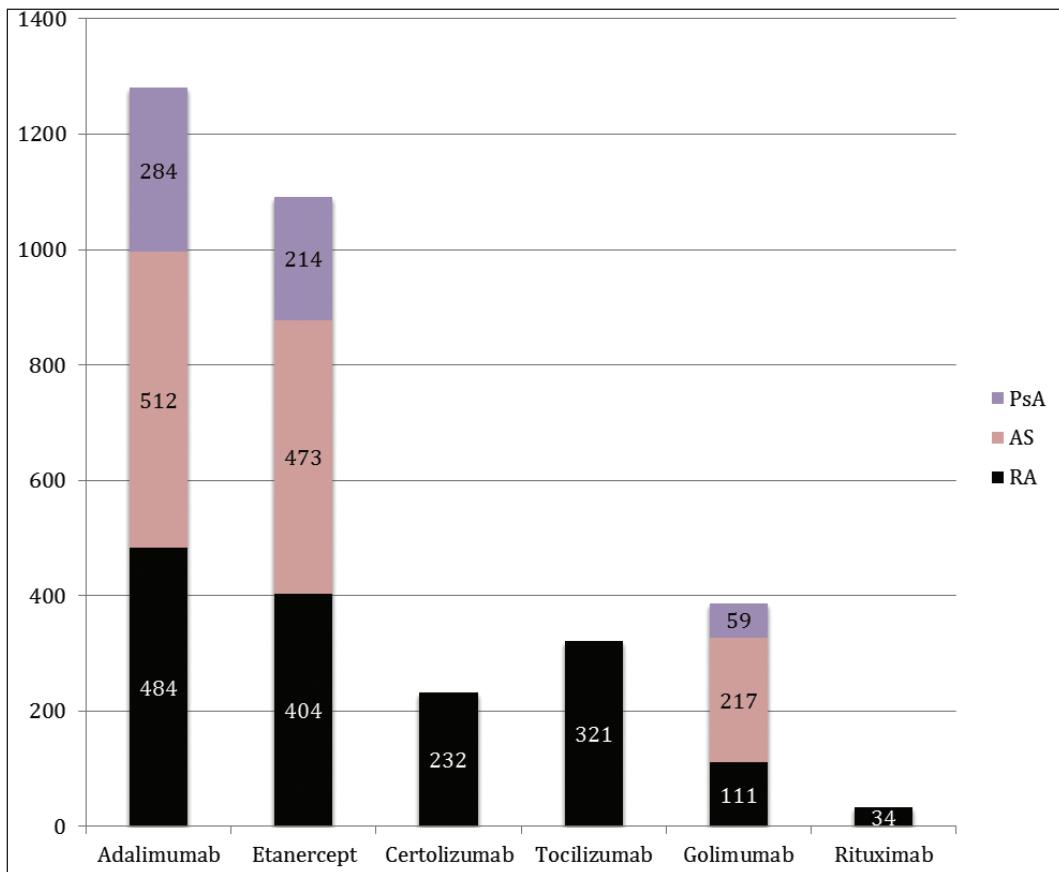
Разходите за пациентите с РА през 2013 г. са били 16 766 398 лв. и са се увеличили със 151% през 2014 г., когато достигат 25 397 324 лв. През 2013 г. най-голяма част от разходите за лечение с ББПАРЛП са изразходвани за лечението на РА. Тази тенденция се наблюдава и през 2014 г., когато по-малко парични средства са изразходвани за АС и ПсА самостоятелно (фиг. 6) [4, 34].

Средствата, изразходвани за терапията на трите възпалителни ставни заболявания, са за всички ББПАРЛП, които се реимбурсират в Р. България. Съществено увеличение се отбелязва в броя пациенти, лекувани с определени биологични агенти. Най-предпочитаният медикамент за лечение на РА през 2013 г. и 2014 г. е Adalimumab (фиг.

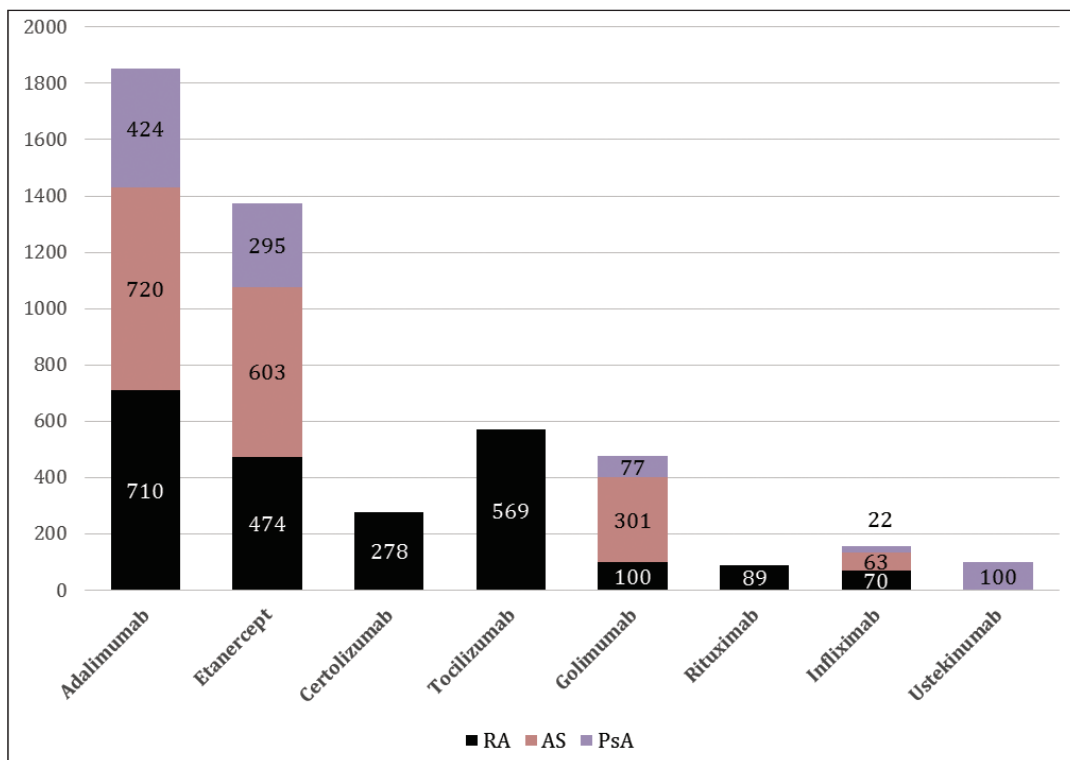
7 и фиг. 8). С него са лекувани 484 болни през 2013 г. и 710 през 2014 г. На второ място, специалистите ревматолози са предпочели Tocilizumab в избора на терапия за ревматоиден артрит – 569 болни са лекувани с него през 2014 г. (през 2013 г. броят им е бил 321). Третият най-предпочитан медикамент за терапията на РА по данни за НЗОК е Etanercept (фиг. 8). С него са се лекували 403 пациенти през 2013 г., които са се увеличили до 474 през 2014 г. Терапията с Certolizumab pegol, Golimumab и Rituximab е сред по-малко предпочитаните от ревматолозите. През 2014 г. за първи път двата биоподобни медикамента на Infliximab се продават на българския пазар и се реимбурсират от НЗОК.



Фигура 6. Разходи за биологични лекарствени средства в Р. България през 2013-2014 г. в лв. по данни на НЗОК



Фигура 7. Брой пациенти (с РА, АС и ПсА), лекувани с биологични болес-
топроменящи антиревматични лекарствени средства през 2013 г.



Фигура 8. Брой пациенти (с РА, АС и ПсА), лекувани с ББПАРС през 2014 г.

Нарастването на разходите както у нас, така и в европейските държави се дължи изцяло на биологичните лекарства. Докато 90% от пациентите се лекуват с конвенционална терапия, то над 90% от изразходваните парични средства са за новите биологични продукти. Терапията с тях е най-скъпоструваща [44].

Резултатите от проведено пилотно проучване в Р. България за изчисляване директните разходи за фармакотерапия при пациенти с ревматоиден артрит потвърждават, че биологичната терапия има най-висока стойност [4]. Цената на лечението на пациент за един месец е средно 815.05 лв., а разходите за биологичната терапия са средно 2691.03 лв. Отнесени към изчисления БВП на глава от населението за Р. България през 2014 г. равен на 5500 евро (според данни на НСИ), крайният резултат показва едно труднодостъпно лечение с висока пазарна цена [5]. Въпреки тази висока стойност на лечение за един болен, през 2013 и 2014 г. процентът пациенти, провеждащи терапия с ББПАРЛП, е съпоставим този за Централна и Източна Европа.

Икономическата тежест на РА се измерва не само чрез директните разходи за здравни ресурси, използвани за лечението на болестта, а и чрез индиректните разходи за ресурси, загубени поради заболяемост и преждевременна смъртност [72, 136]. Значителните разходи както за здравната система, така и за обществото – като следствие от хроничния прогресивен ход на ревматоидния артрит, са налице от години [66, 96]. През последните две десетилетия са публикувани множество икономически анализи на тази тема – например разходи за лекарства, хоспитализации, мониторинг на лечението и нежеланите лекарствени реакции.

Директните разходи се делят на две подгрупи:

1. медицински разходи: лекарства, консултации със специалисти, хоспитализации и др.;

2. немедицински разходи: транспортни, допълнителни медицински грижи вкъщи и др.

Индириктните разходи и резултати са свързани с промените в производителността на пациента, дължащи се на активността на заболяването и лечението му. Основният фактор, който се установява в пряка връзка с разходите, е нарушената работоспособност, а по отношение на резултатите това е подобрието в състоянието на болния.

Трудно оценимите разходи са третата група разходи, при които се констатира невъзможност или затруднение при измерването им, но трябва да бъдат взети под внимание. Могат да бъдат свързани с депресията, болката, страданието от болестта и лечението. Обикновено се асоциират с качеството на живот (QoL).

Значителната икономическа тежест на ревматичните заболявания и новите възможности за лечение, консумиращи голяма част от разходите за здравеопазване, насочват вниманието към фармакоикономиката и фармакоикономическите анализи (ФИ) [28, 35, 60, 84, 106, 127, 134, 135]. Непрекъснато нарастващите здравни разходи и ограничените ресурси на здравната система правят изключително важна оценката на съотношението разход-ефективност [104, 169]. Лечението с биологични лекарствени продукти е високоефективно и оправдано по отношение на неговата цена, при пациенти с активен РА и по-специално при болни с недостатъчен ефект от терапията с Methotrexate. Своевременното му начало води до ограничаване на инвалидизацията на тези болни и намалява стойността на индириктните и директните разходи. Следо-

вателно оптимизирането на потреблението на биологични средства е от съществено значение за оценката разход-ефективност в зависимост от финансовите възможности и приоритети на здравната система и оправдава влагането на повече средства за получаване на високоефективно лечение на тези болни [1, 9, 42].

Стойността на лечението на РА достига стойността на други социалнозначими заболявания [147, 148] като исхемичната болест на сърцето. Резултатите от няколко проучвания показват, че директните разходи за лечението на ревматоидния артрит са два до три пъти по-големи, отколкото за лечението на пациенти, съответстващи по пол и възраст без диагностициран артрит [51, 68, 95, 103]. Според анализите стойността на разходите за терапията на придружаващите заболявания също е по-висока при пациентите с РА, отколкото при контролната група.

Жоусе и колектив провеждат проучване сред 10 298 болни, диагностицирани с РА, за да определят допълнителните годишни разходи при пациентите със сърдечно-съдови промени [77]. При 8916 (86.6%) пациенти ревматоидният артрит е без придружаващи сърдечно-съдови заболявания (ССЗ). Втората група – 608 болни (5.9%), е с диагностицирани сърдечно-съдови заболявания. При третата група от 716 пациенти (7%) е установена депресия на ST-сегмента, а едва 58 (0.5%) са диагностицирани със сърдечно-съдови заболявания и депресия на ST-сегмента. Анализът на резултатите от проучването показват, че най-високи са коригираните средни общи разходи в групата на пациентите с РА и сърдечно-съдови заболявания (\$ 14 145), следвани от групата на болните с РА, ССЗ и депресия на ST-сегмента (\$ 13 513). На трето място, са разходите при пациентите с РА и депресия на ST-сегмента (\$ 12 225). В групата без придружаващи ССЗ

разходите са най-ниски – \$11 404. След направено сравнение на стойността на разходите за здравеопазване между групите се установяват сходни резултати (\$ 6100-\$ 6600), което предполага, че извънставните прояви на РА са важен компонент от стойността на лечението [77].

Разходите за здравните грижи във всяка държава са изчислени в множество клинични проучвания и са широко използвани в икономическите модели [87]. Голям брой рандомизирани клинични проучвания (РКП) оценяват ефективността на различните болестопроменящи антиревматични лекарствени продукти, въпреки това много малко са икономическите анализи, представящи паралелни резултати [52, 89, 110]. Проучването COBRA е едно от малкото РКП, които представят резултатите от сравнението на два терапевтични подхода с БПАРЛП при 156 пациенти с ранен ревматоиден артрит. Резултатите на първата група пациенти, които провеждат комбинирана терапия с кортикостероиди в понижаваща доза, Methotrexate (MTX) и Sulfasalazine, са сравнени с тези на втората група, които се лекуват само със Sulfasalazine. Значително подобрение в клиничните, рентгенографските и функционалните параметри се установява при болните на комбинирана терапия на 28-ата седмица. Този резултат се запазва и на 56-ата седмица по отношение на рентгенографските промени, но не и по отношение на подобрението в клиничните симптоми. Директните разходи са прецизно изчислени от обществена гледна точка. Средната цена за лечението на пациент е по-ниска в групата на комбинирано лечение – \$ 5519, в сравнение с болните на монотерапията, където стойността е \$ 6511 ($p = 0.37$), [90, 156]. Отчетени са малко по-високи разходи, направени по протокола на проучването и монито-

рирането на приема на лекарствените продукти при първата група, но това се компенсира с намалената продължителност на болничния престой и други разходи. Резултатите от проведеното проучване в условията на конкретната здравна система водят до изводите, че комбинираната терапия показва по-добро съотношение разход-ефективност поради синергичния ефект на лекарствата, на по-ниската или еквивалентна цена (табл. 8). Резултатите от тази фармакоикономическа оценка не е задължително да потвърдят направените изводи навсякъде по света. Индиректните разходи не са били изчислени в проведеното РКП [89].

Анализ от типа разход-ефективност за лечението на пациенти с РА с Cyclosporine е направен на базата на клиничните данни от мета-анализ от пет клинични проучвания [27]. Икономическите данни са събрани в продължение на 1 година, като са отчетени разходите от страна на здравната система и тези за обществото. Сравнено е съотношението разход-ефективност за плацебо, Azathiopirine и Penicillamine. Резултатите от проведената оценка демонстрират съществено подобрение на пациентите, провеждащи терапия с Cyclosporine, спрямо плацебо-групата. Въпреки това Cyclosporine е по-малко ефективен от другите две лекарствени средства, а неговата цена е два до три пъти по-висока отколкото на всяко едно от тях. Анализирайки данните, може да направи извод, че Cyclosporine не е стойностно-ефективен (табл. 8). Скорошни проучвания съобщават, че Cyclosporine е по-малко стойностно-ефективен, отколкото тройна комбинирана терапия с Hydroxychloroquine, Sulfasalazine и MTX, за лечението на MTX – резистентни пациенти с РА (табл. 8) [41].

Таблица 8. Приложение на СЕА в ревматологията

Автор	Сравнявани алтернативи	Метод	Основни резултати	Заклучение
Verhoeven H.M.	1. Терапия с Преднизолон в понижаваща доза, Метотрексат (MTX) и Салазопирин 2. Монотерапия със Салазопирин	Cost-effectiveness analyses (CEA)	По-ниска средна цена за лечението на пациент в групата на комбинирано лечение, в сравнение с болните на монотерапия.	По-добро съотношение разход-ефективност при лечение с Преднизолон, MTX и Салазопирин.
Anis A.H.	1. Плацебо 2. Циклоспорин 3. Азатиоприн 4. D-пенициламин	Cost-effectiveness analyses (CEA)	Циклоспоринът е по-малко ефективен от Азатиоприн и D-пенициламин. Разходите за Циклоспорин са два до три пъти по-високи спрямо другите две лекарства.	Циклоспоринът не е стойностно-ефективен.
Choi H.K.	1. Хидроксихлороквин + Сулфасалазин + MTX 2. Циклоспорин	Cost-effectiveness analyses (CEA)	При лечението на MTX-резистентни пациенти Циклоспорин е по-малко ефективен в сравнение с тройната комбинирана терапия.	Циклоспоринът е по-малко стойностно-ефективен, отколкото тройната комбинирана терапия.
Kavanaugh A.	1. БЛП 2. Златни соли + MTX	Cost-effectiveness analyses (CEA)	Общата стойност на лечението с БПАРЛП се дължи основно на разходите за наблюдение и лечение на НЛР. При терапията с БЛП общите разходи се формират от цената за закупуване на лекарството.	Метотрексат и златните соли i.m. са с по-добро съотношение разход-ефективност.

Терапевтичният ефект на биологичните лекарствени продукти за лечението на РА се постига чрез медиране на възпалителния процес. Въпросът до каква степен те ще изпълнят клиничните очаквания, все още търси отговор. Въпреки окуражаващите резултати от настъпващото подобрене в ставния статус и забавянето на костната деструкция, цената на тези лекарствени продукти остава лимитиращ фактор за употребата им. Стойността на лечението с ББПАРЛП винаги ще намалява съотношението разход-ефективност в сравнение с терапията с МТХ, освен в случаите, когато ББПАРЛП демонстрират по-добър профил на ефикасност и безопасност. Този въпрос е проучен в детайли с помощта на decision analyses model, при който относителната ефикасност, безопасността и цената на предполагаемия нов биологичен лекарствен продукт е сравнена с приложението на златни соли (интрамускулно) и Метотрексат [81]. Моделът симулира лечението на кохорта от 10 000 пациенти, които използват всеки режим в продължение на период от 6 месеца. Оценка на ефикасността за всяко лекарство е взета от публикувани данни, а стойността на биологичната терапия е изчислена на базата на тази на подобни биологични агенти, използвани за лечение на други състояния. Анализ на чувствителността показва, че общата стойност на лечението с конвенционалните антиревматични лекарства се дължи основно на разходите за наблюдение и лечение на страничните реакции. При терапията с ББПАРЛП основният определящ фактор, който формира общите разходи, е цената за закупуване на лекарството. Дори при оптимизация на ефикасността и безопасността на биологично лекарство, МТХ и интрамускулното злато остават с по-добро съотношение разход-ефективност (табл. 8). Данните от анализа на чувствителността показват, че за да бъде по-добро съотношението разход-ефектив-

ност на ББПАРЛП в сравнение с Метотрексат, биологичното лечение трябва да бъде много ефективно (пълен клиничен отговор > 60% от пациентите), а стойността на ББПАРЛП плюс контрола на заболяването да е по-малко от \$ 6600 годишно.

Разходите за лечението на ревматоидния артрит значително нарастват през последните пет години в Р. България. Следвайки световните тенденции за повишаване броя болни с РА, провеждащи терапия с ББПАРЛП, в нашата държава се отчита сериозен ръст на изразходваните парични средства за този вид лечение. Последствията върху здравноосигурителната система наложиха въвеждането на редица рестрикции с цел прецизиране и правилен подбор на пациентите, нуждаещи се от биологична терапия. Въпреки това НЗОК изпитва затруднения за финансирането на това скъпоструващо лечение. Решение за сложната ситуация е практическото приложение на анализи от типа разход-ефективност. Използването на тази фармакоикономическа оценка би облекчило икономическата тежест на заболяването, предлагайки същевременно достатъчно ефективно лечение за пациентите.

3. ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Целта на настоящото проучване е да се оценят здравнообусловеното качество на живот, ефективността на фармакологичната терапия със сБПАРЛП и бБПАРЛП и разходите за провежданото медикаментозно лечение при болни с РА от българската популация.

4. ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

4.1. Да се определи болестната активност (DAS28-CRP, CDAI, SDAI, глобална оценка на пациента и лекаря за болестната активност, възпалителни биомаркери) и да се проследи повлияването ѝ от медикаментозната терапия със сБПАРЛП и бБПАРЛП.

4.2. Да се определи здравнообусловеното качество на живот посредством генеричните въпросници HAQ-DI, SF-36, EQ-D и болестоспецифичния въпросник RAQoL и да се анализира промяната му в хода на терапията със сБПАРЛП и бБПАРЛП.

4.3. Да се оцени сравнително ефективността на лечението при двете терапевтични групи (сБПАРЛП и бБПАРЛП) на 6-ия и 12-ия месец посредством анализирани на пропорцията на пациентите, кои-

то са постигнали ACR 20/50/70/90 отговори, ремисия или ниска болестна активност, базирани на DAS28-CRP, CDAI, SDAI.

4.4. Да се проучи връзката между болестната активност, провежданата терапия и качеството на живот на болните с РА от българската популация.

4.5. Да се анализират разходите за лечение при двете терапевтични групи (сБПАРЛП и бБПАРЛП) и резултатите за промяната в здравнообусловеното качество на живот, оценено чрез HAQ-DI, и болестната активност, определена чрез DAS28, CDAI и SDAI, на 12-ия месец от лечението.

4.6. Да се анализират разходите за лечение при двете терапевтични групи (сБПАРЛП и бБПАРЛП) и резултатите за промяната в здравнообусловеното качество на живот, оценено чрез SF-36, и болестната активност, определена чрез DAS28, CDAI и SDAI, на 12-ия месец от лечението.

