

ГОУ «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО»

На правах рукописи

БЕКМУРОДЗОДА СУЛТОН БЕКМУРОД

**Клинико-экономический анализ эффективности активной
контролируемой противовоспалительной терапии у больных
ревматоидным артритом**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Душанбе - 2019

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино

Научный руководитель:

Саидов Ёр Умарович

доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино»

Официальные оппоненты:

Князева Лариса Александровна

доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»

Ахунова Насиба Тохировна

кандидат медицинских наук, доцент,

Оппонирующая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой»

Российской Федерации

Защита диссертации состоится 04 октября 2019 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 6D.KOA -038.066. при ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино: 734003, г. Душанбе, проспект Рудаки, 139, www.tajmedun.tj +992918724088

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино».

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

кандидат медицинских наук

Джамолова Р.Дж.

Введение

Актуальность. Неясность этиологии, сложность и гетерогенность патогенетических механизмов, клинических форм и течения ревматоидного артрита (РА) делают его терапию серьезной задачей [Насонов Е.Л. и др., 2019; McInnes I.V. et al., 2018].

Согласно статистическим данным, в мире РА страдает более 20 млн человек [Амирджанова В.Н. и соавт., 2018; Балабанова Р.М. и др., 2018; Catrina A.J. et al., 2017]. Ежегодно количество больных РА возрастает на 3-4%, при этом до 50% пациентов становятся инвалидами в течение первых 5 лет от начала болезни [Балабанова Р.М. и др., 2018; Зинчук И.Ю. и др., 2017; Buch M.H., 2018]. Более того, с одной стороны, пациенты с РА нуждаются в более частом посещении врача, большем количестве лабораторных и других диагностических исследований, дорогостоящих лекарственных препаратов, частых госпитализациях и потребности в организации социальной помощи и ухода [Каратеев Д.Е. и др., 2018; Akter N. et al., 2018; Smolen J.S. et al., 2016], а с другой - около 1/3 больных через 10 лет от начала РА нуждаются в хирургическом вмешательстве: эндопротезировании суставов, артроскопической синовэктомии, корригирующих операциях на кистях и стопах [Амирджанова В.Н. и др., 2018; Лиля А.М., 2018].

В полисиндромной картине РА, наряду с типичным суставным синдромом, наблюдается широкий спектр висцеральных проявлений заболевания (нередко с высоким прогностическим рейтингом - так называемые "Мальме - критерии") [Насонов Е.Л. и др., 2019; Муравьев Ю.В. и др., 2018; Akter N. et al., 2018; Catrina A.J., et al., 2017] и коморбидных и/или мультиморбидных состояний [Князева Л.А. и др., 2018; Насонов Е.Л., 2017; Erre G.L. et al., 2018; Albrecht K. et al., 2017]. Указанные факторы во многом осложняют без того трудную задачу лечения основного заболевания и диктуют необходимость пересмотра терапевтической стратегии заболевания в плане его как оптимизации, так и интенсификации, что многократно увеличивает затраты на лечение [Дементьев А.С. и др., 2018; Авдеева А.С. и др., 2017; Turresson C. et al., 2017].

Все вышеизложенное, с одной стороны, еще больше укрепляет положение о медицинском и социальном значении РА, а с другой, позволяет рассматривать его как одно из самых тяжелых и высокочувствительных хронических заболеваний человека с тяжелой экономической нагрузкой на систему национального здравоохранения любого государства и требует долгосрочного и дорогостоящего лечения [Насонов Е.Л. и др., 2019; Лиля А.М., 2018; Каратеев Д.Е. и др., 2018; Henaux S. et al., 2017; Asai S. et al., 2017].

Достигнутый за последние два десятилетия существенный прогресс в изучении ключевых вопросов патогенеза РА, его ранней диагностики, идентификации предикторов неблагоприятного прогноза [Каратеев Д.Е., 2017; De Moel E.C. et al., 2018; Henaux S. et al., 2018], в вопросах фармакотерапии заболевания, связанных с появлением в арсенале практикующих ревматологов высокоэффективных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) (метотрексат - МТ и лефлуномид - ЛЕФ), и, что особенно важно, разработка генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) способствовали расширению возможностей патогенетической терапии заболевания [Балабанова Р.М., 2018; Насонов Е.Л. и др., 2017; Smolen J.S. et al., 2017; Romao V.C. et al., 2017].

Другим немаловажным фактором, который способствовал коренному пересмотру терапевтической стратегии РА, является разработка международных рекомендаций в рамках стратегии «Treat to Target – T2T» - «Лечение до достижения цели» [Насонов Е.Л.; 2019; Burmester G.R. et al., 2017; Smolen J.S. et al., 2015]. Стратегия T2T, которая, с одной стороны, аккумулирует в себе и всесторонне отражает научные достижения и богатый клинический опыт ведения пациентов с РА, а с другой, широко инкорпорирована в национальных рекомендациях по лечению заболевания, в настоящее время получила всемирное признание [Насонов Е.Л. и др., 2019; Wijbrands C.A. et al., 2017; Kaneko Y. et al., 2016; Smolen J.S. et al., 2015].

Однако, несмотря на достигнутые успехи в вопросах терапии РА, заболевание остается хроническим и лечение пациентов продолжается практически на протяжении всей их жизни, требуя существенных экономических затрат [Лиля А.М. и др., 2018; Каратеев Д.Е., 2017]. В этом аспекте, обоснованный оптимизм ревматологов, связанный с высокой эффективностью применения современных БПВП (МТ - парентерально и ЛЕФ) и по особым показаниям ГИБП наталкивается на высокую стоимость указанных инновационных препаратов [Лиля А.М., 2018; Зинчук И.Ю. и др., 2016; Легеза М.Ч. и др., 2016].

Таким образом, с одной стороны, фрагментарность данных о ранней диагностике РА, объективные оценки активности заболевания и эффективности проводимой терапии, а с другой, - низкая приверженность больных к лечению, необходимость в дальнейшей оптимизация тактики применения МТ и ГИБП и их высокой стоимости, а также открытость вопроса об экономической целесообразности применения указанных препаратов в рамках стратегии T2T являются ключевыми вопросами, которые

актуализируют проблемы имплементации стратегии T2T в клинической практике и требуют дальнейшего исследования.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Цель исследования: изучить и сравнительно оценить клинико-экономическую эффективность применения различных лекарственных форм МТ и дженерика ЛЕФ-багеды в терапии активного РА в интенсивном режиме, основанном на принципах стратегии T2T.

Задачи исследования

1. Изучить и представить результаты применения современных международных индексов American College of Rheumatology (ACR)/EULAR, 2010 г., Simplified disease activity index (SDAI), ACR/EULAR, 2011, г.), применяющихся в ранней диагностике РА, оценке активности заболевания и верификации состояния клинической ремиссии в реальной клинической практике.
2. Сравнительно оценить эффективность активной контролируемой терапии с применением различных лекарственных форм МТ, багеды и по показаниям в сочетании с плаквенилом у пациентов с активным РА.
3. Выявить наиболее приемлемые критерии оценки эффективности фармакотерапии РА в рамках фармако-экономического (ФЭК) анализа и сравнительно оценить затратную эффективность применения различных лекарственных форм МТ и багеды в терапии активного РА с учетом сопутствующей терапии.
4. Идентифицировать факторы, влияющие на затратную эффективность терапии РА, и представить современные подходы к выбору эффективных и экономически оправданных схем лечения заболевания в рамках стратегии T2T.

