

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ. В.И. РАЗУМОВСКОГО» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Левитан Артур Игоревич

**КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ  
ФАРМАКОТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель доктор медицинских наук, профессор О.В. Решетько

Саратов – 2019

## Оглавление

|  |    |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ   | 6  |
| ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА С КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЧКИ ЗРЕНИЯ (ОБЗОР)   | 12 |
| 1.1 Общие сведения о ревматоидном артрите  | 12 |
| 1.2 Современные представления о фармакотерапии ревматоидного артрита   | 15 |
| 1.3 Фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования лекарственных препаратов, используемых для лечения ревматоидного артрита   | 27 |
| Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ  | 34 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ   | 43 |
| 3.1. Фармакоэпидемиологический анализ фармакотерапии впервые установленного ревматоидного артрита  | 43 |
| 3.1.1. Клинико-демографические характеристики больных с впервые установленным ревматоидным артритом  | 43 |
| 3.1.2. Фармакоэпидемиологический анализ лекарственных препаратов, применяемых для лечения впервые установленного ревматоидного артрита на амбулаторном этапе до госпитализации в стационар | 47 |
| 3.1.3. Фармакоэпидемиологический анализ противовоспалительной терапии впервые установленного ревматоидного артрита в стационаре  | 50 |
| 3.1.4. Фармакоэпидемиологический анализ лекарственных препаратов, указанных в выписных рекомендациях для лечения впервые установленного ревматоидного артрита                              | 52 |
| 3.1.5 Анализ фармакотерапии коморбидной патологии опорно-двигательного аппарата у больных с впервые установленным ревматоидным артритом  | 54 |
| 3.1.6. Особенности фармакотерапии на амбулаторном этапе у пациентов с впервые установленным ревматоидным артритом после выписки из стационара  | 55 |

|  |     |
|--|-----|
| 3.2. Фармакоэпидемиологический анализ фармакотерапии ревматоидного артрита   | 57  |
| 3.2.1. Клинико-демографические характеристики больных с ревматоидным артритом  | 57  |
| 3.2.2. Фармакоэпидемиологический анализ лекарственных препаратов, применяемых для лечения ревматоидного артрита на амбулаторном этапе до госпитализации в стационар                              | 62  |
| 3.2.3. Фармакоэпидемиологический анализ противовоспалительной терапии ревматоидного артрита в стационаре   | 66  |
| 3.2.4. Фармакоэпидемиологический анализ лекарственных препаратов, указанных в выписных рекомендациях для лечения ревматоидного артрита   | 69  |
| 3.2.5. Анализ фармакотерапии коморбидной патологии опорно-двигательного аппарата у больных с ревматоидным артритом   | 71  |
| 3.2.6. Сравнительный анализ потребления базисных противовоспалительных препаратов для лечения ревматоидного артрита с использованием методики «определенных дневных доз» в 2013-2014 гг. и 2017г | 72  |
| 3.2.7. Оценка гастробезопасности фармакотерапии ревматоидного артрита  | 73  |
| 3.2.8. Возрастные особенности фармакотерапии ревматоидного артрита   | 77  |
| 3.2.9. Оценка приверженности лечению больных ревматоидным артритом   | 82  |
| 3.3. Фармакоэпидемиологический анализ фармакотерапии недифференцированного артрита   | 95  |
| 3.3.1. Клинико-демографические характеристики больных с недифференцированным артритом  | 95  |
| 3.3.2. Фармакоэпидемиологический анализ лекарственных препаратов, применяемых для лечения недифференцируемого артрита на амбулаторном этапе до госпитализации в стационар                        | 98  |
| 3.3.3. Фармакоэпидемиологический анализ противовоспалительной терапии недифференцированного артрита в стационаре   | 100 |

|  |     |
|--|-----|
| 3.3.4. Фармакоэпидемиологический анализ лекарственных препаратов, указанных в выписных рекомендациях для лечения недифференцированного артрита                         | 102 |
| 3.3.5. Анализ фармакотерапии коморбидной патологии опорно-двигательного аппарата у больных с недифференцированным артритом   | 103 |
| 3.4. Фармакоэпидемиологический анализ фармакотерапии псориатического артрита   | 105 |
| 3.4.1. Клинико-демографические характеристики больных с псориатическим артритом  | 105 |
| 3.4.2. Фармакоэпидемиологический анализ лекарственных препаратов, применяемых для лечения псориатического артрита на амбулаторном этапе до госпитализации в стационар  | 108 |
| 3.4.3. Фармакоэпидемиологический анализ противовоспалительной терапии псориатического артрита в стационаре   | 110 |
| 3.4.4. Фармакоэпидемиологический анализ лекарственных препаратов, указанных в выписных рекомендациях для лечения псориатического артрита                               | 112 |
| 3.4.5. Анализ фармакотерапии коморбидной патологии опорно-двигательного аппарата у больных с псориатическим артритом   | 113 |
| 3.5. Сравнительный фармакоэкономический анализ оригинальных препаратов и отечественных биоаналогов инфликсимаба и адалимумаба при фармакотерапии ревматоидного артрита | 115 |
| 3.5.1. Анализ прямых медицинских затрат, анализ минимизации затрат, анализ "упущенных возможностей"  | 115 |
| 3.5.2. Анализ "затраты-эффективность"  | 119 |
| 3.5.3. Анализ NNT (Number Needed to Treat)   | 120 |
| ГЛАВА 4. ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА – КАК ОДНА ИЗ ПРОБЛЕМ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ (ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ)                           | 121 |
| ВЫВОДЫ   | 140 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  | 141 |

|   |     |
|---|-----|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ                                 | 142 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ (ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ РЕГИСТРАЦИОННЫЕ КАРТЫ) | 144 |
| БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК                          | 149 |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее распространенных и тяжелых хронических воспалительных заболеваний человека, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящим к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [Smolen J.S., et al., 2016].

Единственным способом предотвратить прогрессирование РА и развитие инвалидности является ранняя диагностика и активное лечение до достижения ремиссии [Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. Несмотря на существенный прогресс в терапии РА, достигнутый в последнее время, ее оптимизация остается одной из наиболее актуальных проблем ревматологии и клинической фармакологии.

В настоящее время проведение фармакоэпидемиологических исследований становится все более актуальным, так как это способствует рациональному назначению лекарственных препаратов (ЛП) [Петров В.И., 2008, Рачина С.А. и соавт., 2014]. Основная цель данных исследований – оценка использования ЛП при различных заболеваниях и выявление их нерационального применения [Петров В.И., 2011, Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е., 2017]. Проведение фармакоэпидемиологического мониторинга является необходимым условием повышения эффективности фармакотерапии.

Экономические потери при РА обусловлены не только снижением трудоспособности населения и развитием инвалидности, но и затратами на лечение. В связи с этим возрастает значение фармакоэкономических исследований, обосновывающих оптимальный выбор конкретного препарата на основе одновременной оценки клинических результатов (эффективности и безопасности) и затрат на альтернативные медицинские технологии [Ягудина Р.И. и соавт., 2012, Ягудина Р.И. и соавт., 2017].

Таким образом, проведение работы, направленной на фармакоэпидемиологическую и фармакоэкономическую оптимизацию терапии РА, представляется актуальным.

### **Степень разработанности проблемы**

Важное значение в изучении эффективности и безопасности фармакотерапии имеет проведение фармакоэпидемиологических исследований и создание регистров больных РА как в нашей стране, так и за рубежом. Это позволяет собирать и анализировать демографические и клинические характеристики пациентов, проводимую фармакотерапию и информацию о безопасности. Является одним из важнейших подходов в получении достоверной информации о реальной клинической практике РА и необходимо для улучшения качества оказания медицинской помощи. В настоящее время в нашей стране имеется ограниченное число фармакоэпидемиологических исследований, посвященных изучению фармакотерапии РА, и есть только опубликованные данные регистра ОРЕЛ (РОссийский РЕгистр боЛЬных артритом), функционирующего с 2011 года с данными из 11 крупнейших научно-практических центров Российской Федерации, расположенных в Москве, Санкт-Петербурге, Новосибирске, Казани, Туле, Ярославле, Тюмени [Насонов Е.Л. и соавт., 2015]. Данные больных с РА по г. Саратову и Саратовской области в регистр ОРЕЛ не включены, поэтому изучение демографических, клинических данных и подходов к лечению больных с учетом региональных особенностей представляется целесообразным. Также в настоящее время отсутствуют в общем доступе работы, посвященные фармакоэкономическому анализу отечественных биосимиляров генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для лечения РА, использование которых может позволить снизить стоимость терапии.

**Цель исследования.** Разработать клинико-фармакологические подходы к оптимизации фармакотерапии РА на основании результатов фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа ЛП.

## **Задачи исследования**

1. Провести фармакоэпидемиологический анализ структуры назначений ЛП больным с впервые установленным РА, РА, псориатическим артритом (ПсА) и недифференцированным артритом (НДА) на этапе стационарного лечения и оценить соответствие назначений современным рекомендациям, а также выявить возникшие осложнения от фармакотерапии.
2. Изучить структуру и частоту развития нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при назначении ЛП для лечения РА, и проводимые мероприятия по их предупреждению и коррекции.
3. Проанализировать особенности клинического статуса и фармакотерапии пациентов с РА в зависимости от возраста больных.
4. Оценить приверженность пациентов с РА назначенной им терапии после выписывания из стационара и ее влияние на течение заболевания.
5. Провести фармакоэкономический анализ применения оригинальных препаратов и отечественных биоаналогов ГИБП для лечения РА.

## **Научная новизна**

Впервые разработаны клиничко-фармакологические подходы к оптимизации фармакотерапии РА на основании результатов фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа применения ЛП. Изучены клинические и демографические данные больных с впервые установленным РА, РА, ПсА и НДА и их фармакотерапия с учетом региональных особенностей ведения данной группы пациентов. Впервые проведены фармакоэпидемиологические исследования структуры назначений ЛП больным с впервые установленным РА, РА, ПсА и НДА. Полученные результаты позволяют проследить соответствие проводимой терапии современным рекомендациям по лечению данных заболеваний. Впервые проанализированы особенности фармакотерапия РА в зависимости от возраста больных. Впервые изучена структура и частота НР со стороны ЖКТ при фармакотерапии РА и методы их профилактики и коррекции в реальной



клинической практике. Проведен фармакоэкономический анализ применения оригинальных ГИБП и отечественных биоаналогов для лечения РА.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Показано значение проведения фармакоэпидемиологического анализа для оптимизации фармакотерапии больных РА. На основании полученных результатов можно проследить особенности фармакотерапии РА в реальной клинической практике, разработать основные клинико-фармакологические подходы к ее оптимизации, улучшить качество лечения РА путем коррекции фармакотерапии. Полученные сведения о структуре и частоте развития НР со стороны ЖКТ при фармакотерапии РА и проводимых мерах по их профилактике и коррекции могут позволить снизить частоту развития НР путем усиления и изменения протективной терапии. Полученные данные о приверженности больных лечению необходимы для выработки оптимальной тактики лечения пациентов с РА, направленной на достижение ремиссии. Данные фармакоэкономического анализа позволяют осуществить выбор наиболее приемлемого плана лечения больных с РА в условиях ограниченности ресурсов здравоохранения.

### **Методология и методы исследования**

Данная научная работа основывалась на проведении фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа. Полученные практические результаты согласуются с основными положениями и принципами доказательной медицины. При проведении работы соблюдались правила научных исследований. Теоретической и методологической основой исследования послужили фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования отечественных и зарубежных ученых по данной проблеме, публикации в периодических изданиях, международные рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению РА, 2017 [Smolen J., et al., 2017], международные рекомендации EULAR по лечению ПсА, 2012 [Gossec L., et al., 2012], Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита

Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», 2014 [Насонов Е.Л. и соавт., 2014] и отечественные клинические рекомендации по ревматологии, 2017 [Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. Выводы сделаны на основании статистически обработанных результатов, полученных в ходе исследований.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. На стационарном этапе лечения и в выписных рекомендациях впервые установленного РА, РА, ПсА и НДА не в полной мере выполняются современные рекомендации по лечению данных заболеваний.
2. Среди пожилых пациентов достоверно чаще наблюдается высокая степень активности процесса по DAS28 по сравнению с лицами моложе 60 лет. Особенностью фармакотерапии пожилых пациентов является применение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) 1 линии с преобладанием метотрексата, но в низкой дозировке.
3. На приверженность лечению пациентов влияют такие факторы, как женский пол и принимаемый БПВП. Приверженность лечению пациентов является одним из факторов, влияющих на уровень активности процесса РА и качество жизни пациентов
4. Экономически более выгодным ЛП для лечения РА среди ГИБП и их отечественных биоаналогов является отечественный препарат инфликсимаба.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных в ходе исследования результатов достигалась за счет формирования однородности выборки участников, применения адекватных параметрических и непараметрических методов биостатистики, анализа результатов, обоснования и согласованности проведенных ранее исследований с полученными данными. По результатам исследования опубликовано 19 работ, из них 15 в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Материалы диссертационного исследования были представлены на 74-й студенческой научно-практической конференции в рамках первой Всероссийской недели науки с международным участием,

посвященной дню российской науки “Молодые ученые – здравоохранению” (Саратов, 2013), на XX, XXI, XXII Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (Москва, 2013, 2014, 2015), на Первой Летней Балтийской школе по клинической фармакологии с международным участием (Калининград, 2013), на 88–ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых (Казань, 2014), в работе, победившей в конкурсе в рамках Всероссийской социальной премии в области организации здравоохранения, фармакоэкономики и рациональной фармакотерапии "Da.Signa" (Москва, 2014), на VIII, IX, X, XI, XII, XIV Конгрессе с международным участием “Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации” (Ростов-на-Дону, 2014; Уфа, 2015; Нижний Новгород, 2016; Екатеринбург, 2017; Тюмень, 2018; Самара, 2019), на X научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2015), на конгрессе 14-й Европейской Ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (ЕАСРТ 2019) (Стокгольм, 2019).

### **Структура и объем работы**

Диссертация изложена на 184 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, научно-практических рекомендаций, списка литературы, включающего 277 источников (76 - отечественных и 201 - зарубежных). Работа иллюстрирована 54 таблицами и 1 рисунком.

# ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ РА С КЛИНИКО- ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ТОЧКИ ЗРЕНИЯ (ОБЗОР)

## 1.1 Общие сведения о РА

РА – это аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [Насонов Е.Л. и соавт., 2010]. РА относится к одной из самых распространенных ревматических патологий. Общая заболеваемость РА в Российской Федерации (РФ) в 2015 г составила 246,6 на 100 тыс. населения, а в 2016 г - 253,7 на 100 тыс. населения. По последним данным в РФ за год регистрируются 27,2 первичных случаев РА на 100 тыс. населения, первичная заболеваемость РА в Приволжском федеральном округе выше среднего по РФ и составляет 35,3 (2015 г) и 29,3 (2016 г) на 100 тыс. населения. С учетом старения населения, доля пациентов с РА будет только расти [Балабанова Р.М. и соавт., 2018].

Этиология РА неизвестна, но считается, что заболевание возникает в результате сложных взаимодействий между генетическими, иммунологическими факторами и условиями внешней среды. По современным представлениям в развитии РА основную роль играют активированные CD4+Т-хелперные клетки, вызывающие активацию В-лимфоцитов и макрофагов, а также усиление продукции провоспалительных цитокинов [Anic B., Mayer M., 2014, Smolen J.S., et al., 2016]. Именно эффектами провоспалительных цитокинов и обусловлено развитие основных клинических проявлений РА (появление воспалительных изменений в суставах, прогрессирование костной и хрящевой деструкции, развитие системных проявлений). Основную роль в развитии заболевания играют фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин 1 $\beta$  (ИЛ1 $\beta$ ), ИЛ6, ИЛ17, ИЛ8 и ряд других цитокинов, причем их уровень коррелирует с активностью процесса [Picerno V., et al., 2015, Alunno A., et al., 2017]. Схожая ситуация и с другим воспалительным артритом - ПсА, этиология которого неизвестна, а основную роль в патогенезе также играют аутоиммунные нарушения. ПсА

относят также, как и РА, к Т-клеточно-опосредованными заболеваниями, характеризующийся активация клеточного иммунитета в коже и синовии с последующей гиперпродукцией и дисбалансом ключевых про- и противовоспалительных цитокинов таких как ФНО- $\alpha$ , ИЛ12, ИЛ23, ИЛ17, ИЛ1, ИЛ1 $\beta$ , ИЛ6 и хемокинов [Veale D.J., Fearon U., 2018]. Понимание сложных патогенетических механизмов развития заболевания, как РА, так и других аутоиммунных артритов, на клеточном, молекулярном и генетическом уровнях необходимо для разработки схем терапии и внедрения новых таргетных лекарственных препаратов [Alghasham A., Rasheed Z., 2014, Merola J.F., et al., 2018].

