

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
КЛИНИКА ПО РЕВМАТОЛОГИЯ**

Д-р Владимира Василева Бояджиева

**Оценка на ефективността на лечението
със синтетични и биологични болестопроменящи
антиревматични лекарствени средства и качеството
на живот на пациентите с ревматоиден артрит**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на научно-образователна 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.

Дисертационният труд е представен на 148 стандартни машинописни страници. Съдържа 13 таблици и 25 фигури. Литературната справка включва 171 заглавия – 21 на кирилица и 150 на латиница. Във връзка с дисертационния труд са направени 5 публикации, 4 участия в български и международни научни форуми (конгреси и конференции).

Дисертационният труд е обсъден и насочен за представяне пред научно жури от Катедрата по вътрешни болести на Медицински университет – София.

Научно жури:

1. **Проф. д-р Румен Малинов Стоилов, дм** – вътрешен член за МУ – София, Катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, МУ – София, научен ръководител на докторанта

2. **Проф. д-р Генка Иванова Петрова-Ташкова, дфн** – вътрешен член за МУ – София, Катедра „Организация и икономика на фармацията”, Фармацевтичен факултет, МУ – София

3. **Проф. д-р Мария Стоянова Панчовска-Мочева, дм** – външен член за МУ – София, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, МУ – Пловдив, МБАЛ „Св. Мина”

4. **Проф. д-р Стоянка Георгиева Владева, дм** – външен член за МУ – София, Катедра по вътрешни болести, Тракийски университет – Стара Загора, УМБАЛ „Проф. д-р Ст. Киркович”

5. **Доц. д-р Николай Георгиев Николов, дм** – външен член за МУ – София, Медицински факултет, МУ – Плевен, УМБАЛ „Д-р Георги Странски”

Резервни членове:

1. **Проф. д-р Рашо Колев Рашков, дмн** – вътрешен резервен член за МУ – София, Катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, МУ – София, който става редовен при отсъствие на вътрешен титуляр по настоящата заповед.

2. **Доц. д-р Мариела Генчева Генева-Попова, дм** – външен резервен член за МУ – София, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив, който става редовен при отсъствие на титуляр по настоящата заповед – външен за МУ – София, член на журито.

Материалите по защитата са на разположение на интересуващите се в отдел „Наука“ на Медицински факултет.

Дата на защита: 19.04.2017 г. – 13:30 ч.

Място на защитата: Аудитория на УМБАЛ „Св. Иван Рилски” – София, бул. „Акад. Иван Евстатиев Гешов” № 15

Съдържание

Използвани съкращения	4
1. Въведение	7
2. Цел и задачи	9
3. Материал и методи	10
3.1. Пациенти	10
3.2. Подход на изследването	12
3.3. Дизайн на проучването	12
3.4. Методи и средства за оценка, използвани в проучването	13
4. Резултати	15
5. Обсъждане	44
6. Изводи	51
7. Приноси	52
8. Научни публикации и съобщения във връзка с дисертационния труд	53

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	–	исхемичната 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	–	псориатичен артрит
РА	–	ревматоиден артрит
РКП	–	рандомизирани клинични проучвания
РФ	–	ревматоиден фактор
СЗО	–	Световната 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, аутоимунно възпалително заболяване, чиято характерна проява е ерозивно-деструктивният прогресиращ симетричен артрит. Възможно е болестта 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-чест отколкото при мъжете. Дебютът на заболяването има два пика: около 25-40 г. и около 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. Еволюцията на заболяването води до трайна инвалидизация и до 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 болестната активност. Най-често в ежедневната практика се използват: DAS28, CDAI, SDAI, ACR 20/50/70/90.

След 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 продукти (БПАРЛП) повлияват естествения ход на заболяването, като в голяма част от случаите се постига трайно и продължително потискане на възпалителната активност на заболяването. 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 (ББАЛП).

Профилактиката на прогресия на заболяването може да ограничи бъдещи разходи, свързани с 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 труда. През последните години подобрението 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. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

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.

Задачи:

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 сБПАРЛ и бБПАРЛ.

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 сБПАРЛ и бБПАРЛ.

3. Да се оцени сравнително ефективността на лечението при двете терапевтични групи (сБПАРЛ и бБПАРЛ) 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.

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

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.

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.

3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

3.1. Пациенти

За целта на проучването са изследвани 252 пациенти, от които 35 (14%) са мъже и 217 (86%) – жени. При обработката на данните, поради наложителна промяна в терапията, от проучването бяха изключени 32 болни (6 мъже и 26 жени).

За целта на изследването бяха селектирани 220 пациенти, от които 29 мъже (13%) и 86 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. От тях 96 болни са провеждали лечение със сБПАРЛП и/или КС, а 124 – с ББПАРЛП. Пациентите са проследени за период от 1 година – 0 месец, 6-и месец и 12-и месец.

Таблица 1. 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%)

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 (Резохин 250 mg/дн., Салазопирин до 2.0 g/дн., Метотрексат от 7.5 до 25 mg/седмично.