Научная новизна. Впервые в практике ревматологов Республики Таджикистан (РТ) установлено высокая информативность и чувствительность современных международных индексов - ACR/EULAR, 2010 г., SDAI, ACR/EULAR, 2011 г. в ранней диагностике РА, оценка активности заболевания и верификации состояния клинической ремиссии.

Впервые установлено, что применение различных лекарственных форм МТ и багеды у пациентов с активным РА в интенсивном режиме в условиях тщательного контроля и улучшение комплаентности больных направлены на достижение конечной цели терапии – состояния клинической ремиссии, демонстрирует хороший профиль эффективности/переносимости. При этом выявлено, что частота достижения ремиссии была заметно выше на фоне монотерапии МТЖ (у 47,1% больных), чем МТ и багеды (33,4 и 26,5%

соответственно) и МТЖ наряду собственной противовоспалительной активностью демонстрирует и иммуносупрессивную активностью.

Впервые идентифицированы предикторы достижения стойкой (sustained) ремиссии у больных активным РА на фоне активной контролируемой терапии с применением современных БПВП (МТ и багеды).

В результате ФЭК анализа впервые определены структура и объем прямых затрат на интенсивную терапию активного РА, основанную на принципах стратегии Т2Т. ФЭК анализ включал затраты на различные лекарственные формы МТ и багеды, а также стоимость сопутствующей терапии (НПВП, ГК, плаквенил). При этом установлено, что в лечении РА наиболее затратной является 12-месячная терапия МТЖ (9464 сомони) и наименее затратной - МТ (685,3 сомони).

В процессе анализа и оценке взаимосвязи затрат на лечение РА с клинико-иммунологическими характеристиками заболевания, впервые выделены факторы, положительно влияющие на затратную эффективность БПВП, и обоснован методический подход к выбору наиболее эффективных, безопасных и экономически оправданных схем лечения РА в рамках стратегии Т2Т.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

Эффективность современных международных инструментов и индексов (критерии ACR/EULAR 2010 г., ACR/EULAR 2011 г., DAS28, SDAI, CDAI) и современных подходов к улучшению приверженности больных РА к лечению в реальной клинической практике.

Сравнительная клинико-иммунологическая эффективность монотерапии современными БПВП – МТ (перорально и парентерально) и багедами и по показаниям в сочетании с плаквенилом и ГК в активной терапии РА, основанной на принципах стратегии Т2Т, направленной на достижение конечной цели терапии – состояния НАЗ/ремиссии.

Спектр клинико-лабораторных предикторов достижения состояния стойкой (sustained) ремиссии и факторов, имеющих тесную ассоциативную взаимосвязь с «рефрактерным» вариантом РА и положительно влияющие на затратную эффективность БПВП.

Результаты ФЭК исследования – «затраты - эффективность», проведенного с целью идентификации наиболее эффективных, безопасных и экономически оправданных схем активной контролируемой терапии с применением современных БПВП (МТ, МТЖ, ЛЕФ, плаквенил) в рамках стратегии Т2Т.

Опубликование результатов диссертация. Основные положения и выводы диссертационного исследования изложены в 9 печатных работах, в том числе в 3 статьях в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте РТ для публикации основных результатов диссертационных работ.

Апробация работы. Результаты исследований доложены и обсуждены на 65 и 66 годичных научно-практических конференциях ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе, 2018, 2019), XIV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ (Душанбе, 2019) и IV Евразийском Конгрессе ревматологов (Москва, 2018), на Конгресса кардиологов и терапевтов Азии и СНГ (Душанбе, 2019), заседании межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ТГМУ им. Абуали ибни Сино (18.04.2019, №1).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 151 страницах и состоит из введения, четырех глав (обзора литературы, характеристики материала и описания методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов), выводов, практических рекомендаций и библиографического списка. Указатель литературы содержит 273 источник, из них 162 на русском языке и 111 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 9 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Обследовано 104 больных с достоверным ранним (по критериям ACR/EULAR, 2010; n=25) и развёрнутым РА (по критериям ACR, 1987; n=79) в возрасте от 22 до 66 лет (средний возраст 53,4,±3,8 лет) (табл. 1). Все пациенты обследовались по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов РФ (2004 г.) на базе ревматологического отделения ГМЦ №2 г. Душанбе.

Подавляющее большинство пациентов с РА (табл.1) были серопозитивны по РФ – 86 (82,5%) и АЦЦП - 93 (89,3%). Из 104 больных РА у 63 пациентов (60,4%) была III степень активности по индексу DAS28, у 41 (39,6%) – II степень активности. I, II, III и IV рентгенологические стадии заболевания по классификации Steinbroker выявлены у 8, 25, 69 и 2 пациентов соответственно. Большинство пациентов с РА (67,2%) имели I и II функциональные классы (ФК). У 60 из 104 (57,6%) больных РА отмечались висцеральные проявления заболевания.

Таблица 1. Исходная клинико-иммунологическая характеристика больных с РА (n=104), (Me 25q;75q)

Показатели	Число больных (n=104)
Пол, м/ ж, n (%)	18 (17,3)/ 86 (82,7)
Возраст, годы	53,4 [22;66]
Длительность заболевания < 12 мес, n (%)	25 (24,1)
Длительность заболевания > 12 мес, n (%)	79 (75,9)
Рентгенологическая стадия (I, II, III, IV), %	7,7/24,1/66,3/1,9
ФК (I, II, III, IV), %	11,8/55,7/27,7/4,8
DAS28, баллы	5,4 [4,1;6,2]
SDAI	36,4 [16,2;37,6]
CDAI	29,8 [16,2;35,3]
HAQ, баллы	1,7 [1,1;2,18]
IgM РФ +, n (%)	86 (82,5)
АЦПП +, n (%)	69 (89,3)
СРБ, мг/л	16,5 [8,0;32,5]
Степень активности (II, III), n %	41 (39,6)/63 (60,4)
Системные проявления, n (%)	60 (57,6)

Примечание: ФК - функциональный класс; СРБ - С-реактивный белок; РФ - ревматоидный фактор; АЦПП - антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

Лабораторное исследование включало: клинический анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови с определением серомукоида, показатели липидного обмена, мочевого кислоты, креатинина, билирубина, трансаминазы.

Рентгенологические стадии РА определялись по модифицированной классификации Steinbrocker путем стандартной рентгенографии кистей и дистальных отделов стоп. Степень активности РА определяли с помощью индекса DAS28 [Fransen J. et al., 2004] .

Специальные методы исследования:

а) ультразвуковое исследование сердца (ЭхоКГ) проводили секторным датчиком 3,5 Мгц на ультразвуковом аппарате высокого разрешения «PHILLIPS-8D-800» (Германия) в М-, В- и Допплер-режимах [Ройтберг Г.Е. и соавт., 2010];

б) исследование содержания провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ 6) (методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием

тест-систем ЗАО «Вектор Бест» (г. Новосибирск РФ) в соответствии с прилагаемыми инструкциями);

в) иммунологические исследования параметров гуморального (IgA, IgM, IgG) и клеточного иммунитета (CD4+, CD8+), РФ и АЦЦП (иммуноферментным методом), СРБ (методом латекс-агглютинации).