Основным клиническим проявлением РА является развитие симметричного полиартрита преимущественно мелких суставов кистей и стоп. Повреждение суставов характеризуется деградацией хрящевой ткани и деструкцией субхондральной кости [Welsing P.M., et al., 2001, Чичасова Н.В., 2014]. Деструктивное поражение суставов при РА является основным патологическим процессом, ведущим к потере функциональной способности, ограничению в профессиональной и повседневной деятельности, а в тяжелых случаях невозможности самообслуживания. У большинства пациентов РА приводит к развитию временной и стойкой нетрудоспособности и сокращению продолжительности жизни [Фоломеева О.М. и соавт., 2001; Вакуленко О.Ю. и соавт., 2012]. В связи с невозможностью эффективно работать многие больные с РА уже в первые 3-5 лет вынуждены прекращать трудовую деятельность [Young A., et al., 2002, Verstappen S.M., et al., 2004]. Это подтверждается данными различных исследований, проведенных как в Европе и Японии [Fex E., et al, 1998, Doeglas D., et al., 1995, Chorus A.M., et al., 2001, Sruamsiri R., et al., 2017], так и в России [Вакуленко О.Ю. и соавт., 2012]. По данным отечественного исследования RAISER (Cross-sectional Epidemiological Study of Rheumatoid Arthritis Severity in Rheumatology Practice in Russia) главной причиной ограничения трудоспособности было

рецидивирующее течение и недостаточная эффективность проводимой терапии РА [Фоломеева О.М. и соавт., 2010].

Для диагностики РА в 1987 году были разработаны диагностические критерии American College of Rheumatology (ACR), представляющие собой набор из 7 высокоспецифичных критериев, при наличии 4 из которых пациент может быть классифицирован как имеющий РА [Arnett F.C., et al., 1988]. Но данные критерии недостаточно эффективны для ранней диагностики РА [Harrison B.J., et al., 1998], а в настоящее время доказано, что единственным способом остановить прогрессирование РА являются максимально ранняя диагностика и раннее начало активной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) [Sö derlin M.K., et al., 2011, Gremese E., et al., 2013, Van Nies JAB, et al., 2015, Bosello S., et al., 2015, Smolen J., et al., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. С этой целью Американская коллегия ревматологов и Европейская антиревматическая лига разработали совместно классификационные критерии РА ACR/EULAR 2010 г, ориентированные на раннюю диагностику РА и выявление больных, нуждающихся в назначении БПВП [Aletaha D., et al., 2010]. К сожалению, даже с помощью них не всегда возможно установить РА на ранней стадии, в связи с чем в настоящее время используется такой диагноз, как НДА. НДА – это воспалительное поражение одного или нескольких суставов, которое не может быть отнесено (на данный момент) к какой-либо определенной нозологической форме, то есть не соответствующее классификационным критериям РА или какого-либо другого заболевания [Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. Часто НДА называют еще ранним артритом. Он может быть ранней стадией РА, проявлением какого-нибудь другого ревматического заболевания, оставаться недифференцированным на протяжении длительного периода времени или разрешаться спонтанно (так называемый «самолимитирующий» артрит) [Machado P., et al., 2011, Насонов Е.Л., 2017]. Согласно результатам исследования РАДИКАЛ (Ранний Артрит: Диагностика, Исход, Критерии, Активное Лечение), в которое были

включены 366 пациентов с воспалительным поражением суставов и длительностью заболевания менее 1 года, РА был диагностирован сразу только у 57,9%, НДА – 36,3%, а 5,7% были определены другие заболевания. Через 12 месяцев диагноз РА был установлен у 33,1% больных с НДА [Каратеев Д.Е. и соавт., 2008]. По данным зарубежных исследований в половине случаев НДА в течение года эволюционирует в РА [Van Aken J., et al., 2006, Binard A., et al., 2007]. Изучение прогноза при НДА в отношении его исхода в РА имеет крайне важное значение для выбора тактики лечения и стало основной целью при создании когорты Лейденской клиники раннего артрита (Leiden Early Arthritis Clinic cohort), выступающей в качестве регистра раннего артрита [Van Aken J., et al., 2013].

## **1.2 Современные представления о фармакотерапии РА**

Современная терапия РА направлена на достижение ремиссии или минимальной активности основных клинических проявлений заболевания. Необходимо замедлить или предупредить прогрессирование деструкции суставов, увеличить продолжительность и улучшить качество жизни пациентов [Smolen J., et al., 2017]. С этой целью были разработаны и постоянно обновляются Европейские рекомендации по лечению РА, 2017 [Smolen J., et al., 2017] и отечественные клинические рекомендации по лечению РА, 2017 [Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. В настоящее время лечение РА основано на рациональном назначении фармакотерапии, включающей нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (ГКС), БПВП и ГИБП [Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017].

Применение НПВП разрешено при РА для уменьшения болей в суставах, только с симптоматической целью, так как они не оказывают влияния на прогноз заболевания и деструкцию суставов, но могут способствовать развитию НР [Burmester G., et al., 2010, Greenwald M., et al., 2011, Whittle S., et al., 2012, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. Учитывая возможные осложнения от терапии, НПВП необходимо назначать в

минимально эффективных дозах и на максимально короткий срок [Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. Эффективность НПВП при различных способах применения для лечения РА (пероральном приеме, парентеральном введении и в виде ректальных свечей) не различается [Dougados M., et al., 1992, Tramèr M., et al., 1998, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. При моно-олигоартикулярном поражении могут использоваться локальные формы НПВП (мази и гели) [Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. Наиболее часто НР при применении НПВП системно возникают со стороны ЖКТ (диспепсия, боль и дискомфорт в эпигастральной области), язвы, кровотечения и перфорация верхних и нижних отделов ЖКТ, НПВП-энтеропатия) и сердечно-сосудистой системы (ССС) (повышение риска сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, ишемический инсульт) и сердечно-сосудистой смертности) [Каратеев А.Е. и соавт., 2017]. Поэтому при предписывании НПВП всегда необходимо определять факторы риска развития НР со стороны ЖКТ и ССС [Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. В настоящее время экспертами EULAR разработан специальный “калькулятор” по подбору НПВП с учетом рисков развития осложнений [Burmester G., et al., 2011]. Схожие рекомендации по терапии НПВП и для лечения ПсА и НДА [Gossec L., et al., 2012, Coates L.C., et al., 2016, Насонов Е.Л. и соавт., 2017, Коротаева Т.В. и соавт., 2018].

Применение ГКС способствует более быстрому развитию клинического эффекта при РА, рекомендуется применение в течение короткого времени в комбинации с БПВП до развития эффекта последних (bridge-терапия). Согласно современным рекомендациям использование ГКС для лечения РА должно быть в низких или средних дозах и обязательно под контролем врача-ревматолога [Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. Не все эксперты поддерживают данное мнение, аргументируя это отсутствием научно обоснованных доказательств эффективности и безопасности ГКС в лечении РА [Singh J.A., et al., 2012, Насонов Е.Л., 2015], хотя в настоящее время есть достаточное количество данных, доказывающих обратное. В исследовании CAMERA-II (Computer Assisted Management in



Early Rheumatoid Arthritis) было показано, что комбинированная терапия метотрексатом с низкими дозами ГКС быстрее позволяет достичь ремиссии и уменьшает прогрессирование деструкции суставов, чем монотерапия метотрексатом [Baker M., et al., 2012, Насонов Е.Л., 2015]. В исследование Montecusso С. и соавт. была показана более высокая частота достижения ремиссии у больных, получающих комбинированную терапию метотрексатом и преднизолоном, чем монотерапия метотрексатом [Montecusso С., et al., 2012, Насонов Е.Л., 2015]. В исследование IMPROVED (Induction therapy with Methotrexate and Prednisolon in Rheumatoid Or Very Early arthritic Disease) у больных с РА и НДА также была продемонстрирована эффективность применения комбинации метотрексата с ГКС [Wevers-de Boer К., 2012, Насонов Е.Л., 2015]. По данным мета-анализа назначение ГКС способствует быстрому достижению эффекта, индуцирует развитие ремиссии через 6 месяцев и замедляет прогрессирование деструкции суставов в большей степени, чем плацебо [Gaujoux-Viala С., et al., 2014].

Как и при РА, при НДА также разрешены ГКС в минимальных дозах на короткий срок с целью подавления воспаления до начала действия БПВП. Но недопустимо применять только ГКС (без БПВП) для лечения НДА, так как это будет затруднять диагностику, развивающегося заболевания, начавшегося с воспаления суставов [Насонов Е.Л., 2017]. А вот согласно рекомендациям по лечению ПсА ГКС рекомендуются преимущественно для локальной терапии (внутрисуставно или периартикулярно), например при периферическом артрите или энтезитах [Gottlieb N.L., Riskin W.G., 1980, Saviola G., et al., 2007, Eder L., et al., 2010]. Доказательной базы эффективности системных ГКС нет [Gossec L., et al., 2012, Coates L.C., et al., 2016, Коротаева Т.В. и соавт., 2018].

Всем больным с РА терапия БПВП должна начинаться как можно раньше, в течение 3-6 месяцев от начала заболевания, это позволяет достичь ремиссии и улучшить прогноз [Finckh A., et al., 2006, Van der Linden M.P., et

al., 2010, Nies J.A.B., et al., 2014, Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. К БПВП для лечения РА относят метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид. Результаты исследования IMPROVED свидетельствуют о высокой эффективности метотрексата при раннем РА в дозе 25 мг/нед [Wevers-de Boer K., 2012]. Согласно данным мета-анализов метотрексат обладает доказанной эффективностью в отношении развития ремиссии и снижения прогрессирования деструкции суставов, с удовлетворительным профилем безопасности при длительном приеме, на основании чего он является препаратом выбора для лечения РА [Kuriya B., et al., 2009, Salliot C, van der Heijde D., 2009, Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. Для достижения оптимального терапевтического эффекта лечение метотрексатом необходимо начинать с 10-15 мг/нед с быстрой эскалацией дозы до 25-30 мг/нед. Терапию метотрексатом необходимо в каждом случае проводить индивидуально под контролем эффективности и безопасности [Visser K., van der Heijde D., 2009, Mouterde G., et al., 2011, Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017], с обязательным приемом фолиевой кислоты не менее 5 мг в неделю кроме дней приема метотрексата [Shea B., et al., 2013, Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. Таким образом, современная тактика введения данных пациентов – это применение метотрексата в качестве первого БПВП с быстрой эскалацией дозы, приемом фолиевой кислоты, возможно с комбинацией с ГКС.

При наличии противопоказаний к метотрексату или плохой переносимости необходимо назначать лефлуномид или сульфасалазин, эффективность и безопасность которых не уступает метотрексату [Smolen J.S., et al., 1999, Sharp J.T., et al., 2000, Strand V., et al., 1999, Dougados M., et al., 1999, Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. В настоящее время есть ряд работ, демонстрирующих эффективность лефлуномида как по сравнению с плацебо, так и по сравнению с другими БПВП [Osiri M., et al., 2003], что подтверждается и результатами отечественного исследования [Чичасова Н.В., 2018].

У пациентов с РА с недостаточной эффективностью или плохой переносимостью метотрексата и/или комбинации метотрексата и стандартных БПВП следует назначить ГИБП. Предпочтительнее лечение ГИБП следует начинать с ингибиторов ФНО $\alpha$  (инфликсимаба, адалимумаба, голимумаба, цертолизумаба пэгол, этанерцепта) при отсутствии особых показаний для назначения ГИБП с другим механизмом действия - ритуксимаба (анти В-клеточный препарат), тоцилизумаба (блокатора рецепторов к интерлейкину 6), абатацепта (блокатора костимуляции Т – лимфоцитов) [Furst D.E., et al., 2012, Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017].

ГИБП представляют собой современное направление в лечении РА, позволяющее интенсифицировать фармакотерапию больных с РА. Одними из первых представителей данной группы стали ингибиторы ФНО-а, играющего важное значение в патогенезе РА [Tracey D., et al., 2008, Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., 2013]. Различные ингибиторы ФНО-а (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пэгол, этанерцепт) имеют разные режимы дозирования, фармакокинетические и иммуногенные свойства, но обладают схожей эффективностью и безопасностью. Терапию ингибиторами ФНО-а необходимо комбинировать с метотрексатом для повышения эффективности лечения, хотя у пациентов с непереносимостью метотрексата возможно применение адалимумаба, этанерцепта и цертолизумаба пегол в монотерапии [Nam J.L., et al., 2010, Kiely P., et al., 2011, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. Использование ингибиторов ФНО- $\alpha$  ассоциируется с увеличением риска возникновения туберкулеза и оппортунистических инфекций, особенно в первые 6 месяцев терапии, поэтому пациентам, которым планируется данный вид терапии, необходимо провести скрининг на туберкулезную инфекцию [Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. По современным данным наименьшим риском развития туберкулеза обладает этанерцепт [Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., 2013]. Согласно рекомендациям при неэффективности ФНО-а необходимо использовать для лечения другой

ингибитор ФНО-а или ГИБП с другими механизмами действия (тоцилизумаб, ритуксимаб или абатацепт), а при неэффективности 2 ингибиторов ФНО-а - только ГИБП с другими механизмами действия [Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017].

Тоцилизумаб, ритуксимаб и абатацепт эффективны у больных, резистентных к ингибиторам ФНО-а, это обусловлено воздействием на другие патогенетические механизмы развития РА [Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., 2013]. Тоцилизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела, ингибирующие активность ИЛ-6 за счет взаимодействия с рецепторами ИЛ-6 [Насонов Е.Л. и соавт., 2013]. Согласно данным мета-анализа Bergman J.G. и соавт. не выявлено достоверных различий между ГИБП по эффективности (ACR 20 и ACR 50), но была отмечена тенденция к более высокой эффективности тоцилизумаба по ACR 70 по сравнению с ингибиторами ФНО-а и абатацепту [Bergman J.G., et al., 2010].

Ритуксимаб – препарат, представляющий собой химерные антитела к CD20-молекуле В-клеток [Насонов Е.Л., 2011]. С учетом, что В-клетки участвуют в развитии иммуновоспалительных процессов, анти-В-клеточная терапия является перспективным направлением в лечении РА. Основное показание для применения ритуксимаба – это тяжелый РА без ответа на терапию ингибиторами ФНО-а [Buch M.H., et al., 2011, Насонов Е.Л. и соавт., 2017].

Важным направлением в лечении РА является подавление патологической активации Т-лимфоцитов, что осуществляется с помощью блокады костимуляции Т-клеток абатацептом [Насонов Е.Л., Каратеев Д.И., 2010, Насонов Е.Л., 2015]. Абатацепт можно использовать в качестве «первого» ГИБП у пациентов с РА при недостаточной эффективности монотерапии метотрексата, хотя специальных показаний для него, как у препарата выбора (как у других ГИБП), пока нет [Насонов Е.Л., 2015, Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017].

Рациональное применение ГИБП имеет важное значение для улучшения прогноза у пациентов с наиболее тяжелыми формами РА.

В качестве препарата “третьей” линии при недостаточной эффективности стандартных БПВП и ГИБП согласно современным рекомендациям рассматривается тофацитиниб, являющийся первым “таргетным” синтетическим препаратом для перорального применения с доказанной эффективностью для лечения РА [Насонов Е.Л., 2014, Scott L.J., 2013]. Тофацитиниб относится к инновационной группе лекарственных препаратов для лечения РА и единственный в своей группе зарегистрированный для ревматических заболеваний. Тофацитиниб является неселективным ингибитором Янус-киназ, участвующих в регуляции внутриклеточной сигнализации, определяющей биологическую активность цитокинов [Насонов Е.Л., 2014]. Тофацитиниб продемонстрировал свою эффективность в рамках 6 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (РПКИ) III фазы, объединенных одним названием “ORAL” [Scott L.J., 2013]. Полученные в ходе исследований данные убедительно свидетельствуют о клинической эффективности и хорошей переносимости тофацитиниба в дозах 5 и 10 мг 2 раза в сутки как в виде монотерапии (ORAL Solo), так и в комбинации с метотрексатом у пациентов с тяжелым активным РА, резистентным к БПВП (ORAL Scan, ORAL Synk, ORAL Standard) и ингибиторам ФНО- $\alpha$  (ORAL Step). В открытых фазах данных исследований участвовало 4827 пациентов на протяжении 5 лет. Эффект терапии через 1 месяц и 60 месяцев отмечен по ACR20 – у 60,2 и 77,9% пациентов, по ACR50 – у 39,8 и 56,7%, по ACR70 – у 22,7 и 40,4% пациентов [Wollenhaupt J., et al., 2013, Насонов Е.Л., 2014]. Также есть уже опубликованные работы, посвященные применению тофацитиниба в российской практике в рамках открытого наблюдательного исследования, демонстрирующего хорошую эффективность препарата у пациентов с множественной лекарственной резистентностью [Мазуров В.И. и соавт., 2018]. В настоящее время проходят III фазы РПКИ других представителей

данной группы – филготиниб, барцитиниб, пефицитиниб, децернотиниб [Насонов Е.Л., 2017].