5. Лечение с Метилпреднизолон, Преднизолон или друг еквивалентен КС в доза до 10 mg/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 mg/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 Сулфасалазин – 15 болни
- Група 2 – терапия с Метилпреднизолон – 15 болни
- Група 3 – терапия с Хлороквин – 16 болни
- Група 4 – терапия с Метотрексат – 20 болни
- Група 5 – терапия с Метотрексат + Метилпреднизолон – 30 болни

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

- Група 1 – терапия с Тоцилизумаб – 30 болни
- Група 2 – терапия с Цертолизумаб – пегол – 16 болни
- Група 3 – терапия с Голимумаб – 22 болни
- Група 4 – терапия с Етанерцепт – 20 болни
- Група 5 – терапия с Адалимумаб – 20 болни
- Група 6 – терапия с Ритуксимаб – 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 към УМБАЛ “Св. Иван Рилски” – София, за периода (март 2012 г. – декември 2015 г).

3.2. Подход на изследването:

1. Проспективен подбор на пациенти, преминали през Клиника по ревматология за периода 2012-2015 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-месец, 6-и месец 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).

3.3. 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 лабора-

торни изследвания. Използвани са данните от ПЛС – Приложение 1 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 месец 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.

3.4. Методи и средства за оценка, използвани в проучването

3.4.1. Анкетен метод

3.4.2. 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 mm BAC.
 - Инструменти за оценка на болестната активност: DAS 28, CDAI, SDAI.

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

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

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:

$\text{CDAI} = \text{SJC}(28) + \text{TJC}(28) + \text{BAC}$ оценка на пациента за болестната активност + BAC 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:

SDAI – TJC(28) + SJC(28) + BAC оценка на пациента за болестната активност + BAC 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 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

3.4.3. Лабораторни методи за изследване на биомаркерите за болестна активност

- С-реактивният протеин беше изследван чрез нефелометричен анализ (mg/l, норма < 6)

- СУЕ беше измерена по метода на Westergren (mm/h; нормални стойности за мъже 0-20, за жени 0-28). По подобие на други клинични проучвания приехме за повишени стойности на СУЕ > 28 mm/h, а за CRP > 6 mg/l.

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

Пресметнати са разходите за лечение на пациентите с РА в посочените групи. Стойността на лекарствените средства е според Приложение 2 на Позитивния лекарствен списък (ПЛС).

3.4.5. Статистически методи

- Дескриптивна статистика
- Student t-test, ANOVA тест
- Корелационен анализ
- Корелационни кофициенти на Пирсън
- Рангова корелация на Спирман
- Множествена линейна регресия
- Бинарен логистичен анализ

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. 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.

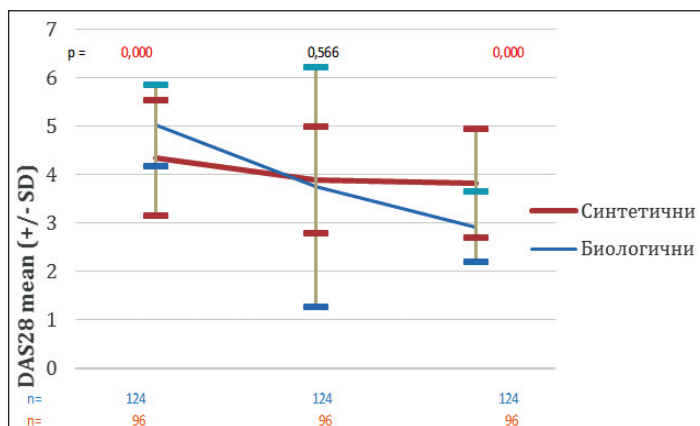
В началото на проследявания период пациентите, лекувани със сБПАРЛП имат по-ниски стойности на показателите за болестна активност (DAS28, CDAI, SDAI), отколкото болните на лечение с бБПАРЛП (фиг. 10, 11, 12).

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 болест-

на активност. При групата болни, лекувани с ББПАРЛП, се установи по-висока активност на болестта в сравнение с пациентите на терапия със синтетични БПАРЛП или 5.03 ± 0.84 SD, която също се класифицира като умерена болестна активност (фиг. 1). Въпреки това се установява 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 $DAS28 > 5.2$.

При двете терапевтични групи се наблюдава значимо намаление на средните стойности на DAS28 от изходното ниво до 12-ия месец ($p < 0,001$), като то е по-изразено при пациентите на лечение със ББПАРЛП (фиг. 1).

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



Фигура 1. Промяна в средните стойности на DAS28 през 12-месечния период на лечение

Пациентите, които са се лекували с ББПАРЛП, показват значимо подобрение по време на целия период на проследяване. При тях се наблюдава сигнификантно намаляване на болестната ак-

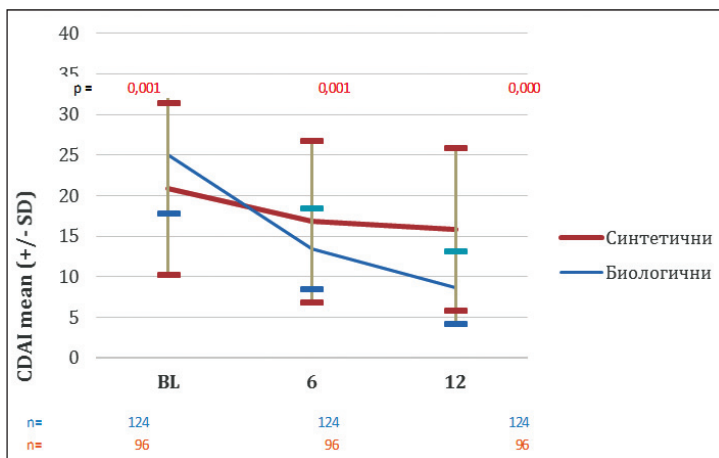
тивност както от 0 до 6-и месец, така и от 6-и до 12-и месец ($p < 0,001$) (фиг. 1).