г) анализ "затраты-эффективность" (или показатель эффективности затрат: cost-effectiveness ratio - CER) - $CER = C/Ef$, где C - стоимость терапии (сомони); Ef - эффективности терапия.

Контрольную группу составили 40 здоровых человек (28 женщин и 12 мужчин), не имевших патологии внутренних органов, средний возраст - 48 лет (34-66 лет).

Результаты были статистически обработаны с помощью программы «Statistica-10» фирмы StatSoft Inc. 1984-2012 г. Полученные результаты представлены в виде средних значений (M) ± стандартное отклонение (s) в случае нормального распределения переменных или медианы (Me) с интерквартильным размахом 25-75 процентиль ([25Q;75Q]) при распределении, отличном от нормального. Данные для показателей с номинальным (качественным) типом шкалы представлены в виде абсолютных частот и доли в группе в процентах. При малом числе наблюдений и непараметрическом их распределении для оценки достоверности различий исследуемых выборочных данных использованы непараметрические критерии: критерий Манна-Уитни (при несвязанных выборках) и критерий Вилкоксона (при связанных выборках). Качественные и непараметрические количественные данные были анализированы при помощи критерия χ^2 . Корреляционная зависимость оценивалась по методу Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка эффективности применения классификационных критериев РА – ACR/EULAR, 2010 г., индекс SDAI и обучение пациентов в Школе здоровья - «Ревматоидный артрит» в реальной клинической практике

Из общего количества обследованных нами пациентов (n=104), у 25 больных диагноз РА нами был верифицирован с помощью классификационных критериев ACR/EULAR, 2010 г., при продолжительности заболевания не более 6 мес.

В процессе тестирования классификационных критериев ACR/EULAR, 2010 г. в клинической практике нами, прежде всего, были тщательно проанализированы и оценены наиболее отличительные особенности суставного

синдрома и степени позитивности пациентов по РФ и АЦЦП. Полученные в этом плане результаты и данные других исследователей [Насонов Е.Л. и др., 2013; Каратеев Д.Е., 2015] свидетельствуют о том, что среди отдельных диагностических позиций критерии ACR/EULAR, 2010 г. наиболее высокой рейтинговой значимостью в ранней диагностике РА обладают типичный суставной синдром с поражением значительного количества мелких суставов кистей и стопы и позитивность по РФ и АЦЦП. Факты, полученные в рамках данного исследования, и результаты, представленные в работах других авторов, с одной стороны, обоснованно укрепляют позиции АЦЦП как одного из самых высокоспецифических биомаркеров в ранней диагностике РА [Волкова М.В. и др., 2013; Авдеева А.С. и др., 2015], а с другой, свидетельствуют о том, что среди многочисленных показателей «острой фазы воспаления» определения уровня СРБ (методом латекс-агглютинации) и СОЭ по-прежнему остаются наиболее ценными и достаточно информативными лабораторными параметрами в ранней диагностике РА [Каратеев Д.Е. и др., 2011].

С учетом существующих сложностей при вычислении индекса DAS28 в клинической практике эксперты EULAR на базе DAS28 разработали и представили более упрощенный индекс активности болезни - SDAI [Каратеев Д.Е. и др., 2011]. В этой связи нами была поставлена задача оценить значения индекса SDAI у пациентов с активным РА. Суммарное значение индекса SDAI у обследованных нами пациентов (n=104) в среднем составило $36,4 \pm 2,3$ (18,2-44,8) баллов. У 60 (57,6%) он соответствовал высокой активности и у 44 (42,4%) - умеренной активности РА. Средний уровень DAS28 составил $5,7 \pm 1,2$ балла (4,1-6,2). При этом высокая активность РА имела место у 63 (60,4%) и умеренная активность - у 41 (39,6%) обследованных пациентов. Эти данные свидетельствуют о хорошей корреляционной взаимосвязи индексов DAS28 и SDAI, хотя количество пациентов с высокой активностью РА несколько реже отмечалось при использовании индекса SDAI.

Представленные результаты и данные других исследователей показывают, что предложенный экспертами EULAR упрощенный индекс активности болезни - SDAI отличается простотой вычисления, достоверно коррелирует как с индексом DAS28, так и с другими общеизвестными клиничко-лабораторными параметрами активности РА (СРБ, СОЭ) и требует широкого внедрения в практическую ревматологию [Каратеев Д.Е. и др., 2016; Насонов Е.Л. и др., 2019].

Среди существующих вопросов, наличие которых актуализирует широкую имплементацию стратегии Т2Т в клинической практике, особое место занимает приверженность пациентов с РА к лечению, особенно к терапии

БПВП. На начальном этапе настоящего исследования нами были проанализированы и оценены состояние приверженности пациентов с РА к лечению БПВП. Полученные в этом аспекте результаты свидетельствуют о присутствии низкой приверженности к лечению БПВП у подавляющего большинства больных РА, ранее принимавших БПВП в амбулаторных условиях - 37 (82,2%).

Учитывая низкую приверженность к терапии БПВП у подавляющего большинства (82,3%) обследованных больных РА с целью обучения пациентов мы применяли версию Школы здоровья «Ревматоидный артрит», разработанную сотрудниками ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН [Орлова Е.В., 2012]. Через 3 мес после обучения в Школе здоровья нами было установлено закономерное и статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение числа приверженных к лечению как пациентов с ранним, так и с развернутым РА, о чем ранее сообщали и другие авторы [Орлова Е.В., 2012; Торопцова Н.В. и др., 2014]. В целом результаты нашего исследования и данные других исследователей, с одной стороны, демонстрируют высокую эффективность образовательной программы в улучшении комплаентности пациентов с РА, а с другой – показывают прогрессирующее ухудшение положительного эффекта в динамике [Рябицева Л.Ф., 2009; Ахунова Р.Р. и др., 2012].

Сравнительный анализ и оценка эффективности применения методжекта, метотрексата и багеды в интенсивном режиме в условиях тщательного контроля, основанном на принципах стратегии Т2Т у больных активным РА

Общая клинико-лабораторная, иммунологическая и инструментальная характеристика обследованных больных с активным РА ($n=104$) представлена в табл. 1.

Обследование пациентов проводили по стандартной программе, включающей оценку влияния терапии через 3, 6 и 12 мес на уровне клинико-лабораторных и иммунологических параметров активности РА. Основными инструментами с целью мониторинга и оценки эффективности проводимой терапии и верификации состояния клинической ремиссии являлись: индекс DAS28 и современные упрощенные индексы активности РА - CDAI и SDAI [Gabor F. et al., 2014], критерии ACR [Felson D.T., 1993] и ACR/EULAR (2011) [231-XP].