В настоящее время рекомендации по лечению РА схожи с проводимой терапией при НДА, так как часто НДА бывает ранней стадией РА [Machado P., et al., 2011, Насонов Е.Л., 2017]. Очень важно при невозможности поставить достоверный диагноз у пациентов с НДА оценить факторы риска развития стойкого и/или «эрозивного» артрита. К ним относятся наличие припухших суставов, острофазовых показателей – высокие значения скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и данные визуализации (рентгенологическое, ультразвукового исследований и магнитно-резонансной томографии суставов). При наличии данных факторов риска необходимо начинать терапию БПВП как можно раньше [Combe B., et al., 2016, Насонов Е.Л., 2017]. В настоящее время с учетом данных различных исследований CareRA (Care in early RA) [Verschueren P., et al 2014], COBRA-light (COmbinatietherapie Bij Reumatoide Artritis) [Den Uyl D., et al., 2014], tREACH (treatment in the Rotterdam Early Arthritis CoHort study) [De Jong P.H., et al., 2013], TEAR (The Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis) [Moreland L.W., et al., 2012] посвященных изучению эффективности монотерапии метотрексатом, комбинированной терапии метотрексат с другими БПВП или метотрексат с ГКС препаратом “выбора” для лечения НДА является монотерапия метотрексатом (с ГКС или без ГКС) с быстрой эскалацией дозы до 20-25 мг/нед [Насонов Е.Л., 2017].

Как и для РА, для лечения ПсА основными препаратами являются БПВП (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин или циклоспорин А). Препаратом выбора для лечения ПсА является метотрексат, а при наличии противопоказаний для его назначения используют лефлуномид, сульфасалазин или циклоспорин А. Терапию метотрексатом рекомендуется начинать с дозы 10 мг/нед с увеличением ее на 5 мг каждые 2–4 нед (до 25

мг/нед) в зависимости от эффективности и переносимости [Gossec L., et al., 2012, Coates L.C., et al., 2016, Коротаева Т.В. и соавт., 2018]. Метотрексат уменьшает симптомы артрита, лабораторную активность, выраженность псориаза, но не задерживает рентгенологическое прогрессирование [Zachariae H., Zachariae E, 1987, Espinoza L.R., et al., 1992, Abu-Shakra M., et al., 1995, Коротаева Т.В. и соавт., 2018]. Сульфасалазин, лефлуномид и циклоспорин А оказывают положительное влияние на периферический артрит и улучшают функциональные возможности больных ПсА, но не задерживают рентгенологическое прогрессирование заболевания [Sparado A., et al., 1995, Combe B., et al., 1996, Rahman P., et al., 1998, Macchioni P., et al., 1998, Nash P., et al., 2006, Sakellariou G., et al., 2013, Behrens F., et al., 2013, Корсакова Ю.Л., Коротаева Т.В., 2019]. В настоящее время среди ГИБП для лечения ПсА зарегистрированы ингибиторы ФНО-а (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб), моноклональные антитела к ИЛ12/ИЛ23 (устекинумаб) и к ИЛ17 (секукинумаб). Они высокоэффективны в отношении артрита, дактилита, энтезита, псориаза кожи и ногтей, улучшают качество жизни и задерживают рентгенологическое прогрессирование деструкций суставов. Ингибиторы ФНО-а обладают одинаковой клинической эффективностью и токсичностью [Saad A., et al., 2008, Yang H, et al., 2011, Kavanaugh A., et al., 2015, Ritchlin C., et al., 2014, Van der Heijde D., et al., 2016, McInnes I.B., et al., 2015]. Также для лечения ПсА появились инновационные ЛП – таргетные БПВП: апремиласт (пероральный ингибитор фосфодиэстеразы 4) и тофацитиниб (ингибитор Янус-киназ), продемонстрировавшие хорошую эффективность в ряде клинических исследований II и III фаз [Edwards C.J., et al., 2016, Wells A., et al., 2014, Mease P., et al., 2017, Gladman D., et al., 2017]. Несмотря на большой спектр ЛП, имеющих для лечения ПсА, сложность выбора терапии обусловлена различными проявлениями самого заболевания (различные комбинации периферического артрита, дактилита, энтезита, спондилита), а также наличие коморбидных заболеваний. Поэтому выбор терапии при ПсА

должен зависеть от конкретной клинической ситуации [Gossec L., et al., 2012, Корсакова Ю.Л., Коротаева Т.В., 2019].

В настоящее время в арсенале врачей-ревматологов имеется большой спектр различных препаратов, эффективных для лечения РА и прочих артритов, и для достижения нужного результата необходимо раннее начало активной терапии после установления диагноза, активное ведение больного, тщательный мониторинг за его состоянием и безопасностью, подбор терапии при недостаточной эффективности. Лечение РА необходимо проводить в рамках концепции Treat to target (T2T) – «Лечение до достижения цели», реализация которой приводит к значительно лучшим клиническим результатам, что было продемонстрировано в рамках проведения первого российского стратегического исследования фармакотерапии РА (РЕМАРКА) [Каратеев Д.Е. и соавт., 2014].

Таким образом, акцент в фармакотерапии РА важно ставить на раннюю агрессивную терапию с использованием современных средств с доказанной эффективностью (БПВП и ГИБП), включая по необходимости препараты для симптоматической терапии для быстрого улучшения самочувствия пациентов (НПВП и ГКС). Для данной группы пациентов очень важен постоянный мониторинг за самим заболеванием и его прогрессом, а также за эффективностью и безопасностью проводимой фармакотерапии.

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями опорно-двигательной системы при различных артритах являются остеоартроз (ОА) и остеопороз (ОП). По данным ряда отечественных исследований ОА встречается почти у половины пациентов, страдающих РА, а ОП наблюдается у трети больных [Насонов Е.Л. и соавт., 2015, Панафидина Т.А. и соавт., 2014, Никитина Н.М. и соавт., 2015].

ОА - гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех



компонентов сустава: хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц [Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. С целью обезболивания при ОА без признаков воспаления показано применение ацетаминофена (парацетамола) [Machado G.C.. et al., 2015], а при неэффективности или наличия воспаления – НПВП в минимальной эффективной дозе [Zhang W., et al., 2008, Rangnekar A.S., et al., 2011, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. При ОА также используются так называемые симптоматические препараты замедленного действия (symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA) [Олюнин Ю.А., 2016]. Представителями данного направления лечения являются хондропротекторные препараты, содержащие глюкозамин, хондроитин сульфат или их комбинацию, которые обладают не только анальгетическим действием, но и структурно-модифицирующим действием, улучшая функцию сустава [Jordan K. M., et al., 2003, Zhang W., et al., 2005]. Для лечения ОА коленных и тазобедренных суставов также применяется препарат из группы ингибиторов интерлейкина 1 – диацереин [Zhang W., et al., 2008, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. Также к средствам с доказанной эффективностью для лечения ОА относят препарат группы неомыляемые соединения авокадо и сои – пиаскледин, который уменьшает болевой синдром и улучшает функции суставов [Jordan K. M., et al., 2003, Zhang W., et al., 2005, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. Для эффективного лечения ОА может быть использовано внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты [Fernandez Lopez J.C., Ruano-Ravina A., 2006, Bannuru R.R., 2009, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. Современный подход к терапии ОА предполагает выбор лекарственных препаратов в соответствии со стандартными рекомендациями, позволяющий персонализировано подходить к лечению данного заболевания.

ОП - системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костной ткани и нарушением ее качества (микроархитектоники), приводящее к хрупкости костей, которая проявляется переломами при незначительной травме [Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. Одним из основных

факторов риска, приводящих к развитию ОП у больных РА, является системный прием ГКС более 3 месяцев [Cosman F., 2014]. Показано, что одним из осложнений терапии ГКС является снижение минеральной плотности кости, развитие ГКС-индуцированного ОП и сопутствующие этому переломы [Van Staa T.P., et al, 2002, Таскина Е.А., Алексеева Л.И., 2014]. На фоне длительного приема ГКС происходит увеличение риска переломов различной локализации одинаково часто у мужчин и у женщин во всех возрастных группах [Kanis J.A., et al., 2004]. Таким образом, ГКС-индуцированный ОП является большой проблемой у ревматологических больных и требует особого внимания. В настоящее время разработаны рекомендации по лечению и профилактики данного состояния [Торопцова Н.В., 2018]. Рекомендации разработаны для пациентов, принимающих ГКС (преднизолон в дозе  $>2,5$  мг/сут в течение  $\geq 3$  мес) в зависимости от возраста и риска развития переломов [Buckley L., et al., 2017]. Все пациенты, длительно получающие ГКС, должны в качестве первичной профилактики, а также в составе комплексной терапии принимать комбинацию препарата кальция (1000–1500 мг/сутки) и витамина D3 (800 МЕ/сут). Это оказывает стабилизирующее влияние на костную ткань, замедляют скорость снижения минеральной плотности костей позвоночника [Homik J., 2004, Buckley L., et al., 2017]. Для профилактики и лечения ГКС-индуцированного ОП зарегистрированы ингибиторы резорбции костной ткани - бисфосфонаты (алендроновая, ризедоновая, золедроновая кислоты). При их применении доказано снижение риска переломов [Adachi J.D., et al., 2001, Buckley L., et al., 2017]. Также с целью профилактики и лечения ОП в составе комбинированной терапии на фоне приема ГКС эффективно назначение парентеральной (100МЕ) и интраназальной формы (200МЕ) кальцитонина лосося, альфакацидола, калицитриола [Sambrook P., et al., 1993, Lakatos P., et al., 2000, Cranney A., et al., 2004, Ringe J.D., et al., 2005, Торопцова Н.В., 2018]. Выбор препарата зависит от конкретной клинической ситуации (тяжесть ОП, наличие противопоказаний к конкретному препарату), а при

назначении бисфосфонатов – также и от предпочтительного пути введения (перорально или внутривенно), но препараты кальция и витамина D3 являются обязательным дополнительным компонентом любой схемы лечения ОП [Buckley L., et al., 2017, Торопцова Н.В., 2018].

Таким образом, очень важно подходить комплексно к лечению различных артритов, назначая фармакотерапию не только для основного заболевания, но и для сопутствующей патологии и осложнений со стороны опорно-двигательной системы для улучшения качества жизни больных.

### **1.3 Фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования лекарственных препаратов, используемых для лечения РА**

Большой проблемой для отечественного здравоохранения является не только инвалидизация больных РА и большие экономические затраты, но и отсутствие необходимого уровня лекарственного обеспечения, что приводит к утяжелению течения РА [Зинчук И.Ю., Амирджанова В.Н., 2014]. Для оценки текущей ситуации и повышения качества медицинской помощи необходимо проведение фармакоэпидемиологических исследований, позволяющих получить реальные данные о проводимой фармакотерапии больным с РА. Большой вклад в изучение эффективности и безопасности фармакотерапии вносит создание регистров больных РА как в нашей стране, так и за рубежом. Это способствует получению достоверной информации о реальной клинической практике РА, коморбидности РА и необходимо для улучшения качества оказания медицинской помощи [Сатыбалдыев А.М., Каратеев Д.Е., 2014, Насонов Е.Л. и соавт., 2015]. Регистры позволяют накапливать и анализировать демографические, социальные и клинические характеристики пациентов, используемые методы фармакотерапии и информацию о безопасности [Curis J.R., et al., 2010, Radner H., et al., 2015].

Одним из наиболее крупных регистров является американский регистр CORRONA (The Consortium Of Rheumatology Researchers Of North America), включающий данные более 20 тыс. пациентов, функционирующий

с 2001 г и собирающий демографические, клинические данные и информацию о лечении ревматических заболеваниях (РА, ПсА и др.), псориазе и воспалительных заболеваниях кишечника [Solomon D.H., et al., 2010]. При анализе данных регистра CORRONA было показано, что наиболее высокий риск повышения уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) был отмечен у больных, получавших комбинированную терапию метотрексатом ( $\geq 10$  мг/нед) и лефлуномидом [Curtis J.R., et al., 2010], в связи с чем в настоящее время данная комбинация считается нерациональной [Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017].

Целью большинства зарубежных регистров является изучение применения ГИБП при РА. В датском национальном регистре больных ревматическими заболеваниями, получающих терапию ГИБП, – DANBIO (the Danish Database for Biological Therapies in Rheumatology) было показано, что лучшая «выживаемость» терапии ингибиторами ФНО-а у больных ассоциировалась с мужским полом, повышением уровня СРБ  $>10$  мг/л, сопутствующим приемом метотрексата, более низкими показателями боли, состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [Glintborg B., et al., 2011]. Еще одним из таких регистров является BSRBR – The British Society for Rheumatology Biologics Register, цель которого – контроль за пациентами с РА, получающими ГИБП [Dixon W.E., et al., 2007]. Схожая цель у голландского регистра DREAM (Dutch Rheumatology Arthritis anti-TNF monitoring multi-center) [Vermeer M., et al., 2013], германского регистра RABBIT (Rheumatoid Arthritis Observation of Biologic Therapy) [Zink A., et al., 2006], шведского регистра ARTIS [Neovius N., et al., 2011]. Данные этих регистров позволили изучить связь между терапией ингибиторами ФНО-а и риском развития тяжелых инфекций, злокачественных новообразований и сердечно-сосудистых осложнений. Цель одного из крупнейших европейских регистров BIOBADASER (The Spanish registry of adverse events of biologic therapies in rheumatic diseases) (Испания) заключается в изучении причин отмены лечения ингибиторами ФНО-а [Busquets N., et al., 2011].

Многие существующие сегодня национальные регистры США, Великобритании, Испании объединяют в себе различные ревматические заболевания, такие как РА, ПсА, анкилозирующий спондилоартрит и др. Работа данных регистров позволит получить новую информацию необходимую для оптимизации фармакотерапии этих заболеваний. Например, один из первых регистров больных с ПсА был сформирован еще в 1978 году в г.Торонто (Канада), в настоящее время он насчитывает около 1450 пациентов. При анализе данных этого регистра было установлено, что препараты золота, аминохинолиновые препараты, сульфасалазин и азатиоприн при ПсА не эффективны [Gladman D.D., et al., 1992, Mader R., et al., 1995, Rahman P., et al., 1998, Lee J.C., et al., 2001]. Важно отметить, что перечисленные выше ЛП, кроме сульфасалазина, не были включены в современные рекомендации по терапии ПсА [Gossec L., et al., 2012, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. Также на базе наблюдательного регистра в Торонто был впервые продемонстрирован положительный эффект в реальной клинической практике инфликсимаба у больных с ПсА с недостаточным ответом на стандартные БПВП [Feletar M., et al., 2004].

В нашей стране с 2011 г активно развивается регистр ОРЕЛ, который с 2012 г работает как internet-based-проект. На ноябрь 2015 года число пациентов с достоверным диагнозом РА согласно критериям ACR 1987 г. и/или ACR/EULAR 2010 г. было 3276 человек. В регистре представлены основные демографические характеристики, клинические проявления, лабораторные нарушения, коморбидные состояния и указаны основные противовоспалительные препараты, получаемые пациентами, что позволяет проводить оценку имеющихся данных и сравнительный анализ с данными других национальных регистров [Насонов Е.Л. и соавт., 2015]. Благодаря данным регистра ОРЕЛ проведена оценка терапии ритуксимабом у больных РА в реальной клинической практике на территории РФ. Было показано, что ритуксимаб в большинстве случаев используется как первый ГИБП в

комбинации с БПВП (в основном метотрексат), на фоне чего отмечалось достоверное снижение активности заболевания [Авдеева А.С. и соавт., 2019]. Также в настоящее время в РФ проходят научные программы РАДИКАЛ (Ревматоидный Артрит, ДИАгностиКА, Активное Лечение) и РЕМАРКА (Российское Исследование МетотрексАта и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем аКтивном Артрите). В рамках программы РАДИКАЛ оценивались возможности ранней диагностики РА [Каратеев Д.Е. и соавт., 2008], динамика активности болезни, функционального статуса и рентгенологических изменений, их взаимосвязь между собой у больных ранним РА [Ермакова Ю.А. и соавт., 2015]. В ходе реализации программы РЕМАРКА исследовалась эффективность и безопасность комбинированной терапии метотрексатом в подкожной форме и ГИБП при использовании стратегии «Лечение до достижения цели» [Каратеев Д.Е. и соавт., 2014], проводилась оценка кардиоваскулярного риска у больных с ранним РА [Новикова Д.С. и соавт., 2015]. Также благодаря материалам исследования РЕМАРКА было продемонстрирована эффективность подкожной формы метотрексата у пациентов с ранним РА с быстрой эскалацией дозы до целевых значение у большинства больных без применения ГКС и ГИБП [Каратеев Д.Е. и соавт., 2016].