На 6-ия месец и при двете терапевтични групи установихме значимо понижаване на средните стойности на DAS28 спрямо изходните, като липсва статистически значима разлика в болестната активност, измерена с този показател, при лекуваните със сБПАРЛП и бБПАРЛП ($p = 0.566$). При извършеното сравнение на 12-ия месец от проследяването констатирахме, че болните на терапия с бБПАРЛП имат 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 групата, лекувана със сБПАРЛП, понижава болестната активност до 6-и месец, а постигнатият ефект от терапията се задържа на 12-и месец (фиг. 1). За разлика от първата група, пациентите на биологично лечение показва за целия период на наблюдение трайно понижаване 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 на резултатите за DAS28.

Обяснимо, пациентите на биологична терапия имат 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. 2). Установихме статистически значима разлика между двете терапевтични групи ($p = 0,001$).



Фигура 2. Динамика в средните стойности на CDAI през 12-месечния период на лечение

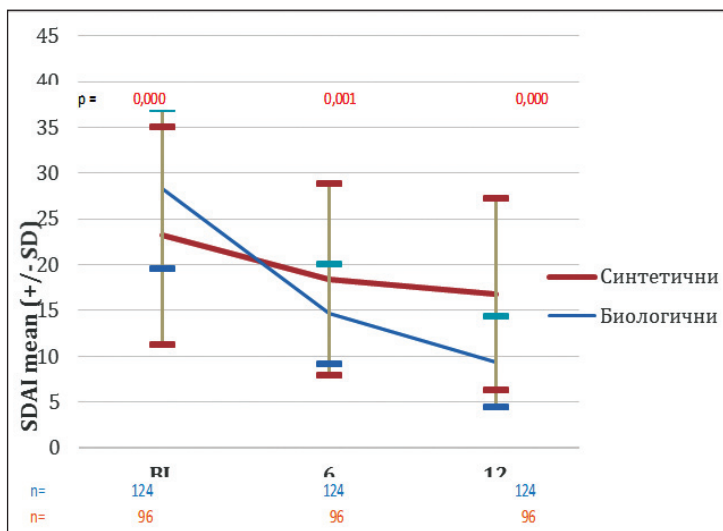
Както и оценката, извършена чрез DAS28, така и анализът на данните, илюстриран чрез CDAI, показват трайно намаляване на болестната активност на 6-ия месец от проследявания период и за двете групи пациенти. Болните, лекувани със сБПАРЛП, продължават да са с умерена болестна активност – CDAI – 16.81 ± 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 подобрене по отношение на болестната активност при болните на лечение с БПАРЛП. За групата пациенти на терапия с БПАРЛП при изходни средни стойности, съответстващи на висока болестна активност, на 6-ия месец наблюдавахме сигнификантното им понижаване до ниво, съвместимо с умерена болестна активност, и на 12-ия месец подобрието достигна минимална болестна активност ($p < 0,001$), фиг. 2. Въпреки сигнификантната 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. 2.

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 тези измерени чрез CDAI (фиг. 3).



Фигура 3. 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 $SDAI = 23.17 \pm 11.89$ SD. Подобно на получените резултати за CDAI, болните на биологична терапия изходно са с 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 бо-

лестна активност ($SDAI = 9.39 \pm 4.92$ 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. 3). 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 – $p < 0.001$).

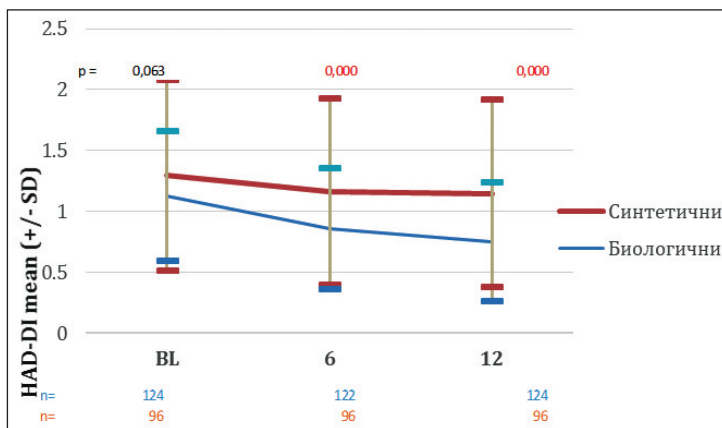
Аналогично на резултатите за CDAI, по отношение на половите различия не се установи статистически значима разлика между болестната активност при мъжете и жените, въпреки че и при трите измервания мъжете са с по-високи средни резултати за SDAI.

4.2. 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 ($p = 0.063$).

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. 4, измерено с този показател – HAQ-DI (6-и месец – 0.86 ± 0.5 SD, 12-и месец – 0.75 ± 0.49 SD).



Фигура 4. Промяна в средните стойности на HAQ-DI през 12-месечния период на лечение

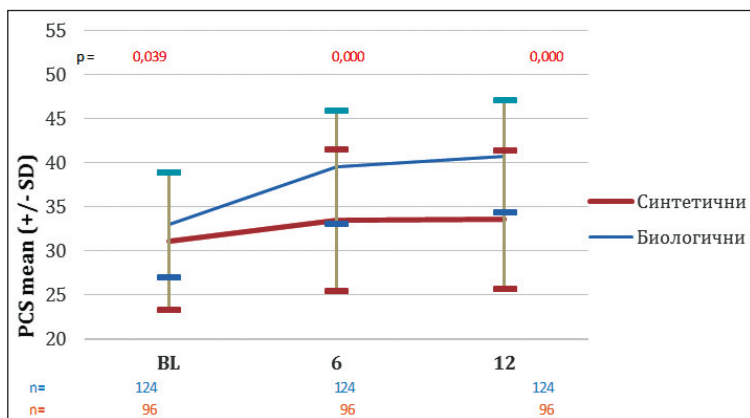
При групата, лекувана със сБПАРЛП, се установява сигнификантно понижение на HAQ-DI до 6-ия месец ($p < 0.001$), след което този показател не показва значима промяна ($p = 0.309$).