В зависимости от характера и интенсивности проводимой терапии и согласно дизайну настоящего исследования, основанной на принципах стратегии Т2Т, все обследованные пациенты с РА ($n=104$) были рандомизированы и распределены на 3 группы: а) I группа ($n=34$) - пациенты,

которым в качестве первого БПВП была назначена подкожная форма МТ (методжект - МТЖ, MEDAC, Германия) в первоначальной дозе 7,5 мг/нед с быстрой эскалацией дозы препарата до 20-25 мг/нед (в итоге 2,8,18 и 6 пациентов получали 10, 15, 20 и 25 мг/нед МТЖ подкожно в течение не менее 12 мес); б) II группа (n=36) - пациенты, которые в качестве первого БПВП принимали МТ перорально в стартовой дозе 7,5 мг/нед, также с быстрой эскалацией дозы препарата до 20-25 мг/нед (в итоге 4,10,19 и 3 пациентов получали 10, 15, 20 и 25 мг/нед; в) III группа (n=34) - пациенты, которым в качестве первого БПВП был назначен дженерик ЛЕФ - багеда (Турция) по стандартной схеме: в первые 3 дня 100 мг/сут, затем по 20 мг/сут. Спустя 3 мес от начала активной терапии все пациенты I, II и III группы были распределены соответственно на две группы: а) ответившие на терапию МТЖ, МТ и багедой - эти больные продолжали получать прежнюю терапию; б) пациенты с неудовлетворительным эффектом, которым к терапии был добавлен второй БПВП - плаквенил в дозе 0,2 сут и ГК (метипред < мг/сут) при наличии высокой активности РА. Пациенты I и II группы на следующий день (через сутки) после подкожной инъекции МТЖ или перорального приема МТ регулярно принимали фолиевую кислоту в дозе 5 мг/нед.

Наряду с приемом БПВП пациенты принимали НПВП (преимущественно диклофенак и нимесулид в общепринятых терапевтических дозах) и ГК (метипред) в низких дозах - <10 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте (n=18). Максимальная допустимая доза ГК составила дозу <10 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте.

В нашем исследовании, так же как и в аналогичных исследованиях [Оттева Э.Н. и др., 2013; Никитина Н.М. и др., 2014], целью которых также являлась комплексная и динамическая оценка эффективности активной контролируемой терапии, основанной на принципах стратегии T2T, была получена существенная статистически значимая ($p < 0,05-0,001$) положительная динамика общепринятых клинико-лабораторных показателей (ВАШ, число пораженных суставов, СРБ, СОЭ, серомукоид), отражающих активность воспалительного процесса как у пациентов с ранним, так и с развернутым РА I и II группы. Однако полученные результаты при сравнительной оценке изучаемых клинико-лабораторных параметров активности РА у пациентов I, II и III групп свидетельствуют о том, что наиболее яркая положительная динамика клинико-лабораторных показателей активности РА к 12 мес терапии имеет место у пациентов I группы (на фоне приема МТЖ) и наиболее худшая динамика - у пациентов III группы (на фоне приема багеды).

Указанное обстоятельство и данные литературы [Каратеев Д.Е. и соавт., 2016; Smolen J.S. et al., 2014] показывают, что применение различных лекарственных форм МТ в интенсивном режиме, основанном на принципах стратегии Т2Т, в отличие от баgedы, позволяет эффективно контролировать активность и течение РА не только в дебютном этапе заболевания, но и при достаточной большой давности заболевания.

С учетом ключевой роли ФНО- α и ИЛ-6 в патогенезе РА, нами были проведены анализ и оценка уровня указанных цитокинов, а также ряд параметров клеточного и гуморального иммунитета у пациентов I, II и III групп на фоне активной противовоспалительной терапии с применением различных лекарственных форм МТ. До начала противовоспалительной терапии у пациентов I и II групп было зарегистрировано статистически значимое ($p < 0,05-0,001$) увеличение уровня ФНО- α , ИЛ-6, а также изучаемых показателей клеточного (CD4+, CD8+) и гуморального (IgA, IgM, IgG) иммунитетов по сравнению с данными контрольной группы. Полученные исходные данные приведены в табл. 2 и 3.

Таблица 2. Динамика уровней провоспалительных цитокинов и других иммунологических параметров у больных I группы (Me 25q; 75q, n=34)

Показатель	Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес	p
ФНО- α , пг/мл	5,0 [4,9; 5,3]	3,9 [3,8; 4,2]	2,9 [2,8; 3,2]	<0,001
ИЛ 6, пг/мл	6,4 [6,3; 7,0]	4,4 [4,2; 4,8]	2,2 [2,1; 2,3]	<0,001
CD4+, %	242,0[237,0; 248,0]	220,0[218,0;226,0]	209,0[207,0; 215,0]	<0,001
CD8+, %	158,0[154,0; 162,0]	138,0[134,0; 142,0]	127,5[120,0;130,0]	<0,001
Ig A, мг/%	1517,5[1500;1530]	1477,5 [1460; 1495]	1407,5[1390;1425]	<0,001
Ig M, мг/%	43,3 [41,0; 45,2]	34,8 [32,1; 37,2]	30,1 [28,1; 33,1]	<0,001
Ig G, мг/%	26,5 [24,5; 27,6]	22,4 [20,5; 23,2]	19,4 [17,5; 20,2]	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми контрольными точками (датами обследования); ANOVA Фридмана.

В процессе изучения иммунологических показателей у пациентов с РА выявленные нами, так же как и у других исследователей [Авдеева А.С. и др., 2014; Федоренко Е.В. и др., 2015; Махмудов Х.Р., 2017], положительные корреляционные связи, с одной стороны, между ФНО- α и РФ ($r=0,2$; $p < 0,01$), ФНО- α и СРБ ($r=0,2$; $p < 0,01$), ФНО- α и ВАШ ($r=0,2$; $p < 0,01$), а с другой, между ИЛ-6 и АЦП ($r=0,3$; $p < 0,01$) свидетельствуют о том, что ФНО- α и ИЛ-6 являются достаточно значимыми патогенетическими факторами в патогенезе и эволюции РА.

Динамика показателей цитокинового профиля (ФНО-а, ИЛ-6), клеточного и гуморального иммунитетов (CD4+, CD8+, IgA, IgM, IgG), которые подвергались анализу и оценке в зависимости от характера проводимой терапии у пациентов I и II групп, представлена в табл. 2 и 3.

Таблица 3. Динамика уровней провоспалительных цитокинов и других иммунологических параметров у больных II группы (Ме 25q; 75q, n=34)

Показатель	Исходно	Через 6 мес	Через 12 мес	p
ФНО-α, пг/мл	5,0 [4,9; 5,3]	3,9 [3,8; 4,2]	2,9 [2,8; 3,2]	<0,001
ИЛ 6, пг/мл	6,4 [6,3; 7,0]	4,4 [4,2; 4,8]	2,2 [2,1; 2,3]	<0,001
CD4+, %	242,0[237,0; 248,0]	220,0[218,0;226,0]	209,0[207,0; 215,0]	<0,001
CD8+, %	158,0[154,0; 162,0]	138,0[134,0; 142,0]	127,5[120,0;130,0]	<0,001
Ig A, мг/%	1517,5[1500;1530]	1477,5 [1460; 1495]	1407,5[1390;1425]	<0,001
Ig M, мг/%	43,3 [41,0; 45,2]	34,8 [32,1; 37,2]	30,1 [28,1; 33,1]	<0,001
Ig G, мг/%	26,5 [24,5; 27,6]	22,4 [20,5; 23,2]	19,4 [17,5; 20,2]	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми контрольными точками (датами обследования); критерий ANOVA Фридмана.