Таким образом, проведение фармакоэпидемиологических исследований, создание регистров больных РА позволяют получать достоверную информацию о реальной клинической практике, необходимую для улучшения качества оказания медицинской помощи.

Помимо фармакоэпидемиологических исследований важную роль в повышении качества медицинской помощи играют и фармакоэкономические исследования [Пегова М.А., 2010]. РА является одним из самых распространенных и дорогостоящих ревматических заболеваний [Huscher D., et al., 2006, Kobelt G., 2007, Andrade P., et al., 2017]. Экономические потери при РА обусловлены не только снижением трудоспособности и развитием инвалидности, но и затратами на лечение, обусловленные частыми

посещениями врача и госпитализациями в стационар, проведением лабораторных и диагностических исследований, применением дорогостоящих ЛП [Горячев Д.В., Эрдес Ш., 2001, Uhlig T., et al., 2014, Hopkins A.M. et al., 2016, Andrade P. et al., 2017]. Например, государственные расходы в Австралии на лечение РА в 2014 году достигли 383 млн. долларов [Hopkins A.M. et al., 2016]. Высокая стоимость лечения РА подтверждается рядом фармакоэкономических исследований, в которых показано, что основные затраты идут на использование современных ЛП – ГИБП [Degli Esposti L., et al., 2017, Chastek B., et al., 2017, Uhlig T., et al., 2014, Wu N., et al., 2014].

По данным французского исследования ESPOIR (The Etude et Suivi des Polyarthrites Indifférenciées Récentes) среднегодовые прямые затраты на лечение больного с РА составили 3612 евро; на больного, не использующего БПВП – 998 евро; на больного, применяющего БПВП – 1922 евро, на больного, получающего ГИБП (первый год) – 14791 евро; на пациента, использующего ГИБП (последующие годы) – 8477 евро [Chevreul K., et al 2014].

Согласно данным американского исследования, в ходе которого проводился анализ прямых затрат на лечение больных с различными аутоиммунными заболеваниями и получающими ГИБП, расходы на одного пациента, получающего адалимумаб, составили от 23427 до 26304 долларов, инфликсимаб – от 22824 до 28907 долларов, этанерцепт – от 21468 до 27748 долларов, а абатацепт, цертолизумаб, голимумаб, ритуксимаб, устекинумаба – от 17017 до 41888 долларов [Wu N., et al., 2014].

По результатам наблюдательного исследования в Италии средняя стоимость лечения для пациента, получающего ГИБП в течение первого года, составила 12388 евро (14 182 евро для адалимумаба, 12103 евро для этанерцепта и 11002 евро для инфликсимаба) [Degli Esposti L., et al., 2017].

По данным ретроспективного исследования, проведенного в Японии, наименьшие затраты для лечения РА были определены для этанерцепта по

сравнению с другими ГИБП. Средние затраты на лечение в год пациента с РА в течение 1-го года для этанерцепта были около 11000 долларов, инфликсимаба – 19000 долларов, адалимумаб – 16000 долларов и тоцилизумаба – 12000 долларов [N. Sugiyama et al., 2016].

Используя базу данных больных с РА, в Японии было проведено фармакоэкономическое исследование на основе марковского моделирования, где было продемонстрировано, что использование тоцилизумаба для лечения РА может повысить рентабельность лечения у пациентов с РА со средней и тяжелой степенью активности за счет повышения ожидаемой продолжительности жизни с учетом ее качества. Показатель ICER (incremental cost-effectiveness ratio) QALY (Quality-adjusted Life Years) составил 49359 долларов, что было ниже предполагаемого порога рентабельности в 50000 долларов на QALY (Tanaka E. et al., 2015).

В сравнительном фармакоэкономическом исследовании п/к и в/в форм тоцилизумаба и абатацепта на основе расчета показателя cost per Number needed to treat (NNT) было обосновано экономически более выгодное использование тоцилизумаба для лечения РА с недостаточным ответом на метотрексат [Venucci M., et al., 2017]. В другом исследовании также было доказано более выгодное применение тоцилизумаба по сравнению с другими ГИБП (ингибиторами ФНО-а) у пациентов с РА и непереносимостью метотрексата [Batticciotto A. et al., 2016].

В РФ в настоящее время также проводятся фармакоэкономические исследования, посвященные РА. Одним из таких исследований является работа Дьяконова И.И. и Горячева Д.В., в которой выполняется фармакоэкономический анализ ГИБП для лечения РА. По полученным данным использование этанерцепта для лечения РА является наиболее целесообразным, так как благодаря этому можно снизить стоимость годового курса лечения каждого больного РА в среднем на 84 764 – 481 622 руб. При условии одинаковой эффективности и безопасности ГИБП, применяемых для



лечения РА, назначение этанерцепта является наиболее фармакоэкономически обоснованным.

В рамках другого фармакоэкономического исследования был проведен сравнительный анализ использования п/к и в/в форм абатацепта и других ГИБП: инфликсимаба, адалимумаба, тоцилизумаба, этанерцепта, голимумаба и цертолизумаба пэгол, прописанных в современных рекомендациях по лечению РА. В результате данного исследования было показано, что применение в/в и п/к формы абатацепта можно считать более экономически обоснованным у больных РА. Прямые затраты на лечение абатацептом п/к формы составили 2 546 448 руб. в течение 3-х лет и были ниже затрат, необходимых на использование тоцилизумаба, адалимумаба, голимумаба, инфликсимаба и цертолизумаба. В/в форма абатацепта также является одной из наиболее экономически целесообразных для применения в группе ГИБП и позволяет экономить от 49,6 тыс. руб. до 1560 тыс. руб. в течение 3-х лет терапии из расчета на одного пациента, страдающего РА с недостаточным эффектом от приема метотрексата [Куликов А.Ю., Почуприна А.А., 2016].

Колбин А.С. и соавт, с помощью Марковского моделирования продемонстрировали возможность достижения наибольшего числа пациенто-лет в ремиссии на фоне комбинации этанерцепт и тофацитиниб. Также было показано, что данная схема позволяет минимизировать объем бюджета системы здравоохранения, необходимый на лечение пациентов РА в сравнении с наиболее широко использующимися ГИБП – адалимумабом и инфликсимабом [Колбин А.С. и соавт., 2016].

Таким образом, высокая стоимость лечения больных РА обусловлена применением современных дорогостоящих ГИБП. Одним из выходов в сложившейся ситуации возможно применение биосимиляров ГИБП, стоимость которых будет ниже, чем оригинальных препаратов [Dae Hyun Yoo, et al., 2014. Araujo F.C., et al., 2016, Gulácsi L., et al., 2015].

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа, состояла из трех этапов и носила аналитический характер. На I этапе были проведены 4 открытых сплошных проспективных фармакоэпидемиологических исследования, посвященных анализу фармакотерапии больных с впервые установленным РА, РА, НДА, ПсА, поступивших на лечение в специализированное отделение крупной больницы г. Саратова. Включение в исследование НДА обусловлено тем, что в половине случаев он в течение года эволюционирует в РА и имеет общую тактику лечения с РА [Van Aken J., et al., 2006, Binard A., et al., 2007, Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. ПсА имеет схожие патогенетические механизмы развития заболевания, что и РА, в обоих случаях это Т-клеточно-опосредованный процесс, приводящий к гиперпродукции провоспалительных цитокинов [Picerno V., et al., 2015, Alunno A., et al., 2017, Veale D.J., Fearon U., 2018]. Согласно современным рекомендациям лечение и РА, и ПсА характеризуются общими принципами [Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017, Коротаева Т.В. и соавт., 2018], в связи с чем решено было в рамках данного исследования также рассмотреть ПсА. Объектом исследования были медицинские карты стационарных больных (форма 003/у), медицинские карты амбулаторных больных (форма 025/у). На каждый случай во всех проведенных фармакоэпидемиологических исследованиях заполнялась специально разработанная индивидуальная регистрационная карта, в которой указывались демографические данные пациента (пол, возраст), медицинский анамнез, жалобы больного, данные объективного осмотра, лабораторных и инструментальных исследований, а также проводимая терапия в стационаре с указанием названия ЛП, дозы, пути введения, кратности и длительности введения, а также возникших НР. Далее регистрировались рекомендации на амбулаторный этап с указанием названия ЛП, дозы, пути введения и кратности введения. Впоследствии полученная информация была перенесена в электронную базу данных.

Для фармакоэпидемиологических исследований, посвященных анализу фармакотерапии РА, ПсА и НДА проводился расчет необходимого объема выборки по формуле:

$$n = 1 / (\Delta^2 + 1/N), \text{ где}$$

n – объем выборки;

$\Delta$  – величина допустимой ошибки = 0,1 (предельный размер ошибки для получения надежных результатов);

N – объем генеральной совокупности.

1) Первое исследование было основано на анализе медицинских карт стационарных больных с впервые установленным РА и амбулаторных карт этих же больных на амбулаторно-поликлиническом этапе. Критерии включения в исследование: возраст пациентов 18 лет и старше, подписанное информированное согласие на участие в исследовании, наличие достоверного по классификационным критериям ACR (1987) и/или ACR/EULAR (2010) впервые установленного диагноза “Ревматоидный артрит” код по МКБ-Х: M05.8, M06.0. Из исследования исключались карты пациентов с перекрестным синдромом, с особыми формами РА (синдромом Фелти и болезнью Стилла у взрослых), с РА с ювенильным началом, с онкологическими заболеваниями в анамнезе, лица, участвующие в программах клинических исследований новых препаратов. Были проанализированы 125 медицинских карт стационарных больных с впервые установленным РА, обратившихся за помощью в период с января 2015 по декабрь 2017 гг., и 52 медицинских карт этих же пациентов на амбулаторном этапе.

2) Второе исследование было основано на анализе медицинских карт стационарных больных с РА. Критериями включения в исследование были возраст пациентов 18 лет и старше, подписанное информированное согласие на участие в исследовании и наличие достоверного диагноза с использованием критериев ACR (1987) и/или ACR/EULAR (2010) “Ревматоидный артрит” код по МКБ-Х: M05.8, M06.0. Из исследования

исключались пациенты с перекрестным синдромом, с особыми формами РА (синдромом Фелти и болезнью Стилла у взрослых), с впервые установленным РА, РА с ювенильным началом, при наличии онкологических заболеваний в анамнезе, а также лица, участвующие в программах клинических исследований новых препаратов. В ходе сравнительного исследования были проанализированы 230 медицинских карт стационарных больных, поступивших на лечение в период с января 2013 по апрель 2014 гг. и 90 медицинских карт стационарных больных, проходивших лечение в период с января по октябрь 2017 г.

На момент проведения исследования количество больных с РА в Саратовской области было зарегистрировано 4040 (объем генеральной выборки), таким образом, объем выборки должен был составлять не менее 98 человек.

В рамках данного исследования проводилась также количественная оценка потребления БПВП с доказанной эффективностью для лечения РА (метотрексата, сульфасалазина, лефлуномида), применяемых в виде монотерапии [Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017], с помощью показателя Defined Daily Dose (DDD) - стандартная дневная доза или определенная дневная доза. Показатель DDD определялась согласно базы данных «АТC/DDD Index 2019» <https://www.whocc.no>.

В ходе этого фармакоэпидемиологического исследования проводился также анализ возрастных особенностей фармакотерапии РА. Для получения максимально однородных групп пациентов из группы больных, поступивших на лечение в период с января 2013 по апрель 2014 гг., исключались больные с продолжительностью заболевания более 5 лет, чтобы избежать длительный медикаментозный анамнез, и наличием хронической почечной и печеночной недостаточностью. Было отобрано 117 больных. Пациенты были разделены на 2 группы: моложе 60 лет (84 человека) и в возрасте 60 лет и старше (33 человека).

3) Третье исследование было основано на анализе медицинских карт стационарных больных с НДА. Критерии включения в исследование: возраст пациентов 18 лет и старше, подписанное информированное согласие на участие в исследовании, наличие диагноза “Недифференцированный артрит” код по МКБ-Х: M13.0. Из исследования исключались карты пациентов с другими аутоиммунными ревматическими заболеваниями, с онкологическими заболеваниями в анамнезе, лица, участвующие в программах клинических исследований новых препаратов. Были проанализированы 80 медицинских карт стационарных больных с НДА, обратившихся за помощью в период с января 2015 по декабрь 2017 гг. На момент исследования количество больных с НДА в Саратовской области было зарегистрировано 355 (объем генеральной выборки), таким образом объем выборки должен был составлять не менее 78 человек.

4) Четвертое исследование было основано на анализе медицинских карт стационарных больных с ПсА. Критериями включения в исследование были возраст пациентов 18 лет и старше, наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании и диагноз “Псориатический артрит”, выставленный на основании диагностических критериев ПсА CASPAR (ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis, 2006) код по МКБ-Х: M07.2. Из исследования исключались пациенты с впервые установленным ПсА, пациенты с онкологическими заболеваниями в анамнезе, а также лица, участвующие в программах клинических исследований новых препаратов. Были проанализированы 135 медицинских карт стационарных больных с ПсА, обратившихся за помощью в период с января 2016 по ноябрь 2017 гг. На момент исследования количество больных с ПсА в Саратовской области было зарегистрировано 830 (объем генеральной выборки), таким образом объем выборки должен был составлять не менее 89 человек.

На II этапе осуществлялась оценка приверженности больных лечению. С этой целью были отобраны 150 пациентов, проходивших стационарное

лечение в специализированном отделении больницы г. Саратова в 2015-2016 гг. с достоверным диагнозом "Ревматоидный артрит" на основании классификационных критериев ACR (1987) и/или ACR/EULAR (2010). В исследование были включены пациенты, которые принимали по одному БПВП 1 ряда (метотрексат, сульфасалазин или лефлуномид) в течение не менее 3 месяцев и системные ГКС в дозе не более 10 мг/сут преднизолонового эквивалента и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исключались пациенты с тяжелой сопутствующей патологией в стадии обострения или декомпенсации, злокачественными новообразованиями, в том числе в анамнезе за 5 лет, злоупотреблением алкоголем, психическими заболеваниями, в том числе деменциями и нарушениями восприятия информации. В ходе данного исследования пациентам были выполнены оценка активности заболевания РА по DAS28-СОЭ и проведение опросов по оценке приверженности больных к лечению и состоянию здоровья с расчетом функционального индекса жизнедеятельности на момент выписывания из стационара, через 6 месяцев ( $\pm 2$  недели) и 12 месяцев ( $\pm 2$  недели). Для оценки приверженности пациентов лечению использовалась шкала Мориски-Грин, состоящая из четырёх вопросов, касающихся отношения пациента к приёму препаратов [Morisky D.E., et al., 1986]. Пациент отвечал на данные вопросы по принципу "Да-Нет", при этом ответ "Да" оценивался в 0 баллов, а ответ "Нет" - в 1 балл. Пациенты, набравшие 4 балла, считались приверженными лечению, 3 балла - недостаточно приверженными и находящимися в группе риска по развитию неприверженности, 2 балла и менее - неприверженными лечению. Для оценки состояния здоровья и функционального индекса жизнедеятельности больных с РА была использована короткая версия опросника оценки здоровья - Short Health Assessment Questionnaire (HAQ), который включает подсчет индекса нарушения жизнедеятельности (HAQ Disability Index — HAQ-DI). Индекс HAQ-DI рассчитывался с помощью калькулятора, представленного на сайте [https://www.rheumakit.com/en/calculators/haq\\_di](https://www.rheumakit.com/en/calculators/haq_di).