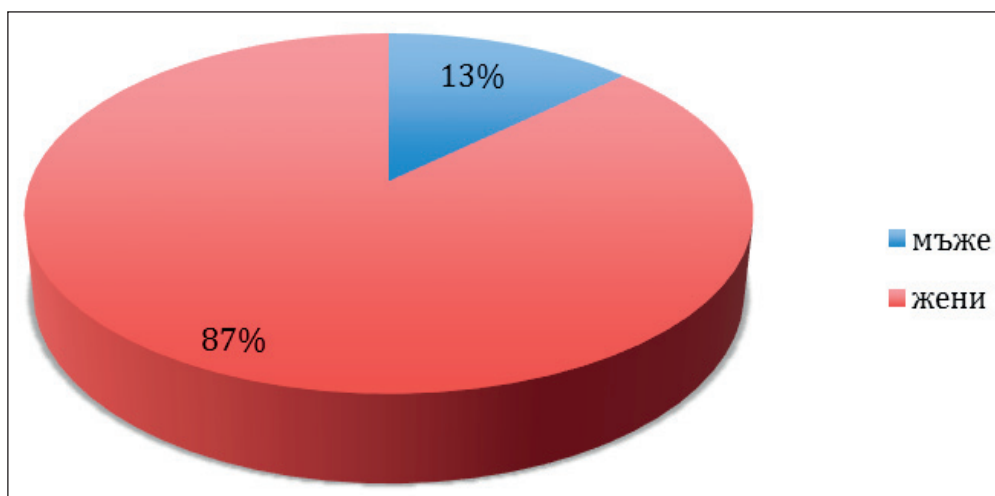
5. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

5.1. Пациенти

За целта на настоящото проучване са изследвани 252 пациенти, от които 35 (14%) мъже и 217 (86%) жени на възраст между 18 г. и 85 г. Болните са селектирани съгласно предварително определени критерии за включване и изключване от Клиниката по ревматология, УМБАЛ “Св. Иван Рилски” – София.

При обработката на данните от проучването бяха изключени 32 болни (6 мъже и 26 жени) поради наложителна промяна в терапията и неизпълнение на включващите критерии. Поради недостатъчния брой пациенти в терапевтичните групи с Leflunomide (5 болни), златни соли (4 болни) и Methotrexate + Chloroquine (4 болни) те са елиминирани от статистическата обработка.

За целта на изследването бяха селектирани 220 пациенти, от които 29 мъже (13%) и 191 жени (87%), покриващи класификационни критерии за ревматоиден артрит на ACR от 1987 г. и ACR/EULAR от 2010 г. Болните са на възраст между 18 и 85 години.



Фигура 9. Разпределение на пациентите с РА по пол

96 от тях са провеждали лечение със сБПАРЛП и/или КС, а 124 – с БПАРЛП.

Таблица 9. Изходни демографски характеристики на популацията от 220 болни, включени в проучването

Демографски характеристики	Стойности
Възраст (год.)	18-85 г.
Пол (%)	13% мъже; 87% жени
Продължителност на болестта (год.)	0.5-44 г.
РФ (+) положителни	N = 198 (90%)
Анти-ССР (+) положителни	N = 144 (65.5%)
Терапия	
Синтетични БПАРЛП (%) и/или КС	N = 96 (43.6%)
Биологични БПАРЛП (%)	N = 124 (56.4%)

Пациентите са проследени за период от 1 година – 0, 6-и и 12-и месец.

Включващи критерии:

1. Възраст над 18 г. и доброволно съгласие за участие в проследяването на лечението на РА.
2. Потвърдена диагноза РА съгласно критериите на ACR от 1987 г. и/или ACR/EULAR от 2010 г.
3. Различна продължителност на болестта.

4. Пациенти, лекувани с различни терапевтични режими, съобразно стандарта за лечението на заболяването: НСПВС, сБПАРЛП в стабилна доза през последните 3 месеца от лечението (Chloroquine 250 мг/дн., Sulfasalazine до 2.0 г/дн., Methotrexate от 7.5 до 25 мг/седмично).

5. Лечение с Methylprednisolone, Prednisolone или друг еквивалентен КС в доза до 10 мг/дн. и продължителност на терапията през целия период на проследяване.

6. Пациенти, лекувани с бБПАРЛП на стабилна доза МТХ или друг сБПАРЛП (6 месеца преди началото на бБПАРЛП) и/или КС терапия до 10 мг/дн. и/или НСПВС.

7. Пациентите в отделните терапевтични групи не са променяли дозовия режим и не са преустановявали терапията със сБПАРЛП или КС по време на целия период на проследяване.

Исключващи критерии:

1. Болни със значима коморбидност, инфекциозни заболявания (HIV, туберкулоза), застойна сърдечна недостатъчност (NYHA клас III или IV), малигнена хипертония, психиатрични заболявания.

2. Анамнеза за лимфопролиферативно заболяване или неоплазия, изявиени през последните 5 години.

3. Нарушения в познавателната способност.

4. Злоупотреба с алкохол и наркотични вещества.

Селектирани са 96 болни, провеждали терапия със сБПАРЛП и/или КС, разделени в 5 групи:

- Група 1 – терапия със Sulfasalazine – 15 болни
- Група 2 – терапия с Methylprednisolone – 15 болни

- Група 3 – терапия с Chloroquine – 16 болни
- Група 4 – терапия с Methotrexate – 20 болни
- Група 5 – терапия с Methotrexate + Methylprednisolone – 30 болни

Общо 124 пациенти са лекувани с ББПАРЛП, разделени в следните групи:

- Група 1 – терапия с Tocilizumab – 30 болни
- Група 2 – терапия с Certolizumab pegol – 16 болни
- Група 3 – терапия с Golimumab – 22 болни
- Група 4 – терапия с Etanercept – 20 болни
- Група 5 – терапия с Adalimumab – 20 болни
- Група 6 – терапия с Rituximab – 16 болни

Болните, отговарящи на критериите на проучването, са включени в изследването на случаен принцип от хоспитализираните и пациентите, преминали през комисия за биологични лекарствени продукти в Клиниката по ревматология, УМБАЛ “Св. Иван Рилски” – София, за периода март 2012 г. – декември 2015 г.

5.2. Подход на изследването

1. Проспективен подбор на пациенти, преминали през Клиниката по ревматология за периода от 201-2015 г., отговарящи на включващите и изключващите критерии.

2. Събиране на изчерпателни клинични данни за болните, включени в проучването, на 0, 6-и и 12-и месец.

3. Изчисляване на индивидуалните скорове за болестна активност и качество на живот от попълнените въпросници и ВАС на 0, 6-и и 12-и месец.

4. Определяне на възпалителните биомаркери СУЕ и CRP.

5. Статистическа обработка на данните.

6. Анализ на разходите за проведената терапия въз основа на стойността на лечението според Позитивния лекарствен списък (ПЛС).

5.3. Дизайн на проучването

Крос-секционно проучване

Събрани са данни за демографските характеристики, показатели, оценяващи болестната активност и качеството на живот на пациентите, както и резултати от значими за заболяването лабораторни изследвания. Използвани са данните от ПЛС – Приложение 2 за анализ на разходите за лечение на болните.

Проведено е лонгитудинално проучване – от първоначално селектираните 252 пациенти са проследени 220 болни на 0, 6-и и 12-и месец. Оценена е промяната в показателите за болестната активност и качеството на живот на пациентите и критериите за отговор към терапията ACR 20/50/70/90.

5.4. Методи

5.4.1. Анкетен метод

5.4.2. Клинични методи

- Анамнеза и обективно състояние на болните.

- Физикално изследване на ОДА – оценка на периферни стави: брой болезнени и оточни стави (оценени са 28 периферни стави).
- Оценка на лекаря и пациента за болестната активност върху 100 мм ВАС.
- Инструменти за оценка на болестната активност: DAS28, CDAI, SDAI.

Активността на болестта беше оценена чрез DAS28-CRP, изчислен по формулата:

$$\text{DAS28(CRP)} = 0.56 \times \sqrt{(\text{TJC}-28)} + 0.28 \times \sqrt{(\text{SJC}-28)} + 0.014 \times \text{GH} + 0.36 \times \ln(\text{CRP} + 1) + 0.96$$

Определихме следните категории болестна активност съобразно DAS: ремисия < 2.6, ниска ≥ 2.6 до < 3.2, умерена ≥ 3.2 до ≤ 5.1 и висока > 5.1.

Болестната активност беше изчислена чрез CDAI, калкулиран по формулата:

$\text{CDAI} = \text{SJC}(28) + \text{TJC}(28) + \text{ВАС}$ оценка на пациента за болестната активност + ВАС оценка на лекаря за болестната активност.

Използвахме следните категории болестна активност съобразно CDAI: ремисия ≤ 2.8 , ниска > 2.8 до 10.0, умерена > 10.0 до 22.0 и висока > 22.0.

Оценка на болестната активност извършихме и чрез SDAI, изчислен по формулата:

$\text{SDAI} = \text{TJC}(28) + \text{SJC}(28) + \text{ВАС}$ оценка на пациента за болестната активност + ВАС оценка на лекаря за болестната активност + CRP (mg/L).

Използвахме следните категории болестна активност съобразно SDAI: ремисия ≤ 3.3 , ниска > 3.3 до ≤ 11.0 , умерена > 11.0 до ≤ 26 и висока > 26 .

- Въпросници за оценка на качеството на живот, изследвани на 0, 6-и, 12-и месец:

1. Short Form-36 (SF-36) – пресметнати са резултатите от SF36 чрез лицензиран калкулатор.

2. Използвани са резултатите от категориите въз основа на “normbased score”, physical component summary score (PCS) и mental component summary score (MCS).

3. Health Assessment Questionnaire –Disability Index (HAQ-DI)

4. Rheumatoid Arthritis Quality of Life Questionnaire (RAQoL)

5. EuroQoL EQ-5D – изчислен чрез лицензиран калкулатор.

- Оценка на отговора към терапията:

1. Критерии за подобрене ACR 20

2. Критерии за подобрене ACR 50

3. Критерии за подобрене ACR 70

4. Критерии за подобрене ACR 90

5. DAS28 – CRP

6. CDAI

7. SDAI

5.4.3. Лабораторни методи за изследване на биомаркерите за болестна активност

- С-реактивният протеин беше изследван чрез нефелометричен анализ (мг/л, норма < 6)
- СУЕ беше измерена по метода на Westergren (мм/ч; нормални стойности за мъже 0-20, за жени 0-28). По подобие на други клинични проучвания приехме за повишени стойности на СУЕ > 28 мм/ч, а за CRP > 6 мг/л.

5.4.4. Анализ на разходите за лечение със сБПАРЛП, бБПАРЛП и КС

Изчислени са разходите за лечение на пациентите с РА в посочените групи. Стойността на лекарствените продукти е по реимбурски цени в Приложение 1 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС).

5.4.5. Статистически методи

Статистическите обработки са направени със SPSS 13.0. Извършен е описателен анализ с помощта на групировки по един или няколко признака, обобщаващи показатели – относителен дял, средна аритметична, медиана, мода.

Проведен е също така диагностичен анализ, за да се оценят определени зависимости между променливи, които са измервани на силни скали. Тук са използвани корелационни коефициенти на Пийърсън, както и рангова корелация на Спирман, а също така и множествена линейна регресия. Тестваните многомерни връзки са анализирани с помощта на изградени логистични регресионни модели (бинарен логистичен анализ), като зависимите променливи, включени в тях, са

трансформирани в дихотомно изражение, използвайки медианните им стойности.

Извършен е анализ на разликата в средни величини, като статистическата значимост на проявените разлики е тествана с помощта на модели за тестване на средна разлика (ANOVA/ t-test). Резултатите от тези модели са засичани с приложени непараметрични аналози, като целта е да се елиминира евентуално влияние от неспазване на изискванията на ANOVA моделите и в същото време да се използва максимално силен, параметричен статистически метод.

За оценка на нивото на значимост на определени емпирични характеристики се използват базираните на предположения относно разпределението на тестваните признаци нива. Като гранична стойност за равнището на значимост се приема 0.05, освен ако не е изрично отбелязана друга стойност. Съответните оценки за значимостта на определена емпирична характеристика на описаните тестове се сравняват с тази гранична стойност от 0.05. Ако тя е по-малка от 0.05, тестваният ефект се приема за статистически значим, ако е по-голяма от 0.05, тестваният ефект се приема за статистически незначим.

6. РЕЗУЛТАТИ

6.1. Оценка на болестната активност (DAS28, CDAI, SDAI) и повлияването ѝ от проведената медикаментозна терапия със сБПАРЛП и бБПАРЛП след едногодишно проспективно проследяване

При изследването на болестната активност за цялата кохорта от 220 пациенти, включени в крос-секционния и лонгитудиналния анализ, са използвани средните стойности ($\text{mean} \pm \text{SD}$) на показателите DAS28, CDAI, SDAI на 0, 6-и и 12-и месец.

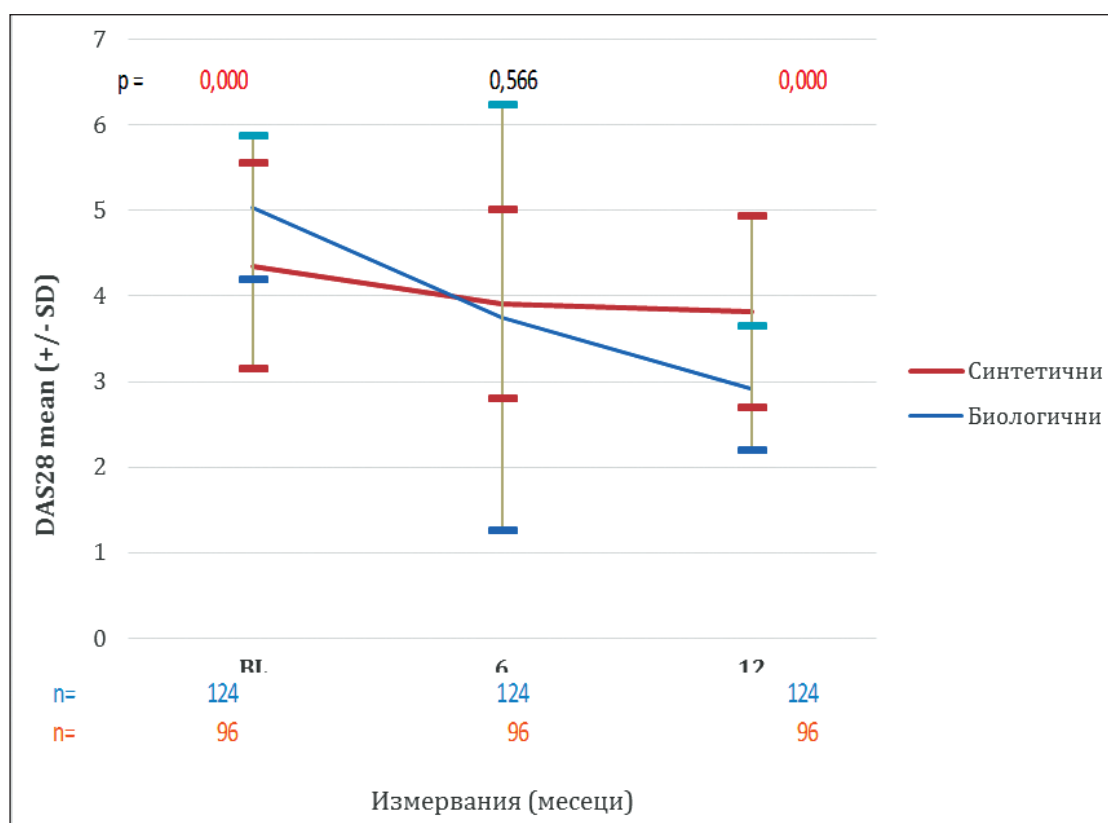
В началото на проследявания период пациентите, лекувани със сБПАРЛП, са с по-ниски стойности на показателите за болестна активност (DAS28, CDAI, SDAI), отколкото болните на лечение с бБПАРЛП (фиг. 10, 11, 12).

При стратифициране на пациентите спрямо нивото на болестната активност, оценено чрез DAS28, установихме, че средните стойности при пациентите, лекувани със сБПАРЛП, са $4.35 \pm 1.2 \text{ SD}$ в началото на проследявания период, отговарящи на умерена болестна активност. При групата болни, лекувани с бБПАРЛП, се регистрира по-висока активност на болестта в сравнение с пациентите на терапия със синтетични БПАРЛП, или $5.03 \pm 0.84 \text{ SD}$, която също се класифицира като умерена болестна активност (фиг. 10). Въпреки това се отчита статистически значима разлика между средните стойности на DAS28 за двете групи пациенти ($p < 0,001$). Различията са обясними от гледна точка на критериите за започване на биологично лечение, което е препоръчително при $\text{DAS28} > 5.2$.

При двете терапевтични групи се наблюдава значимо намаление на средните стойности на DAS28 от изходното ниво до 12-и месец

($p < 0,001$), като то е по-изразено при пациентите на лечение със бБПАРЛП (фиг. 10).

Значително клинично подобрене и статистически достоверно намаляване на болестната активност се установява при болните на лечение със сБПАРЛП до 6-ия месец ($p < 0,001$). За период от 6-ия до 12-ия месец на проведеното проучване не открихме статистически значима разлика в нивото на болестната активност ($p = 0.156$).



Фигура 10. Промяна в средните стойности на DAS28 през 12-месечния период на лечение

Пациентите, които са се лекували с бБПАРЛП, показват значимо подобрене по време на целия период на проследяване. При тях се наблюдава сигнификантно намаляване на болестната активност както от 0 до 6-и месец, така и от 6-и до 12-ти месец ($p < 0,001$) (фиг. 10).

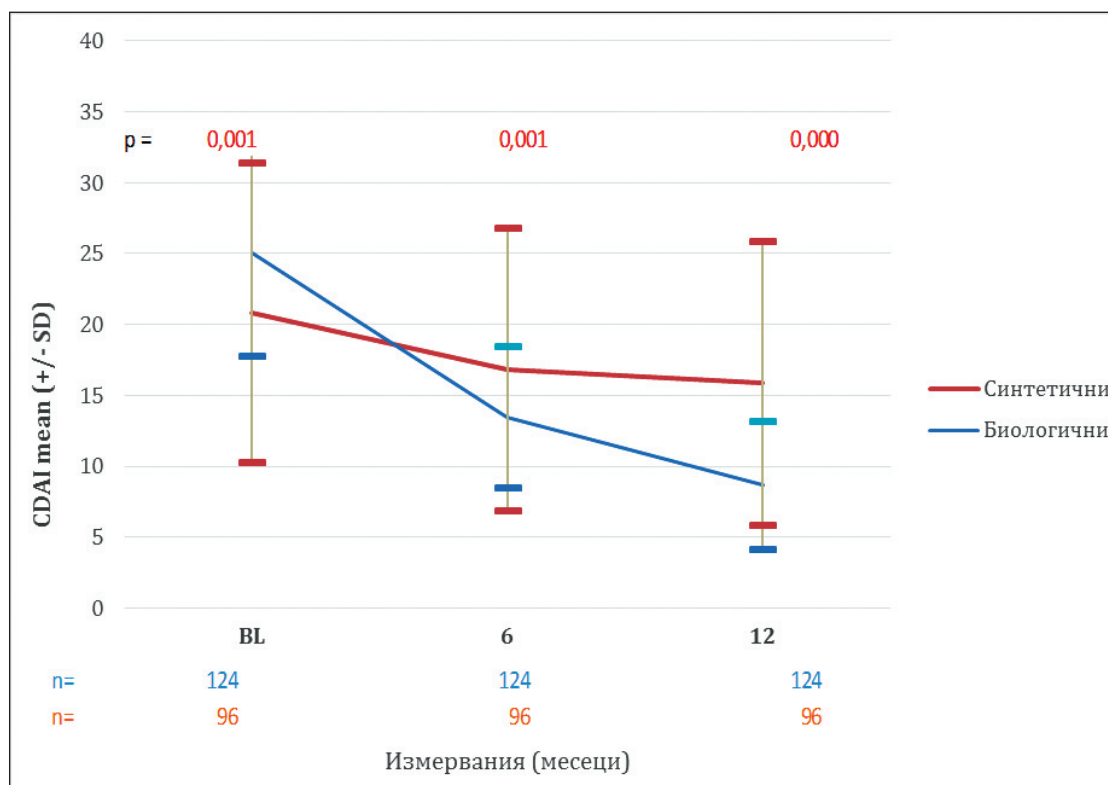
На 6-ия месец и при двете терапевтични групи установихме значимо понижение в средните стойности на DAS28 спрямо изходни-

те, като липсва статистически значима разлика в болестната активност, измерена с този показател при лекуваните със сБПАРЛП и бБПАРЛП ($p = 0.566$). При сравнение на 12-ия месец от проследяването констатирахме, че болните на терапия с бБПАРЛП са с ниска/минимална болестна активност – средна стойност на DAS28 2.92 ± 0.73 SD. При пациентите, лекувани с конвенционални синтетични лекарствени продукти, се наблюдават средни стойности на DAS28 от 3.82 ± 1.12 SD, дефинирани като умерена болестна активност. Отчетохме статистически значима разлика между стойностите на DAS28 за сравняваните групи ($p < 0,001$). Прави впечатление, че при групата, лекувана със сБАРПЛ, болестната активност до 6-и месец се понижава, а постигнатият ефект от терапията се задържа на 12-и месец. За разлика от първата група, пациентите на биологично лечение показват за целия период на наблюдение трайно понижение на DAS28. При изходно сходни средни стойности на DAS28 при двата пола отчетохме на 12-ия месец сигнификантно по-ниска болестна активност, измерена с този параметър, при жените в сравнение с мъжете ($p = 0.027$).

За постигане на по-изчерпателен и задълбочен анализ на промяната в болестната активност вследствие на проведеното лечение, използвахме CDAI.

Промените в средните стойности на CDAI са аналогични с резултатите за DAS28.

Обяснимо, при пациентите на биологична терапия има по-високи изходни стойности за CDAI – 25.06 ± 7.32 SD, отразяващи по-висока болестна активност. При пациентите, лекувани със сБПАРЛП, изходната средна стойност на CDAI е 20.82 ± 10.53 SD и отговаря на умерена болестна активност (фиг. 11). Установихме статистически значима разлика между двете терапевтични групи ($p = 0,001$).