Данные, представленные в табл. 2 и 3, показывают, что у пациентов I и II групп высокая клинико-лабораторная эффективность МТЖ и МТ и достижение состояния НАЗ/ремиссия (по DAS28-СОЭ) у подавляющего большинства обследованных больных (78,2% и 73,1% соответственно) тесно ассоциируется со снижением уровня ФНО-а, ИЛ-6 и параметров клеточного и гуморального иммунитетов.

Однако при сравнительном анализе и оценке характера и особенностей динамики показателей цитокинового профиля (ФНО-а, ИЛ-6), клеточного и гуморального иммунитетов (CD4+, CD8+, IgA, IgM, IgG) на фоне активной дифференцированной противовоспалительной терапии с применением различных лекарственных форм МТ наиболее существенные и статистически высоко достоверные ($p < 0,001$) сдвиги уровня ФНО-а и ИЛ-6 и изучаемых показателей клеточного и гуморального иммунитета были зарегистрированы у пациентов I группы на фоне приема МТЖ.

Полученные результаты и данные литературы [Авдеева А.С. и др., 2014; Насонов Е.Л., 2015; Каратеев Д.Е. и др., 2016] свидетельствуют о том, что МТ, наряду с собственной противовоспалительной активностью, демонстрирует и достаточно выраженную иммуносупрессивную эффективность, особенно при применении парентеральной формы препарата (МТЖ).

Следующими объектами анализа и оценки у пациентов I, II и III групп являлись сравнительный анализ и оценка динамики общей активности РА на фоне проводимой терапии по индексам DAS28, CDAI и SDAI. Динамика композитивных индексов активности РА на фоне активной терапии за весь период наблюдения (исходно, через 3, 6 и 12 мес) у пациентов I, II и III групп представлена в рис. 1.

До начала активной противовоспалительной терапии значению индексов DAS28, CDAI и SDAI у пациентов, как с ранним, так и с развернутым РА I, II и III групп, соответствовало состояние умеренной/высокой активности. На фоне проводимой активной контролируемой терапии в целом по всем группам наблюдалось прогрессивное достоверное ($p < 0,05$) снижение активности РА по всем индексам (рис.1). Суммарная частота достижения состояния НАЗ/ремиссии на всех этапах исследования ожидаемо была значительно выше у пациентов I группы. Сходные данные ранее были получены в работах других исследователей [Авдеева А.С. и др., 2015; Каратеев Д.Е. и др., 2016]. В момент завершения исследования (рис.1) выявленная ранее закономерность в динамике современных индексов активности РА, как в нашей работе, так и в исследованиях других авторов [Федоренко Е.В. и др., 2015], приобрела еще более ярко выраженный характер и количество больных среди пациентов III группы, у которых устойчиво сохранялось состояние умеренной/высокой активности РА по индексу DAS28-СОЭ, составляло 38,2%, против 14,7 и 24,9% у пациентов I и II групп соответственно.

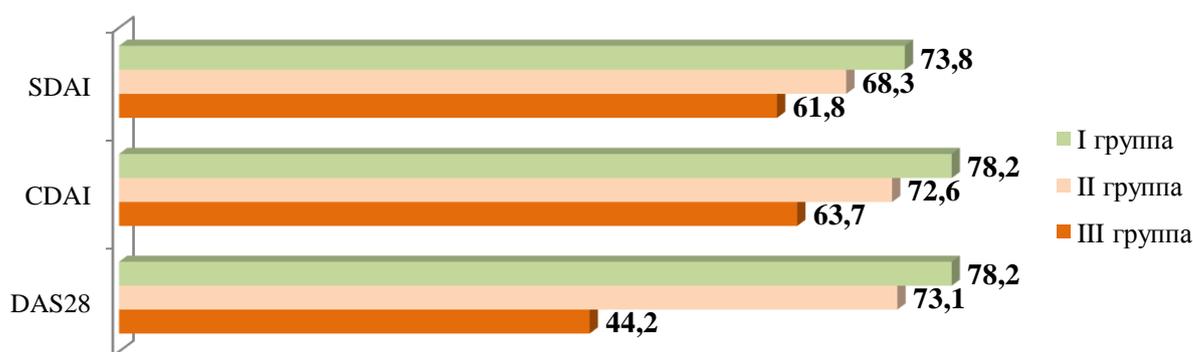


Рисунок 1. Динамика значений индексов DAS28, CDAI и SDAI в I, II и III группах больных.

У пациентов I, II и III групп на фоне комбинированной терапии МТЖ, МТ и багеды в сочетании с плаквенилом и низкими дозами ГК к 12 мес терапии нами было зарегистрировано заметное увеличение количества больных,

достигших состояния НАЗ/ремиссии – 32,3, 30,5 и 26,4% соответственно. Итоги комбинированного применения БПВП и ГК в нашей работе показывают, что в связи с малодоступностью ГИБП у пациентов с активным РА дополнительное применение второго БПВП (плаквенила) и низкие дозы ГК является своего рода альтернативным способом в терапии пациентов с рефрактерными формами заболевания.

У обследованных пациентов на всех этапах исследования ответ на терапию по критериям ACR 20/50/70% стабильно был более быстрым и весомым у пациентов I группы, чем по этим же параметрам у больных II и III групп (рис.2). Критериям ACR 20% к 3 мес лечения ответили все пациенты (n=104). В ходе дальнейшего анализа и оценки индивидуальной эффективности применения МТЖ, МТ и багеды у пациентов I, II и III по критериям ACR 20/50/70% в момент завершения исследования (через 12 мес) наблюдался лучший ответ среди пациентов I группы, где к 12 мес терапии 50% улучшения достигли 38,2% и 70% - 47,1% соответственно. Во II группе 50% и 70% улучшение отмечалось у 41,5% и 31,6% больных соответственно, а в III группе ответ на терапию по критериям ACR 50/70% был менее значимым – 50% - у 33,2% и 70% - у 26,5% обследованных соответственно.

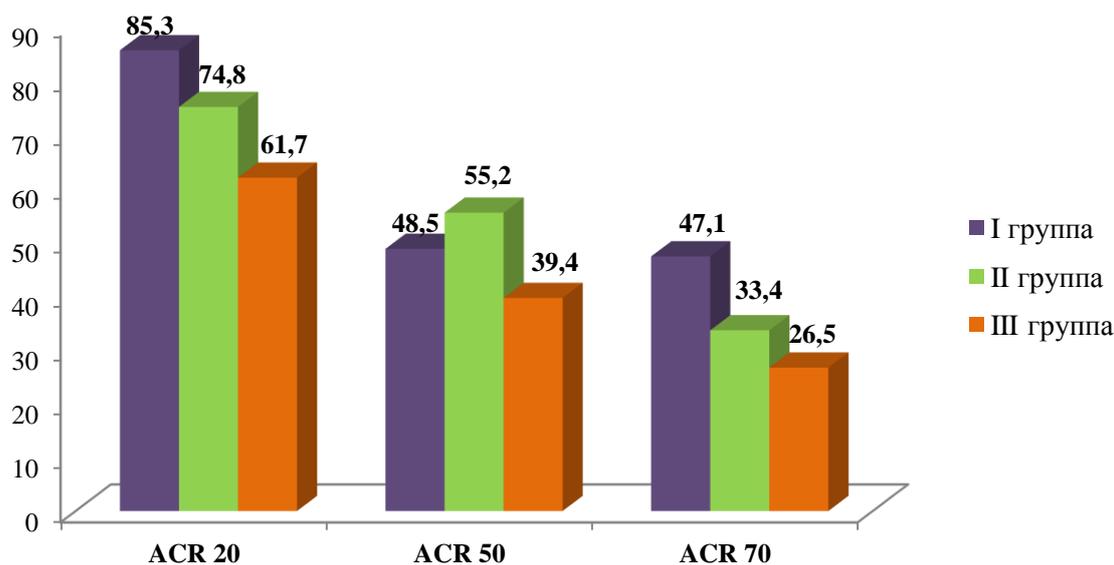


Рисунок 2. Эффективность терапии по критериям ACR 20/50/70% у больных I, II и III групп в момент завершения исследования (через 12 мес).