Минимальные нарушения жизнедеятельности - (HAQ-DI от 0 до 1,0), умеренные - (HAQ-DI от 1,1 до 2,0), выраженные - (HAQ-DI от 2,1 до 3,0) [Bruce B., Fries J.F., et al., 2003]. Индекс активности процесса DAS28-СОЭ, который учитывает ЧБС, ЧПС, СОЭ, рассчитывался с помощью калькулятора <http://www.4s-dawn.com/DAS28/>. Высокой активности соответствовали значения DAS28-СОЭ >5,1. Низкая активность регистрировалась при DAS28-СОЭ <3,2. Диапазон DAS28-СОЭ от 3,2 до 5,1 соответствовал умеренной активности [Олюнин Ю.А., 2014].

На III этапе проводилось фармакоэкономическое исследование применения оригинальных препаратов и отечественных биоаналогов ГИБП для лечения РА. Фармакоэкономический анализ решено было проводить с помощью анализа прямых медицинских затрат, анализа минимизации затрат, анализа "упущенных возможностей", анализа "затраты-эффективность", анализа NNT (Number Needed to Treat).

С этой целью были использованы следующие критерии отбора: наличие препарата в клинических рекомендациях и стандартах лечения РА, наличие в перечне ЖНВЛП, наличие в России зарегистрированного оригинального препарата ГИБП, так и отечественного биоаналога ГИБП. Целевая популяция была определена пациентами старше 18 лет с установленным диагнозом активный РА, ранее не получавшими терапию ГИБП, при недостаточной эффективности терапии БПВП. Был проведен информационный поиск. В ходе которого было обнаружено, что в настоящее время в нашей стране зарегистрированы 3 отечественных биоаналога ГИБП для лечения РА - анти-В клеточный препарат ритуксимаб и 2 ингибитора ФНО- $\alpha$  (инфликсимаб и адалимумаб). Согласно современным рекомендациям по лечению РА препаратами выбора являются ингибиторы ФНО- $\alpha$ , которые обладают сходной эффективностью и токсичностью [Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. Ритуксимаб показан пациентам с РА, серопозитивных по РФ и/или АЦЦП, другими аутоиммунными нарушениями или имеющими противопоказания для

назначения ингибиторов ФНО- $\alpha$  [Buch M.H., 2011, Bukhari M., 2011]. В связи с этим для проведения фармакоэкономического исследования были отобраны инфликсимаб и адалимумаб, как препараты “первой линии” из ГИБП. Оригинальным препаратом инфликсимаба является Ремикейд® (ООО "МСД Фармасьютикалс"), а отечественным биоаналогом - Инфликсимаб (ЗАО "БИОКАД"). Оригинальный препарат адалимумаба представлен препаратом Хумира® (ООО "ЭббВи"), а отечественный - Далибра® (ЗАО "БИОКАД").

Анализ прямых медицинских затрат включал стоимость фармакотерапии и затраты на введение препарата. Ввиду одинакового механизма действия инфликсимаба и адалимумаба и схожего профиля безопасности решено было пренебречь расчетами мониторинга за развитием НР и их лечением [Nam J.L., 2010, Белов Б.С., 2014, Тюрин В.П. и соавт., 2013, Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., 2013]. Режимы дозирования инфликсимабом и адалимумабом при РА были определены согласно инструкциям к медицинскому применению лекарственного препарата. Стоимость была определена согласно данным государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП (без НДС и надбавок) на 01.06.2019 (<https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>).

Анализ "минимизации затрат" – сравнительная оценка двух и более вмешательств, характеризующихся идентичной эффективностью и безопасностью, но разной стоимостью. Показатель "минимизации затрат" (cost-minimization ratio – CMR) был рассчитан по формуле:

$CMR = DC1 - DC2$ , где CMR – разница затрат; DC1 – прямые затраты при применении более затратной медицинской технологии; DC2 – прямые затраты при применении менее затратной медицинской технологии [Ягудина Р.И., Серпик В.Г., 2014].

Для оценки возможности рационального использования бюджета был проведен анализ «упущенных возможностей» с учетом формулы:



$Q = E / \text{Costs}_{\text{low}}$ , где Q – результат анализа «упущенных возможностей», число дополнительно пролеченных пациентов; E – возможная экономия при переходе с более затратной терапии на менее затратную;  $\text{Costs}_{\text{low}}$  – совокупность затрат при лечении менее затратной терапией [Куликов А. Ю., 2008]

Анализ «затраты-эффективность» математически выражался отношением затрат в денежных единицах к клинической эффективности, представляющей собой значения долей пациентов, достигающих ответа ACR 20/50/70. ACR20, ACR50, ACR70 указывают на 20, 50 и 70% (соответственно) улучшение согласно критериям американской коллегии ревматологов (ACR) [Fries J.F. et al., 1980]. Для анализа были использованы доли пациентов, достигающих ответа ACR 20/50/70, основанные на результатах исследований эффективности и безопасности инфликсимаба [Westhovens R. et al., 2006] и адалимумаба [Furst D.E. et al., 2003]. Было сделано допущение о равной эффективности инфликсимаба и адалимумаба с их биоаналогами, в виду отсутствия обратных данных.

Расчет проводился на одного пациента по следующей формуле:

$CER = DC / Ef$ , где CER – соотношение "затраты-эффективность", т. е. затраты, необходимые на единицу эффективности (на достижение ответа по критериям ACR); DC – прямые затраты; Ef – эффективность лечения (частота достижения ответа по ACR) [Козловский В.И., 2016].

Анализ NNT позволяет выявить различие между двумя и более изучаемыми методами лечения с точки зрения достижения определенного клинического эффекта. NNT – это число пациентов, нуждающихся в лечении в течение конкретного периода времени для предотвращения одного негативного или отрицательного исхода [Козловский В.И., 2016]. Расчет показателя NNT был выполнен с помощью калькулятора на сайте <https://clincalc.com/stats/nnt.aspx>.

Горизонт исследования составил 2 года. Временной горизонт был выбран с той целью, чтобы рассмотреть затраты в последующий год, так как

режимы дозирования инфликсимаба в первый и последующий год отличаются, а также для того, чтобы учесть хронический характер течения заболевания. Учитывая долгосрочный характер исследования, было выполнено дисконтирование (пересчет будущих затрат в величину текущей стоимости) по ставке, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения. Ставка дисконтирования составила 3,0% в год [Ягудина Р.И. и соавт., 2009].

Полученные данные обрабатывались с помощью программ Excel и Statistica 10 для Windows XP. Частоту применения лекарственных препаратов оценивали по основным фармакологическим группам. Лекарственные препараты кодировались в соответствии с классификацией АТС (Anatomical Therapeutic Chemical). Для всех анализируемых показателей в зависимости от типа распределения данных выполнялась описательная статистика. Вычислялись: средняя арифметическая; стандартное отклонение; стандартная ошибка среднего значения; минимальное и максимальное значения; медиана; мода. Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения и равенству дисперсий, проводилось с помощью t-критерия Стьюдента. Поскольку при проверке гипотезы о нормальном распределении данных (критерий Колмогорова-Смирнова) не все данные имели нормальное распределение, были применены методы непараметрической статистики – критерий (Мак-Немара) хи-квадрат для количественных переменных, отношение шансов с определением точного критерия Фишера для качественных переменных. Для всех данных рассчитывался доверительный интервал. Различия считались достоверными при значении  $p < 0,05$ . С целью статистического изучения связи между явлениями рассчитывался коэффициент Спирмена.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Фармакоэпидемиологический анализ фармакотерапии впервые установленного РА

#### 3.1.1. Клинико-демографические характеристики больных с впервые установленным РА

В ходе исследования были проанализированы 125 медицинских карт стационарных больных, поступивших на лечение в период с января 2015 по декабрь 2017 гг. Среди 125 пациентов женщин было 76,8%, мужчин - 23,2%. Соотношение женщин и мужчин составило 3:1. Средний возраст пациентов -  $52,1 \pm 13,7$  лет, средний возраст мужчин и женщин соответственно  $52,3 \pm 13,9$  и  $51,8 \pm 13,8$  лет (таблица 3.1.1.1). Средняя продолжительность госпитализации составила  $9,3 \pm 3,8$  койко-дней, у женщин -  $8,9 \pm 3,4$  койко-дней, у мужчин -  $10 \pm 4,9$  койко-дней.

таблица 3.1.1.1

Демографические характеристики пациентов с впервые установленным РА

| Показатель                                   | N=125           |
|--|-----------------|
| Мужчин, %                                    | 23,2            |
| Женщин, %                                    | 76,8            |
| Средний возраст, годы ( $M \pm m$ )          | $52,1 \pm 13,7$ |
| Средний возраст, мужчины, годы ( $M \pm m$ ) | $52,3 \pm 13,9$ |
| Средний возраст, женщины, годы ( $M \pm m$ ) | $51,8 \pm 13,8$ |

В стационаре всем пациентам был выставлен достоверный диагноз РА на основании наличия, как минимум, 4 из 7 классификационных критериев ACR (1987) и/или на основании новых классификационных критериев РА ACR/EULAR (2010). Клинические характеристики больных представлены в таблице 3.1.1.2.

Среди пациентов очень ранняя клиническая стадия РА (длительность болезни менее 6 мес.) была определена у 45,6%, ранняя стадия (длительность от 6 мес. до 1 года) – у 24,8%, развернутая стадия (длительность более 1 года при типичной симптоматике) – у 16,8%, поздняя стадия (длительность

болезни 2 года и более и наличие выраженных деструкций суставов и осложнений) – у 12,8%. Длительность заболевания РА на момент постановки диагноза составила  $1,9 \pm 3,4$  года.

таблица 3.1.1.2

Клинические характеристики  
пациентов с впервые установленным РА

| Показатель                    | n=125           |
|-------------------------------|-----------------|
| Клиническая стадия            |                 |
| очень ранняя, %               | 45,6            |
| ранняя, %                     | 24,8            |
| развернутая, %                | 16,8            |
| поздняя, %                    | 12,8            |
| ЧБС                           | $11 \pm 6$      |
| ЧПС                           | $7,3 \pm 5,4$   |
| СОЭ, мм/ч                     | $21,6 \pm 11,7$ |
| Активность по DAS28           | $4,75 \pm 1,3$  |
| I степень, %                  | 10,4            |
| II степень, %                 | 42,4            |
| III степень, %                | 47,2            |
| Функциональный класс          |                 |
| I, %                          | 9,6             |
| II, %                         | 61,6            |
| III, %                        | 27,2            |
| IV, %                         | 1,6             |
| R - стадия по Штейнбрökerу    |                 |
| I стадия, %                   | 63,2            |
| II стадия, %                  | 19,2            |
| III стадия, %                 | 14,4            |
| IV стадия, %                  | 3,2             |
| Экстраартикулярные проявления |                 |
| ревматоидные узелки, %        | 14,4            |
| анемия, %                     | 4               |
| фиброзирующий альвеолит, %    | 0,8             |

РФ был определен в сыворотке крови у 100% пациентов, 72,8% пациентов оказались серопозитивными, а 27,2% серонегативными. В настоящее время все большее распространение получает определение антител к цитруллинированному виментину (anti-MCV), для которого характерны высокая чувствительность, специфичность и диагностическая эффективность. Anti-MCV определялись у 74,4% пациентов, из них anti-MCV-положительными являются 86%, а 14% - anti-MCV-негативными.

Всем пациентам определялся индекс активности процесса DAS28-СОЭ, который учитывает ЧБС, ЧПС, СОЭ. Среднее значение ЧБС составило  $11 \pm 6$ , ЧПС -  $7,3 \pm 5,4$ , СОЭ -  $21,6 \pm 11,7$  мм/ч. Среднее значение индекса активности DAS28-СОЭ -  $4,75 \pm 1,3$ . Высокая активность процесса (III) степень ( $DAS28-СОЭ \geq 5,1$ ) была обнаружена у 47,2%, умеренная (II) степень ( $3,2 < DAS28-СОЭ < 5,1$ ) - 42,4%, низкая (I) степень ( $2,6 < DAS28-СОЭ < 3,2$ ) - 10,4%. Среднее значение СРБ -  $27,4 \pm 12,2$  мг/л.

По функциональному классу (ФК) больные распределились следующим образом:

I ФК (полностью сохранены: самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность) - 9,6%;

II ФК (сохранены: самообслуживание, профессиональная деятельность, ограничена: непрофессиональная деятельность) - 61,6;

III ФК (сохранено: самообслуживание, ограничены: непрофессиональная и профессиональная деятельность) - 27,2 %;

IV ФК (ограничены: самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность) - 1,6 %.

Рентгенологическая стадия РА определялась по Штейнброкеры:

I стадия (околосуставной остеопороз) - 63,2%;

II стадия (остеопороз + сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии) - 19,2 %;

III стадия (признаки предыдущей стадии + множественные эрозии + подвывихи в суставах) - 14,4%;

IV стадия (признаки предыдущей стадии + костный анкилоз) - 3,2%.

Внесистемные (экстраартикулярные) проявления РА наблюдались у 19,2% больных с впервые выявленным РА: ревматоидные узелки - 14,4%, анемия - 4%, фиброзирующий альвеолит - 0,8%. Из конституциональных симптомов РА у 24% по данным анамнеза было определено похудание, у 13,6% - лихорадка, у 4,8% - выраженная слабость.

Сопутствующие заболевания и осложнения основного заболевания у пациентов с впервые установленным РА представлены в таблице 3.1.1.3. Среди наиболее значимых коморбидных состояний преобладали сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца) – у 42,4% пациентов, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта – у 36%, сахарный диабет – у 6,4%, ожирение – 7,2%, гиперлипидемия - 3,2%. 68,8% пациентов помимо РА страдали еще генерализованным ОА, а 9,6% был выставлен вторичный ОА как осложнение основного заболевания. Остеопороз был определен у 4% больных. Также в качестве осложнений вследствие длительного приема на амбулаторном этапе НПВП 4,8% пациентам была поставлена НПВП-гастропатия, 1,6% - лекарственный гепатит, 0,8% - лекарственный нефрит.

таблица 3.1.1.3

Частота сопутствующих заболеваний и осложнений основного заболевания у пациентов с впервые установленным РА

|  | N=125 |
|--|-------|
| Сопутствующие заболевания                                |       |
| Заболевания сердечно-сосудистой системы, %               | 42,4  |
| Воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, % | 36    |
| Сахарный диабет, %                                       | 6,4   |
| Гиперлипидемия, %  | 3,2   |
| Ожирение, %  | 7,2   |
| Остеоартроз, %   | 68,8  |

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| Осложнения               |     |
| Вторичный остеоартроз, % | 9,6 |
| Остеопороз, %            | 4   |
| НПВП-гастропатия, %      | 4,8 |
| Лекарственный гепатит, % | 1,6 |
| Лекарственный нефрит, %  | 0,8 |

Полученные данные подтверждают социальную значимость РА, как заболевания охватывающего, в основном, работоспособную часть населения и приводящего к значительным экономическим затратам. Несвоевременное диагностирование, наличие системных проявлений РА и коморбидной патологии свидетельствует о возможном неблагоприятном течение заболевания и удорожание лечения.

### **3.1.2. Фармакоэпидемиологический анализ ЛП, применяемых для лечения впервые установленного РА на амбулаторном этапе до госпитализации в стационар**

Средняя продолжительность от амбулаторного приема у врача-ревматолога до госпитализации больных составила  $29,9 \pm 13,6$  дней. Госпитализация в стационар обусловлена невозможностью точного установления диагноза на амбулаторном этапе и назначения базисной терапии. 29,6% пациентов на момент поступления в стационар имели диагноз "Недифференцированный артрит", который во время госпитализации был изменен на "Ревматоидный артрит".

По данным анамнеза и амбулаторных карт фармакотерапия до поступления в стационар была представлена следующим образом: метотрексат + ГКС + НПВП - 8%, сульфасалазин + ГКС + НПВП - 4%, гидроксихлорохин + НПВП - 2,4%, только НПВП - 82,4%, без лечения - 3,2% (таблица 3.1.2.1).