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, използвайки обобщения скор 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. При тях има 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. 5. При направен паралел с болните на лечение със сБПАРЛП установихме, че те също достигат зна-

чимо подобрение 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) ($p = 0.549$).

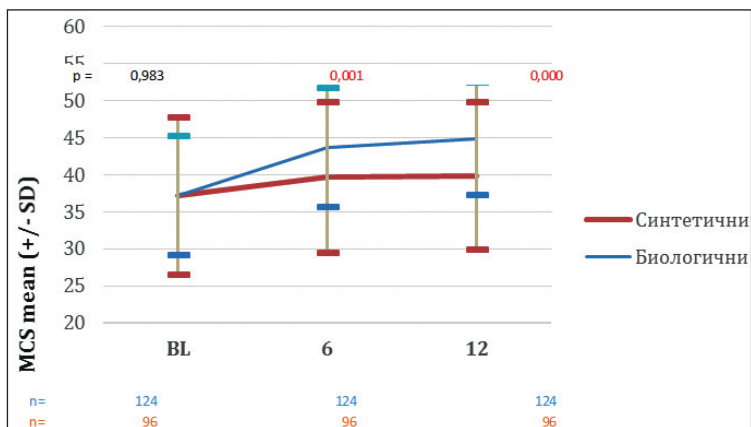


Фигура 5. Промяна в средните стойности на PCS през 12-месечния период на лечение

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. 6. Болните на лечение със сБПАРЛП имат средни стойности на показателя за ментално здраве – 37.14 ± 10.59 SD, сходни на тези на пациентите на биологична терапия – MCS = 37.17 ± 8.08 SD.

Значително подобрение 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. 6. На 12-ия месец те достигат средни стойности за MCS – 44.91 ± 7.60 , които са близки до нормата за популацията.



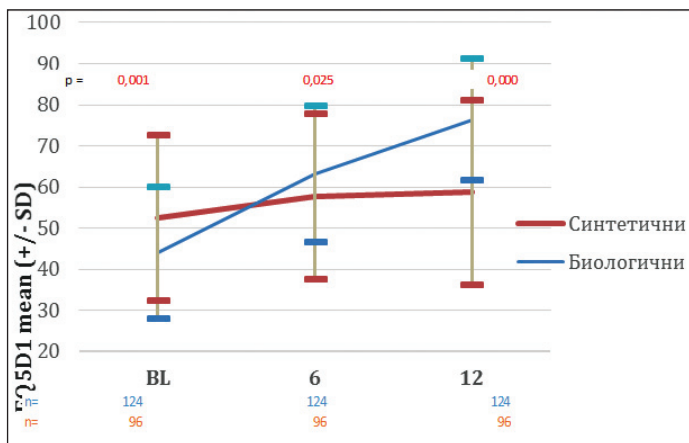
Фигура 6. Промяна в средните стойности на MCS през 12-месечния период на лечение

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

Получените резултати представят сходството 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 е направена и чрез генеричния въпросник EQ-5D. В първата част от въпросника болните са оценили здравословното си състояние към момента на проследяването чрез VAS скала от 0 до 100.

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 БПАРЛП настъпва сигнификантно подобрене в този показател и в двата времеви интервала (6-и месец – 63.24 ± 16.52 SD, 12-и месец – 76.38 ± 14.85), фиг. 7.



Фигура 7. Промяна в средните стойности на EQ-5D-1 през 12-месечния период на лечение

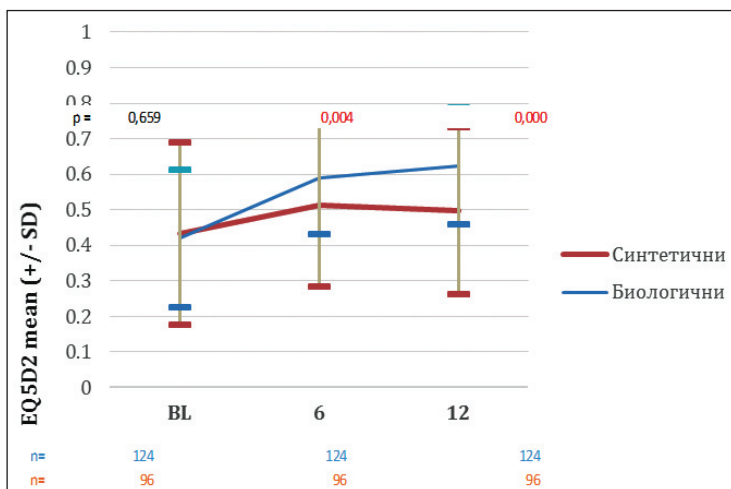
Аналогични резултати за качеството на живот, оценено чрез PCS и MCS, получаваме от EQ-5D за пациентите на терапия с конвенционални синтетични продукти. Въпреки сигнификантното подобрене в този показател до 6-ия месец от лечението ($p < 0.001$), след това не се установява значимо повишаване в качеството 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 установява 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 на резултатите, получени от първата (фиг. 8).