Основным показателем, позволяющим определить, что МТЖ более эффективен, чем пероральный МТ и багеда, как в нашем, так и в исследованиях других авторов, стал процент пациентов в каждой группе, достигших за 12 мес лечения состояния клинической ремиссии [Авдеева А.С. и

др., 2015; Каратеев Д.Е. и др., 2017; Насонов Е.Л., 2018]. Данные, представленные на рис.2, показывают, что через 3 мес терапии наибольшее число ремиссий имело место среди пациентов I группы – 26,7%, наименьшее - III группы - 17,6%. В момент завершения исследования (через 12 мес) отмеченная тенденция сохранялась: чаще всего ремиссия регистрировалась в группах МТЖ (47,1%) и МТ (31,6%), заметно реже - среди пациентов группы багеды (26,5%) (рис. 3).

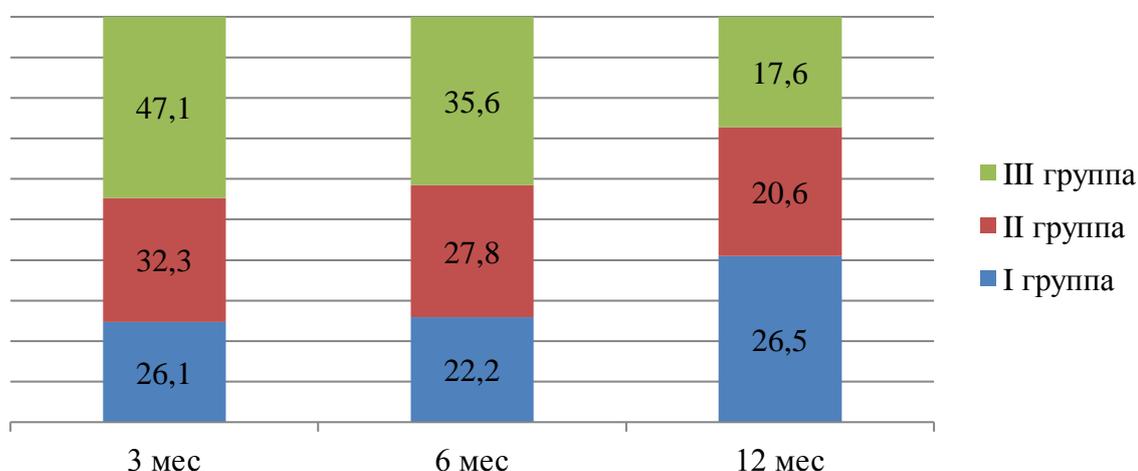


Рисунок 3. Число ремиссий (%) среди пациентов I, II и III групп в разные периоды терапии (через 3, 6 и 12 мес).

КЛИНИКО-ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ БПВП (МТ И БАГЕДЫ) В ИНТЕНСИВНОМ РЕЖИМЕ, ОСНОВАННОМ НА ПРИНЦИПАХ СТРАТЕГИИ Т2Т У БОЛЬНЫХ АКТИВНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

В процессе проведенного ФЭК-исследования применения БПВП (МТ, ЛЕФ) в терапии РА в рамках стратегии Т2Т, нами были проанализированы и отобраны наиболее доступные и в то же время информативные критерии анализа и оценки эффективности терапии РА, необходимые для ФЭК анализа: а) количество пациентов с РА (%) с умеренным/хорошим/очень хорошим ответом по критериям ACR 20/50/70%; б) количество пациентов с РА, достигших состояния клинической ремиссии по индексу DAS28-СОЭ.

С учетом большой востребованности, затраты на лекарственные препараты, составляют значительную часть прямых медицинских расходов (Direct medical costs) [Горячев Д.В., 2011; Древаль Р.О., 2018] в оценке общей стоимости лечения РА и других хронических заболеваний человека. Нами так же, как и другими исследователями [Зинчук И.Ю. и др., 2014; Ягудина Р.Н. и др., 2016], в качестве основного объекта ФЭК-анализа определялись прямые

затраты на лекарственную терапию РА в течение 12 мес с применением: а) БПВП (МТЖ, МТ, баgedы); б) препаратов сопутствующей терапии (НПВП - нимесулид, мелоксикам, вольтарен, ГК - дипроспан, метипред). с учетом средних розничных цен на эти препараты в аптеках г. Душанбе по состоянию на февраль 2018 г.

Режим дозирования используемых препаратов соответствовал не только требованиям инструкций по медицинскому применению как БПВП, так и препаратов симптоматического ряда (НПВП, ГК), но и строго соблюдались современные рекомендации по оптимальному применению названных препаратов в терапии РА.

С учетом гетерогенности терапевтической эффективности применяемых БПВП (МТЖ, МТ, баgedы) нами были рассчитаны стоимость эффективной суточной и курсовой (стоимость 12 мес лечения) дозы каждого препарата отдельно (табл. 4).

Таблица 4. Стоимость рассматриваемых лекарственных препаратов и затраты (сомони) на один прием, эффективной суточной дозы и 12-мес лечения

Лекарственный препарат	Эффективная суточная доза, мг	Стоимость упаковки	Стоимость 1 табл.(или на 1 введение-МТЖ)	Стоимость эффективной суточной дозы	Стоимость 12 мес лечения
Методжект	19,2	182	182	182	9464
Метотрексат	17,9	92	1,84	13,2	685,3
Багада	20	264	13,2	13,2	3168

Полученные нами результаты (табл.4) и данные литературы [Зинчук И.Ю. и др., 2014] показывают, что среди современных БПВП, которые нашли широкого применения в практической ревматологии в терапии РА, наименее затратной явилась 12-месячная монотерапия МТ (685 сомони), наиболее затратной - МТЖ (9464 сомони). В то же время монотерапия баgedой по годовым затратам занимает промежуточное место между МТЖ и МТ (3168 сомони). При этом следует отметить, что достоверность различий затрат на проведение монотерапии примененными БПВП в терапии РА составила $p < 0,001$.

С целью сравнительного анализа и оценки клинико-экономической эффективности применения современных БПВП в интенсивном режиме у больных РА в рамках стратегии T2T нами был рассчитан коэффициент

"затраты-эффективность" ($CER=C/Ef$) отдельно для каждого лекарственного препарата из группы БПВП: МТЖ, МТ, багеды.