Фигура 11. Динамика в средните стойности на CDAI през 12-месечния период на лечение

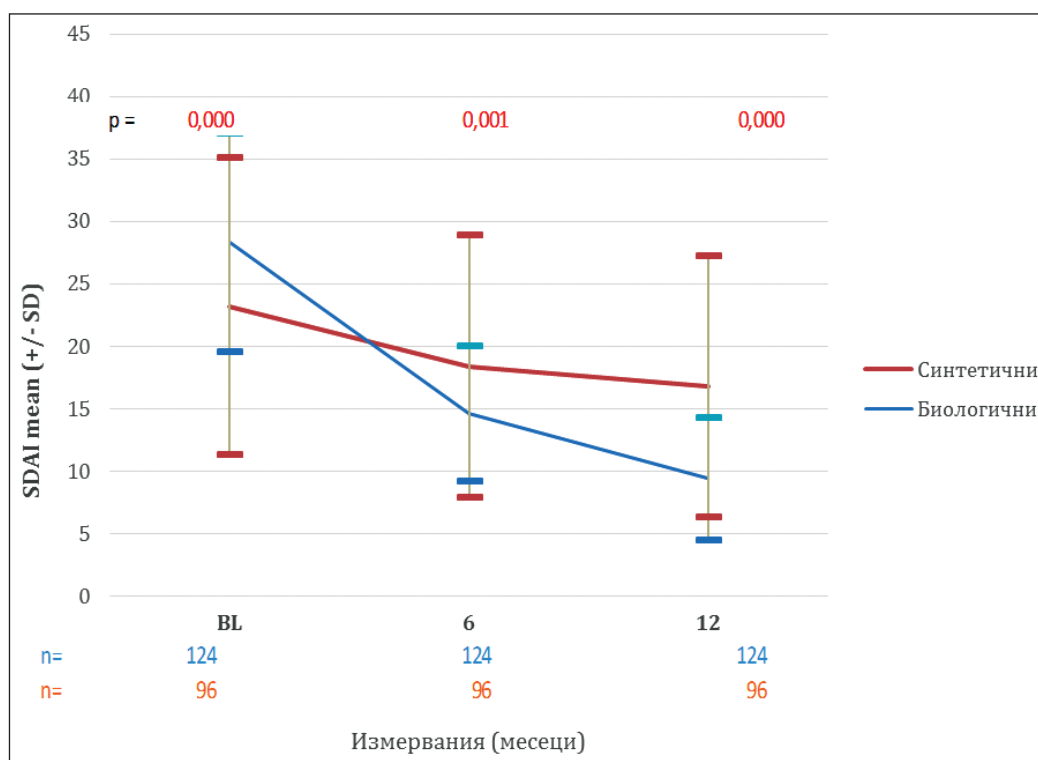
Както и при оценката, извършена чрез DAS28, така и анализът на данните, илюстриран чрез CDAI, показва трайно намаляване на болестната активност на 6-ия месец от проследявания период и за двете групи пациенти. Болните, лекувани със сБПАРЛП, продължават да са с умерена болестна активност – CDAI 16.81 ± 9.94 SD, въпреки намаляването на средната стойност на показателя. При изследваните лица на биологична терапия се установи CDAI 13.43 ± 4.98 SD, дефиниран като умерена болестна активност. Отчете се значително подобрение по отношение на болестната активност при лечението с ББПАРЛП. За групата пациенти на терапия с ББПАРЛП при изходни средни стойности, съответстващи на висока болестна активност, на 6-ия месец наблюдавахме сигнификантното им понижение до ниво, съвместимо с умерена болестна активност, и на 12-ия месец подобрението достигна минимална болестна активност ($p < 0,001$), фиг. 11. Въпреки сигнифи-

кантната разлика в средните стойности на CDAI на 0, 6-и и 12-и месец за групата на лечение със сБПАРЛП, нивото на болестната активност остана в категорията на умерено активно заболяване.

За разлика от отчетените резултати чрез DAS28, който не показва промяна между 6-и и 12-и месец, при пациентите на лечение със сБПАРЛП наблюдавахме статистически сигнификантна разлика и в трите времеви интервала от проследявания период по отношение на CDAI ($p = 0.049$), фиг. 11.

По отношение на половите различия не се установи статистически значима разлика между болестната активност при мъжете и жените, въпреки че и при трите измервания мъжете са с по-високи средни резултати за CDAI.

Извършихме оценка на болестната активност при нашата кохорта болни и чрез показателя SDAI. Получените резултати са аналогични на измерените чрез CDAI (фиг. 12).



Фигура 12. Промяна в средните стойности на SDAI през 12-месечния период на лечение

Пациентите на терапия с бБПАРЛП имат изходно по-високи средни стойности за SDAI – 28.27 ± 8.74 SD, отколкото групата със сБПАРЛП, за които SDAI е 23.17 ± 11.89 SD. Подобно на получените резултати за CDAI, болните на биологична терапия имат изходно висока болестна активност, която на 6-и месец е намаляла до средни стойности 14.63 ± 5.42 SD, дефинирани като умерена болестна активност, а на 12-и месец се регистрира минимална болестна активност (SDAI = 9.39 ± 4.92 SD). При болните, лекувани със сБПАРЛП, се установяват аналогични резултати по отношение на болестната активност, оценена чрез CDAI. В трите времеви интервала се наблюдава статистически сигнификантна разлика за средните стойности на SDAI (фиг. 12). Въпреки това болестната активност остана в категорията на умерено активно заболяване при групата на лечение със сБПАРЛП.

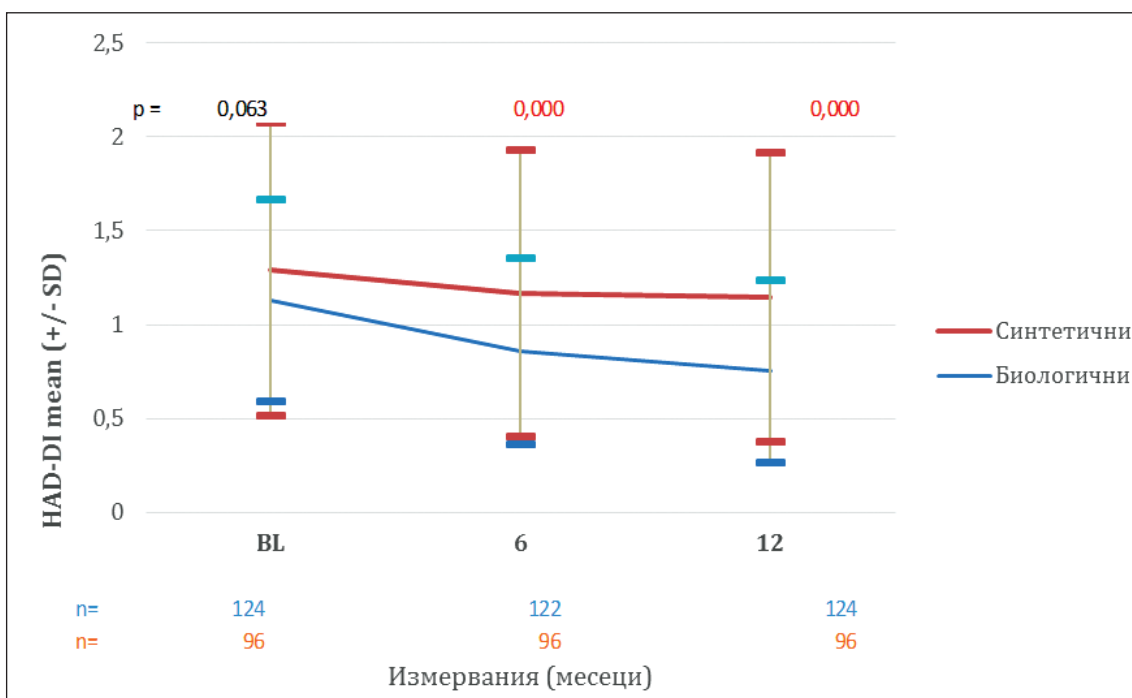
При паралелно сравнение на средните стойности на SDAI между двете групи пациенти, установихме статистически значима разлика и в трите времеви интервала (0 месец – $p < 0.001$; 6-и месец – $p = 0.001$; 12-и месец – $p < 0.001$).

Аналогично на резултатите за CDAI, по отношение на половите различия не се установи статистически значима разлика между болестната активност при мъжете и жените, въпреки че и при трите измервания мъжете са с по-високи средни резултати за SDAI.

6.2. Оценка на здравнообусловеното качество на живот посредством генеричните въпросници HAQ-DI, SF-36, EQ-5D и болестоспецифичния въпросник RAQoL и анализ на промяната им в хода на терапията със сБПАРЛП и бБПАРЛП

Оценихме и анализирахме здравнообусловеното качество на живот на цялата кохорта от 220 пациенти, включени в крос-секционния и лонгитудиналния анализ, като използвахме средните стойности (mean \pm SD) на показателите HAQ-DI, SF-36, EQ-5D и RAQoL на 0, 6-и и 12-и месец.

Изходните средни стойности на HAQ-DI бяха числено, но не сигнификантно по-високи при групата на сБПАРЛП (1.29 ± 0.78 SD – по-влошено качество на живот) в сравнение с тези на бБПАРЛП – HAQ – 1.13 ± 0.54 ($p = 0.063$).



Фигура 13. Промяна в средните стойности на HAQ-DI през 12-месечния период на лечение

В динамика, при проследяването на пациентите на биологична терапия на 6-и и 12-и месец, наблюдавахме статистически значимо

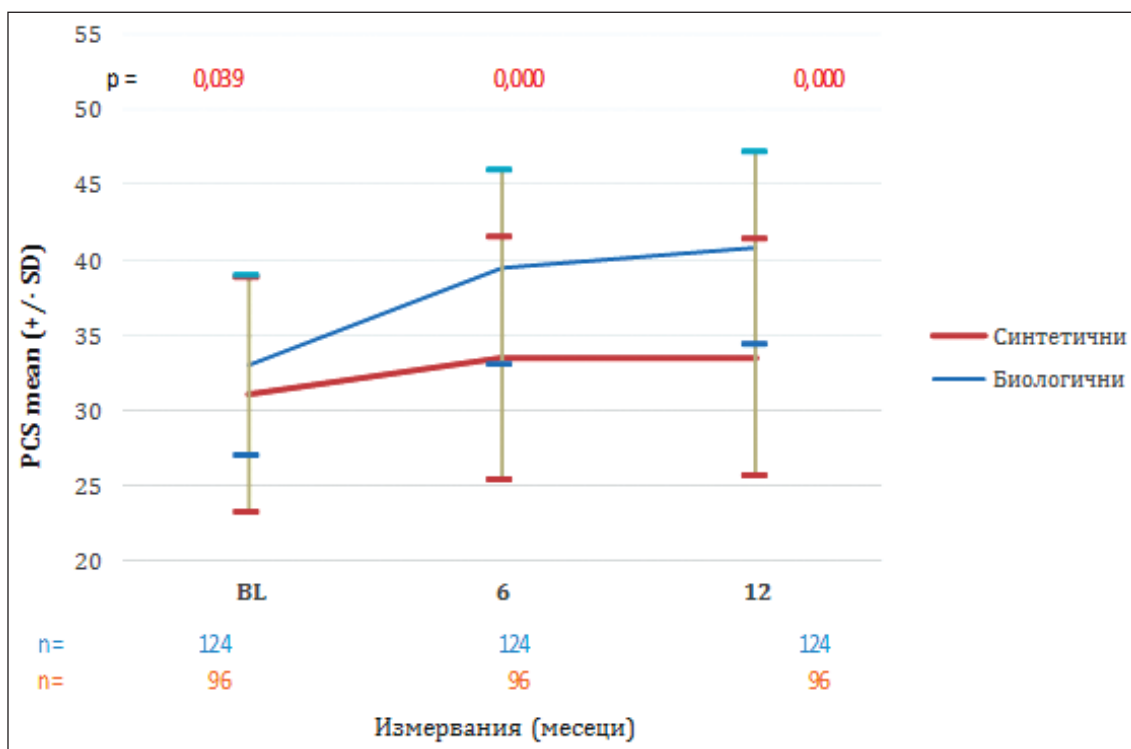
подобрене в качеството им на живот ($p < 0.001$), фиг. 13, измерено с този показател – HAQ-DI (6-и месец – 0.86 ± 0.5 SD, 12-и месец – 0.75 ± 0.49 SD).

При групата, лекувана със сБПАРЛП, се установява сигнификантно понижение на HAQ-DI до 6-ия месец ($p < 0.001$), след което този показател не показва значима промяна ($p = 0.309$).

Междугруповото сравнение на двата терапевтични режима показва достоверно по-добри резултати на 6-и и 12-и месец при болните на бБПАРЛП, при изходно сходство в средните стойности на HAQ-DI на базовата визита.

Качеството на живот беше оценено и посредством многоаспектния въпросник SF-36, като се използва обобщеният резултат за физическа функция (PCS) и ментално състояние на пациентите (MCS).

При сравнението на средните стойности на PCS наблюдавахме сигнификантно по-добри резултати за пациентите, провеждали биологична терапия. Те имат сигнификантно по-високи средни стойности за PCS – 32.98 ± 5.97 , на изходно ниво, което отразява по-добра физическа функция. По време на проследявания период при тях се наблюдава значимо повишаване на обобщения показател за физическата функция, който на 12-и месец е достигнал 40.78 ± 6.36 SD, което се доближава до нормата за популацията от 47-50 – фиг. 14. При направен паралел с болните на лечение със сБПАРЛП установихме, че те също достигат значимо подобрене в средните стойности за PCS – 33.48 ± 8.04 SD на 6-ия месец от терапията ($p < 0.001$), но задържат това ниво до края на проследяването без съществена промяна в показателя (PCS – 33.55 ± 7.90 SD) ($p = 0.549$).



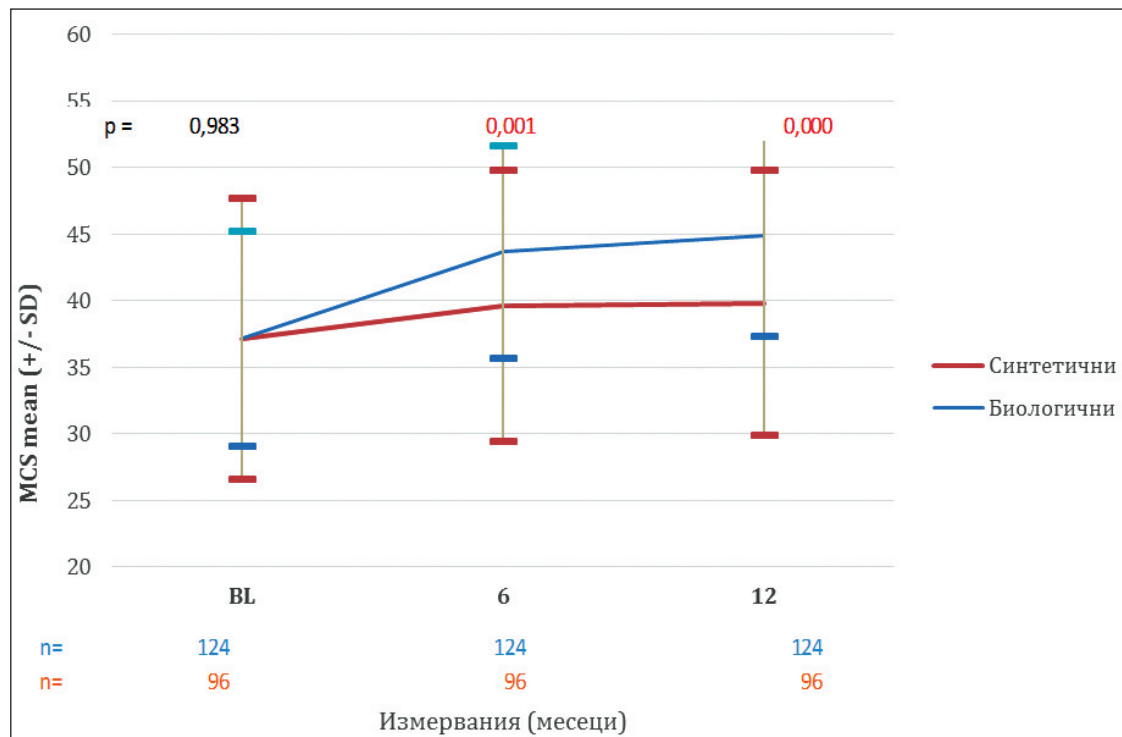
Фигура 14. Промяна в средните стойности на PCS през 12-месечния период на лечение

Оценихме промените и в менталното състояние на пациентите в нашата кохорта чрез MCS, като един от основните компоненти на здравнообусловеното качество на живот.

В началото на проучването не се наблюдават значими различия между средните стойности на MCS за двете сравнявани групи ($p = 0.983$), фиг. 15. Болните на лечение със сБПАРЛП имат средни стойности на показател за ментално здраве 37.14 ± 10.59 SD, сходни с тези на пациентите на биологична терапия – $MCS = 37.17 \pm 8.08$ SD.

Значително подобрене в средните стойности на показателя за ментално състояние се наблюдава при пациентите, лекувани с бБПАРЛП, и в двата времеви интервала (6-и месец – $p = 0.001$; 12-и месец – $p < 0.001$), фиг. 15. На 12-ия месец те достигат средни стойности за MCS 44.91 ± 7.60 , които са близки до нормата за популацията.

За разлика от тях болните, които се лекуват със сБПАРЛП, постигат сигнификантно подобрене на показателя за ментално здраве до 6-ия месец от проучването – MCS – 39.66 ± 10.19 ($p < 0.001$), след което се отчита задържане на стойностите му, без значима разлика в края на проследявания период ($p = 0.312$).

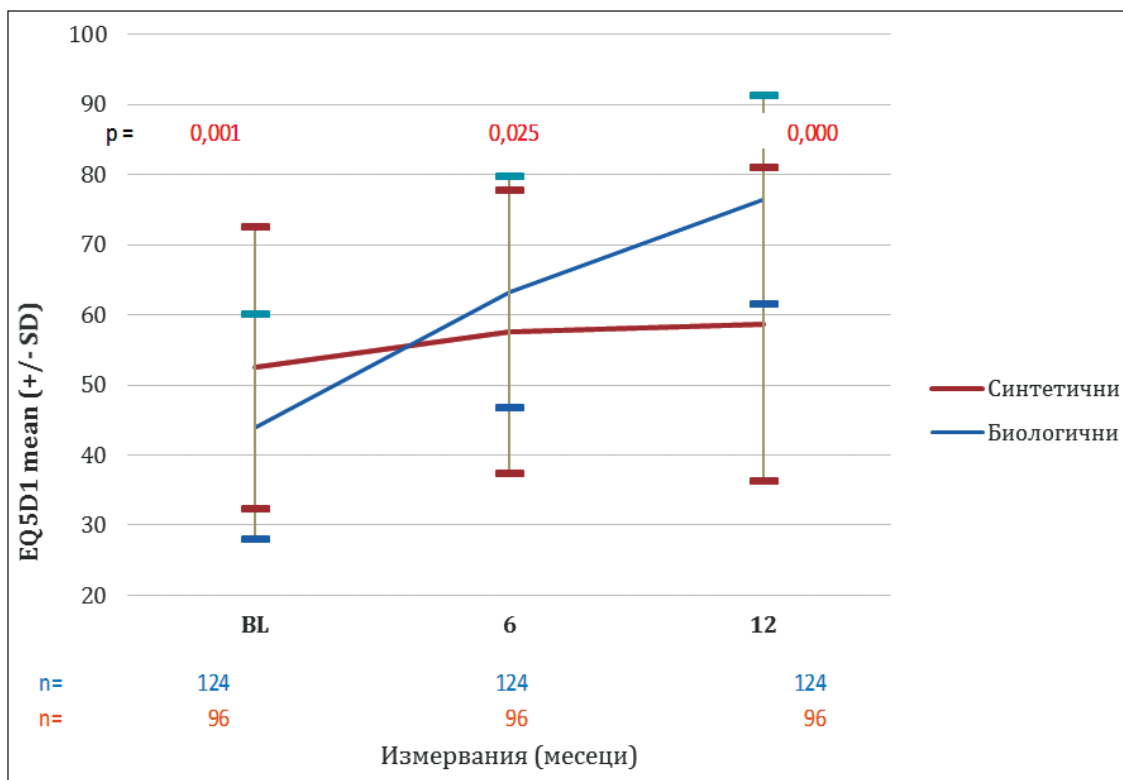


Фигура 15. Промяна в средните стойности на MCS през 12-месечния период на лечение

Получените резултати представят сходство в настъпилото подобрене както във физическата функция, така и в менталната сфера при пациентите на биологично лечение, с достигане на средни стойности в края на първата година близо до нормата за популацията.

Оценка на качеството на живот при нашата кохорта от 220 пациенти направихме и чрез генеричния въпросник EQ-5D. В първата част от въпросника болните са оценили чрез VAS скала от 0 до 100 здравословното си състояние към момента на проследяването.

Изходно, средните стойности на EQ-5D при пациентите на биологична терапия са сигнификантно по-ниски от тези на групата, лекувана със сБПАРЛП ($p = 0.001$), като по време на проследявания период при болните на лечение с бБПАРЛП настъпи сигнификантно подобрение в този показател и в двата времеви интервала (6-и месец – 63.24 ± 16.52 SD, 12-и месец – 76.38 ± 14.85), фиг. 16.