При пациентите на биологична терапия се отчита значимо подобрене в качеството на живот по време на целия проследяван период (фиг. 8). За разлика от тях в групата на лечение със сБПАРЛП има значимо подобрене в средните стойности на EQ-5D = $0.51 \pm 0.23SD$ 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).



Фигура 8. Промяна в средните стойности на EQ-5D-2 през 12-месечния период на лечение

При паралелно сравнение на качеството на живот по показателя EQ-5D между болните на лечение с БПАРЛП 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.

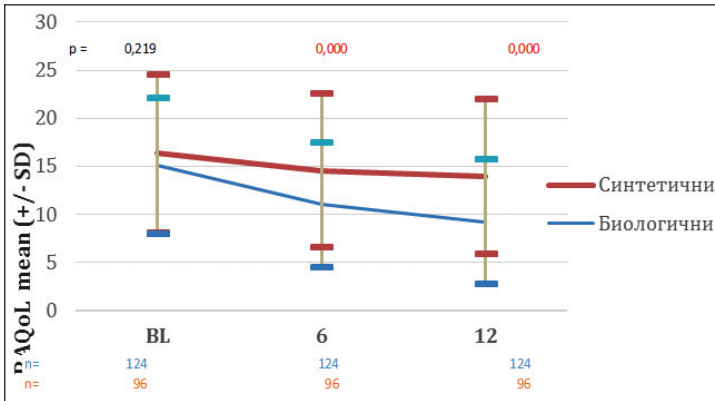
В нашето проучване използвахме и болестоспецифичния въпросник RAQoL за по-прецизна оценка на качеството на живот.

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. 9). 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

показа сигнификантно подобрение 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. 9. Пациентите на биологична терапия имат значимо по-ниски средни стойности на RAQoL, характеризиращи по-високо качество на живот.



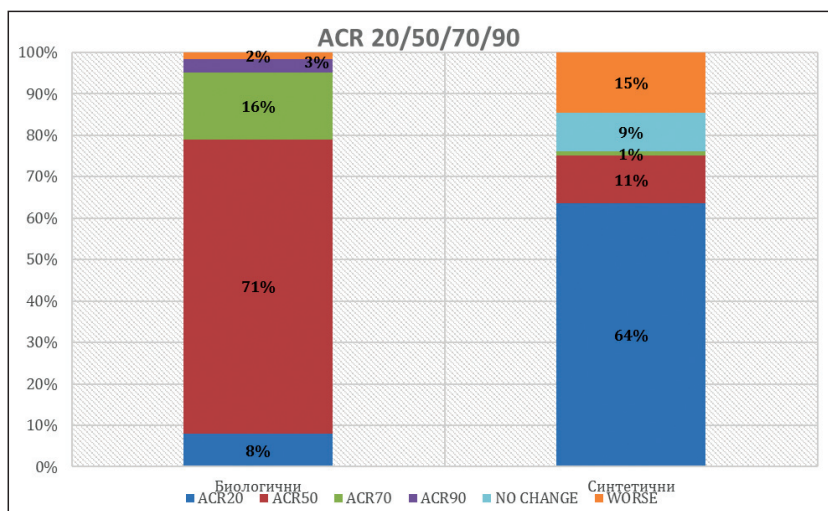
Фигура 9. Промяна в средните стойности на RAQoL през 12-месечния период на лечение

4.3. Оценка на ефективността на лечението при двете терапевтични групи (сБПАРЛ и бБПАРЛ) 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 подобрение 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% подобрение, за

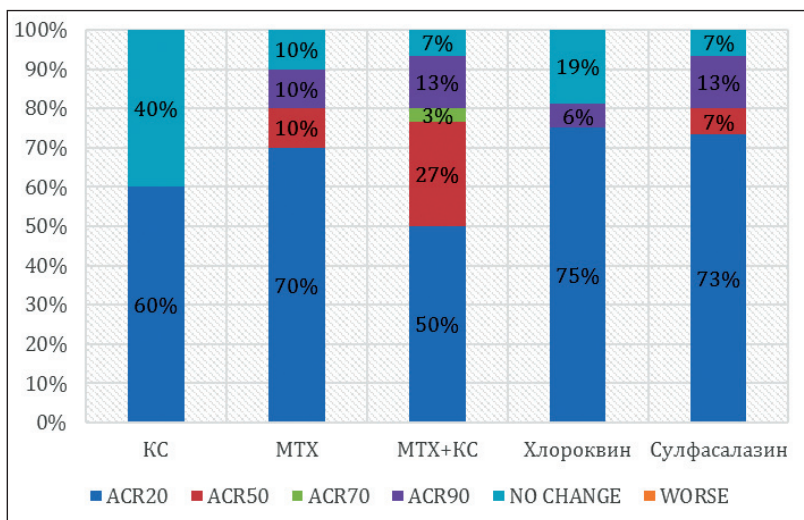
разлика от болните на биологична терапия (8%) на 6-ия месец от проследяването ($p < 0.001$), фиг. 10. По-голяма част от пациентите на ББПАРЛП (71%) са постигнали ACR 50%, а 16% са постигнали ACR 70% подобрене в здравословното състояние, което показва значимо по-добрия терапевтичен ефект в сравнение с 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. 10.



Фигура 10. 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 по-

средством ACR 20/50/70/90 с отделните синтетични лекарствени продукти – фиг. 11.