Результаты анализа и оценки эффективности рассматриваемых БПВП (МТЖ, МТ, багеды) у пациентов с РА по динамике индекса DAS28-СОЭ (процент пациентов в каждой группе достигших состояния клинической ремиссии - DAS28-СОЭ <2,6) и ответа на терапию по критериям ACR 70% (процент достижения очень хорошего ответа) через 3, 6 и 12 мес представлены в табл.5.

Данные, представленные в табл. 5, показывают, что у обследованных пациентов на всех этапах исследования число достижения состояния клинической ремиссии по индексу DAS28-СОЭ и ответ на терапию по критериям ACR 70% (процент достижения очень хорошего ответа) стабильно был более весомым у пациентов группы МТЖ, чем у больных группы МТ и багеды. В момент завершения исследования (через 12 мес) процент достижения состояния клинической ремиссии и ответа по критериям ACR 70% чаще всего регистрировались в группах МТЖ (47,1 и 45,4%) и МТ (33,4 и 34,2%), заметно реже - среди пациентов группы багеды (26,5 и 25,4%).

Таблица 5. Эффективность рассматриваемых БПВП по индексу DAS28-СОЭ и критериям ACR 70%

Группа пациентов	Динамика активности РА по индексу DAS28-СОЭ			Количество пациентов (%) с очень хорошим ответом по критериям ACR 70%		
	3 мес	6 мес	12 мес	3 мес	6 мес	12 мес
МТЖ	26,5	35,3	47,1	23,6	34,6	45,4
МТ	22,2	27,8	33,4	19,2	28,6	34,2
Багеда	17,6	23,5	26,5	18,3	22,8	25,4

На основании разработанной модели оценки затрат с учетом ключевой роли индекса DAS28 в оценке как активности РА, так и эффективности проводимой терапии, нами была рассчитана «стоимость фармакотерапии» РА применительно к каждому рассматриваемому лекарственному препарату из группы БПВП (табл. 6). Полученные в этом плане результаты (табл 6) и данные других исследователей [Хабриев Р.У. и др., 2010; Горячев Д.В., 2011] свидетельствуют о том, что затраты на каждый из препаратов группы БПВП имеют динамичный характер и меняются на протяжении курса лечения.

Таблица 6. Повременные затраты (сомони) и коэффициенты CER при применении рассматриваемых в модели стратегий лечения РА с учетом снижения индекса DAS28 (число ремиссии - %)

Группа пациент ов	3 мес			6 мес			12 мес		
	Затрат ы	DAS28	CER	Затрат ы	DAS28	CER	Затрат ы	DAS28	CER
МТЖ	2366	26,5	89,2	4732	35,3	134,1	9464	47,1	200,9
МТ	171,3	22,2	7,7	346,6	27,8	12,4	685,3	33,4	20,5
Багеда	792	17,6	45,2	1584	23,5	67,4	3168	26,5	119,5

В целом итоговые результаты данного исследования свидетельствуют о том, что наибольшие затраты наблюдаются в группе МТЖ (9464 сомони) и наименьшие в группе МТ (685,3 сомони). При этом разница в затратах между парентеральным и пероральным способом применения МТ (МТЖ и МТ) существенна: через 6 мес от начала терапии МТЖ дороже МТ в 13,6 раза, через 12 мес – 13,8 раза. В этой связи применение в лечении РА МТ, обладающего наименьшим значением коэффициента CER, требует меньших затрат на достижение единицы эффективности при лечении РА (DAS28) и может быть признано наиболее целесообразным с экономической точки зрения. Аналогичные результаты ранее были продемонстрированы в работах других современных исследователей [Горячев Д.В., 2011; Зинчук И.Ю. и др., 2014].

Согласно современным рекомендациям в терапии РА, помимо стандартных БПВП и по показаниям ГИБП, которые составляют основу современной фармакотерапевтической стратегии РА, широкое практическое применение нашли НПВП и ГК [Каратеев А.Е. и др., 2018; Насонов Е.Л. и др., 2019].

У обследованных пациентов с целью определения структуры и общего объема прямых затрат на 12-месячную фармакотерапию РА нами была рассчитана стоимость сопутствующей терапии, основными препаратами которой являлись: НПВП (вольтарен, мелоксикам, нимесулид), ГК (дипроспан, метипред) и второй БПВП - плаквенил.

Полученные результаты анализа и оценки затрат на препараты сопутствующей терапии у пациентов группы МТЖ, МТ и багеда в зависимости от эффективности препаратов базисного ряда, с одной стороны демонстрируют динамичный характер на протяжении всего курса терапии (12 мес), а с другой стороны, - показывают, что наиболее высокие затраты на препараты

сопутствующей терапии наблюдаются в группе багеда (2230, 3 сомони) и наименьшее в группе МТЖ (1376, 4 сомони). Представленные однозначно свидетельствуют о том, что как объем и структура, так и уровень прямых затрат на терапию препаратами сопутствующего ряда имеют тесные ассоциативные взаимосвязи с характером ответа на терапию БПВП, что позволяет констатировать тот факт, что высокая эффективность препаратов базисного ряда является основной причиной, которая минимизирует затраты на терапию препаратами симптоматического ряда.

Таким образом, результаты ФЭК исследования с анализом и оценкой затратной эффективности применения современных БПВП – МТЖ, МТ и багеда в рамках стратегии Т2Т у пациентов с активным РА демонстрируют следующее: а) наиболее затратным препаратом является МТЖ (раствор для подкожного введения – 7,5 – 25 мг в 1 мл), стоимость которого составляет 182 сомони за одну упаковку, а наименее затратным – МТ (в таблетках) со стоимостью 92 сомони; б) среди БПВП наибольшие затраты на применение препаратов симптоматического ряда требует багеда, наименее – МТЖ; в) для МТЖ характерны: ранний ответ на терапию, высокая частота достижения клинической ремиссии, минимизация потребности пациентов с РА не только к НПВП и ГК, но и к высокочрезвычайно дорогим ГИБП и хороший профиль переносимости, что делает монотерапию МТЖ наиболее перспективной в рамках стратегии Т2Т у таджикской категории пациентов в условиях практической недоступности ГИБП; г) индекс DAS28 и критерии ACR 20/50/70% являются наиболее приемлемыми инструментами в оценке эффективности фармакотерапии РА в рамках ФЭК-анализа эффективности БПВП; д) ведущими факторами, положительно влияющими на затратную эффективность БПВП у пациентов с активным РА, являются: раннее начало терапии (в пределах «окно возможности»), активное участие пациента в лечебном процессе, отсутствие ИПП и коморбидных спутников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ВЫВОДЫ)