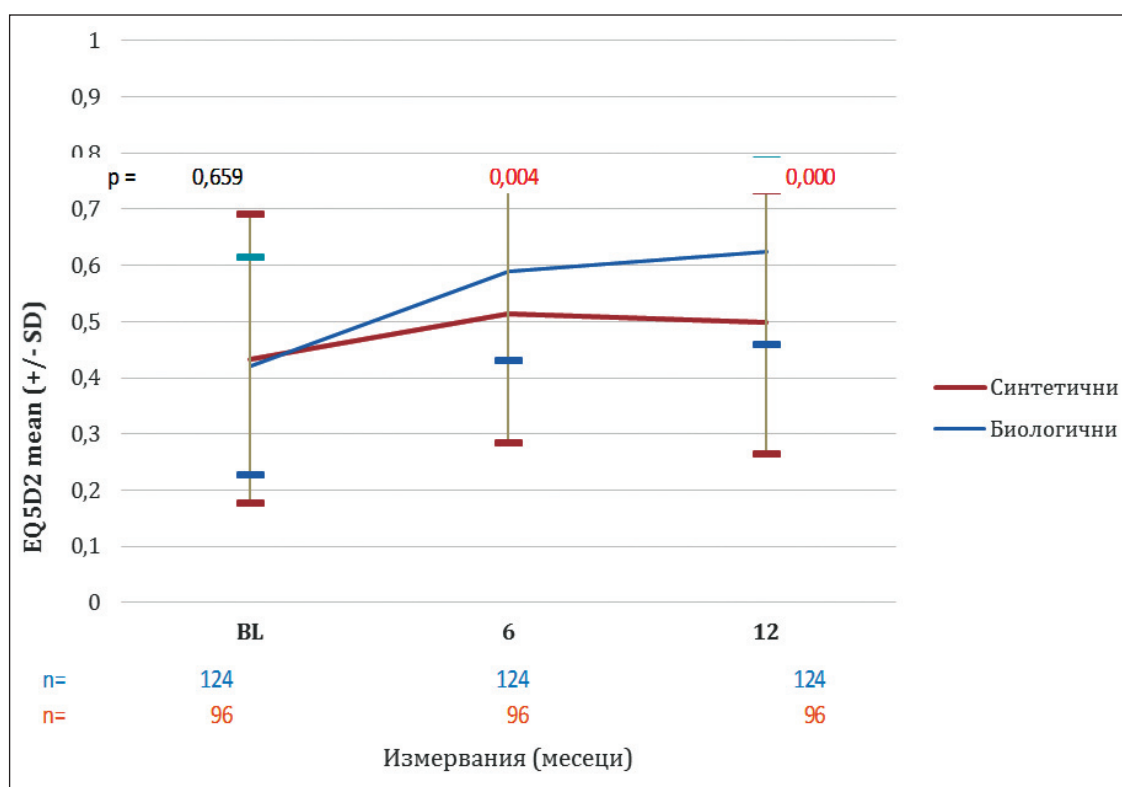
Фигура 16. Промяна в средните стойности на EQ-5D-1 през 12-месечния период на лечение

Аналогични резултати за качеството на живот, оценено чрез PCS и MCS, получаваме от EQ-5D за пациентите на терапия с конвенционални синтетични продукти. Въпреки сигнификантното подобрение в този показател до 6-ия месец от лечението ($p < 0.001$), след това не се установява значимо повишаване в качеството на живот на пациентите ($p = 0.549$).

При направения паралел между болните на бБПАРЛП и сБПАРЛП по трите показателя – HAQ-DI, SF-36 (PCS, MCS) и EQ-5D, се уста-

новява статистически значима разлика в средните стойности между двете групи на 6-ия и 12-ия месец. Пациентите на биологична терапия имат по-високи средни стойности за качество на живот по време на проследявания период, бележещи по-добри резултати.

Анализирайки данните от втората част на въпросника, установихме сходни резултати на получените от първата (фиг. 17).



Фигура 17. Промяна в средните стойности на EQ-5D-2 през 12-месечния период на лечение

При пациентите на биологична терапия се наблюдава значимо подобрение в качеството на живот по време на целия проследяван период (фиг. 17). За разлика от тях, при групата на лечение със сБПАРЛП има значимо подобрение в средните стойности на EQ-5D – 0.51 ± 0.2 3SD до 6-ия месец, след което се наблюдава несигнификантно намаляване на този показател до 12-ия месец (EQ-5D = 0.49 ± 0.23 SD) ($p = 0.266$).

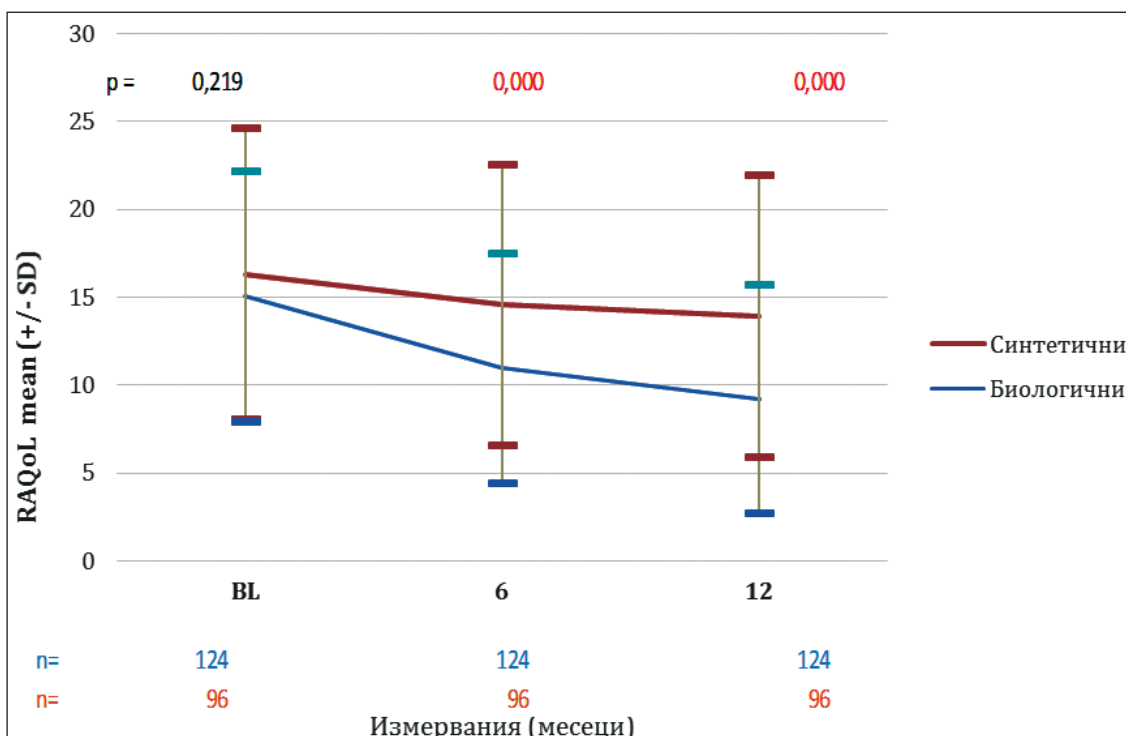
При паралелно сравнение на качеството на живот по показателя EQ-5D между болните на лечение с бБПАРЛП и тези със сБПАРЛП, установихме статистически значима разлика в средните им стойности в двата времеви интервала на проследяване ($p = 0.004$; $p < 0.001$) със сигнификантно по-високо качество на живот при провеждане на биологична терапия.

Използвахме и болестоспецифичния въпросник RAQoL за по-прецизна оценка на качеството на живот в нашето проучване.

Резултатите от проведения анализ на здравнообусловеното качество на живот са аналогични с получените от другите три въпросника (HAQ, SF-36, EQ-5D).

Двете сравнявани групи постигат значимо намаляване на средните стойности на RAQoL по време на едногодишния проследяван период (фиг. 18). За разлика от резултатите, получени при другите 3 показателя (HAQ, SF-36, EQ-5D) за пациентите на лечение със сБПАРЛП, оценката чрез болестоспецифичния въпросник RAQoL показва сигнификантно подобрене в качеството им на живот от 6-ия до 12-ия месец ($p = 0.009$).

Сравнителният анализ на средните стойности на RAQoL между болните на лечение със сБПАРЛП и тези на бБПАРЛП показва статистически значима разлика в качеството им на живот ($p < 0.001$), фиг. 18. При пациентите на биологична терапия се отчитат значимо по-ниски средни стойности на RAQoL, характеризиращи по-високо качество на живот.



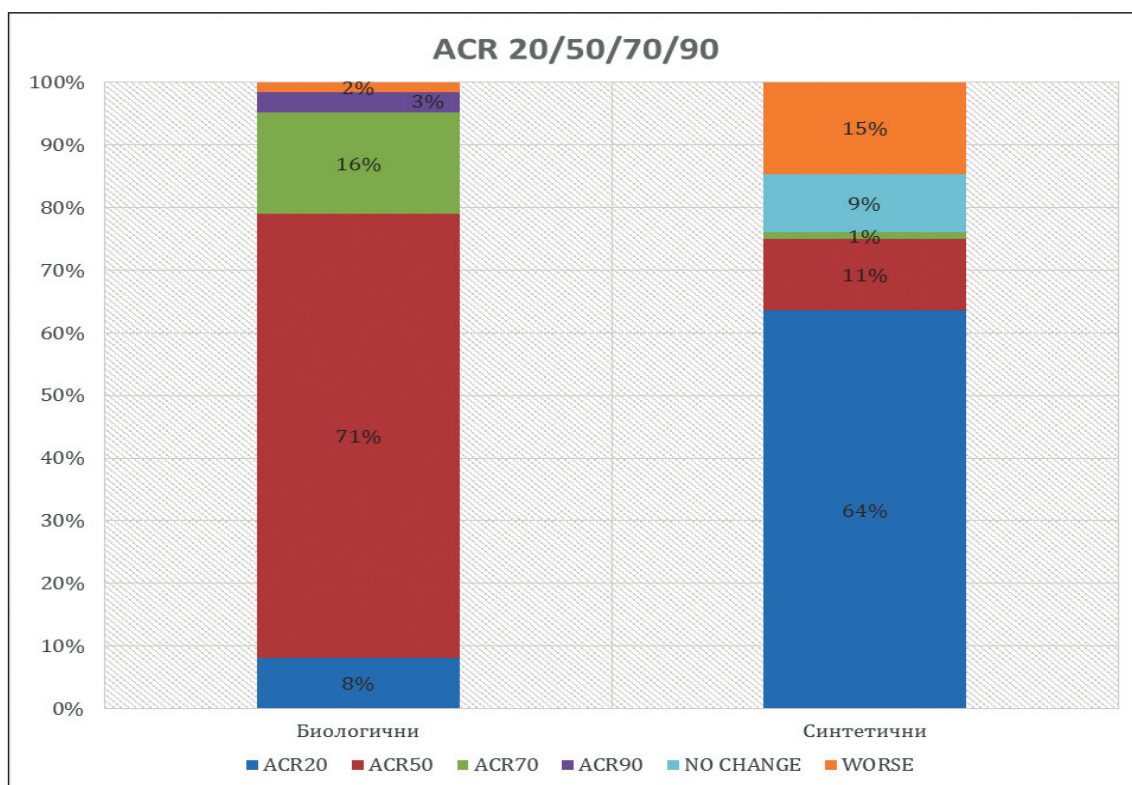
Фигура 18. Промяна в средните стойности на RAQoL през 12-месечния период на лечение

6.3. Оценка на ефективността на лечението при двете терапевтични групи (сБПАРЛП и бБПАРЛП) на 6-ия и 12-ия месец посредством анализиране на пропорцията на пациентите, които са постигнали ACR 20/50/70/90 отговор, ремисия или ниска болестна активност, базирани на DAS28-CRP, CDAI, SDAI

Оценихме отговора към терапията посредством критериите за подобрене ACR 20/50/70/90 на 6-ия и 12-ия месец от лечението със сБПАРЛП и бБПАРЛП.

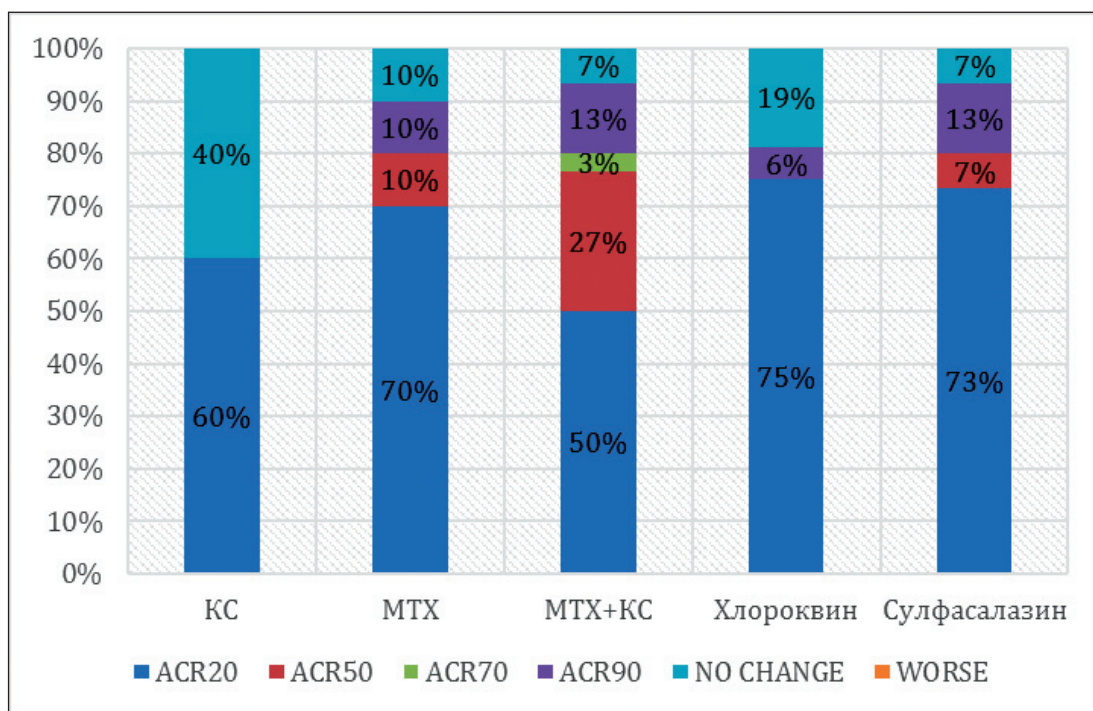
При 64% от пациентите на конвенционална синтетична терапия наблюдавахме значим отговор за ACR 20% подобрене, за разлика от болните на биологична терапия (8%) на 6-ия месец от проследяването ($p < 0.001$), фиг. 19. По-голяма част от пациентите на бБПАРЛП (71%) са постигнали ACR 50%, а 16% са постигнали ACR 70% подобрене в здравословното състояние, което показва значимо по-добрия терапевтичен ефект в сравнение с болните на

сБПАРЛП (ACR50 – 11%; ACR 70 – 1%) на 6-ия месец ($p < 0.001$; $p = 0.002$). Едва 3% от пациентите на бБПАРЛП са достигнали ACR 90 отговор. По време на проследявания период до 6-ия месец при 2% от болните на биологична терапия се наблюдава влошаване в състоянието, което е значително по-малко от 15% за сБПАРЛП ($p = 0.004$). Анализът на данните показва сигнификантна разлика между сравняваните терапевтични групи. Докато конвенционалното лечение със синтетични средства не е повлияло хода на болестта при 9% от болните, то при бБПАРЛП не се установяват такива пациенти ($p = 0.008$), фиг. 19.



Фигура 19. Пропорция на пациентите, постигнали ACR 20/50/70/90 на 6-ия месец от терапията със сБПАРЛП и бБПАРЛП

Поради различния терапевтичен ефект от лечението със сБПАРЛП и бБПАРЛП проучихме отговора към терапията посредством ACR 20/50/70/90 с отделните синтетични лекарствени продукти – фиг. 20.

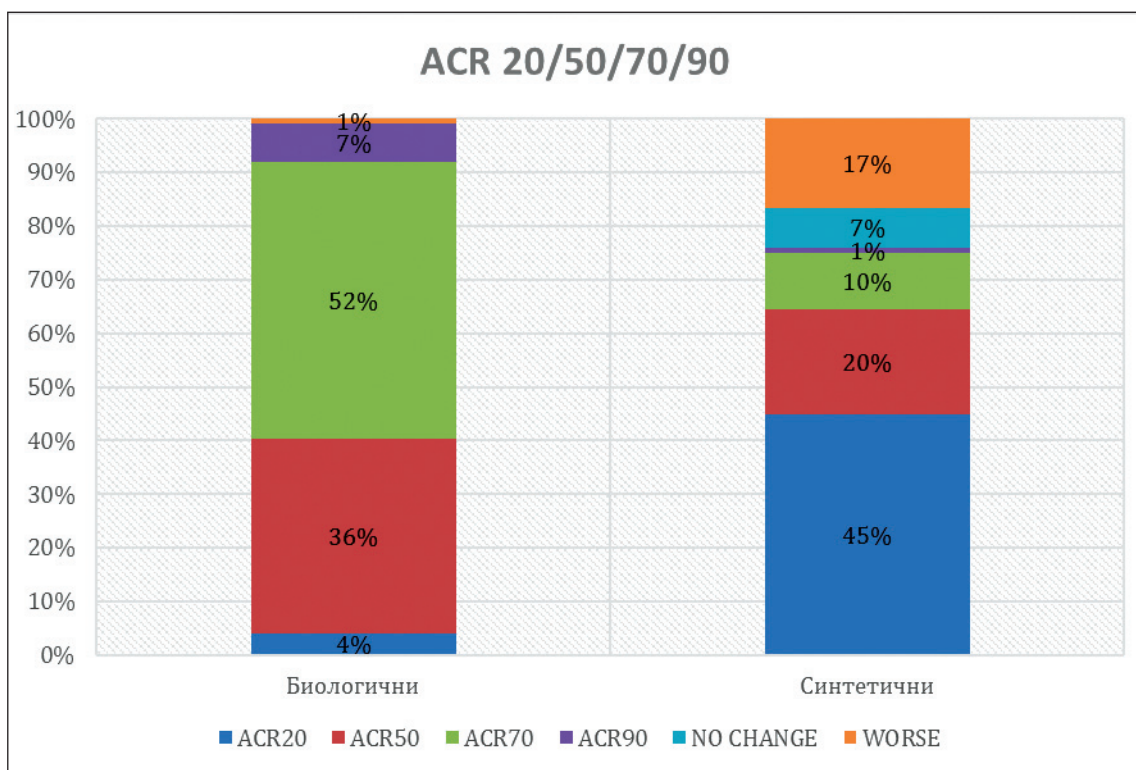


Фигура 20. Пропорция на пациентите, постигнали ACR 20/50/70/90 на 6-ия месец от терапията със сБПАРЛП и КС

На 6-ия месец от проследяването най-добър отговор към лечението имат пациентите на комбинирана терапия с MTX и КС – 50% постигат ACR 20%, 27% от болните постигат ACR 50% подобрение и 3% достигат ACR 70%.

Чрез терапия със Sulfasalazine и с комбинирано лечение MTX и КС е достигнат ACR 90% отговор при 13% от болните в съответната група. 60% от болните на кортикостероидна терапия са постигнали ACR 20% отговор, а останалите 40% са без промяна в състоянието. Според получените резултати за ACR 20/50/70/90, лечението с Chloroquine на 6-ия месец е по-малко ефективно от останалите сБПАРЛП, но с по-добър ефект от терапията с КС – фиг. 20.

На 12-ия месец 45% от болните на сБПАРЛП достигат ACR 20 отговор към терапията, което е сигнификантно повече от болните на бБПАРЛП – 4% ($p < 0.001$), фиг. 21.



Фигура 21. Пропорция на пациентите, постигнали ACR 20/50/70/90 на 12-ия месец от терапията със сБПАРЛП и бБПАРЛП

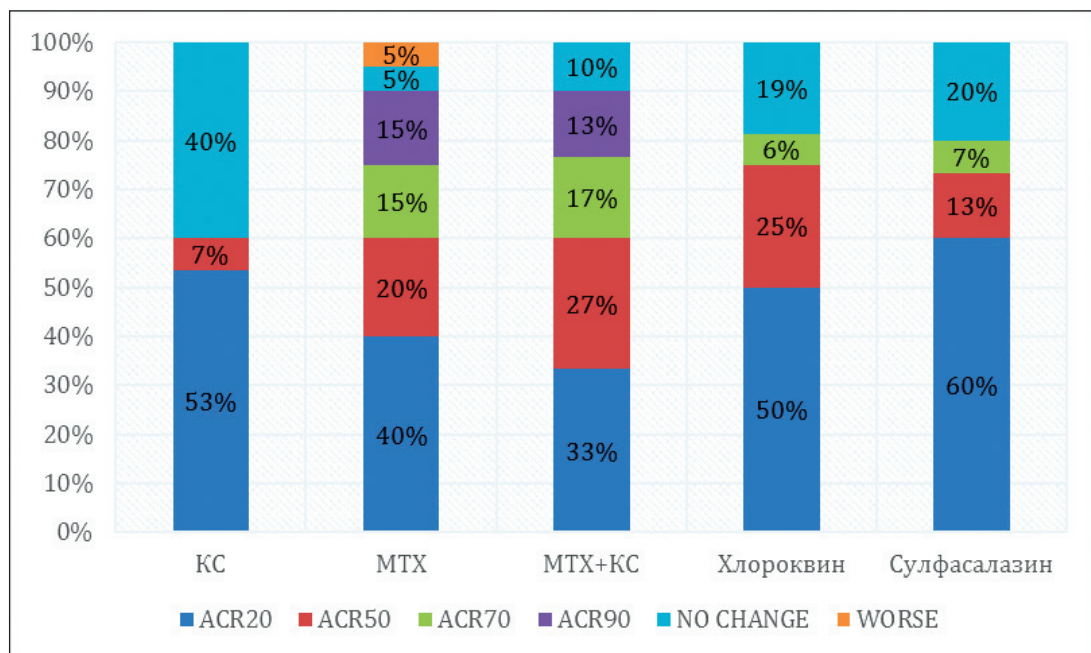
Значителна част от пациентите на биологично лечение достигат критериите за отговор към терапията ACR 50 и ACR 70 в сравнение с групата на сБПАРЛП ($p = 0.0102$; $p < 0.001$), което отразява по-добрия терапевтичен отговор към лечението с бБПАРЛП.