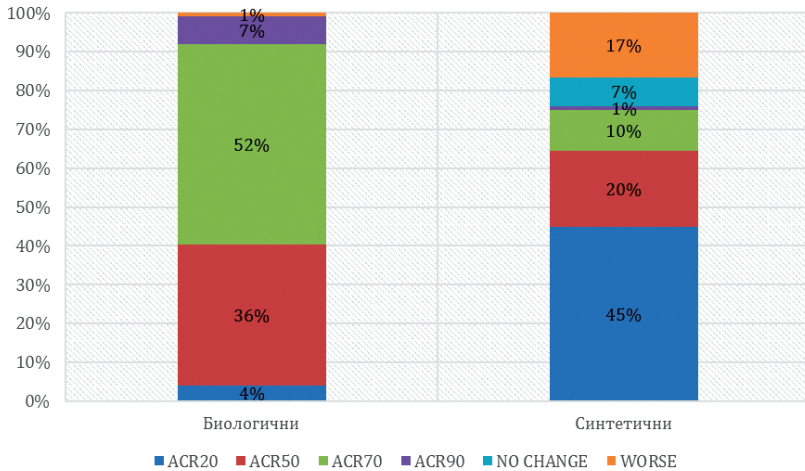
Фигура 11. Пропорция на пациентите, постигнали ACR 20/50/70/90 на 6-ия месец от терапията със сБПАРЛП и КС

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%.

Пациентите на терапия със Sulfasalazine и на комбинирано лечение MTX и КС са достигнали ACR 90% отговор при 13% от болните в съответната група. При групата на кортикостероидна терапия 60% от болните 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. 11.

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. 12.

ACR 20/50/70/90

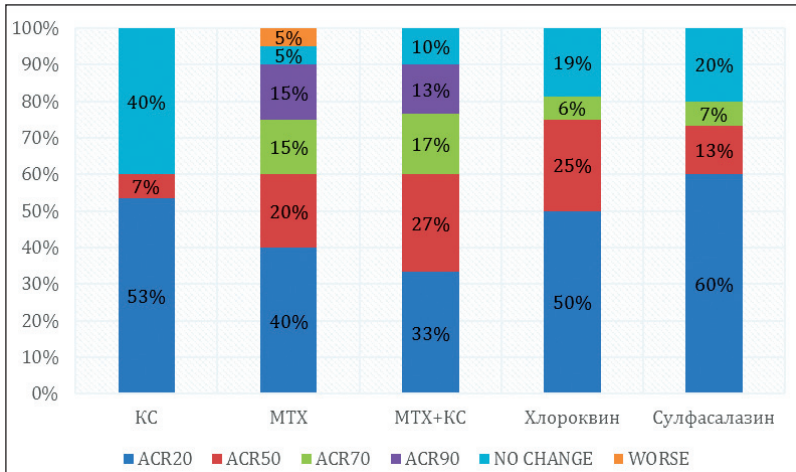


Фигура 12. Пропорция на пациентите, постигнали ACR 20/50/70/90 на 12-ия месец от терапията със сБПАРЛП и бБПАРЛП

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 процента болни 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 ($p = 0.0032$).



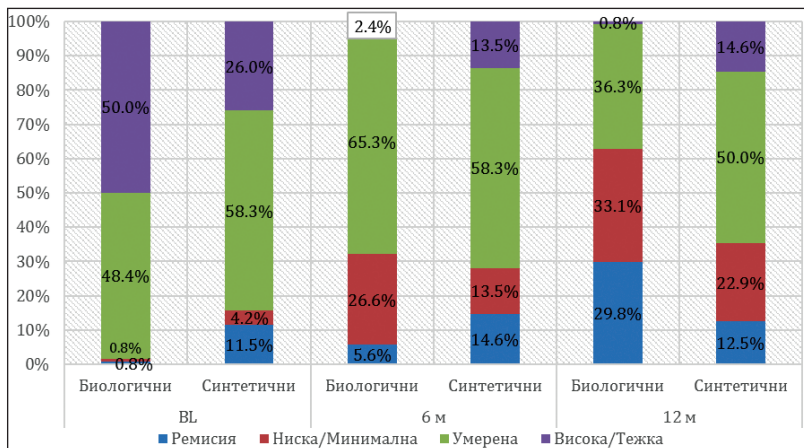
Фигура 13. Пропорция на пациентите, постигнали ACR 20/50/70/90 на 12-ия месец от терапията със сБПАРЛП и КС

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 приемалите Chloroquine и Sulfasalazine приблизително еднакъв е процентът болни 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. 13).

Сравнителният анализ между болните на сБПАРЛП и бБПАРЛП показва, че пациентите на биологична терапия постигат

по-добър терапевтичен отговор на критериите за подобрение ACR 50 и ACR 70 на 6-ия и 12-ия месец.

Оценихме отговора към терапевтичните режими посредством анализирани 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. 14.



Фигура 14. 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 съпоставянето им с тези на конвенционална синтетична терапия – 13.5% ($p = 0.0019$). При 26.6% от болните на бБПАРЛП установихме минимална болестна активност, 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 ($p = 0.0251$).