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ

1. Современные международные индексы ACR/EULAR, 2010 г., SDAI, ACR/EULAR, 2011 г. в реальной клинической практике демонстрируют высокую информативность и чувствительность в ранней диагностике РА (при продолжительности «ревматоидного анамнеза» < 6 месяцев), многократной оценке активности заболевания, эффективности проводимой терапии и верификации состояния клинической ремиссии, что вместе с современными подходами к улучшению комплаентности больных приобретает ключевую роль в имплементации стратегии Т2Т в практическую ревматологию.
2. Применение МТЖ, МТ и багеды в интенсивном режиме в рамках стратегии Т2Т у пациентов с активным РА показывает хороший профиль эффективности/переносимости и доступности, у большинства пациентов обеспечивает достижение конечной цели терапии – состояния НАЗ/ремиссии – соответственно у 47,1, 33,4 и 26,5% обследованных больных. По эффективности и достижению конечной цели стратегии Т2Т МТЖ, с одной стороны, превосходит не только багеду, но и МТ, что в значительной степени ограничивает потребность пациентов в ГИБП, а с другой, - наряду с ярко выраженной противовоспалительной эффективностью демонстрирует и иммуносупрессивную активность (достоверное снижение концентрации ФНО- α , ИЛ-6).
3. Наиболее существенными и научно обоснованными предикторами достижения «стойкой – sustained - ремиссии» являются: а) ранний ответ на интенсивную терапию МТЖ (в пределах «окно возможности»); б) непродолжительный «ревматоидный анамнез» (<24 мес); в) отсутствие висцеральных проявлений заболевания, особенно с высоким прогностическим рейтингом (так называемые «Мальме-критерии»); в) хороший уровень приверженности пациентов к лечению; г) дополнительный прием (по показанием) плаквенила и низкие дозы ГК (< 10 мг/сут).
4. Общая стоимость годового применения МТЖ, МТ и багеды в терапии активного РА составила: 9464, 685,3 и 3168 сомони соответственно. При ФЭК исследовании наибольшее значение коэффициента CER демонстрирует лечение МТЖ (200,9). МТ обладает наименьшими значениями коэффициента «затраты-эффективность» (20,5). Лечение багедой по значениям данного коэффициента занимает промежуточное положение. Терапия МТЖ является наиболее затратно эффективной, однако требует значительных финансовых расходов.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ

1. Высокая информативность и доступность индексов ACR/EULAR, 2010 г., SDAI, ACR/EULAR, 2011 г. в ранней диагностике РА, многократной оценке активности заболевания и верификации состояния клинической ремиссии требует широкого внедрения в практическую деятельность практикующих ревматологов.
2. Высокая эффективность и удовлетворительный профиль переносимости/доступности применения МТЖ, МТ и багеды в условиях тщательного контроля и улучшение приверженности пациентов к лечению подтверждают положение о том, что данные препараты являются препаратами первого ряда в практической реализации основных принципов стратегии Т2Т в реальной клинической практике.
3. Постоянный мониторинг и оценка предикторов достижения состояния клинической ремиссии у пациентов с РА на всех этапах терапии БПВП в рамках стратегии Т2Т повышает шансы больных достичь конечной цели терапии.
4. При ограниченном бюджете наиболее благоприятные клинико-экономические показатели демонстрирует терапия МТ. При наличии дополнительного финансирования (6000 сомони на 1 больного РА) препаратом выбора в терапии активного РА является МТЖ.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых журналах:

- 1-А. Бекмуродзода С.Б. Клинико-фармакоэкономические аспекты активной контролируемой противовоспалительной терапии, основанной на принципах стратегии «Тreat to Target» - «Лечение до достижения цели», при ревматоидном артрите: современное состояние вопроса /С.Б.Бекмуродзода, Ё.У.Саидов, Х.Р.Махмудов// Ж. «Вестник Авиценны». - Душанбе.-2019.
- 2-А. Бекмуродзода С.Б. Сравнительный анализ и оценка эффективности применения метотрексата и лефлуномида у больных активным ревматоидным артритом в условиях тщательного контроля, основанной на принципах стратегии "Тreat to target" / С.Б.Бекмуродзода, Ё.У.Саидов, К.О.Шарифов, М.М.Маджонова // Ж. «Вестник Авиценны». - Душанбе.-2019.
- 3-А. Бекмуродзода С.Б. Изучение и оценка приверженности больных ревматоидным артритом в сочетании с ишемической болезнью сердца к лечению базисными противовоспалительными препаратами/ / С.Б.

Бекмуродзода, Ё.У.Саидов, К.О.Шарифов, М.М.Маджонова// Ж. «Вестник Авиценны». -Душанбе.-2019.

4-А. Бекмуродзода С.Б Оценка приверженности больных активным ревматоидным артритом в сочетании с ишемической болезнью сердца к лечению базисными противовоспалительными препаратами/С.Б.Бекмуродзода, С.М.Хасанзода, К.О.Шарифов, Ё.У.Саидов, Х.Р.Махмудов// Ж. «Вестник Академии медицинских наук Таджикистана» (Приложение к журналу). – Душанбе.-2018.- с.90-91.

Статьи и тезисы в сборниках конференций:

6-А. Бекмуродзода С.Б. Оценка эффективности активной контролируемой терапии, основанной на принципах стратегии "Treat to target" у больных ранним ревматоидным артритом/ С.Б.Бекмуродзода, К.О.Шарифов, М.М.Маджонова, Ё.У. Саидов//Материалы Конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и содружества независимых государств.-Душанбе.-2019.-с.119-120.

7-А. Бекмуродзода С.Б. Оценка эффективности применения метотрексата в интенсивном режиме у больных ранним ревматоидным артритом / С.Б.Бекмуродзода, К.О.Шарифов, М.М.Маджонова, Ё.У.Саидов//Материалы Конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и содружества независимых государств.-Душанбе.-2019.-с.119.

8-А. Бекмуродзода С.Б. Анализ и оценка эффективности применения подкожной формы метотрексата в интенсивном режиме у больных активным ранним ревматоидным артритом в рамках стратегии "Treat to target"/С.Б.Бекмуродзода, К.О.Шарифов, М.М.Маджонова//Материалы XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)».- Душанбе.-2019.-с.21.

9-А. Бекмуродзода С.Б. Сравнительный анализ и оценка эффективности применения метотрексата и лефлуномида у больных активным ревматоидным артритом в условиях тщательного контроля, основанной на принципах стратегии "Лечение до достижения цели" / С.Б.Бекмуродзода, Ё.У.Саидов, К.О. Шарифов, М.М.Маджонова // Материалы XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021)».- Душанбе.-2019.- с.117.

Список сокращений

ACR	Американская коллегия ревматологов
CD	клеточные дифференцировочные антигены
CDAI	(clinical disease activity index) - комбинированный индекс активности РА
CER	cost – effectiveness ratio
DAS 28	(disease activity score) - индекс активности РА
EULAR	(European League Against Rheumatism) - Европейская антиревматическая лига
SDAI	(simplified disease activity index) - комбинированный индекс активности РА
T2T	(Treat to target) - Лечение до достижения цели
APP	Ассоциация ревматологов России
АЦЦП	антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
БПВП	базисные противовоспалительные препараты
ВАШ	визуальная аналоговая шкала
ГИБП	генно-инженерные биологические препараты
ГК	глюкокортикоиды
ИНП	индикаторы неблагоприятного прогноза
ИЛ-6	интерлейкин - 6
ЛЕФ	лефлуномид
МТ	метотрексат
МТЖ	методжент
НАЗ	низкая активность заболевания
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
РА	ревматоидный артрит
РФ	ревматоидный фактор
ССО	сердечно-сосудистые осложнения
ТДР	тревожно-депрессивные расстройства
ФНО- α	фактор некроза опухоли альфа
ФЭК	фармакоэкономика