Структура фармакотерапии впервые установленного РА до поступления в стационар и в выписных рекомендациях

| Комбинация ЛП                            | До поступления в стационар (n=125) | В выписных рекомендациях (n=125) |
|--|------------------------------------|----------------------------------|
| Метотрексат+ГКС+НПВП, %                  | 8                                  | 36                               |
| Метотрексат+ГКС, %                       | -                                  | 12                               |
| Метотрексат+НПВП, %                      | -                                  | 27,2                             |
| Метотрексат, %                           | -                                  | 4,8                              |
| Сульфасалазин+ГКС+НПВП, %                | 4                                  | 1,6                              |
| Сульфасалазин+НПВП, %                    | -                                  | 2,4                              |
| Гидроксихлорохин+ГКС+НПВП, %             | -                                  | 5,6                              |
| Гидроксихлорохин+НПВП, %                 | 2,4                                | 4                                |
| Метотрексат+Гидроксихлорохин+ГКС+НПВП, % | -                                  | 2,4                              |
| Лефлуномид+ГКС+НПВП, %                   | -                                  | 2,4                              |
| ГКС+НПВП, %                              | -                                  | 1,6                              |
| НПВП, %                                  | 82,4                               | -                                |
| Без лечения, %                           | 3,2                                | -                                |

БПВП получали 14,4% пациентов, из них метотрексат принимали 8%, сульфасалазин - 4%, гидроксихлорохин - 2,4%, у всех на момент поступления был диагноз "Недифференцированный артрит". Среднее значение дозы метотрексата до поступления в стационар, которая была достигнута у пациентов составила  $7,5 \pm 2,4$  мг/неделю. В дозе 5 мг/нед метотрексат принимали 2,4% пациентов, 7,5 мг/нед - 4%, 10 мг/нед - 0,8%, 12,5 мг/нед - 0,8% (таблица 3.1.2.2). Сульфасалазин пациенты принимали в дозе 2 г/сут, гидроксихлорохин - 400 мг/сут.



таблица 3.1.2.2

Структура назначенных доз метотрексата в монотерапии (в качестве единственного БПВП) у пациентов с впервые выявленным РА до госпитализации и в выписных рекомендациях

| Дозировка метотрексата   | 5 мг/нед | 7,5мг/нед | 10 мг/нед | 12,5мг/нед | 15 мг/нед |
|--|----------|-----------|-----------|------------|-----------|
| До госпитализации, % из общего числа пациентов (n=125)               | 2,4      | 4         | 0,8       | 0,8        | -         |
| До госпитализации, % от числа принимавших метотрексат (n=10)         | 30       | 50        | 10        | 10         | -         |
| При выписке из стационара, % из общего числа пациентов (n=125)       | 20,8     | 32        | 22,4      | 2,4        | 2,4       |
| При выписке из стационара, % от числа принимавших метотрексат (n=80) | 26       | 40        | 28        | 3          | 3         |

12% пациентов принимали ГКС внутрь (преднизолон или метилпреднизолон). Средняя доза преднизолона и эквивалентная доза метилпреднизолона внутрь составила  $6,5 \pm 2,1$  мг в сутки. НПВП внутрь в качестве обезболивающего средства использовали 96,8% пациентов, местно НПВП в виде мазей применяли 44,8% больных (таблица 3.1.2.3). Какие именно НПВП (селективные или неселективные) использовались пациентами на амбулаторном этапе до госпитализации установить не удалось.

таблица 3.1.2.3

Структура противовоспалительной терапии впервые установленного РА

|  | До госпитализации (n=125) | Во время госпитализации (n=125) | В выписных рекомендациях (n=125) |
|--|---------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
|  |                           |                                 |                                  |

|                   |      |      |      |
|-------------------|------|------|------|
| ГКС, %            | -    | 24,8 | 12   |
| НПВП, %           | 84,8 | 12   | 33,6 |
| ГКС+НПВП, %       | 12   | 63,2 | 49,6 |
| Не проводилась, % | -    | -    | 4,8  |

Таким образом, при анализе данных амбулаторного этапа до госпитализации видно, что большая часть пациентов не имела точного диагноза, а в качестве лечения использовала только НПВП.

### **3.1.3. Фармакоэпидемиологический анализ противовоспалительной терапии впервые установленного РА в стационаре**

Противовоспалительная терапия ГКС и/или НПВП проводилась всем пациентам с впервые установленным РА во время госпитализации. ГКС (преднизолон или метилпреднизолон) использовались у 88% больных, НПВП - 75,2% (таблица 3.1.2.3).

В стационаре ГКС внутрь применялись у 40% больных. Внутривенное введение ГКС вместе с 100 мг пентоксифиллина использовалось у 20%. Одновременное применение ГКС внутрь, ГКС внутривенно вместе с пентоксифиллином - 38,2%. Терапия сверхвысокими дозами ГКС (пульс-терапия) - 1,8% (таблица 3.1.3.1). Средняя доза преднизолона и эквивалентная доза метилпреднизолона внутрь составила  $9,4 \pm 2,5$  мг в сутки. Средняя доза преднизолона и эквивалентная доза метилпреднизолона внутривенно составила  $60,7 \pm 13,7$  мг в сутки.

таблица 3.1.3.1

#### **Структура противовоспалительной терапии ГКС впервые установленного РА в стационаре**

|  | Во время госпитализации (n=110) |
|--|---------------------------------|
| ГКС per os, %                            | 40                              |
| ГКС в/в + пентоксифиллин, %              | 20                              |
| ГКС per os + ГКС в/в + пентоксифиллин, % | 38,2                            |
| Пульс-терапия ГКС, %                     | 1,8                             |

В стационаре в 43,6% НПВП использовались парентерально, в 41,5% - перорально, в 14,9% применялась ступенчатая терапия. Неселективные формы НПВП были назначены в 62,8% (диклофенак - 28,8%, кетопрофен - 22,3%, лорноксикам - 6,4%, ацеклофенак - 5,3%), а селективные формы НПВП - 37,2% (мелоксикам - 22,3%, нимесулид - 7,4%, целексоксиб- 4,3%, эторикоксиб - 3,2%) (таблица 3.1.3.2).

таблица 3.1.3.2

Структура противовоспалительной терапии НПВП впервые установленного РА в стационаре

|                        | Во время госпитализации (N=94) |
|------------------------|--------------------------------|
| НПВП парентерально, %  | 43,6                           |
| НПВП per os, %         | 41,5                           |
| Ступенчатая терапия, % | 14,9                           |
| Неселективные НПВП, %  | 62,8                           |
| Диклофенак, %          | 28,8                           |
| Кетопрофен, %          | 22,3                           |
| Лорноксикам, %         | 6,4                            |
| Ацеклофенак, %         | 5,3                            |
| Селективные НПВП, %    | 37,2                           |
| Мелоксикам, %          | 22,3                           |
| Нимесулид, %           | 7,4                            |
| Целексоксиб, %         | 4,3                            |
| Эторикоксиб, %         | 3,2                            |

Всем больным, получавшим ГКС и/или НПВП в стационаре, проводилась гастропротективная терапия ингибитором протонной помпы – омепразолом в дозе 20 мг внутрь на ночь.

Немедикаментозное лечение впервые установленного РА в условиях стационара в 81,6 % было представлено физиотерапией.

Проводимая всем пациентам противовоспалительная терапия ГКС и/или НПВП при РА рекомендуются как способ облегчения состояния больных на период до начала действия БПВП – “bridge-therapy”, а

сопутствующая в таком случае гастропротективная терапия является обязательной.

### **3.1.4. Фармакоэпидемиологический анализ ЛП, указанных в выписных рекомендациях для лечения впервые установленного РА**

Всем пациентам был рекомендован через 1-2 месяца осмотр ревматологом для оценки эффективности терапии и ее коррекции. Фармакотерапия РА, назначенная в выписных рекомендациях, представлена в таблице 3.1.2.1. Метотрексат+ГКС+НПВП рекомендованы 36%, метотрексат+ГКС - 12%, метотрексат+НПВП - 27,2%, только метотрексат - 4,8%, сульфасалазин+ГКС+НПВП - 1,6%, сульфасалазин+НПВП - 2,4%, гидроксихлорохин+ГКС+НПВП - 5,6%, гидроксихлорохин+НПВП - 4%, метотрексат+гидроксихлорохин+ГКС+НПВП - 2,4%, лефлуномид+ГКС+НПВП - 2,4%, ГКС+НПВП - 1,6%.

Базисная противовоспалительная терапия была рекомендована в 98,4% случаев. В 1,6% БПВП не были назначены в связи с развившимся лекарственным гепатитом, и было рекомендовано решение вопроса о базисной терапии отложить до завершения гепатопротективной терапии на амбулаторном этапе и нормализации уровня трансаминаз. БПВП с доказанной эффективностью и безопасностью в качестве средств "первой линии" (метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид) были рекомендованы 86,4% пациентам.

Среди БПВП преобладает назначение метотрексата - 80% пациентов, гидроксихлорохин - 9,6%, сульфасалазин - 4%, лефлуномид - 2,4%, комбинация метотрексат+гидроксихлорохин - 2,4%. Ни одному из пациентов не были рекомендованы ГИБП и ингибитор Янус-киназ тофацитиниб. В выписных рекомендациях по сравнению с амбулаторным этапом до госпитализации достоверно увеличивается применение метотрексата (ОШ 46,000 [ДИ 21,070 – 100,428] ( $p < 0,05$ ) и гидроксихлорохина (ОШ 4,319 [ДИ 1,188 – 15,701] ( $p < 0,05$ )).

Распределение доз метотрексата: 5 мг/нед – 26%, 7,5 мг/нед – 40%, 10 мг/нед – 28%, 12,5 мг/нед - 3%, 15 мг/нед – 3% с последующей корректировкой дозы на амбулаторном этапе в зависимости от эффективности и переносимости (таблица 3.1.2.2). Среднее значение дозы метотрексата, рекомендованного при выписке составило  $7,9 \pm 2,4$  мг/неделю, она существенно не изменилась по сравнению с амбулаторным этапом до госпитализации ( $p > 0,05$ ). У 66% пациентов доза рекомендованного метотрексата была ниже прописанной в современных рекомендациях. Парентеральная форма метотрексата была назначена только 12% больных. С целью профилактики НР от использования метотрексата фолиевая кислота в дозе 5 мг в неделю внутрь была прописана только 64% больных, получающих метотрексат. Остальные БПВП были рекомендованы в стандартных дозах согласно инструкции к применению препаратов: сульфасалазин - 2 г/сут, гидроксихлорохин - 400 мг/сут, лефлуномид - 20 мг/сут.

61,6% пациентов были предписаны ГКС внутрь (преднизолон или метилпреднизолон) с последующей титрацией дозы. Средняя доза преднизолона и эквивалентная доза метилпреднизолона внутрь достоверно увеличилась по сравнению с амбулаторным этапом до госпитализации и составила  $9,3 \pm 2,9$  мг в сутки ( $p < 0,05$ ).

В выписных рекомендациях НПВП внутрь в качестве обезболивающего средства были предписаны 83,2% больных. Во всех случаях были перечислены селективные НПВП (мелоксикам 15 мг/сут, нимесулид 200 мг/сут, целекоксиб 400 мг/сут, эторикокиб 60 мг/сут) с правом пациента выбирать препарат для применения. 28,8% пациентов были рекомендованы локальные формы НПВП (мази и гели). 18% пациентов были предписаны компрессы с димексидом.

Во всех случаях назначения ГКС и/или НПВП также была рекомендована гастропротективная терапия ингибитором протонной помпы – омепразолом в дозе 20 мг внутрь на ночь.

Таким образом, почти всем пациентам были назначены БПВП, среди которых преобладал метотрексат, являющийся препаратом выбора для лечения РА, что соответствует современным рекомендациям, но необходимо отметить, что доза метотрексата в большинстве случаев была ниже рекомендованной и профилактика гастроинтестинальных нежелательных реакций фолиевой кислотой на фоне приема метотрексата проводилась не всем пациентам.

### **3.1.5. Анализ фармакотерапии коморбидной патологии опорно-двигательного аппарата у больных с впервые выявленным РА**

У 68,8% пациентов наблюдался помимо РА еще и ОА (первичный), из них 40% имели генерализованную форму с поражением более 3 суставов, а 28,8% - локализованную форму (поражение менее 3 суставов). 9,6% был выставлен вторичный ОА как осложнение основного заболевания.

Среди пациентов и с первичным, и с вторичным ОА больных с избыточной массой тела (индекс массы тела более 25 кг/м<sup>2</sup>) было 67,3%, в выписных рекомендациях никому из них не было прописано снижение веса тела. Другие нефармакологические методы лечения - лечебная физкультура и физиотерапевтические методы были проведены в 100% во время госпитализации.

Всем пациентам, страдающим ОА, был назначен хондропротективный комбинированный препарат, содержащий глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат, для приема внутрь по схеме 1 таблетка 2 раза в день первые 21 день, затем 1 таблетка в день в течение 6 месяцев. В качестве альтернативной схемы лечения 40,8% пациентам было предложено использовать препарат хондроитина сульфата для внутримышечного введения по 100 мг через день, начиная с 4-ой инъекции по 200 мг при хорошей переносимости (курс лечения 25-30 инъекций), а 10,2% - диацерин по 50 мг 2 раза в день 2-3 месяца. В дополнение к основной схеме лечения ОА 36,7% больных был назначен алфлутоп, являющийся биоактивным концентратом из мелкой морской рыбы. Препараты гиалуроновой кислоты,

стронция ранелата и пиаскледина в выписных рекомендациях ни у одного из пациентов не значились.

РА является заболеванием, ассоциированным с высоким риском развития остеопороза и остеопоротических переломов. Развитию остеопороза способствует и длительный прием ГКС, приводящий к развитию ГКС-индуцированного остеопороза. Остеопороз был выставлен 4% пациентов, из них 2,4% в качестве антиостеопоротической терапии были рекомендован бисфосфанат - алендроновая кислота по 70 мг 1 раз в неделю. Всем пациентам, получающим ГКС, был рекомендован прием препаратов кальция и витамина D3 по 1 таблетке 2 раза в день. Проведение денситометрии на амбулаторном этапе с целью диагностирования остеопороза было рекомендовано 13,3%.

Таким образом, основным сопутствующим заболеванием опорно-двигательной системы при РА является остеоартроз, а профилактика развития ГКС-индуцированного остеопороза проводится всем пациентам.

### **3.1.6. Особенности фармакотерапии на амбулаторном этапе у пациентов с впервые установленным РА после выписки из стационара**

Лечение после выписки из ревматологического стационара было проанализировано у 52 пациентов, что обусловлено недостаточной явкой пациентов в городской ревматологический диспансер и к ревматологам поликлиник г.Саратова. Среднее количество визитов к врачу-ревматологу у наблюдавшихся пациентов за 12 месяцев составило  $3 \pm 2,2$ .

Всем больным была продолжена базисная противовоспалительная терапия. Доза метотрексата с целью уменьшения активности и достижения ремиссии была увеличена в 53,9% случаев, без изменения осталась у 23,1% пациентов, в 3,8% доза метотрексата была уменьшена из-за развившейся тромбоцитопении, в 3,8% метотрексат был заменен на лефлуномид из-за диспепсических расстройств. Терапию гидроксихлорохином и сульфасалазином продолжили 3,8% и 7,8% пациентов соответственно. Из-за недостаточной эффективности в 3,8% случаев гидроксихлорохин был

заменен на метотрексат (таблица 3.1.6.1). Средняя дозировка метотрексата составила  $12,5 \pm 4,6$  мг/нед.

таблица 3.1.6.1

Изменения фармакотерапии БПВП впервые установленного РА на амбулаторном этапе по сравнению с госпитальным этапом

|  | N= 52 |
|--|-------|
| Увеличение дозы метотрексата, %            | 53,9  |
| Уменьшение дозы метотрексата, %            | 3,8   |
| Доза метотрексата без изменений, %         | 23,1  |
| Замена метотрексата на лефлуномид, %       | 3,8   |
| Доза сульфасалазина без изменений, %       | 7,8   |
| Доза гидроксихлорохина без изменений, %    | 3,8   |
| Замена гидроксихлорохина на метотрексат, % | 3,8   |

Противовоспалительная терапия на амбулаторном этапе проводилась НПВП в 55,8% случаев. ГКС применялись у 80,8% пациентов, из них у 30,8% наблюдалось снижение дозы ГКС до полной отмены, у 19,2% снижение дозы, но с сохранением низкой дозировки и по 15,4% пришлось на увеличение дозы ГКС и сохранением ее без изменений.

Следовательно, в целом можно отметить преимущество в терапии впервые установленного РА в стационарных условиях и на амбулаторном этапе после госпитализации. Необходимо отметить недостаточную приверженность пациентов к посещению врача-ревматолога, чтобы производить необходимый контроль за эффективностью лечения, который согласно рекомендациям необходимо проводить каждые 1-3 месяца. На амбулаторном этапе выполняются рекомендации по лечению РА: замена метотрексата из-за плохой переносимости на лефлуномид, необходимая корректировка дозы метотрексата в зависимости от эффективности и переносимости, но несмотря на это только в трети случаев удалось полностью отменить ГКС, а доза метотрексата так и осталась ниже рекомендованной.