При 17% от пациентите на сБПАРЛП се наблюдава влошено състояние, което е значително повече от болните на биологична терапия, едва 1% на 12-и месец от проследяването ($p < 0.001$).

За сигнификантно по-добрия ефект от лечението с биологични лекарствени продукти правим извод и от липсата на пациенти, провеждали терапия с бБПАРЛП, които са останали без промяна в състоянието, за разлика от лекувани със сБПАРЛП, които са 7% от тази група на 12-ия месец ($p = 0.0032$).

При анализа на пропорцията от пациенти при отделните конвенционални синтетични лекарствени продукти и КС след едногодишно

проследяване установихме, че болните на комбинираната терапия с MTX и КС са постигнали най-добри отговори за ACR 50 и ACR 70. При пациентите на Chloroquine и Sulfasalazine приблизително еднакъв процент са без съществена промяна в състоянието. Лечението с тези две сБПАРЛП дава сходни резултати за ACR 70, но по-голям процент от болните на Chloroquine достигат ACR 50% отговор. При 7% от групата на кортикостероидно лечение, след едногодишно проследяване се установи ACR 50% отговор към терапията. Пациентите в тази група са постигнали най-нисък терапевтичен отговор към терапията според ACR критериите. Пациентите на монотерапия с Methotrexate имат сходен ACR отговор към лечението, както при болните на комбинирана терапия с MTX и КС, с изключение на 5% от тях, които са се влошили (фиг. 22).

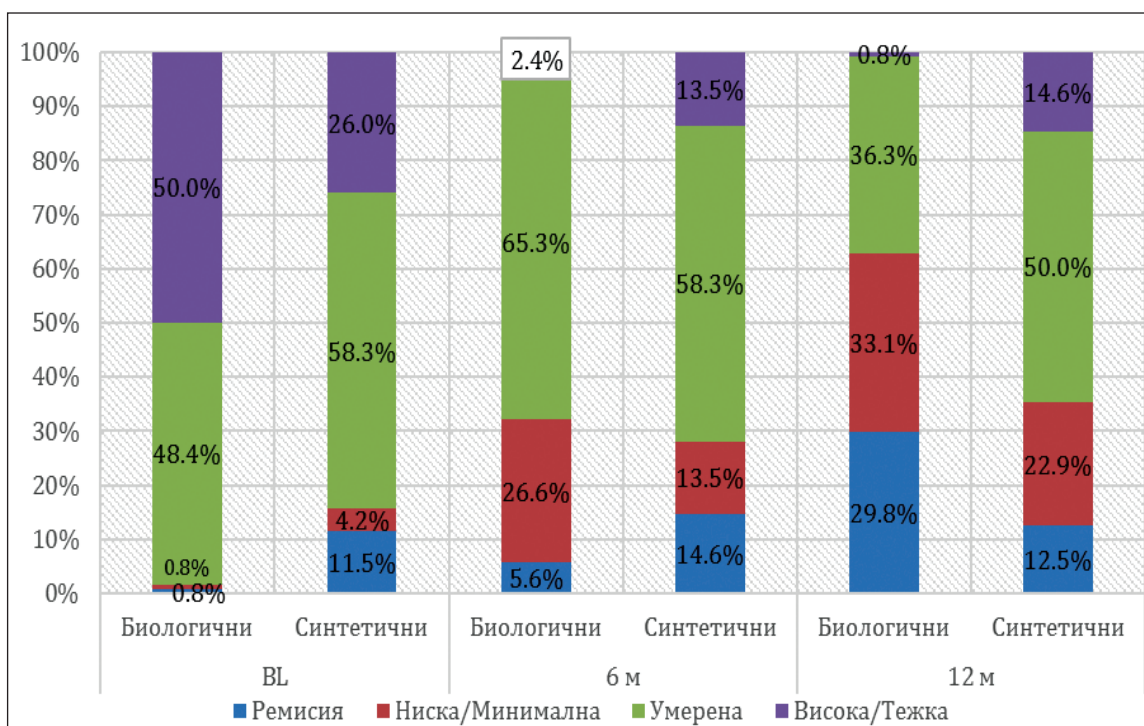


Фигура 22. Пропорция на пациентите, постигнали ACR 20/50/70/90 на 12-ия месец от терапията със сБПАРЛП и КС

Сравнителният анализ между болните на сБПАРЛП и бБПАРЛП показва, че пациентите на биологична терапия постигат по-добър те-

рапевтичен отговор на критериите за подобрене ACR 50 и ACR 70 на 6-ия и 12-ия месец.

Оценихме отговора към терапевтичните режими посредством анализирание на пропорцията на пациентите, които са постигнали ремисия, ниска, умерена или висока болестна активност, базирани на DAS28-CRP на 0, 6-и и 12-и месец от проследяването, фиг. 23.



Фигура 23. Пропорция на пациентите, стратифицирани по групи спрямо DAS28-CRP на 0, 6-и и 12-и месец от терапията със сБПАРЛП и бБПАРЛП

Изходно, пациентите на лечение с бБПАРЛП имат значимо по-висока болестна активност в сравнение с тези на сБПАРЛП ($p = 0.0004$). В динамиката на проследяването до 6-ия месец наблюдавахме сигнификантно намаляване на пропорцията пациенти на биологична терапия с висока болестна активност – 2,4%, при съпоставката с тези на конвенционална синтетична терапия – 13.5% ($p = 0.0019$). При 26.6% от болните на бБПАРЛП установихме минимална болестна актив-

ност, което е значително повече от 13.5%, достигнали същата категория при сБПАРЛП ($p = 0.0186$). На 6-ия месец при 5,6% от пациентите на бБПАРЛП е настъпила ремисия, оценена чрез DAS28-CRP, което е сигнификантно по-малко от 14.6% за групата на сБПАРЛП ($p = 0.0251$).

За разлика от получените резултати на 6-ия месец от проследяването, на 12-ия месец наблюдавахме, че достоверно по-голям процент пациенти на биологична терапия са достигнали категорията ремисия (оценена чрез DAS28-CRP) – 29.8%, в сравнение с групата на сБПАРЛП – 12.5%, ($p = 0.0025$), фиг. 23. В края на проследявания период сигнификантно по-голям процент болни на конвенционална синтетична терапия са достигнали умерена болестна активност, в сравнение с тези на бБПАРЛП ($p = 0.0426$), което потвърждава подобря терапевтичен отговор от лечението с биологични лекарствени продукти.

Наблюдавахме значимо намаляване на пациентите с висока болестната активност за групата на биологично лечение до 6-ия месец и при сравнение на изходния им брой и в края на проследяването ($p < 0.001$). При групата на бБПАРЛП установихме сигнификантно увеличение на процента пациенти в категорията с умерена болестна активност, определена чрез DAS28-CRP до 6-и месец, което вероятно се дължи на преразпределението на пациентите с висока болестна активност в другите категории ($p = 0.0077$). От 6-ия до 12-ия месец от проследяването се наблюдава сигнификантно намаляване на болните, категоризирани с умерена активност на болестта, и стратифицирането им в групите – минимална активност и ремисия ($p < 0.001$). Значително увеличение на пациентите се установява в категорията с ниска болестна активност до 6-ия месец от проследяването и при

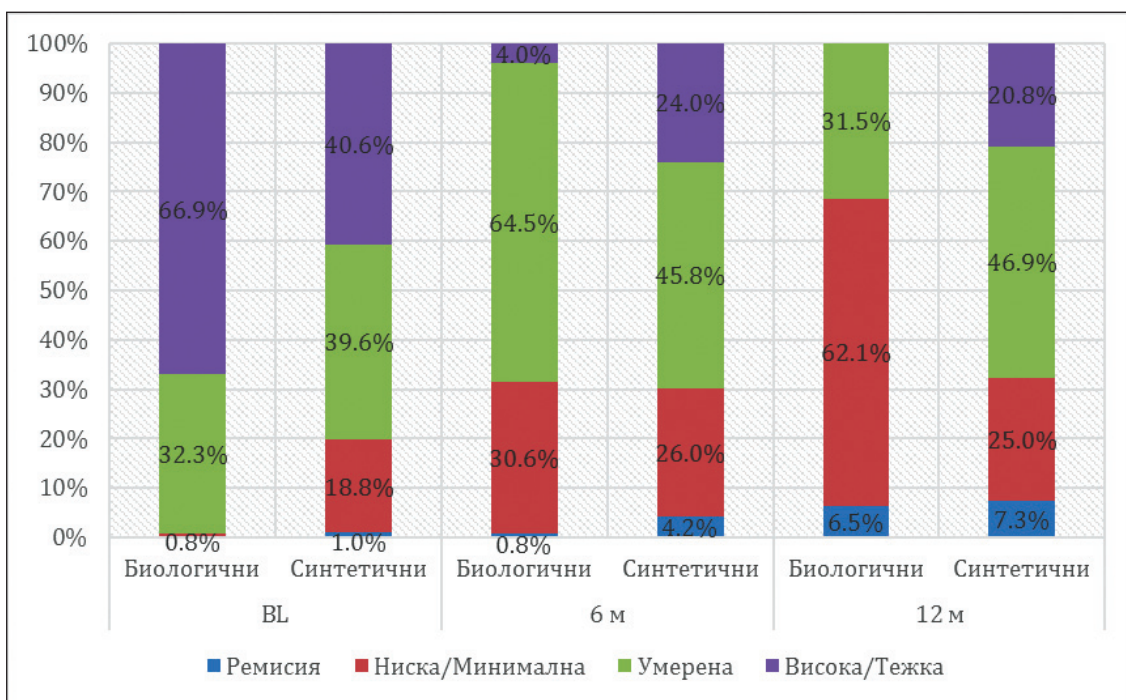
сравнение на изходните стойности с броя им в края на проследяването ($p < 0.001$).

За разлика от болните с висока болестна активност, лекувани с бБПАРЛП, при същата група пациенти, лекувани със сБПАРЛП, се наблюдава значително намаляване на процента в тази категория до 6-ия месец ($p = 0.0390$), след което няма сигнификантна разлика до края на проследявания период. В категорията минимална болестна активност установихме значимо повишаване на процента пациенти на сБПАРЛП на 6-ия месец и при сравнение на изходните стойности с тези в края на проследявания период ($p = 0.0244$; $p = 0.0002$).

Анализ на болестната активност и стратифициране на пациентите по групи извършихме и чрез показателя CDAI.

Обяснимо, на изходно ниво значимо по-голям процент от пациентите на бБПАРЛП са с висока болестна активност в сравнение с групата на сБПАРЛП ($p = 0.0001$). В динамиката на проследяването, на 6-и и 12-и месец наблюдавахме сигнификантно намаляване на болните на биологична терапия с висока болестна активност, оценена чрез CDAI, съпоставени с групата на сБПАРЛП ($p < 0.001$). При паралелно сравнение на двете групи установихме значимо по-голям процент пациенти на бБПАРЛП, които се класифицират в категорията умерена активност на болестта според CDAI ($p = 0.006$) на 6-ия месец от проследяването, фиг. 24.

Наблюдавахме и сигнификантно увеличение на процента пациенти на биологична терапия, стратифицирани в групата на минимална активност на болестта, в сравнение с болните на сБПАРЛП в края на проследявания период ($p < 0.001$), което потвърждава по-добрия отговор към терапията с бБПАРЛП, установен чрез ACR 20/50/70/90.



Фигура 24. Пропорция на пациентите, стратифицирани по групи спрямо CDAI на 0, 6-и и 12-и месец от терапията със сБПАРЛП и бБПАРЛП

При болните, които са категоризирани в групата постигнали ремисия според CDAI, на 6-ия месец от лечението установихме значимо по-голям брой пациенти на сБПАРЛП ($p = 0.0266$), което е обяснимо с изходно по-ниската им болестна активност.

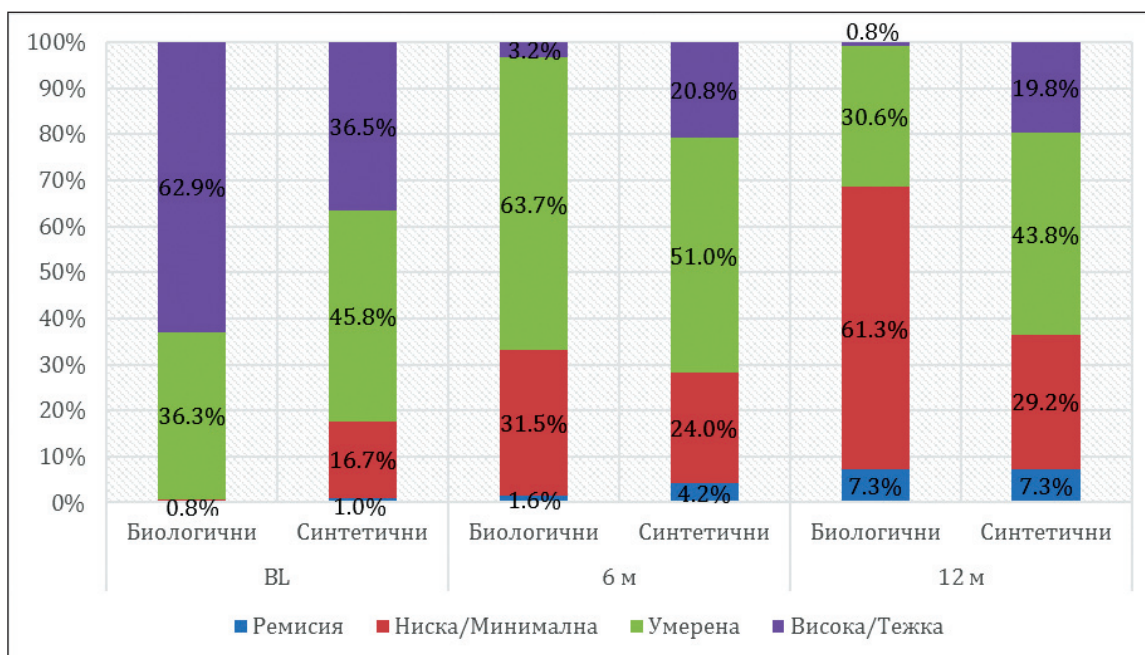
Сходни резултати показва оценката на болестната активност, извършена чрез DAS28 и CDAI, за групата на биологично лечение – не се наблюдаваха пациенти, класифицирани с тежка болестна активност след едногодишния период на проследяване.

Оценихме ефективността на лечението при двете терапевтични групи (сБПАРЛ и бБПАРЛ) на 6-ия и 12-ия месец посредством анализирани на пропорцията на пациентите, които са постигнали ремисия или ниска болестна активност чрез SDAI.

На базовата визита значимо по-голям процент от пациентите на бБПАРЛП са с висока болестна активност в сравнение с групата на сБПАРЛП ($p = 0.0001$). В динамиката на проследяването установихме сходни резултати с тези за CDAI на 6-и и 12-и месец – наблюдавахме сигнификантно намаляване на болните на биологична терапия с висока болестна активност, оценена чрез SDAI, съпоставени с групата на сБПАРЛП ($p < 0.001$).

Докато на изходно ниво значително по-голям процент пациенти на сБПАРЛП са с ниска болестна активност според SDAI ($p < 0.001$), в края на периода на проследяване сигнификантно повече пациенти на биологична терапия са класифицирани в тази категория ($p < 0.001$), фиг. 25. Не установихме значимо различие между двата терапевтични режима спрямо групата пациенти, категоризирани като ремисия на 6-и и 12-и месец ($p = 0.2422$, $p = 1.0$). В края на проследявания период 43.8% от болните на сБПАРЛП са достигнали умерена болестна активност, оценено чрез SDAI, което е значимо повече в сравнение с 30.6% при бБПАРЛП ($p = 0.0448$).

Въпреки това оценихме терапията с бБПАРЛП като по-ефективна, заради значимо по-големия процент пациенти (61.3%), достигнали минимална болестна активност ($p < 0.001$) на 12-и месец от проследяването.



Фигура 25. Пропорция на пациентите, стратифицирани по групи спрямо SDAI на 0, 6-и и 12-и месец от терапията със сБПАРЛП и бБПАРЛП

6.4. Да се проучи връзката между болестната активност, провежданата терапия и качеството на живот на болните с РА от българската популация

Използвахме корелационния анализ на Pierson, за да проучим връзката между болестната активност, оценена чрез DAS28-CRP, CDAI, SDAI, и качеството на живот (HAQ-DI, SF-36, EQ-5D, RAQoL).

Наблюдавахме статистически значима корелация между изходните стойности на DAS28 и показателите за оценка на качество на живот (HAQ-DI, SF-36, EQ-5D, RAQoL) при нашата кохорта болни в началото на проследявания период (табл. 10, 11). Установихме и правопрпорционална значима корелация между стойностите на DAS28

на 6-и и 12-и месец и тези на HAQ-DI и RAQoL (през двата времеви интервала). При анализа на данните установихме и обратнопропорционална сигнификантна корелация между показателите за качество на живот, оценени чрез PCS, MCS и EQ-5D – табл. 10. Другите два инструмента за оценка на активността на болестта – CDAI и SDAI, потвърждават правопрпорционалната сигнификантна връзка с показателите за качеството на живот HAQ-DI и RAQoL ($p < 0.001$) в трите времеви интервала.

При анализа на данните с другите измерители на качеството на живот – PCS, MCS и EQ-5D, се наблюдава значима обратнопропорционална корелация с CDAI и SDAI в началото на проучването, на 6-и и 12-и месец, аналогична на тази при DAS28-CRP, табл. 10, 11. Значима правопрпорционална връзка открихме и между показателите за болестна активност DAS28, CDAI и SDAI ($p < 0.001$).

Приложихме многомерен логистичен анализ (Binary logistic regression), за да оценим влиянието на възрастта, давността на болестта, пола на пациентите, болестната активност (оценена чрез DAS28, CDAI, SDAI) и терапията върху качеството на живот, оценено чрез HAQ-DI.

В началото на провежданата терапия установихме, че показателят за болестна активност CDAI има значимо влияние върху качеството на живот, оценено с HAQ-DI. При увеличаване на CDAI с единица, шансовете за високи стойности на HAQ-DI се увеличават 1.12 пъти ($p < 0.001$).

Таблица 10. Корелационен анализ на Пиърсън за болестната активност и качеството на живот (HAQ-DI, SF-36)

Correlations (Pearson)												
		HAQ 0	HAQ 6	HAQ 12	PCS 0	MCS 0	PCS 6	MCS 6	PCS 12	MCS 12		
DAS28 0	Correlation	0.3496	0.2505	0.20986	-0.448	-0.281	-0.217	-0.102	-0.162	-0.0678		
	Sig. (2-tailed)	0.0000	0.0002	0.0017	0.0000	0.0000	0.0012	0.1322	0.0161	0.3166		
	N	220	218	220	220	220	220	220	220	220		
DAS28 6	Correlation	0.157	0.221	0.22249	-0.191	-0.096	-0.277	-0.175	-0.273	-0.1501		
	Sig. (2-tailed)	0.0198	0.0010	0.0009	0.0044	0.1580	0.0000	0.0092	0.0000	0.0260		
	N	220	218	220	220	220	220	220	220	220		
DAS28 12	Correlation	0.3338	0.5129	0.55738	-0.324	-0.21	-0.58	-0.379	-0.623	-0.4696		
	Sig. (2-tailed)	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0017	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000		
	N	220	218	220	220	220	220	220	220	220		
CDAI 0	Correlation	0.3991	0.3326	0.3036	-0.459	-0.256	-0.277	-0.155	-0.223	-0.1343		
	Sig. (2-tailed)	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0001	0.0000	0.0217	0.0009	0.0467		
	N	220	218	220	220	220	220	220	220	220		

Продължение на табл. 10.

Correlations (Pearson)												
		HAQ 0	HAQ 6	HAQ 12	PCS 0	MCS 0	PCS 6	MCS 6	PCS 12	MCS 12		
CDAI 6	Correlation	0.4323	0.5651	0.56198	-0.44	-0.257	-0.624	-0.45	-0.587	-0.467		
	Sig. (2-tailed)	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0001	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000		
	N	220	218	220	220	220	220	220	220	220		
CDAI 12	Correlation	0.3919	0.5552	0.61185	-0.442	-0.242	-0.671	-0.445	-0.694	-0.5114		
	Sig. (2-tailed)	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000		
	N	220	218	220	220	220	220	220	220	220		
SDAI 0	Correlation	0.3886	0.3175	0.28312	-0.442	-0.256	-0.258	-0.144	-0.212	-0.1225		
	Sig. (2-tailed)	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0001	0.0001	0.0325	0.0016	0.0698		
	N	220	218	220	220	220	220	220	220	220		
SDAI 6	Correlation	0.4289	0.5743	0.57688	-0.422	-0.245	-0.618	-0.453	-0.588	-0.472		
	Sig. (2-tailed)	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0002	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000		
	N	220	218	220	220	220	220	220	220	220		
SDAI 12	Correlation	0.3844	0.5493	0.59755	-0.43	-0.245	-0.658	-0.442	-0.677	-0.5057		
	Sig. (2-tailed)	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0002	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000		
	N	220	218	220	220	220	220	220	220	220		

Таблица 11. Корелационен анализ на Пиърсън за болестната активност и качеството на живот (EQ-5D, RAQoL)

Correlations (Pearson)		EQ5D1 0	EQ5D1 6	EQ5D1 12	EQ5D2 0	EQ5D2 6	EQ5D2 12	RAQoL 0	RAQoL 6	RAQoL 12
DAS28 0	Correlation	-0.4541	-0.1938	-0.01212	-0.5064	-0.258	-0.09692	0.32192	0.21448	0.15589
	Sig. (2-tailed)	0.0000	0.0039	0.8581	0.0000	0.0001	0.1519	0.0000	0.0014	0.0207
	N	220	220	220	220	220	220	220	220	220
DAS28 6	Correlation	-0.1177	-0.1691	-0.16944	-0.1645	-0.2312	-0.21772	0.16095	0.227	0.22161
	Sig. (2-tailed)	0.0816	0.0120	0.0118	0.0146	0.0005	0.0012	0.0169	0.0007	0.0009
	N	220	220	220	220	220	220	220	220	220
DAS28 12	Correlation	-0.1458	-0.4497	-0.6079	-0.2686	-0.4608	-0.55345	0.32928	0.50074	0.56081
	Sig. (2-tailed)	0.0306	0.0000	0.0000	0.0001	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	N	220	220	220	220	220	220	220	220	220
CDAI 0	Correlation	-0.4525	-0.2385	-0.08128	-0.484	-0.324	-0.19647	0.35409	0.27092	0.23381
	Sig. (2-tailed)	0.0000	0.0004	0.2299	0.0000	0.0000	0.0034	0.0000	0.0000	0.0005
	N	220	220	220	220	220	220	220	220	220

Продължение на табл. 11.