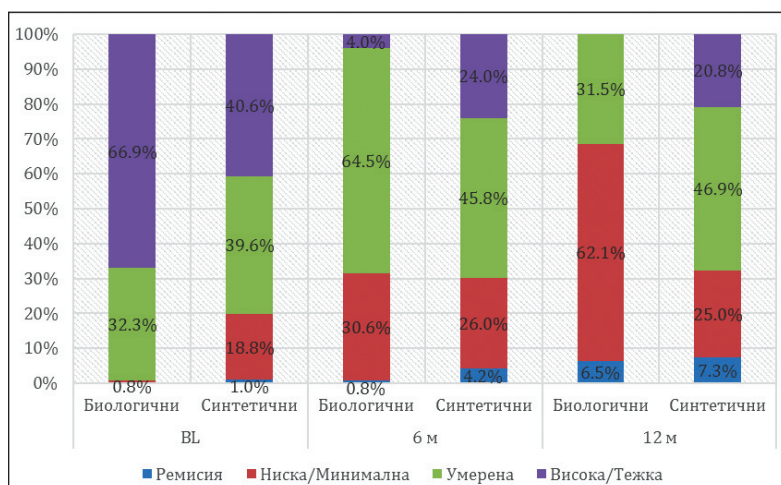
За разлика от получените резултати на 6-ия месец от проследяването, на 12-ия месец наблюдавахме, че достоверно по-голям процент пациенти на биологична терапия са достигнали категорията ремисия (оценена чрез DAS28-CRP) – 29.8%, в сравнение с групата на сБПАРЛП – 12.5%, ($p = 0.0025$), фиг. 14. В края на проследявания период сигнификатно по-голям процент болни на конвенционална синтетична терапия са достигнали умерена болестна активност в сравнение с приемалите бБПАРЛП ($p = 0.0426$), което потвърждава по-добрия терапевтичен отговор от лечението с биологични лекарствени продукти.

Наблюдавахме значимо намаляване на пациентите с висока болестната активност в 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, лекувани с бБПАРЛП, с висока болестна активност при същата група пациентите 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. 15.



Фигура 15. Пропорция на пациентите, стратифицирани по групи спрямо CDAI на 0, 6-и и 12-и месец от терапията със сБПАРЛП и ББПАРЛП

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.

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 ($r = 0.0266$), което е обяснимо с изходно по-ниската им болестна активност.

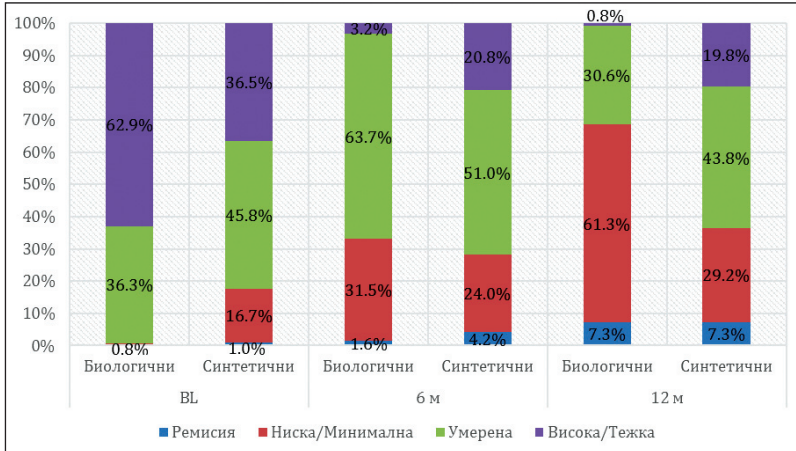
Сходни резултати ни показва оценката на болестната активност, извършена чрез DAS28 и CDAI за групата на биологично лечение – не се наблюдаваха пациенти, класифицирани като тежка болестна активност след едногодишния период на проследяване.

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 имат 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. 16. 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 16. Пропорция на пациентите, стратифицирани по групи спрямо SDAI на 0, 6-и и 12-и месец от терапията със сБПАРЛП и бБПАРЛП

4.4. Проучване на 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.

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.

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 със CDAI и SDAI в началото на проучването, на 6-и и 12-и месец, аналогична на тази при DAS28-CRP.

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 им 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 ($p < 0.001$).

Полът на пациентите е фактор, който също има значимо влияние върху качеството на живот на 6-ия месец от проследявания период. Шансовете при жените да се отчитат по-високи стойности за HAQ (по-ниско качество на живот) са 5.56 пъти по-високи, отколкото шансовете 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, шансовете за високи стойности на HAQ-DI, се увеличават 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 шансовете за мъжете ($p = 0.0111$). След едногодишно проследяване показателят за болестна активност по-

казва, 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 показват 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.

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

4.5. 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** \pm 0.76 SD) и по-ниски средни стойности за HAQ-DI – **0.65** \pm 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 минимална активност на болестта. Стойността на терапията с Golimumab за една година е 23,812,60 лв. – табл. 2. 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** \pm 0.82 SD, Certolizumab pegol – **3.06** \pm 0.65 SD, Etanercept – **2.85** \pm 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 ни показва аналогични резултати, класифицирани като минимална болестна активност за двата показателя при всички биологични лекарствени

продукти. Пациентите, които са провеждали лечение с Golimumab имат 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.

От 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 се отчитат и при 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 при пациентите на лечение с Rituximab стойността на лечението е най-ниска (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 на едногодишния курс лечение от TNF- α блокерите 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 имат минимална болестна активност в края на проследявания период, оценена чрез DAS28-CRP (3.18 ± 1.20 SD) и 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 при тези пациенти, което ги стратифицира в групата на умерена болестна активност, където са класифицирани оста-

налите пациенти на сБПАРЛП – табл. 3. Групата болни, които са се лекували със Sulfasalazine, също има 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 DAS-28 (**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 mg 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. 3, 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. 3. 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, показва 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 2. 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 3. Разходите за лечение със сБПАРЛП и средните 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.