## 3.2. Фармакоэпидемиологический анализ фармакотерапии РА

### 3.2.1. Клинико-демографические характеристики больных с РА

В ходе исследования были проанализированы 230 медицинских карт стационарных больных, поступивших на лечение в период с января 2013 по апрель 2014 гг. и 90 медицинских карт стационарных больных, проходивших лечение в период с января по октябрь 2017 г. Демографические характеристики представлены в таблице 3.2.1.1.

таблица 3.2.1.1.

#### Демографические характеристики пациентов с РА

| Показатель         | 2013-2014 гг.<br>(n=230) | 2017 г.<br>(n=90) |
|--------------------|--------------------------|-------------------|
| Возраст (M±m), лет | 55,1±12,8                | 57,1±11,9         |
| Мужчины, %         | 22,6                     | 20                |
| Женщины, %         | 77,4                     | 80                |

В 2013-2014 гг. среди 230 пациентов преобладали женщины - 77,4%, мужчин было 22,6%. Средний возраст составил 55,1±12,8 лет. В 2017 г. женщин было 80%, мужчин - 20%, средний возраст - 57,1±11,9 лет. Соотношение мужчин и женщин в 2013-2014 гг. и 2017 г. статистически значимо не отличалось ( $p>0,05$ ), как и показатель среднего возраста в исследуемых группах больных ( $p>0,05$ ).

На момент госпитализации группу инвалидности в 2013-2014 гг. имели 41,3% пациентов, лист нетрудоспособности понадобился 36,9%, тотальное эндопротезирование было проведено 13,9% больных. Аналогичные данные были получены в 2017 г. - группа инвалидности была у 43,3% пациентов, лист нетрудоспособности был у 34,7%, эндопротезирование было выполнено 20% ( $p>0,05$ ). Средняя продолжительность текущей госпитализации в 2013-2014 гг. составила 9,4±3,5 койко-дней, у женщин - 8,8±3,3 койко-дней, у мужчин - 9±5,8 койко-дней. Схожие данные и в 2017 г - средняя продолжительность госпитализации была 9,3±3,8 койко-дней, у женщин - 8,4±3,5 койко-дней, у мужчин - 9,8±5,7 койко-дней ( $p>0,05$ ) (таблица 3.2.1.2.).

Полученные данные свидетельствуют о социально-экономической значимости РА.

таблица 3.2.1.2.

### Характеристики пациентов с РА

| Показатель                                   | 2013-2014 гг.<br>(n=230) | 2017 г.<br>(n=90) |
|--|--------------------------|-------------------|
| Группа инвалидности, %                       | 41,3                     | 43,3              |
| Лист нетрудоспособности, %                   | 36,9                     | 34,7              |
| Тотальное эндопротезирование, %              | 13,9                     | 20                |
| Продолжительность госпитализаций, койко-дней | 9,4±3,5                  | 9,3±3,8           |

Клинические характеристики пациентов и результаты определения активности заболевания были схожими в 2013-2014 гг. и в 2017 г. и отражены в таблице 3.2.1.3.

таблица 3.2.1.3.

### Клиническая характеристика больных РА

| Показатель                 | 2013-2014гг.<br>(n=230) | 2017г.<br>(n=90) |
|----------------------------|-------------------------|------------------|
| Клиническая стадия         |                         |                  |
| очень ранняя, %            | 0,9                     | 6,6*             |
| ранняя, %                  | 2,6                     | 8,8*             |
| развернутая, %             | 51,3                    | 45,5             |
| поздняя, %                 | 45,2                    | 38,8             |
| R - стадия по Штейнброкеру |                         |                  |
| I стадия, %                | 19,1                    | 20               |
| II стадия, %               | 21,3                    | 24,4             |
| III стадия, %              | 38,7                    | 28,9             |
| IV стадия, %               | 20,9                    | 26,7             |
| Наличие РФ                 |                         |                  |
| серонегативные, %          | 24,3                    | 25,6             |
| серопозитивные, %          | 75,7                    | 74,4             |

|                      |          |          |
|----------------------|----------|----------|
| Функциональный класс |          |          |
| I, %                 | 0        | 0        |
| II, %                | 48,7     | 50       |
| III, %               | 49,1     | 47,8     |
| IV, %                | 2,2      | 2,2      |
| СРБ, мг/л            | 15,3±5,3 | 14,1±5,1 |
| ЧБС                  | 11,3±6,5 | 12,1±5,7 |
| ЧПС                  | 6,1±5,2  | 7,1±5,1  |
| СОЭ, мм/ч            | 17±10,3  | 14±9,2   |
| Активность по DAS28  | 4,6±1,1  | 4,4±1,1  |
| I степень, %         | 13,5     | 11,1     |
| II степень, %        | 60,9     | 57,8     |
| III степень, %       | 25,6     | 31,1     |

Примечание. \* -  $p \leq 0,05$  при сравнении показателей с 2013-2014 гг.

По сравнению с 2013-2014 гг. в 2017 г достоверно возрастает количество пациентов с очень ранней стадии РА - 0,9% и 6,6% соответственно (ОШ 8,143 [ДИ 1,612 – 41,137] ( $p < 0,05$ )) и ранней стадией - 2,6% и 8,8% соответственно (ОШ 3,642 [ДИ 1,227 – 10,815] ( $p < 0,05$ )).

В 100% случаев и в 2013-2014 гг., и в 2017 году определился РФ. В 2013-2014 гг. серопозитивных пациентов было 75,7%, серонегативных - 24,3%, в 2017г. серопозитивных - 74,4%, серонегативных - 25,6%. Достоверно выросла частота определение anti-MCV в 2017 г (70%) по сравнению с 2013-2014 гг. (43,9%) (ОШ 2,980 [ДИ 1,771 – 5,016] ( $p < 0,05$ )). Anti-MCV- положительными в 2013-2014 гг. и в 2017 г были 85,1% и 85,7% пациентов соответственно, anti-MCV-негативными - 14,9% и 14,3% соответственно.

Достоверных различий ( $p > 0,05$ ) в 2013-2014 гг. и в 2017 г в распределении по ФК, рентгенологической стадии по Штейнбрökerу и степени активности по DAS28 не выявлено. Как в 2013-2014 гг., так и в 2017 г. больше, чем в двух третях случаев, имелась II и III степень активности процесса.

Системные проявления РА, свидетельствующие о высокой активности процесса, о возможном неблагоприятном течении заболевания и необходимости в ряде случаев к применению дополнительных медикаментозных средств и продлению сроков госпитализации представлены в таблице 3.2.1.4. (статистически значимых различий ( $p>0,05$ ) не выявлено).

таблица 3.2.1.4.

#### Частота внесуставных проявлений РА

| Внесуставные проявления РА           | 2013-2014гг.<br>(n=230) | 2017г<br>(n=90) |
|--------------------------------------|-------------------------|-----------------|
| Ревматоидные узелки, %               | 22,6                    | 20              |
| Полинейропатия, %                    | 6                       | 6,6             |
| Интерстициальное поражение легких, % | 3                       | 3,3             |
| Перикардит, %                        | 3                       | 1,1             |
| Сетчатое ливедо, %                   | 1,7                     | 1,1             |
| Лимфаденопатия, %                    | 1,7                     | 1,1             |
| Геморрагический васкулит, %          | 1,7                     | -               |
| Синдром Рейно, %                     | 1,7                     | 1,1             |
| Синдром Шегрена, %                   | 0,8                     | -               |
| Антифосфолипидный синдром, %         | 0,8                     | -               |
| Увеит, %                             | 0,8                     | -               |
| Миокардит, %                         | 0,8                     | -               |

Сопутствующие заболевания и осложнения основного заболевания у пациентов с РА представлены в таблице 3.2.1.5.

таблица 3.2.1.5

#### Частота сопутствующих заболеваний и осложнения основного заболевания у пациентов РА

|  | 2013-2014 гг.<br>(n=230) | 2017г.<br>(n=90) |
|--|--------------------------|------------------|
| Сопутствующие заболевания                  |                          |                  |
| Заболевания сердечно-сосудистой системы, % | 56,5                     | 55,5             |

|   |      |      |
|---|------|------|
| Воспалительные заболевания<br>желудочно-кишечного тракта, % | 42,2 | 40,0 |
| Сахарный диабет, %  | 8,2  | 7,7  |
| Гиперлипидемия, %   | 7,0  | 8,8  |
| Ожирение, %   | 7,8  | 11,1 |
| Остеоартроз, %  | 50,9 | 57,7 |
| Осложнения  |      |      |
| Вторичный остеоартроз, %                                    | 39,1 | 36,7 |
| Остеопороз, %   | 26,1 | 25,6 |
| НПВП-гастропатия, %   | 10,9 | 12,2 |
| Лекарственный гепатит, %                                    | 6,9  | 3,3  |
| Лекарственный нефрит, %                                     | 1,7  | 1,1  |
| Медикаментозный синдром Иценко-Кушинга, %                   | 21,7 | 21,1 |
| Стероидный васкулит кожи, %                                 | 4,3  | 4,4  |
| Стероидная катаракта, %                                     | 3,5  | 3,3  |

При анализе частоты встречаемости сопутствующих заболеваний и осложнений у пациентов с РА в 2013-2014 гг. и в 2017 г статистически значимые различия не выявлены ( $p > 0,05$ ). Среди коморбидной патологии и в 2013-2014 гг., и в 2017 г преобладали сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца), воспалительные заболевания ЖКТ, сахарный диабет, ожирение гиперлипидемия. Сопутствующие заболевания опорно-двигательного аппарата представлены генерализованным (первичным) ОА - 50,9% (2013-2014гг.) и 57,7% (2017 г). В качестве осложнений РА со стороны опорно-двигательной системы выявлены ОП - 26,1% (2013-2014 гг.) и 25,6% (2017 г), вторичный ОА - 39,1% (2013-2014 гг.) и 36,7% (2017 г).

Вследствие длительного приема на амбулаторном этапе НПВП и в 2013-2014гг., и в 2017г были диагностированы НПВП-гастропатия - 10,9% и 12,2%, лекарственный гепатит - 6,9% и 3,3%, лекарственный нефрит - 1,7% и 1,1% соответственно. Также осложнениями длительной терапии системными ГКС в 2013-2014 гг. и в 2017 г были медикаментозный синдром Иценко-

Кушинга - 21,7% и 21,1%, стероидный васкулит кожи - 4,3% и 4,4%, стероидная катаракта - 3,5% и 3,3% соответственно.

Из анамнеза выявлено, что средняя длительность заболевания опорно-двигательной системы (с момента появления первых симптомов РА) у пациентов 2013-2014 гг. составила  $150,3 \pm 121,5$  месяцев, а средняя продолжительность заболевания РА с момента постановки этого диагноза –  $114,2 \pm 81,3$  месяцев. Схожая ситуация наблюдалась и в 2017 г.: средняя длительность заболевания опорно-двигательной системы -  $140,2 \pm 91,3$  месяцев, средняя продолжительность заболевания РА с момента постановки этого диагноза –  $108,2 \pm 79,3$  месяцев ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, РА - социально-экономически значимое заболевание, характеризующиеся поражением трудоспособного населения, несвоевременным диагностированием и высокой частотой коморбидной патологии, что приводит к затруднению подбора фармакотерапии и удорожанию лечения.

### **3.2.2. Фармакоэпидемиологический анализ ЛП, применяемых для лечения РА на амбулаторном этапе до госпитализации в стационар**

Фармакотерапия больных по данным анамнеза до поступления в стационар представлена в таблице 3.2.2.1.

таблица 3.2.2.1

Структура фармакотерапии РА до поступления в стационар и в выписных рекомендациях

| Комбинация ЛП                   | 2013-2014 гг.             |                                   | 2017 г.                  |                                  |
|---------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|--------------------------|----------------------------------|
|                                 | До госпитализации (n=230) | При выписке из стационара (n=230) | До госпитализации (n=90) | При выписке из стационара (n=90) |
| Метотрексат+ГИБП+ГКС+НПВП,<br>% | 1,7                       | 1,7                               | 3,3                      | 3,3                              |

|  |      |      |      |      |
|--|------|------|------|------|
| Метотрексат+ГКС+НПВП, %                      | 13   | 20,0 | 22,2 | 25,6 |
| Метотрексат+ГКС, %                           | 7,4  | 8,3  | 8,9  | 18,9 |
| Метотрексат+НПВП, %                          | -    | 22,2 |      | 11,1 |
| Метотрексат, %                               | 31,5 | -    | 32,3 | -    |
| Сульфасалазин+ГКС+НПВП, %                    | 8,7  | 16,1 | 5,6  | 8,9  |
| Сульфасалазин+НПВП, %                        | -    | -    | 2,2  | -    |
| Сульфасалазин, %                             | -    | -    | 3,3  | -    |
| Лефлуномид+ГКС+НПВП, %                       | 5,2  | 11,7 | 5,6  | 15,6 |
| Гидроксихлорохин +ГКС+НПВП,<br>%             | 2,6  | 0,9  | 5,6  | 1,1  |
| Циклоспорин+ГКС+НПВП, %                      | 2,6  | 2,2  | 1,1  | 2,2  |
| Циклофосфамид+ГКС+НПВП, %                    | 1,7  | 2,6  | -    | -    |
| Пеницилламин+ГКС+НПВП, %                     | 0,9  | 2,2  | 1,1  | 1,1  |
| Метотрексат+сульфасалазин+<br>ГКС+НПВП, %    | 6,5  | 6,5  | 2,2  | 7,8  |
| Метотрексат+гидроксихлорохин+<br>ГКС+НПВП, % | 2,2  | 4,3  | -    | 4,4  |
| ГКС+НПВП, %                                  | 8,7  | 1,3  | 3,3  | -    |
| ГКС, %                                       | 4,3  | -    | 3,3  | -    |
| Ничего не принимали, %                       | 3,0  | -    | -    | -    |

В 2013-2014 гг. до госпитализации в стационар болезнь-модифицирующую терапию получали только 84% (в том числе 1,7% - ГИБП, в 2017 г доля пациентов, постоянно принимающих болезнь-модифицирующие препараты, достоверно возросла до 93,4% (ОШ 2,684 [ДИ 1,091 – 6,600] ( $p < 0,05$ )).

У 1,7% больных в 2013-2014 году была плановая госпитализация в стационар для очередного введения ГИБП. У 3 пациентов использовались ГИБП с анти-ФНО-а механизмом действия (голимумаб, инфликсимаб) и в одном случае anti-CD20 препарат ритуксимаб. Схожая ситуация наблюдалась и в 2017 году, терапия ГИБП была использована только у 3,3 % пациентов (во всех случаях применялся ритуксимаб).

Согласно современным рекомендациям терапия БПВП должна проводиться всем без исключения пациентам с РА. БПВП, применяемые пациентами по данным анамнеза, представлены в таблице 3.2.2.2.

таблица 3.2.2.2.

### Структура базисной противовоспалительной терапии больных РА

| Базисная противовоспалительная терапия | 2013-2014 гг.                |                                      | 2017 г.                     |                                     |
|--|------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
|  | До госпитализации<br>(n=230) | При выписке из стационара<br>(n=230) | До госпитализации<br>(n=90) | При выписке из стационара<br>(n=90) |
| Монотерапия БПВП, %                    | 75,2                         | 87,9                                 | 91,2                        | 87,8                                |
| Метотрексат, %                         | 53,5                         | 52,2                                 | 66,7                        | 58,9                                |
| Сульфасалазин, %                       | 8,7                          | 16,1*                                | 11,1                        | 8,9                                 |
| Лефлуномид, %                          | 5,2                          | 11,7*                                | 5,6                         | 15,6*                               |
| Гидроксихлорохин, %                    | 2,6                          | 0,9                                  | 5,6                         | 1,1                                 |
| Циклоспорин, %                         | 2,6                          | 2,2                                  | 1,1                         | 2,2                                 |
| Циклофосфамид, %                       | 1,7                          | 2,6                                  | -                           | -                                   |
| Пеницилламин, %                        | 0,9                          | 2,2                                  | 1,1                         | 1,1                                 |
| Комбинированная терапия БПВП,%         | 8,7                          | 10,8                                 | 2,2                         | 12,2*                               |
| Метотрексат+сульфасалазин, %           | 6,5                          | 6,5                                  | 2,2                         | 7,8                                 |
| Метотрексат+гидроксихлорохин, %        | 2,2                          | 4,3                                  | -                           | 4,4                                 |
| Без БПВП, %                            | 16,1                         | 1,3                                  | 6,6                         | -                                   |

Примечание. \* -  $p \leq 0,05$  по сравнению с догоспитальным этапом

В 2013-2014 гг. только 67,4% больных находились на терапии препаратами с доказанной эффективностью для лечения РА (метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид), 7,8% больных до госпитализации находились на лечении препаратами 2 линии (циклоспорин, циклофосфамид, пеницилламин, гидроксихлорохин), 8,7% на комбинированной терапии БПВП, а 16,1% вообще не получали БПВП. По сравнению с 2013-2014 гг. в 2017 г достоверно возрастает доля пациентов, получающих препараты 1 линии (метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид) до госпитализации в



стационар с 67,4% до 83,4% (ОШ 2,419 [ДИ 1,303 – 4,494] ( $p < 0,05$ )). В 2017г препараты 2 линии принимали 7,8%, комбинированную терапию - 2,2%, достоверно снижается количество пациентов без БПВП - 6,6% (ОШ 2,684 [ДИ 1,091 – 6,600] ( $p < 0,05$ )).