Correlations (Pearson)												
	EQ5D1 0	EQ5D1 6	EQ5D1 12	EQ5D2 0	EQ5D2 6	EQ5D2 12	RAQoL 0	RAQoL 6	RAQoL 12			
CDAI 6	Correlation	-0.2982	-0.5168	-0.52797	-0.4056	-0.5836	-0.55451	0.40652	0.56692	0.56322		
	Sig. (2-tailed)	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000		
	N	220	220	220	220	220	220	220	220	220		
CDAI 12	Correlation	-0.2163	-0.5263	-0.67222	-0.323	-0.5333	-0.59445	0.37782	0.55795	0.6064		
	Sig. (2-tailed)	0.0012	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000		
	N	220	220	220	220	220	220	220	220	220		
SDAI_0	Correlation	-0.4473	-0.2218	-0.06775	-0.4811	-0.3153	-0.1772	0.33057	0.26264	0.22771		
	Sig. (2-tailed)	0.0000	0.0009	0.3172	0.0000	0.0000	0.0084	0.0000	0.0001	0.0007		
	N	220	220	220	220	220	220	220	220	220		
SDAI 6	Correlation	-0.2845	-0.5201	-0.54545	-0.3958	-0.5824	-0.57418	0.38977	0.56903	0.56929		
	Sig. (2-tailed)	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000		
	N	220	220	220	220	220	220	220	220	220		
SDAI 12	Correlation	-0.2229	-0.5264	-0.66919	-0.313	-0.5246	-0.5776	0.36818	0.54682	0.59477		
	Sig. (2-tailed)	0.0009	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000		
	N	220	220	220	220	220	220	220	220	220		

Полът на пациентите е фактор, който също има значимо влияние върху качеството на живот на 6-ия месец от проследявания период. Вероятността жените да имат по-високи стойности за HAQ (по-ниско качество на живот) е 5.56 пъти по-висока, отколкото при мъжете ($p = 0.0028$).

Другият фактор, който има сигнификантно влияние върху качеството на живот в този времеви интервал, е показателят за болестната активност SDAI. При увеличаване на SDAI с единица, вероятността за високи стойности на HAQ-DI се увеличава 1.16 пъти ($p < 0.001$).

На 12-ия месец от проследявания период установихме, че полът и CDAI имат значимо влияние върху качеството на живот. Сходни с резултатите на 6-ия месец, шансовете на жените да имат по-високи стойности за HAQ (по-ниско качество на живот) са 4.09 пъти по-високи, отколкото при мъжете ($p = 0.0111$). След едногодишно проследяване показателят за болестна активност показва, че с увеличаване на CDAI с единица, шансовете за високи стойности на HAQ-DI се увеличават 1.17 пъти ($p < 0.001$).

Резултатите от бинарната логистична регресия отразяват значима връзка между показателите за болестна активност CDAI и SDAI и качеството на живот, оценено чрез HAQ-DI. При повишаване на болестната активност се увеличават шансовете за по-ниско качество на живот.

Лекарствената терапия не оказва сигнификантно влияние върху качеството на живот, оценено с HAQ-DI.

6.5. Анализ на разходите за лечение при двете терапевтични групи (сБПАРЛП и бБПАРЛП) и резултатите за промяната в здравнообусловеното качество на живот, оценено чрез HAQ-DI, и болестната активност, определена чрез DAS28, CDAI и SDAI, на 12-ия месец от лечението

Оценихме разходите за лечението на пациентите с бБПАРЛП и сБПАРЛП спрямо достигнатите резултати за HAQ-DI, DAS28-CRP, CDAI, SDAI след едногодишно лечение. От групата на биологична терапия, единствено пациентите, лекувани с Golimumab, достигат категорията ремисия (средна стойност на DAS28 **2.49** ± 0.76 SD) и по-ниски средни стойности за HAQ-DI – **0.65** ± 0.45 SD, характеризиращи по-добро качество на живот. Извършената оценка на болестната активност чрез CDAI и SDAI показва сходни резултати, но те класифицират болните в групата с минимална активност на болестта. Стойността на терапията с Golimumab за една година е 23 812.60 лв. – табл. 12. При останалите бБПАРЛП наблюдавахме сходни средни стойности за DAS28-CRP, отговарящи на минимална болестна активност. При пациентите, лекувани с TNF- α блокери (с изключение на групата на Golimumab), има минимална разлика в средните стойности за DAS28 – Adalimumab – **3.15** ± 0.82 SD, Certolizumab pegol – **3.06** ± 0.65 SD, Etanercept – **2.85** ± 0.55 SD, което отразява сходна ефективност по отношение намаляване на болестната активност при нашата група болни. Сравнителният анализ на резултатите за CDAI и SDAI отразява аналогични резултати, класифицирани като минимална болестна активност за двата показателя при всички биологични лекарствени продукти. Пациентите, които са провеждали лечение с

Golimumab, са с най-ниски средни стойности за CDAI (6.78 ± 4.51 SD) и SDAI (7.80 ± 5.67 SD), които се класифицират като минимална болестна активност, за разлика от резултата за DAS28, който ги класифицира като ремисия. Инструментите за оценка на активността на болестта CDAI и SDAI стратифицират болните на биологична терапия с всички проследени от нас ББПАРЛП в една и съща категория – на минимална болестна активност, което показва сходна ефективност и отговор към терапията.

При извършената оценка на качеството на живот чрез HAQ-DI установихме по-добро качество на живот освен при пациентите на Golimumab (0.65 ± 0.45) и при лекуваните с Adalimumab (0.69 ± 0.35 SD). Макар и сходни, по-високи числени резултати (по-ниско качество на живот) за HAQ-DI имат и пациентите на терапия с Etanercept (0.74 ± 0.55 SD) и Rituximab (0.74 ± 0.52 SD). При пациентите на лечение с Tocilizumab (0.83 ± 0.52 SD) и Certolizumab pegol (0.85 ± 0.54 SD) наблюдавахме сходни средни стойности за HAQ-DI, които са най-високи в групата на ББПАРЛП, но характеризират по-ниско качество на живот.

Анализът на разходите за лечение с ББПАРЛП в края на едногодишния проследяван период показва, че лечението с Rituximab е с най-ниска стойност (9937.88 лв.), при постигнати аналогични резултати по отношение на болестната активност (DAS28-CRP, CDAI, SDAI) и качеството на живот, оценено чрез HAQ-DI. С най-ниска стойност за едногодишния курс лечение от TNF- α блокери е Certolizumab pegol – 20 910.85 лв., при постигнати сходни резултати за болестната

активност, но числено по-високи средни стойности за HAQ-DI (0.85 ± 0.54 SD).

Сравнителният анализ в групата на сБПАРЛП и/или КС показва, че пациентите на монотерапия с Methotrexate са с минимална болестна активност в края на проследявания период, оценена чрез DAS28-CRP (3.18 ± 1.20 SD) и с най-ниски стойности за HAQ-DI (0.92 ± 0.60 SD – по-добро качество на живот). При същата група, за разлика от DAS28, наблюдавахме по-високи средни стойности за CDAI и SDAI, което стратифицира пациентите в групата с умерена болестна активност, където са класифицирани останалите пациенти на сБПАРЛП – табл. 13. Групата болни, които са се лекували със Sulfasalazine, също имат по-ниски средни стойности за HAQ-DI (1.03 ± 0.89 SD) в сравнение с групата на Chloroquine (1.11 ± 0.82), Methotrexate + кортикостероид (0.92 ± 0.60 SD) и болните на монотерапия с КС (1.33 ± 0.89 SD).

Болните на КС терапия имат най-високи средни стойности както за болестната активност, оценена чрез DAS28 (4.22 ± 1.11 SD), CDAI (19.79 ± 10.97 SD), SDAI (20.46 ± 11.36 SD), така и за качеството на живот (HAQ-DI), въпреки ниските разходи за терапия с този клас медикаменти – 114.97 лв. При изчисляването на едногодишния терапевтичен курс е използвана цената на Медрол 4 мг при дозировка 2 таблетки/дневно, тъй като това е най-често изписваният кортикостероид в ревматологичната практика.

При групата на комбинирана терапия MTX + КС установихме умерена болестна активност, оценена чрез DAS28 (3.89 ± 1.00 SD),

CDAI (**15.98** ± 7.98 SD), SDAI (**17.48** ± 9.09 SD) и по-високи средни стойности за HAQ-DI (**1.28** ± 0.72 SD) в сравнение с групата на монотерапия с MTX – табл. 13, при относително по-висока стойност на терапията – 209.83 лв./годишно.

При останалите две групи пациенти на сБПАРЛП – Chloroquine и Sulfasalazine, наблюдавахме сходни средни стойности по отношение на трите показателя за болестна активност, категоризиращи болестта като умерено активна – табл. 13. Въпреки това болните на лечение със Sulfasalazine имат сходни, но числено по-ниски средни стойности на DAS28 (**3.81** ± 1.18 SD срещу **4.13** ± 0.95 SD за Chloroquine), CDAI (**15.51** ± 9.09 SD срещу **16.96** ± 11.94 SD), SDAI (**16.19** ± 9.38 SD срещу **17.72** ± 12.07 SD) и HAQ-DI (**1.03** ± 0.89 SD срещу **1.11** ± 0.82 SD). По отношение на качеството на живот и на двете групи пациенти, оценено чрез HAQ-DI, установихме по-високи стойности (по-ниско качество на живот), в сравнение с групата на MTX (**0.92** ± 0.60 SD).

Проведеният статистически анализ между пациентите на биологична терапия и тези на сБПАРЛП отразява сигнификантно по-ниска болестна активност и по-добро качество на живот на 12-ия месец от проследяването при пациентите на бБПАРЛП, което е основателна причина за избор на този вид терапия, въпреки по-високата ѝ стойност.

Таблица 12. Разходи за лечение с бБПАРЛП и средни стойности на болестната активност и качеството на живот на живот на 12-ия месец от проследяването

бБПАРЛП	DAS28-CRP (mean ± SD)	CDAI (mean ± SD)	SDAI (mean ± SD)	HAQ-DI (mean ± SD)	PCS (mean ± SD)	MCS (mean ± SD)	Цена за 1 г.
Certolizumab pegol	3.06 ± 0.65	9.33 ± 4.22	9.94 ± 4.43	0.85 ± 0.54	39.24 ± 5.17	46.60 ± 8.76	20 910.85 лв.
Golimumab	2.49 ± 0.76	6.78 ± 4.51	7.80 ± 5.67	0.65 ± 0.45	40.26 ± 7.80	44.34 ± 7.26	23 812.60 лв.
Tocilizumab	3.07 ± 0.73	9.80 ± 4.91	10.45 ± 5.14	0.83 ± 0.52	41.11 ± 6.49	45.28 ± 6.62	25 878.50 лв.
Adalimumab	3.15 ± 0.82	10.00 ± 5.25	10.50 ± 5.61	0.69 ± 0.35	39.23 ± 6.38	41.86 ± 9.30	24 119.20 лв.
Etanercept	2.85 ± 0.55	7.97 ± 3.80	9.03 ± 4.25	0.74 ± 0.55	40.57 ± 5.48	45.59 ± 8.91	22 078.85 лв.
Rituximab	2.90 ± 0.70	7.48 ± 2.99	8.08 ± 3.24	0.74 ± 0.52	44.57 ± 5.26	46.27 ± 2.87	9937.88 лв.

Таблица 13. Разходи за лечение със сБПАРЛП и средни стойности на болестната активност и качеството на живот на 12-ия месец от проследяването

сБПАРЛП и/или КС	DAS28-CRP (mean ± SD)	CDAI (mean ± SD)	SDAI (mean ± SD)	HAQ-DI (mean ± SD)	PCS (mean ± SD)	MCS (mean ± SD)	Цена за 1 г.
Chloroquine	4.13 ± 0.95	16.96 ± 11.94	17.72 ± 12.07	1.11 ± 0.82	34.86 ± 10.04	39.39 ± 7.70	258.42 лв.
Sulfasalazine	3.81 ± 1.18	15.51 ± 9.09	16.19 ± 9.38	1.03 ± 0.89	34.75 ± 8.08	41.47 ± 12.07	314.77 лв.
MTX	3.18 ± 1.20	12.11 ± 10.69	12.71 ± 10.95	0.92 ± 0.60	35.77 ± 7.35	40.92 ± 11.67	94.86 р.о. 644.95 лв. s.c.
MTX + КС	3.89 ± 1.00	15.98 ± 7.98	17.48 ± 9.09	1.28 ± 0.72	33.19 ± 6.66	38.55 ± 9.28	209.83 лв.
КС	4.22 ± 1.11	19.79 ± 10.97	20.46 ± 11.36	1.33 ± 0.89	28.71 ± 6.97	39.77 ± 9.59	114.97 лв.

6.6. Анализ на разходите за лечение при двете терапевтични групи (сБПАРЛП и бБПАРЛП) и резултатите за промяната в здравнообусловеното качество на живот, оценено чрез SF-36, и болестната активност, определена чрез DAS28, CDAI и SDAI, на 12-ия месец от лечението

Оценихме разходите за лечение на пациентите на бБПАРЛП и сБПАРЛП и чрез промяната в качеството на живот, оценена чрез показателите за физическа функция (PCS) и ментално състояние (MCS), както и болестната активност чрез DAS28, CDAI, SDAI след едногодишно проследяване.

Сравнихме качеството на живот, оценено чрез SF-36 (PCS – Physical component summary score и MCS – Mental component summary score) при 6-те групи пациенти на биологична терапия. За разлика от получените резултати за HAQ-DI, при пациентите на лечение с Rituximab наблюдавахме най-високи средни стойности за PCS – 44.57 ± 5.26 SD (близки до нормата за популацията 47-50). При същата група пациенти установихме, че след едногодишно лечение показателят за ментално състояние достига сходни средни стойности – 46.27 ± 2.87 SD, с тези на популацията. Анализът на данните показва, че болните на лечение с Rituximab са с минимална болестна активност, оценена чрез DAS28 (2.90 ± 0.70 SD), CDAI (7.48 ± 2.99 SD), SDAI (8.08 ± 3.24 SD), и качество на живот (PCS, MCS), сходно с нормата за популацията и най-ниска стойност на лечение (9937.88 лв.) в групата на бБПАРЛП – табл.

12. Другата група болни, при която наблюдавахме средни стойности на MCS (**46.60** ± 8.76 SD), близки до тези на популацията, са пациентите на лечение с Certolizumab pegol. За разлика от болните на Rituximab, при тях обобщеният скор за физическа функция има по-ниски средни стойности – PCS (**39.24** ± 5.17 SD), въпреки сходните резултатите за минимална болестна активност, определена чрез DAS28 (**3.06** ± 0.65 SD), CDAI (**9.33** ± 4.22 SD), SDAI (**9.94** ± 4.43 SD).

Болните на терапия с Tocilizumab и Etanercept достигат сходни средни стойности за качество на живот, оценено чрез PCS (**41.11** ± 6.49 SD / **40.57** ± 5.48 SD) и MCS (**45.28** ± 6.62 SD / **45.59** ± 8.91 SD), както и за болестна активност – DAS28 (**3.07** ± 0.73 SD / **2.85** ± 0.55 SD) и CDAI (**9.80** ± 4.91 SD / **7.97** ± 3.80 SD), въпреки по-високата цена на лечението с първия лекарствен продукт (25,878.50 лв.) – табл.

12. Най-ниски средни стойности за качеството на живот, оценено чрез PCS – **39.23** ± 6.38 SD и MCS – **41.86** ± 9.30 SD, наблюдавахме в групата на лечение с Adalimumab, въпреки получените противоположни резултати – по-добро качество на живот (физическа функция), оценена чрез HAQ-DI (**0.69** ± 0.35 SD).

Разходите за едногодишно лечение с блокерите на TNF-α: Certolizumab pegol (20 910.85 лв.), Etanercept (22 078.85 лв.), Golimumab (23 812.60 лв.), Adalimumab (24 119.20 лв.), са сходни, както и постигнатите резултати за болестната активност (с изключение на групата на Golimumab – оценена с DAS28).

Оценихме качеството на живот чрез PCS и MCS и при групите на терапия със сБПАРЛП. Най-високи средни стойности за обобщения скор за физическа функция установихме при болните на лечение с МТХ (**35.77** ± 7.35 SD), които имат и най-ниска средна стойност за болестна активност, оценена чрез DAS28 (**3.18** ± 1.20 SD), CDAI (**12.11** ± 10.69 SD), SDAI (**12.71** ± 10.95 SD) – табл. 12. Въпреки това тези резултати остават по-ниски в сравнение с получените за болните на биологична терапия. Групите на лечение с Chloroquine и Sulfasalazine имат близки средни стойности за качество на живот – PCS (**34.86** ± 10.04 SD / **34.75** ± 8.08 SD), както и за болестна активност, оценена чрез DAS28, CDAI, SDAI, и сравнително по-висока цена на лечението (258.42 лв. и 314.77 лв.) в сравнение с пероралния Methotrexate (94.86 лв.) – табл. 13. Най-добро психоемоционално състояние като компонент на здравнообусловеното качество на живот установихме при пациентите на Sulfasalazine (**41.47** ± 12.07 SD) от групата на сБПАРЛП. Болните на комбинирана терапия с МТХ + КС имат най-ниски средни стойности на този показател – MCS (**38.55** ± 9.28 SD), в сравнение с останалите групи на сБПАРЛП и бБПАРЛП. Най-ниски средни стойности за обобщения скор за физическата функция наблюдавахме при пациентите на лечение с КС (**28.71** ± 6.97 SD), при които се установиха умерена болестна активност (DAS28, CDAI, SDAI) и най-ниски разходи за терапията на тази група пациенти (114.97 лв.).

Анализът на данните показва, че при болните на терапия със сБПАРЛП стойността за едногодишен курс на лечение е значимо по-ниска, но пациентите са със сигнификантно по-висока болестна активност (DAS28, CDAI, SDAI) и по-ниско качество на живот (HAQ-DI, SF-36).

7. ОБСЪЖДАНЕ

Европейската лига против ревматизма (EULAR) одобри 3 водещи принципа при лечението на ревматоидния артрит. Според първия принцип ревматолозите са специалистите, които трябва да лекуват пациентите с РА. Вторият принцип изисква вземането на съвместно решение между пациента и неговия ревматолог, като лекарят трябва да се стреми да положи най-добрите грижи за своя пациент. Третият принцип е относно икономическата тежест на заболяването. Лечението на РА е с висока стойност не само по отношение на директните медицинските разходи. Намалената трудоспособност води до нарастване на индиректните разходи поради загубите от производителност. Тези фактори трябва да бъдат предвидени от лекуващия ревматолог.

Вземайки под внимание водещите принципи на EULAR за лечението на РА, оценихме ефекта от проведената терапия чрез промяната в болестната активност при нашата кохорта от 220 болни, лекувани със сБПАРЛП и бБПАРЛП, след едногодишно проспективно проследяване. Получените резултати ни дадоха основание да приемем, че лечението с биологични лекарствени продукти основателно се прилага при пациенти с по-висока болестна активност. В началото на проследявания период в групата на сБПАРЛП се регистрират значимо по-ниски стойности на показателите за болестна активност DAS28, CDAI, SDAI в сравнение с пациентите на бБПАРЛП. На 6-ия месец наблюдавахме

значимо намаляване на болестната активност, оценена чрез 3-те показателя, при пациентите на терапия с конвенционални синтетични лекарствени продукти в сравнение с изходните им стойности, което показва значим ефект след започване на терапията с тях. Въпреки това при проследяването от 6-ия до 12-ия месец не наблюдавахме значимо подобрене при тази група пациенти – болните на сБПАРЛП задържат постигнатия ефект от лечението, като на 12-ия месец едва 12.5% се категоризират като ремисия (оценена чрез DAS28). За разлика от тях при пациентите, които са провеждали биологично лечение, се установи трайно понижаване на показателите за болестна активност (DAS28, CDAI, SDAI) и в двата времеви интервала, като в края на проследявания период 29.8% постигат клинична ремисия (оценена чрез DAS28). Въпреки това не се установи значима разлика в стойностите на DAS28 между пациентите на бБПАРЛП и сБПАРЛП на 6-ия месец. Значимо по-голям брой пациенти на лечение с бБПАРЛП (33.1%), оценени чрез DAS28, се стратифицират в групата минимална болестна активност, в сравнение с болните на сБПАРЛП (22.9%). По-голяма част от пациентите на конвенционална синтетична терапия (50%) достигат умерена активност на болестта в края на проследявания период.