4.6. 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 – MCS, достига сходни средни стойности от **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 с качество на живот (PCS, MCS), сходно с нормата за популацията и най-ниска стойност на лечение (9937.88 лв.) в групата на бБПАРЛП – табл. 2. 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. 2. 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 блокери на TNF- α : Certolizumab pegol (20,910.85 лв.), Etanercept (22,078.85 лв.), Golimumab (23,812.60 лв.), Adalimumab (24,119.20 лв.), имат сходна стойност, 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 MTX (**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. 3. Въпреки това тези резултати остават по-ниски в сравнение с получените за болните на биологична терапия. При групите на лечение с Chloroquine и Sulfasalazine се отчитат 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 сравнението с пероралния Methotrexate (94.86 лв.) – табл. 3. Най-добро психоемоционално състояние, като компонент на здравно-обусловеното качество на живот, установихме при пациентите на Sulfasalazine (**41.47** ± 12.07 SD) от групата на сБПАРЛП. При болните на комбинирана терапия с MTX + КС се регистрира 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 установи умерена болестна активност (DAS28, CDAI,

SDAI) и най-ниски разходи за терапията на тази група пациенти (114.97 лв.).

Сравнихме качеството на живот при отделните групи на конвенционални синтетични средства чрез HAQ-DI и SF-36. Установихме, че при пациентите на лечение с КС се регистрират 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 свързан с възрастта на пациентите и придружаващите им заболявания. Обикновено това са по-възрастни болни, които са с противопоказания за започване на терапия със сБПАРЛП или бБПАРЛП. Тези фактори допринасят за по-ограничената физическа функция на пациентите и получените от нас резултати.

При групата на комбинирана терапия с Methotrexate и КС установихме по-високи средни стойности на болестната активност (DAS28, CDAI, SDAI), които могат да бъдат обяснени 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 за 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.

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).

5. 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 взети под внимание от лекуващия ревматолог.

Като се имат предвид 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 групата на сБПАРЛП има значимо по-ниски стойности за 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 подобрение 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, които 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. 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 съав., 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.

Тенденция 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 неговите нужди. За да оценим промяната на качеството на живот при нашата кохорта болни на 6-и месец 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 проучвания на Blumenauer и кол., според което пациентите на ББПАРЛП имат 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 съавтори.

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 пациентите на конвенционална синтетична терапия и/или КС са със 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 забо-

лявания, нежелани лекарствени реакции, свързани с приложението на определени СБПАРЛП) и възрастта на пациентите. Обикновено това са по-възрастни пациенти с придружаващи заболявания, които влошават физическата им функция и емоционално състояние, които са важни фактори за оценката на качеството на живот. Също така 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 mg/седмично).

На 6-ия месец от проследявания период установихме сигнификантно подобрение 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 пациентите на ББПАРЛП имат сигнификантно по-високо качество на живот, оценено чрез тези показатели. 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 ативност, 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 резултати до 6-ия месец 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. Обяснение за този факт е в самата конструкция на въпросника, защото той е болестоспецифичен и 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 свързан с по-голямата възраст на пациентите, по-голямата продължителност на артритата и придружаващите заболявания. Обикновено това са по-възрастни болни, с много заболявания, при които има противопоказания за започване на терапия със СБПАРЛП или ББПАРЛП. Тези фактори допринасят за по-ограничената физическа функция на пациентите и получените от нас резултати.

В 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 повишения риск от инфекции, които активизират заболяването на пациентите. 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 Salazopyrine в сравнение с Chlohoquine 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, с по-малка продължителност на болестта, 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 паци-

ентите с РА. Подобряването на тези два показателя води до намаляване на разходите за лечение на заболяването.

Терапията на болните с ревматоиден артрит може да има висока стойност. В повечето случаи индиректните разходи за РА могат да компенсират директните разходи по два начина. Профилактиката на прогресия на заболяването може да ограничи бъдещи разходи, свързани с 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 труда. 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 с 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 БПАРЛП 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 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 БПАРЛП 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 БПАРЛП 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 тази сложна ситуация е практическото приложение на анализи от типа разход-ефективност. Използването на тази фармакоикономическа оценка би облекчила 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 провеждането на стриктен контрол върху предписването и проследяването на ефекта от лечението на пациентите.

Анализът на резултатите от нашата кохорта болни показва, че TNF- α блокерите 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 влагането на повече средства за получаване на високоефективно лечение на тези болни.

6. 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 имат по-високо здравнообусловеното качество на живот в сравнение 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 са с най-добър ACR 20/50/70/90 отговор към терапията в сравнение с другите конвенционални синтетични лекарствени продукти.

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

6. В групата на сБПАРЛП пациентите на терапия с МТХ имат най-ниска болестна активност, високи средни стойности за качеството на живот и най-ниска стойност на лечението, оценени след едногодишно проследяване.

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

7. 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), на 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 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 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 на болестната активност, оценена чрез DAS28-CRP, CDAI, SDAI, а 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.

8. 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. Journal of Balkan Tribological Association, 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, XXI, 2, 2013, 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, 22 (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 2016, 24 (3), 47-56.

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 лечението при пациенти с ревматоиден артрит, лекувани със синтетични болестопроменящи антиревматични средства – Юбилейна национална конференция по ревматология с международно участие, Поморие 12-15.05. 2016.