При оценка на болестната активност чрез CDAI установихме, че групата на биологична терапия има достоверно по-ниски стойности за този показател в сравнение с тази на сБПАРЛП и в трите времеви интервала. За разлика от отчетените резултати чрез DAS28, който не

показа промяна между 6-и и 12-и месец, при пациентите на лечение със сБПАРЛП наблюдавахме статистически сигнификантна разлика и в трите времеви интервала от проследявания период по отношение на CDAI. Аналогични резултати получихме от оценката, извършена чрез SDAI, което ни даде основание да приемем, че лечението с бБПАРЛП е по-ефективно в сравнение с конвенционалната синтетична терапия. Независимо от минималните разлики, които наблюдавахме, от резултатите, получени за DAS28, CDAI, SDAI, приехме, че и трите методики с точност оценяват активността на болестта и са чувствителни към промяната на категориите: ниска, умерена и тежка болестна активност.

Получените от нас резултати потвърждават данните, съобщени в чуждестранната литература от Choi и сътр., за по-добър терапевтичен отговор към лечението с бБПАРЛП, оценен чрез показателите за болестна активност DAS28, CDAI, SDAI, както и чрез критериите за отговор ACR 20/50/70/90. Обяснимо, наблюдаваме тенденция за нарастване на броя пациенти, които започват биологично лечение в световен мащаб, както и в Р. България. Според данните на Hockley и Pease от проучвания сред пациентите с диагностициран РА, между 7 и 16% провеждат лечение с биологични лекарствени продукти. Въпреки това достъпът до този вид терапия значително варира между отделните държави. Според доклада на EFPIA около 5% от болните в Австрия се лекуват с бБПАРЛП, докато в Норвегия този дял достига до 30% през 2008 г.

Тенденцията за нарастване на броя пациенти, провеждащи биологична терапия, се установява и в Р. България. През последните седем години от 72 болни на лечение с бБПАРЛП, броят им се е увеличил на 2146 през 2014 г., което е причина за значителната икономическа тежест на това заболяване върху НЗОК.

Друга основателна причина за нарастващия брой болни на биологично лечение е сигнификантно по-доброто качество на живот, което се установява при тази група пациенти след едногодишен курс лечение. Оценката на качество на живот (QoL) обхваща влиянието на заболяването и неговото лечение върху способността на пациента да изпълнява/да задоволява определени нужди. За да оценим промяната на качеството на живот при нашата кохорта болни на 6-и и 12-и месец от лечението със сБПАРЛП и бБПАРЛП, използвахме генеричните въпросници HAQ-DI, SF-36, EQ-5D и болестоспецифичния въпросник RAQoL.

Получените от нас резултати потвърждават международното проучване на Blumenauer и кол., че пациентите на бБПАРЛП са с по-добро качество на живот. Въпреки че към настоящия момент генеричните въпросници HAQ-DI, SF-36, EQ-5D и болестоспецифичният въпросник RAQoL не са включени като критерии за започване или продължаване на биологична терапия, те обективно отразяват състоянието на пациентите. Получените от нас резултати показват значима корелация между показателите за болестна активност (DAS28, CDAI, SDAI) и качество на живот (HAQ-DI, SF-36, EQ-5D,

RAQoL). При пациентите на биологично лечение наблюдавахме сигнификантно намаляване на болестната активност и сигнификантно повишаване на качеството на живот в съответствие с данните на Cimmino и сътр.

В началото на проучването пациентите, провеждащи биологична терапия, са с обосновано по-висока болестна активност, но без значима разлика по отношение на QoL, оценено чрез HAQ-DI, SF-36, EQ-5D и RAQoL в сравнение с групата на сБПАРЛП. На базовата визита при пациентите на конвенционална синтетична терапия и/или КС се отчита сигнификантно по-ниска болестна активност, но при тях наблюдавахме сходно качество на живот. Това се обяснява с лимитиращи фактори по отношение на лечебния курс (придружаващи заболявания, нежелани лекарствени реакции, свързани с приложението на определени сБПАРЛП) и възрастта на пациентите. Обикновено това са по-възрастни пациенти с придружаващи заболявания, влошаващи физическата им функция и емоционално състояние, които са важни фактори за оценката на качеството на живот. Влияние оказват и лимитиращите критерии на НЗОК за започване на биологична терапия, които изискват недостатъчен ефект от лечението с поне две конвенционални синтетични лекарствени средства (едното от които задължително е МТХ в дозировка 20 мг/седмично).

На 6-ия месец от проследявания период установихме сигнификантно подобрене по отношение на показателите HAQ-DI,

SF-36, EQ-5D и RAQoL и за двете групи пациенти. Резултатите показват, че болните на синтетична терапия също достигат значимо подобрение в качеството на живот, въпреки че при пациентите на ББПАРЛП качеството на живот, оценено чрез тези показатели, е сигнификантно по-високо. Един от най-важните показатели за оценка на QoL е промяната в менталното състояние на пациентите. На 6-и и 12-и месец при нашата кохорта болни наблюдавахме значително по-високи средни стойности на MCS при пациентите на биологична терапия в сравнение с групата на сБПАРЛП. Това се обяснява, от една страна, с намаляването на болестната активност, подобрението на физическата функция, което е предпоставка за ресоциализиране на болните с РА. В края на проследявания период установихме, че обобщеният скор за менталното състояние на пациентите на ББПАРЛП е достигнал средна стойност от 44.91, която е близка до нормата за популацията. Постигнатият резултат отразява значително подобрение в един от най-важните аспекти от качеството на живот на пациентите – тяхната социална среда и общуване. При пациентите на биологична терапия, в хода на едногодишно лечение наблюдавахме сигнификантно подобрение във физическата им функция (оценено чрез HAQ-DI) и работоспособността както по отношение на обичайни ежедневни дейности, така и на работните им задължения (SF-36), което доведе до тяхното ресоциализиране в обществото. За разлика от тях при пациентите на конвенционална синтетична терапия се

установи задържане на постигнатите до 6-ия месец резултати и липса на значима промяна в качеството на живот, оценена чрез HAQ-DI, SF-36 и EQ-5D. Единствено болестоспецифичният въпросник RAQoL отчете значимо подобрене в качеството на живот на болните на сБПАРЛП между 6-и и 12-и месец. Обяснението за този факт е в самата конструкция на въпросника, защото той е болестоспецифичен и се състои от 30 въпроса, обхващащи множество аспекти от ежедневието на пациентите с РА, които изискват еднозначни отговори с „да“ и „не“.

Сравнихме качеството на живот при отделните групи на конвенционални синтетични средства чрез HAQ-DI и SF-36. Установихме, че пациентите на лечение с КС имат най-ниски средни стойности за обобщения скор за физическа функция и ментално състояние, както и най-висока средна стойност за HAQ-DI. Една от причините за този резултат е свързана с по-голяма възраст на пациентите, по-голямата продължителност на артритата и придружаващите заболявания. Обикновено това са по-възрастни болни, при които има противопоказания за започване на терапия със сБПАРЛП или бБПАРЛП. Тези фактори допринасят за по-ограничената физическа функция на пациентите и за получените от нас резултати.

При групата на комбинирана терапия с Methotrexate и КС установихме по-високи средни стойности на болестната активност (DAS28, CDAI, SDAI), което може да бъде обяснено както с недостатъчния ефект от терапията, която е наложила след края на проследявания период да бъде започнато лечение с биологичен лекарствен продукт,

така и с повишения риск от инфекции, които активизират заболяването. Показателите за качество на живот – PCS и MCS, макар и числено по-ниски при болните на МТХ и КС, в сравнение с пациентите на монотерапия с МТХ са сходни, което отразява приблизително еднакъв терапевтичен резултат при тези групи болни.

За разлика от литературните данни за по-добрия терапевтичен ефект от лечението със Salazopirine в сравнение с Chloroquine, нашите резултати показват, че при пациентите на лечение с тези сБПАРЛП се установяват сходни средни стойности на болестната активност и качеството на живот. Причината за този резултат е, че селектираните болни в тези групи са по-млади пациенти, които изходно са имали по-ниска болестна активност.

Подобряването на качеството на живот и намаляването на болестната активност са основна цел по време на терапията на пациентите с РА. Подобряването на тези два показателя водят до намаляване на разходите за лечение на заболяването.

Терапията на болните с ревматоиден артрит може да има висока стойност. В повечето случаи индиректните разходи, свързани с РА, могат да компенсират директните разходи по два начина. Профилактиката на прогресия на заболяването може да ограничи бъдещи разходи за хоспитализации или операции. Поддържането на минимална болестна активност е основна цел при болните, които не могат да достигнат до трайна ремисия на болестта. При пациентите с добър контрол на болестната активност се постига подобряване на трудоспособността, с което се увеличава производителността на тру-

да. През последните години подобрението на този показател се дължи главно на въвеждането на по-ефективни терапии. Използването на биологични лекарствени продукти за терапия на възпалителните ставни заболявания е изключително важен подход при лечението им, който е намалил инвалидизацията на пациентите през последните години. Въпреки ефективността на биологичната терапия, все още съществуват редица пречки за оптимално лечение. Липсата на обучение на общопрактикуващите лекари и на пациентите за РА, недобрата комуникация лекар–пациент, несигурността при избора на лечение и неговата цена са само част от причините, затрудняващи терапевтичния процес.

Всяка една от тези причини е лимитиращ фактор за започване на подходящо и своевременно лечение на болните с РА. Високата цена на ББПАРЛП и ограничените ресурси на здравната система са основните лимитиращи фактори при започването на този вид терапия. Поради тази причина критериите на НЗОК за започване на биологично лечение през последните пет години в Р. България динамично се променят. Данните от НЗОК ни дават основание да считаме, че българските ревматолози не използват напълно възможностите на синтетичните БПАРЛП и започват приложението на биологично средство преди изчерпването на вариантите за лечение с комбинации от тях. Бързонарастващият брой болни на ББПАРЛП наложи прецизиране на критериите и добавяне на допълнителни критерии за започване на биологично лечение. Въпреки това през 2014 г. 2146 болни са провеждали

терапия с ББПАРЛП на стойност 25 397,324 лв. само за диагнозата ревматоиден артрит. Разходите за биологични лекарствени продукти са сериозен товар за здравноосигурителната система. Последствията върху нея наложиха въвеждането на редица рестрикции с цел прецизиране и правилен подбор на пациентите, нуждаещи се от биологична терапия. Въпреки това НЗОК изпитва затруднения за финансирането на това скъпоструващо лечение. Решение на сложната ситуация е практическото приложение на анализи от типа разход-ефективност. Използването на такава фармакоикономическа оценка би облекчило икономическата тежест на заболяването, предлагайки същевременно достатъчно ефективно лечение за пациентите.

Всички изброени фактори насочват към извода, че е наложително създаване на единен национален регистър за лечението на болните с биологични лекарствени продукти. Той ще облекчи работата на специалистите ревматолози и ще помогне за извършване на стриктен контрол върху предписването и проследяването на ефекта от лечението на пациентите.

Анализът на резултатите от нашата кохорта болни показва, че TNF- α блокери имат сходна цена и постигат търсения терапевтичен ефект – ремисия или минимална болестна активност. Най-ниска стойност за едногодишен терапевтичен курс установихме при Certolizumab pegol – 20 910.85 лв. Лечението с Rituximab освен най-ниска цена – 9937.88 лв., показва и сходни резултати за качество на живот (HAQ-DI, SF-36) и болестна активност (DAS28, CDAI, SDAI)

с тези на TNF- α инхибиторите. Непрекъснато нарастващите здравни разходи и ограничените ресурси на здравната система правят изключително важна оценката на съотношението разход-ефективност. Лечението с биологични лекарствени продукти е високоефективно и оправдано по отношение на неговата цена при пациенти с активен ревматоиден артрит и по-специално при болни с недостатъчен ефект от терапията с Methotrexate. Започването му своевременно води до ограничаване на инвалидизацията на тези болни и намалява стойността на индиректните и директните разходи. Следователно оптимизирането на потреблението на биологични средства е от съществено значение за оценката разход-ефективност в зависимост от финансовите възможности и приоритети на здравната система и оправдава влягането на повече средства за получаване на високо-ефективно лечение на тези болни.

8. ИЗВОДИ

1. Пациентите, лекувани с бБПАРЛП, са с по-ниска болестна активност в сравнение с болните на лечение със сБПАРЛП, оценена чрез DAS28, CDAI, SDAI, след едногодишно проспективно проследяване.

2. Пациентите след лечение с бБПАРЛП са с по-високо здравнообусловено качество на живот в сравнение с лекувани със сБПАРЛП, оценено посредством многоаспектните и генеричните въпросници HAQ-DI, SF-36, EQ-5D и болестоспецифичния въпросник RAQoL на 6-и и 12-и месец от проследявания период.

3. Статистически значима е връзката между болестната активност (DAS28, CDAI, SDAI) и показателите за качество на живот (HAQ-DI, SF-36, EQ-5D, RAQoL), която е обратнопропорционална, като при намаляване на болестната активност качеството на живот се подобрява.

4. Пациентите на комбинирана терапия МТХ и КС и групата на монотерапия с МТХ имат най-добър ACR 20/50/70/90 отговор към терапията ACR 20/50/70/90 в сравнение с другите конвенционални синтетични лекарствени продукти.

5. Пациентите на бБПАРЛП имат по-добър отговор на терапията в сравнение с болните на сБПАРЛП, оценен чрез ACR 20/50/70/90.

6. В групата на сБПАРЛП, при пациентите на терапия с МТХ се отчитат най-ниска болестна активност, високи средни стойности за

качеството на живот и ниска стойност на лечението, оценени след едногодишно проследяване.

7. При пациентите на биологична терапия се установяват значимо по-ниска болестна активност, по-добро качество на живот и обосновано по-висока финансова стойност на лечението в сравнение с болните на сБПАРЛП.

9. ПРИНОСИ

1. За първи път в ревматологичната практика у нас е проведено мащабно проучване за оценка на здравнообусловеното качество на живот, ефективността на лекарствената терапия със сБПАРЛП и бБПАРЛП и разходите за провежданото медикаментозно лечение при болни с РА.

2. За първи път у нас е направена комплексна оценка на болестната активност (DAS28, CDAI, SDAI), отговора към терапията (ACR 20/50/70/90) и качеството на живот (HAQ-DI, SF-36, EQ-5D, RAQoL) при болни от РА, подложени на различни терапевтични режими.

3. За първи път у нас комбинирано е оценена ефикасността на лечението с различни групи лекарства чрез проследяване на промяната в болестната активност, качеството на живот, както и чрез критериите за подобрене при болните от РА, което е от практическа полза за клиничната практика.

4. Изчислена е стойността на лечението за една година на болните от РА, лекувани със сБПАРЛП и бБПАРЛП, и са оценени болестната активност и качеството на живот при различните терапевтични групи. Този принос е с оригинален характер, защото цените на лекарствените продукти и реимбурсната политика са различни за различните държави.

5. Изследвани са половите различия в болестната активност, определена чрез DAS28 при двата пола, като е доказана сигнификантно по-ниска болестна активност при жените в сравнение с мъжете на 12-ия месец от лечението, което е новост за България.

6. Изследвана е връзката между болестната активност, оценена чрез DAS28-CRP, CDAI, SDAI, и качеството на живот на пациентите (HAQ-DI, SF-36, EQ-5D, RAQoL). Оценено е допълнителното влияние на фактори като възраст, пол, продължителност на болестта, терапевтичен режим върху качеството на живот и физическата функция, оценена чрез HAQ-DI.

10. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ

1. Vl. Boyadzhieva, N. Stoilov, R. Stoilov, G. Petrova, S. Stefanov, D. Medzhidieva. Cost of treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs in the period 2013-2014 in Bulgaria. J Balkan Tribological Assoc. 2016, 22 (1), 401-409; IF 0,317(2013).

2. Вл. Бояджиева, Р. Стоилов, Г. Петрова. Теоретични основи и значение на фармакоикономическите анализи в ревматологичната практика. Ревматология, 2013, 21 (2):9-17.

3. Вл. Бояджиева, Н. Стоилов, Р. Стоилов, Г. Петрова. Анализ на разходите за лечението на ревматоидни заболявания с биологични болестопроменящи антиревматични лекарствени продукти през периода 2009-2013 г. в България. Ревматология. 2014, 22 (3-4), 14-24.

4. Вл. Бояджиева, Н. Стоилов, Цв. Георгиев, Р. Стоилов, Г. Петрова. Лечение на пациентите с ревматоиден артрит. Възможности и ползи от прилагане на фармакоикономическия анализ разход-ефективност. Ревматология, 2015, 23 (3), 48-58.

5. Вл. Бояджиева, Н. Стоилов, Р. Стоилов, Г. Петрова – Клинични методи за оценка на болестната активност и качеството на живот при пациентите с РА. Ревматология. 201, 24 (4) – под печат.

НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ

1. Вл. Бояджиева, Н. Стоилов, Р. Стоилов, Г. Петрова. Разходи за лечението на възпалителните ставни заболявания (РА, АС, ПСА) с биологични лекарствени продукти. Българо-руски симпозиум 10-12.04.2014 г. РИУ Правец.

2. Вл. Бояджиева, Н. Стоилов, Р. Стоилов, Г. Петрова. Анализ на разходите за лечение на възпалителните ставни заболявания (РА, ПСА, АС) с биологични лекарствени продукти през периода 2013-20014 г. в Р. България. Годишна национална конференция по ревматология 14-17.05.2015 г., хотел “Интернационал”, Зл. пясъци.

3. Вл. Бояджиева, Н. Стоилов, Р. Стоилов, Г. Петрова. “Treat to target” или лечение до постигане на по-добро качество на живот? – училище за млади ревматолози, 27.03.2016, хотел „Анел“ София.

4. Вл. Бояджиева, Н. Стоилов, Р. Стоилов, Г. Петрова. Оценка на болестната активност, качеството на живот и разходите за лечение при пациенти с ревматоиден артрит, лекувани със синтетични болестопроменящи антиревматични средства – Юбилейна национална конференция по ревматология с международно участие, Поморие 12-15.05. 2016.

11. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Бояджиева Вл, Стоилов Н, Стоилов Р, Петрова Г. Анализ на разходите за лечението на ревматоидни заболявания с биологични болестопроменящи антиревматични лекарствени продукти през периода 2009-2013 г. в Р. България. Ревматология, 2014, 22 (3-4), 14-24.
2. Златарева А, Маринов Л, Петрова Г, Георгиева Св. Анализ на публичните разходи за фармакотерапия на ревматоидния артрит за периода 2012-2013 г. Обща медицина, 2014, 16 (4), 12-18.
3. Иванова М, Стоилов Р. Синтетични болестопроменящи антиревматични лекарствени продукти (сБПАРЛП). Фармакотерапия на автоимунните ревматични заболявания. 2016; 108-205.
4. Маринов Л, Савова А, Николова И, Петрова Г. Литературно проучване на фармакотерапията и на разходите за лечение на псориазис и псориаичен артрит. 2013,49(4), 39-44.
5. Национален статистически институт <http://www.nsi.bg/bg/content/11472/>
6. Николов Н, Панчовска М и Коларов Зл. Икономически анализи в ревматологията. Ревматология. 2011, 19(4), 26.
7. Петрова, Г. Фармакоикономика. София, ИНФОФАРМА, 2010, 6-17.

8. Стоилов Н, Бояджиева Вл, Рашков Р. Лечение на ревматоидния артрит с биологични средства. Medical Magazine; 2014;10, 56-61.
9. Стоилов Н, Иванова М, Стоилов Р, Бояджиева Вл. Биологични болестопроменящи антиревматични лекарствени продукти. Фармакотерапия на автоимунните ревматични заболявания. 2016, 246-314.
10. Стоилов Р, Иванова М. Оценка на качеството на живот при болни с ревматоиден артрит. Ревматология, 2004, 12 (4), 14-16.
11. Стоилов Р, Иванова М. Оценка на качеството на живот в ревматологичната практика. Ревматология, 2005, 13 (3), 49-55.
12. Стоилов Р, Иванова М. Най-често използваните генерични и специфични въпросници за изследване на здравето състояние и качеството на живот при ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит. Актуални проблеми в ревматологията. София, 2006, 61-73.
13. Стоилов Р, Иванова М. Индекси за оценка на болестната активност при ревматоидния артрит и анкилозиращия спондилит. Актуални проблеми в ревматологията. София, 2006, 53-60.
14. Стоилов Р, Иванова М. Разходи за лечението на ревматоидния артрит с болестопроменящи антиревматични лекарствени продукти през 2009 г. в Р. България. Ревматология 2010, 18 (1), 28-36.

15. Стоилов Р, Иванова М, Стоилов Н, Маринчева С. Разходите за лечението на ревматоидния артрит, анкилозиращия спондилит и псориатичния артрит със синтетични и биологични болестопроменящи антиревматични лекарствени продукти през 2010 г. в Р. България. Ревматология, 2011, 4, 59-67.
16. Стоилов Р, Стоилов Н, Иванова М, Манолова И, Тодорова-Иванова Е. Ревматоиден артрит. Автоимунни болести в клиничната практика. 2015, 45-57.
17. Шейтанов, И. Нашият опит с ARAVA (Leflunomide) при болни с ранен ревматоиден артрит. Ревматология, 2004,12 (1), 37-40.
18. Шейтанов, И. Съвременни методи за оценка на терапевтичната ефикасност на болестопроменящите антиревматични средства при болни с ревматоиден артрит. Ревматология, 2005,13 (1), 25-29.
19. Шейтанов Й. Ревматоиден артрит. Ревматични болести. 1998, 9-27.
20. Шейтанов Й, Шейтанов И. Лечение на ревматоидния артрит – днес и утре. Ревматология, 2003, 11, (3-4), 19-22.
21. Шейтанов, Й, Шейтанов, И. Лечение на ревматоидния артрит с Methotrexate – какво още трябва да знаем? Ревматология, 2009, 17, (3), 50-52.

22. Adams C, Brantner V. Estimating the cost of new drug development: is it really 802 million dollars? *Health Aff. (Millwood)*, 2006, 25, 420-428.
23. Agency for Healthcare Research and Quality. Choosing Medications for Rheumatoid Arthritis. Available at <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/14/85/RheumArthritisClinicianGuide.pdf>. Accessed: May 24, 2016.
24. Aletaha D, Neogi T, Silman A. et al. Rheumatoid arthritis classification criteria. An ACR/EULAR Collaborative initiative. 2010; 62; 2569-2581.
25. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005,23(Suppl 39):100-108.
26. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins M, Neogi T, Michaud K, Saag K, O'dell J.R, Kazi S: Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: American College of Rheumatology Recommendations for Use in Clinical Practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(5): 640-647.
27. Anis AH, Tugwell PX, Wells GA, Stewart DG. A cost-effectiveness analyses of cyclosporine in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol* 1996; 23; 609-16.

28. Antoni MR et al. Cooperative of QoL in rheumatic diseases: results of a survey among 6000 patients across 11 European countries – Arthritis Rheum.2002,46.
29. Barton A, Worthington J. Genetic susceptibility to rheumatoid arthritis: an emerging picture. Arthritis Rheum. 2009 Oct 15. 61(10): 1441-6.
30. Bathon J. et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. N Engl. J.Med. 200;343:N22; 1586-1593.
31. Berger, ML et. al. Health care Cost, Quality, and Outcomes. ISPOR Book of terms. International society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2003.
32. Berkanovic E, Oster P, Wong WK, Bulpitt K, Clements P, Sterz M and Paulus H: The relationship between socioeconomic status and recently diagnosed rheumatoid arthritis Arthritis Care Res 1996, 9(6):257-62.
33. Blumenauer B, Cranney A, Clinch J, Tugwell P. Quality of life in patients with rheumatoid arthritis. Which Drugs Might Make a Difference? Pharmacoeconomics 2003, 21(13), 927-940.
34. Boyadzhieva V, Stoilov N, Stoilov R, Petrova G, Stefanov S, Medjidieva D: The cost of treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis with biological disease-modifying

- antirheumatic drugs in the period 2013-2014 in Bulgaria. *Journal of the Balkan Tribological Association* 2016, 22 (1), 401-409.
35. Bootman J, R Townsend, W McGhan, *Principles of pharmacoecconomics*, 1999, 3-4.
 36. Bowling A, Bond M, Jenkinson C, Lamping DL. Short form 36 (SF-36) health Survey questionnaire: which normative data should be used? Comparisons between the norms provided by the Omnibus Survey in Britain, The Health Survey for England and the Oxford Healthy Survey. *J Public health Med* 1999, 21(3), 255-270.
 37. Bruce B, Fries J. The Stanford health assessment questionnaire: dimensions and practical applications. *Health and Quality of life outcomes*. 2003, 1:20.
 38. Bruno MA, Wakefield RJ. Chapter 5: Ultrasound of Rheumatoid Arthritis. Bruno MA, Mosher TJ, Gold GE. *Arthritis in Color: Advanced Imaging of Arthritis*. Philadelphia, PA: Saunders-Elsevier; 2009, 96-122.
 39. Capone ML, Tacconelli S, Rodriguez LG, Patrignani P. NSAIDs and cardiovascular disease: transducing human pharmacology results into clinical read-outs in the general population. *Pharmacol Rep*.2010;15:530-535.
 40. Cheung PP, Dougados M, Gossec L. Reliability of ultrasonography to detect synovitis in rheumatoid arthritis: a systematic literature re-

- view of 35 studies (1,415 patients). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Mar. 62(3):323-34.
41. Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM. A cost-effectiveness analyses of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2316-27.
 42. Cimmino M, Leardini G et al: Assessing the cost –effectiveness of biologic agents for the management of moderate to severe rheumatoid arthritis in anti – TNF inadequate responders in Italy: a modeling approach. *Clin Exp Rheumatol* 2011, 29; 633-641.
 43. Coenen D, Verschueren P, Westhovens R, Bossuyt X. Technical and diagnostic performance of 6 assays for the measurement of citrullinated protein/peptide antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin Chem*. 2007. 53(3):498–504.
 44. Cortesi PA, Scalone L, D’angiolella L et al. Systematic literature review on economic implications and pharmacoeconomic issues of psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (Suppl. 73): 126-131.
 45. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013;15 (30) S2.
 46. Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P, Abramson SB, Simon LS, van de Putte LBA. Basic biology and clinical application of specific COX-2 inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2000;15:4-13.

47. Daha NA, Toes RE. Rheumatoid arthritis: Are ACPA-positive and ACPA-negative RA the same disease? *Nat Rev Rheumatol*. 2011, 7(4):202-3.
48. Deighton, C & K Hyrich. International guidelines on access to biologic therapy: why the differences and which is best? *Nature Reviews Rheumatology*. 2008, 4, 520-521.
49. Deighton C, Hyrich K, Ding T, Ledingham J et al. BSR and BHRP rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy. *Rheumatology*, 2010;49;1197-1199.
50. De Jong Z, Van der Hejde D, McKenna SP, Whalley D. The reliability and construct validity of the RAQoL: a rheumatoid arthritis-specific quality of life instrument. *Br J Rheumatol* 1997;36:878-83.
51. Della Rosa A, Neri R, Talarico R, et al. Diagnosis and referral of rheumatoid arthritis by primary care physician: results of a pilot study on the city of Pisa, Italy. *Clin. Rheumatol*. 2010;1;71-81.
52. Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to *BMJ*. *Br Med J* 1996, 313; 275-83.
53. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COM-

- ET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008;372:375-382b.
54. Emery P, Van Vollenhoven R, Ostergaard M, et al. Guidelines for initiation of antitumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis: similarities and differences across Europe. *Ann Rheum. Dis* 2009; 68:456-459.
 55. Farivar SS, Cunningham WE, Hays RD. Correlated physical and mental health summary scores for the SF-36 and SF-12 Health Survey, V.I. *Health and quality of life outcomes* 2007,5:54;
 56. Fautrel B: Economic benefits of optimizing anchor therapy for rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2012; 51: 21-26;
 57. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993;36:729-40.
 58. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 727-35.
 59. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum* 2011;63:573-86.

60. Fex E et al. Impact of rheumatoid arthritis on work status and social and leisure time activities in patients followed 8 years from onset. *J. Rheumatol.*1997; 25: 44-50.
61. Firestein G. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis, *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 8th ed, 2008, 2,
62. Fransen J, Van Riel P.L.C.M. DAS remission cut points *Clin. Exp. Rheumatol.* 2006; 24(43);S29-S32.
63. Fries JF and Ramey DR: Platonic outcomes *J Rheumatol*, 1993, 20(3):415-7.
64. Fries J and Spitz P: The hierarchy of patient outcomes *Quality of life assessment for clinical trials* Edited by: Spilker B. New York, Raven press; 1990.
65. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:137-45.
66. Furneri G, LG Mantovani, A Belisari et al. Systematic literature review on economic implications and pharmacoeconomic issues of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (Suppl. 73): 72-84.
67. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis.* 2007 Nov. 66 Suppl 3:iii2-22.

68. Gabriel S, Crowson C, Champion M, O'Fallon W. Direct medical costs unique to people with arthritis. *J. Rheumatol* 1997; 24:719-25.
69. Garip Y, Eser F, Bodur H. health-related quality of life in rheumatoid arthritis: comparison of RAQoL with other scales in terms of disease activity, severity pain, and functional status. *Rheumatol Int.* 2011, 31(6):769-772.
70. Grigor C, Capell H, Stirling A et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:263-9.
71. Hamman P. Differences in DAS28-CRP and DAS28-ESR Influence Disease Activity Stratification in Rheumatoid Arthritis and Could Influence the Use of Biologics, Treatment Efficacy Evaluations and Decisions Regarding Treat-To-Target: An Analysis Using the British Society for Rheumatology Rheumatoid Arthritis Register. *Rheumatology* (2016) 55 (suppl 1): i61-i62.
72. Harris, Ed. D. Jr The Changing Dimension of rheumatoid arthritis and its treatment – *Bull World Health Organiz.*, 2003, 81, (9), 631.
73. Hockley T, Costa-Font J. A Common Disease with Uncommon treatment. *European Guideline Variations and access to innovative therapies for Rheumatoid Arthritis.* 2012.

74. Hoebert JM, Mantel-Teeuwisse AK, Van Dijk L, et al. Do rheumatoid arthritis patients have equal access to treatment with new medicines? tumour necrosis factor-alpha inhibitors use in four European countries. *Health Policy* 2012;104:76-83.
75. Jansen LM, Van Schaardenburg D, Van Der Horst-Bruinsma IE, Beze-mer PD and Dijkmans BA: Predictors of functional status in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000, 59(3):223-6.
76. Jonsson, B et al. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: uptake of new therapies. *Eur. J. Health Econ.*, 2008, 8, Suppl. 2, S61-S86.
77. Joyce AT, Smith P, Khandker R, et al. Hidden cost of rheumatoid arthritis (RA): estimating cost of comorbid cardiovascular disease and depression among patients with RA. *J Rheumatol.* 2009;36(4): 743-752.
78. Kandziora F, Mittlmeier T and Kerschbaumer F: Stage-related surgery for cervical spine instability in rheumatoid arthritis. *Eur Spine J*, 1999, 8(5):371-81.
79. Kapral T, Dernoschnig F, Machold KP, et al. Remission by composite scores in rheumatoid arthritis: are ankles and feet important? *Arthritis Res Ther.* 2007; 9:R72.
80. Kavanaugh A. Health economics: implications for novel antirheumatic therapy. *Ann Rheum Dis* 2005, 64; 65-69.

81. Kavanaugh A, Heudebert G, Cush J, Jain R. Cost evaluation of novel therapeutics in rheumatoid arthritis (CENTRA): a decision analyses model. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 25: 297-307.
82. Kavanaugh A, Kohen S, Cush J. The evolving use of TNF inhibitors in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol* 2004, 31: 1881-4.
83. Kelly JC. Rheumatoid arthritis. Updated recommendations released. 2015; <http://www.medscape.com/viewarticle/845495>.
84. Kiss CG, Lovei C, Suto G et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in the South-Transdanubian region of Hungary based on a representative survey of 10,000 inhabitants. *J Rheumatol*, 2005; 32(9): 1688-90.
85. Klareskog, L et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial – *Lancet*, 363, 2004, 9410, 675-681.
86. Kobelt G. Thoughts on health economics in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66 (Suppl III): iii35–iii39. doi: 10.1136/ard.2007.078964.
87. Kobelt G, Eberhardt K, Jonsson L, Jonsson B. Economic consequences of the progression of rheumatoid arthritis in Sweden. *Arthritis Rheum*, 1999; 42; 347-56.
88. Kobelt, G, Kasteng, F, Access to innovative treatments in rheumatoid arthritis in Europe, EFPIA report.2009.

89. Lambert C, Medical therapy for rheumatoid arthritis – value for money? *Rheumatology* 2001,40;961-964/
90. Landewé R.B, Boers M, Verhoeven A.C et all. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: Long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis & Rheumatism* 2002; 46; 2; 347-356.
91. Lansbury J. Quantitation of the activity of rheumatoid arthritis. 5. A method for summation of the systemic indices of rheumatoid activity. *Am J Med Sci* 1956;232:300-10.
92. Leeden M, Steultjens MP, Schaardenburg D, Dekker J. Forefoot disease activity in rheumatoid arthritis patients in remission: results of a cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R3.
93. Lillegraven, Siri; Kvien, Tore K. Measuring disability and quality of life in established rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2007, 21 (5): 827-840.
94. Lorig KR, Cox T, Cuevas Y, et al. Converging and diverging beliefs about arthritis: Caucasian patients, Spanish speaking patients, and physicians *J Rheumatol* 1984, 11(1):76-9.
95. Lubeck DP, Spitz PW, Fries JF, et al. A multi-center study of annual health service utilization and costs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:488-93.

96. Lundkvist J, F Kastang, F Kobelt, The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs. *European Journal of Health economics* 2008;8 (Suppl 2): 49-60.
97. Ma MH Y, Scott IC. Kingsley GH. Scott DL. Remission in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2010, 37 (7):1444-53.
98. MacKeigan, LD and DS Pathak: Overview of health-related quality-of-life measures. *AJHP*.1992; 42: 2236-2245.
99. Makinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Sokka T. Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1410-1413.
100. Marra CA, Woolcott, JC, Kopec JA et al. A comparison of generic, indirect utility measures (the HUI2, HUI3, SF-6D, and the EQ-5D) and disease-specific instruments (the RAQoL and the HAQ) in rheumatoid arthritis.. *Soc Sci Med* 2005, 60 (7): 1571-1582.
101. Massó González EL, Patrignani P, Tacconelli S, García Rodríguez L. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum*. 2010;15:1592-1601.
102. McHorney CA, Kosinski M, Ware JE. Comparisons of the costs and quality of norms for the SF-36 health survey collected by mail versus telephone interview: results from a national survey. *Med Care*. 1994;32:551-567.

103. Meenan RF, Yelin EH, Henke CJ, Cutis DL, Epstein WV, The cost of rheumatoid arthritis: a patient-oriented study of chronic disease costs. *Arthritis Rheum* 1978;21:827-33.
104. Michael C, Drummond F, BernieL J. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*, 2007.
105. Mikuls TR, Saag KG. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*2001;27(2):283-303.
106. Mosca M, Boumpas B et al. Treat to target in systemic lupus erythematosus: where are we today? *Clin. Exp. Rheumatol.*2012;30(73):112-115.
107. National Council of Pricing and Reimbursement. Positive Drug List, Annex 1 and 2. www.mh.government.bg.
108. Nobre MR, DA Costa FM. Surrogate outcomes are associated with low methodological quality of studies of rheumatoid arthritis treated with anti tumor necrosis factor agents: a systematic review: *Evid. Based med* 2012; 17; 3-7.
109. Nordenskiold U and Grimby G: Assessments of disability in women with rheumatoid arthritis in relation to grip force and pain *Disabil Rehabil* 1997, 19(1):13-9.
110. O'Brien B. Statistical analyses of cost effectiveness data. *J Rheumatol* 1999;26; 2078-80.

111. Ometto F, Botsios C, Raffeiner B et al. Methods used to assess remission and low disease activity in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.*2009;9:161-164.
112. Orlewska, E et al. Access to biologic treatment for rheumatoid arthritis in Central and Eastern European (CEE) countries. *Med Sci Monit*, 2011; 17(4), 1-13.
113. Palla I, Trieste L, Tani C et al. A systematic literature review of the economic impact of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (Suppl. 73): 136-141.
114. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1308-15.
115. Pease, C et al. Comparison of Anti-TNF Treatment Initiation in Rheumatoid Arthritis Databases Demonstrates Wide country variability in patient parameters at initiation of anti-TNF therapy. *Seminars in arthritis and rheumatism.*2011;41(1), 81-89.
116. Pincus T, Yazici Y, Bergman M. Development of a Multi-dimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ) for the infrastructure of standard clinical care. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23 Suppl:S19-28.
117. Pisu M, et al. The cost of glucocorticoid – associated adverse events in rheumatoid arthritis – *Rheumatology*, 44, 2005, 781-788.

118. Potts M, Mazzuca S and Brandt K. Views of patients and physicians regarding the importance of various aspects of arthritis treatment correlations with health status and patient satisfaction *Pat Ed Coun* 1986, 8:125-34.
119. Prevoo ML, Gestl AM, van't Hof MA, et al. Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the Disease Activity Score. *Br J Rheumatol*. 1996;35:1101-1105.
120. Putrik P, Ramiro S, Kvien TK, et al. Equity in access to treatment of rheumatoid arthritis in Europe. Inequities in access to biologic and synthetic DMARDs across 46 European countries. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):198-206.
121. Putrik P, Sokka T, Ramiro S, et al. Impact of socioeconomic gradients within and between countries on health of patients with rheumatoid arthritis (RA): Lessons from QUEST RA. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26:705-20.
122. Ramey D, Fries J and Singh G. The Health Assessment Questionnaire 1995 – Status and Review. In: B S, ed. *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials* Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1995:227-37.
123. Ranganath VK, Khanna D, Paulus HE. ACR remission criteria and response criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(Suppl 43): S14-S21.

124. Redelmeier DA, Lorig K. Assessing the clinical importance of symptomatic improvements. An illustration in rheumatology. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1337-42.
125. Rubio-Terrés C, Domínguez-Gil A. Cost-minimization analysis of the treatment of rheumatoid arthritis with leflunomide in comparison with the combination of infliximab and methotrexate. *Value Health*, 2001, 4, 1-4.
126. Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: An analysis of serious adverse events. *The Am J Med*. 1994;96 (2) 115-123.
127. Savova A, Marinov L, Georgieva S, Petrova G, Nikolova I. Pharmacoeconomic assessment of biosimilar infliximab for the therapy of rheumatoid diseases in the Bulgarian health care setting – a Markov model. *World J Pharm Pharm Sci* 2014; 5(3):147-153.
128. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010; 376(9746); 1094-1108.
129. Sestin CA, Bingham CO. Remission in rheumatoid arthritis: wishful thinking or clinical reality? *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35: 185-196.
130. Sharp JT, Lidsky MD, Collins LC, Moreland JM. Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. *Cor-*

relation of radiologic, clinical and laboratory abnormalities. *Arthritis & Rheumatology*. 1971;14(6):706-720.

131. Simon GE, Revicki DA, Grothaus L, Vonkorff M. SF-36 summary scores: are physical and mental health truly distinct? *Med Care*. 1998;36:567--572.
132. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012;64:625-39.
133. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631-7.
134. Smolen JS, Desiree MF, van der Heijde M et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum.*,54, 2006, 3, 702-710.
135. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs – *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010; 69, 964-975.

136. Sokka T, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P. Work disability in rheumatoid arthritis 10 years after the diagnosis. *J Rheumatol.* 1999 Aug. 26(8):1681-5.
137. Solomon DH, Reed G, Kremer JM, et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheumatol.* 2015.67(6):1449-55.
138. Soos L, Szekanecz Z, Szabo Z, et al. Clinical evaluation of anti-mutated citrullinated vimentin by ELISA in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007. 34(8):1658-63.
139. Sullivan M: The new subjective medicine: taking the patients point of view on health care and health. *Soc Sci Med* 2003, 56, 1595-1604.
140. Symmons DP, Gabriel SE. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011;7(7):399-408.
141. Taft C, Karlsson J, Sullivan M. Do SF-36 summary component scores accurately summarize subscale scores? *Qual Life Res.* 2001;10(5); 395-404.
142. Tak, P and Kalden, JR. Advances in rheumatology: new targeted therapeutics. *Arthritis Research&Therapy* 2011,13 (Suppl 1):S5.
143. Talamo J, Frater A, Gallivan S, Young A. Use of short form 36 (SF36) for health status measurement in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1997, 36,(4), 463-469.

144. Tan YK, Conaghan PG. Imaging in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011 Aug. 25(4):569-84.
145. Taylor P, et al. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*.2010;10;90-93.
146. Tjhuis, GJ, de Jong, Z, Zwinderman, A.H. et al. The validity of the Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL) questionnaire. *Rheumatology* 2001 40(10): 1112-1119.
147. Trieste L, I Palla, C Baldini et al. Systemic vasculitis: How little we know about the societal and economic burden. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (Suppl. 73): 154-156
148. Trieste L, Palla I, Fusco F et al. The economic impact of gout: systemic literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (Suppl. 73): 145-148.
149. Tsakonas E, Fitzgerald AA, Fitzcharles MA, et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year followup on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study. *J Rheumatol*. 2000, 27(3):623-9.
150. Turchetti G, Scalone L, Della Casa Alberighi O, Mosca M et al. The rationale of pharmacoeconomic analysis in rheumatologic indications. *Clin Exp Rheumatol* 2012, 30 (Supp. 173), 64-71.

151. Uhlig T, Haavardsholm EA, Kvien TK. Comparison of the Health assessment questionnaire (HAQ) and the modified HAQ (MHAQ) in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:454-458.
152. User's Manual for the SF-36v2 Health Survey, Second Edition, 7,81-84.
153. Vallbrach I, et al. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2004;63;1079-1084.
154. Van Venrooij WJ, Van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Jun 7. 7(7):391-8.
155. Vencovsky J, Machacek S, Sedova L et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003 May. 62(5):427-30.
156. Verhoeven HM, Bibbo JC, Boers M et al. Cost effectiveness and cost utility of combination therapy in early rheumatoid arthritis: randomized comparison of combined step down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone. *Br J Rheumatol* 1998;37;1102-9.
157. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. *Computer Assisted Management in Early Rheumatoid*

- Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443-9.
158. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul. 68(7):1094-9.
 159. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. Boston, MA: The Health Institute; 1994.
 160. Ware JE, Kosinski M. Interpreting SF-36 summary health measures: a response. *Qual Life Res*. 2001;10:405-413.
 161. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short form health survey (SF-36).I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*.1992;30(6):473-83.
 162. Wasko MC. Comorbid conditions in patients with rheumatic diseases: an update. *Curr.Opin.Rheumatol*.2004;16(2):109-113.
 163. Weinblatt, M E et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N. Engl. J. Med*. 1999;340(4); 253-259.
 164. Whalley D, McKenna SP, de Jong Z, van der Heijde D. Quality of life in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1997, 36 (8): 884-888.
 165. WHOQoL Group: Development of the WHOQoL rationale and current status, *Int J. Mental Health* 1994, 23, 24-28;

166. Wilson D, Parsons J, Tucker G. The Sf-36 summary scales: problems and solutions. *Soz. Praventivmed.* 2000;45(60):239-246.
167. Wolfe F, Michaud K, Pincus T. A composite disease activity scale for clinical practice, observational studies, and clinical trials: the Patient Activity Scale (PAS/PAS-II). *J Rheumatol* 2005;32:2410-5.
168. Wolfe F, Michaud K, Pincus T. Development and validation of the Health Assessment Questionnaire II: a revised version of the Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum* 2004;50:3296-305.
169. Wong, B. Cost-effectiveness of anti-tumor necrosis factor agents. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 22, 2004, Suppl 35, 65-70.
170. World Health Organisation. Death and DALY estimated for 2002 by cause for WHO member states. In WHO, Geneva, 2002.
171. WHOQoL Group: Development of the WHOQoL rationale and current status: *Int J. Mental Health* 1994, 23, 24-28.