Среднее значение дозы метотрексата до поступления в стационар, которая была достигнута у пациентов в 2013-2014 гг., составила  $11,9 \pm 4,5$  мг/неделю, аналогичные значения были получены и в 2017 году -  $10,7 \pm 4,2$  мг/неделю ( $p > 0,05$ ). Распределение доз метотрексата представлено в таблице 3.2.2.3.

До поступления в стационар в 2013-2014 гг. 66,1% больных вынуждены были принимать ГКС и/или НПВП. Аналогичные данные были получены и в 2017 г. - 64,4% ( $p > 0,05$ ) (табл. 3.2.2.4.). Средняя доза преднизолона и эквивалентная доза метилпреднизолона внутрь составила  $7,5 \pm 2,3$  мг в сутки в 2013-2014 гг. и  $6,8 \pm 2,4$  мг в сутки в 2017 г. Больше половины пациентов и в 2013-2014 гг., и в 2017 г в качестве обезболивающего использовали НПВП. Какие именно НПВП (селективные или неселективные) использовались пациентами на амбулаторном этапе до госпитализации установить не удалось.

таблица 3.2.2.3.

Структура назначенных доз метотрексата в качестве монотерапии  
(единственного БПВП)

|               | Дозировка метотрексата               | 5 мг/нед | 7,5 мг/нед | 10 мг/нед | 12,5 мг/нед | 15 мг/нед | 17,5 мг/нед | 20 мг/нед | 22,5 мг/нед | 25 мг/нед |
|---------------|--------------------------------------|----------|------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|
| 2013-2014 гг. | До госпитализации, % (n=123)         | 4,9      | 24,4       | 26        | 11,4        | 16,2      | 8,1         | 4,9       | 3,3         | 0,8       |
|               | При выписке из стационара, % (n=120) | -        | 21         | 18,3      | 19,1        | 13,3      | 19,1        | 9,2       | -           | -         |
| 2017г.        | До госпитализации, % (n=60)          | 8,3      | 30         | 26,6      | 16,7        | 8,3       | 5           | 1,7       | 1,7         | 1,7       |
|               | При выписке из                       |          |            |           |             |           |             |           |             |           |

|                         |   |      |      |      |     |     |     |   |   |
|-------------------------|---|------|------|------|-----|-----|-----|---|---|
| стационара, %<br>(n=53) | - | 28,3 | 35,9 | 22,6 | 9,4 | 1,9 | 1,9 | - | - |
|-------------------------|---|------|------|------|-----|-----|-----|---|---|

таблица 3.2.2.4.

### Структура противовоспалительной терапии у больных РА

|                | 2013-2014 гг.                   |                           |  | 2017г.                        |                          |                                       |
|----------------|---------------------------------|---------------------------|--|-------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
|                | До госпитализации<br>(n=230), % | В стационаре<br>(n=230),% | При выписке из стационара<br>(n=230),% | До госпитализации<br>(n=90),% | В стационаре<br>(n=90),% | При выписке из стационара<br>(n=90),% |
| ГКС            | 13,5                            | 53                        | 8,3                                    | 12,2                          | 57,8                     | 18,9                                  |
| НПВП           | -                               | 4,4                       | 22,2                                   | 2,2                           | 2,2                      | 11,1                                  |
| ГКС+НПВП       | 52,6                            | 38,2                      | 69,5*                                  | 50                            | 40                       | 70*                                   |
| Не проводилась | 33,9                            | 4,4                       | -                                      | 35,6                          | -                        | -                                     |

Примечание. \* -  $p \leq 0,05$  при сравнении с догоспитальным этапом

До госпитализации в стационар в 2013-2014 гг. и в 2017 г. большая часть пациентов имела II и III степень активности процесса, вынуждены были принимать ГКС и/или НПВП и препараты 2 ряда для лечения РА. Это свидетельствует о недостаточной базисной противовоспалительной терапии (часть пациентов вообще не получало БПВП), необходимости ее корректирования, а также решения вопроса об использовании ГИБП.

### 3.2.3. Фармакоэпидемиологический анализ противовоспалительной терапии РА в стационаре

В стационаре в 2013-2014 гг. 95,6% больным проводилась противовоспалительная терапия ГКС и/или НПВП, а в 2017 г - 100% (таблица 3.2.2.4.). Статистически значимых различий в структуре противовоспалительной терапии в 2013-2014 гг. и в 2017 г не выявлено ( $p > 0,05$ ): среди назначений преобладала монотерапия ГКС - 53% и 57,8% соответственно. Комбинация ГКС и НПВП применялась у 38,2% (2013-2014 гг.) и у 40% (2017 г) больных, монотерапия НПВП - 4,4% и 2,2% соответственно. У 4,4% пациентов в 2013-2014 гг. вообще не использовалась

противовоспалительная терапия ГКС и/или НПВП во время нахождения в стационаре.

Структура противовоспалительной терапии ГКС (преднизолоном или метилпреднизолоном) у больных РА во время нахождения в стационаре представлена в таблице 3.2.3.1.

Применение сверхвысоких доз ГКС (метилпреднизолона) в течение короткого времени 1-3 дня, так называемая пульс-терапия, было использовано у 7,1% пациентов в 2013-2014 гг. В 2017 г. имеется тенденция к снижению использования пульс-терапии ГКС до 1,1% (ОШ 6,727 [ДИ 0,875 – 51,734] ( $p>0,05$ )).

И в 2013-2014 гг., и в 2017 г почти в половине случаев ГКС применялись вместе с вазоактивным препаратом пентоксифиллином в дозе 100 мг в сутки, данная схема не имеет доказанной эффективности.

Средняя доза преднизолона и эквивалентная доза метилпреднизолона внутрь составила  $12,3\pm 2,4$  мг в сутки. Средняя доза преднизолона и эквивалентная доза метилпреднизолона внутривенно составила  $60,5\pm 13,4$  мг в сутки.

таблица 3.2.3.1

Структура противовоспалительной терапии ГКС у больных РА в условиях стационара

|                          | ГКС per os, % | ГКС в/в + пентоксифиллин, % | ГКС per os + ГКС в/в + пентоксифиллин, % | Пульс-терапия ГКС, % |
|--------------------------|---------------|-----------------------------|--|----------------------|
| 2013-2014 гг.<br>(n=209) | 40,9          | 19,1                        | 32,9                                     | 7,1                  |
| 2017 г. (n=88)           | 45,5          | 20,5                        | 32,9                                     | 1,1                  |

В 2013-2014 гг. у 42,6% больных на этапе стационарного лечения использовались НПВП (таблица 3.2.3.2). В 58,2% НПВП использовались перорально, в 29,6% - парентерально, в 12,2% использовалась ступенчатая терапия (сначала парентеральное введение, затем пероральное), что

экономически целесообразно. В 2017 гг. 42,2% пациентов получали НПВП, находясь в стационаре, и по сравнению с 2013-2014 гг. достоверно выше использовалась ступенчатая терапия - 31,6% и 12,2% соответственно (ОШ 3,308 [ДИ 1,328 – 8,238] ( $p < 0,05$ )). В 2017 г 52,6% пациентам НПВП были назначены перорально и 15,8% - парентерально. В 2017 г достоверно возросло использование селективных форм НПВП в стационаре по сравнению с 2013-2014 гг.: 78,9% и 59,2% соответственно (ОШ 2,586 [ДИ 1,075 – 6,221] ( $p < 0,05$ )).

таблица 3.2.3.2

Структура противовоспалительной терапии НПВП РА в стационаре

|                        | Во время госпитализации |               |
|------------------------|-------------------------|---------------|
|                        | 2013-2014 гг.<br>(n=98) | 2017 г (n=38) |
| НПВП парентерально, %  | 29,6                    | 15,8          |
| НПВП per os, %         | 58,2                    | 52,6          |
| Ступенчатая терапия, % | 12,2                    | 31,6*         |
| Неселективные НПВП, %  | 40,8                    | 21,1          |
| Диклофенак, %          | 19,4                    | 15,8          |
| Кетопрофен, %          | 12,2                    | 5,3           |
| Лорноксикам, %         | 7,1                     | -             |
| Ацеклофенак, %         | 2,1                     | -             |
| Селективные НПВП, %    | 59,2                    | 78,9*         |
| Мелоксикам, %          | 43,9                    | 50,0          |
| Нимесулид, %           | 10,2                    | 15,8          |
| Целекоксиб, %          | 2,0                     | -             |
| Эторикоксиб, %         | 3,1                     | 13,2          |

Примечание. \* -  $p \leq 0,05$  при сравнении показателей с 2013-2014 гг.

Всем больным, получавшим ГКС и/или НПВП в стационаре, проводилась гастропротективная терапия ИПП – омепразолом в дозе 20 мг внутрь на ночь.

Немедикаментозное лечение (физиотерапия) РА в условиях стационара в 2013-2014 гг было представлено в 80,9%, а в 2017 г - 82,2%.

Проведение противовоспалительной терапии ГКС и/или НПВП при РА рекомендуются как способ облегчения состояния больных на период до начала действия БПВП – “bridge-therapy”, а сопутствующая в таком случае гастропротективная терапия является обязательной.

### **3.2.4. Фармакоэпидемиологический анализ ЛП, указанных в выписных рекомендациях для лечения РА**

Всем пациентам был рекомендован через 1-2 месяца осмотр ревматологом для оценки эффективности терапии и ее коррекции. Фармакотерапия РА, назначенная в выписных рекомендациях, представлена в таблице 3.2.2.1.

В рекомендациях при выписке из стационара в 2013-2014 гг. БПВП были назначены 98,7% больным, а 1,3% - нет, в связи с высокими значениями печеночных трансаминаз. Структура применения БПВП представлена в таблице 3.2.2.2. Препараты с доказанной эффективностью в качестве монотерапии (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин) были рекомендованы 80% пациентов, что достоверно выше, чем до госпитализации (67,4%) (ОШ 1,935 [ДИ 1,266 – 2,960] ( $p < 0,05$ )). Это обусловлено увеличением назначений при выписке из стационара по сравнению с догоспитальным этапом лефлуномида с 5,2% до 11,7% соответственно (ОШ 2,416 [ДИ 1,192 – 4,897] ( $p < 0,05$ )), а также увеличением применения сульфасалазина с 8,7% до 16,1% соответственно (ОШ 1,935 [ДИ 1,266 – 2,960] ( $p < 0,05$ )).

Схожие данные получены и в 2017 г. При выписке из стационара всем пациентам были рекомендованы БПВП. Результаты представлены в таблице 3.2.2.2. Препараты 1 линии, рекомендованные для лечения РА, были прописаны 83,4% больных. В 2017 г. также, как и в 2013-2014 гг., при выписке из стационара по сравнению с моментом поступления достоверно

отмечается увеличение использования лефлуномида с 5,6% до 15,6% (ОШ 3,132 [ДИ 1,077 – 9,102] ( $p < 0,05$ ), а также увеличение комбинаций различных БПВП с 2,2% до 12,2% (ОШ 6,127 [ДИ 1,317 – 28,492] ( $p < 0,05$ ).

Рекомендованные дозы метотрексата в качестве монотерапии (единственного БПВП) при выписке из стационара в 2013-2014 гг. представлены в таблице 3.2.2.3. Средняя доза составила  $13 \pm 4,1$  мг/нед. В 2013-2014 гг. достоверно отмечается увеличение средней дозы метотрексата, которую пациенты получали при выписке из стационара, по сравнению с предшествующим амбулаторным этапом ( $p \leq 0,05$ ). В 2017 году при выписке из стационара средняя доза метотрексата составила  $10,7 \pm 2,8$  мг/нед, и она схожа со средней дозой метотрексата на момент госпитализации ( $p > 0,05$ ). Инъекционная форма метотрексата в 2013-2014 гг. была назначена только в 17,5% случаев, а в 2017 г. - в 15%.

С целью профилактики НР при использовании метотрексата фолиевая кислота в дозе 5 мг в неделю внутрь была прописана только 84,4% больных, получающих метотрексат в 2013-2014 гг. и 94,3% в 2017 г.

На амбулаторный этап лечения в 2013-2014 гг. ГКС (преднизолон или метилпреднизолон) в пероральной форме были рекомендованы 77,8% больных в низких и средних дозах с последующим снижением дозы, а в 2017 г. - 88,9%. НПВП при болях в 2013-2014 гг. были предписаны 91,7% пациентов, а в 2017 г. - 81,1% перорально и только в виде селективных препаратов (мелоксикам 15 мг/сут, нимесулид 200 мг/сут, целекоксиб 400 мг/сут, эторикокиб 60 мг/сут) с правом пациента выбирать препарат для применения.

77,4% пациентов в 2013-2014 гг. и 72,2% в 2017 г. были рекомендованы формы НПВП для местного применения (мази и гели), которые показаны в основном только при моно- и олигоартикулярном поражении. А вот назначение 27% больным (2013-2014 гг.) и 15,3% (2017 г.) компрессов с димексидом не нашло своего подтверждения в современных рекомендациях.

Гастропротективная терапия омепразолом в дозе 20 мг внутрь на ночь была рекомендована во всех случаях назначения ГКС и/или НПВП.

Таким образом, при анализе фармакотерапии РА и в 2013-2014 гг., и в 2017 г выявлено недостаточное использование БПВП с доказанной эффективностью и ГИВП, частое применение БПВП 2 линии и комбинированной терапии из различных БПВП у пациентов, имеющих высокую активность, проведение протективной терапии во избежание развития нежелательных реакций не в полном объеме.

### **3.2.5. Анализ фармакотерапии коморбидной патологии опорно-двигательного аппарата у больных с РА**

Первичный ОА как сопутствующее заболевание был диагностирован у 50,9% больных в 2013-2014 гг. и у 57,7 % в 2017 г, во всех случаях был выставлен генерализованный ОА. Вторичный ОА как осложнение РА наблюдался у 39,1% (2013-2014 гг.) и у 36,7% (2017 г). Несмотря на то, что у 70% больных первичным или вторичным ОА в 2013-2014 гг. и у 72,9% (2017 г) была избыточная масса тела (индекс массы тела более 25 кг/м<sup>2</sup>), никому из них не были даны рекомендации по снижению массы тела на амбулаторном этапе. И в 2013-2014 гг., и в 2017 г всем пациентам были проведены во время госпитализации лечебная физкультура и физиотерапевтические методы лечения.

Хондропротективный комбинированный препарат, содержащий глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат, для приема внутрь по схеме 1 таблетка 2 раза в день первые 21 день, затем 1 таблетка в день в течение 6 месяцев, был рекомендован всем пациентам, страдающим ОА и в 2013-2014 гг., и в 2017 г. В 2017 г 56,4% больных ОА в качестве альтернативной схемы лечения был предложен препарат хондроитина сульфата для внутримышечного введения по 100 мг через день, начиная с 4-ой инъекции по 200 мг при хорошей переносимости (курс лечения 25-30 инъекций), а 14,1% - дицерин по 50 мг 2 раза в день 2-3 месяца. Алфлутоп, являющийся

биоактивным концентратом из мелкой морской рыбы, был рекомендован в дополнение к основной схеме лечения ОА в 40,1% (2013-2014 гг.) и в 35,3% (2017г). Статистически значимых различий между данными 2013-2014 гг. и 2017 г нет ( $p>0,05$ ).

ОП был выставлен 26,1% больных в 2013-2014 и 25,6% в 2017г. В 2013-2014 гг. антиостеопоротической терапии была представлена бисфосфонатом (алендроновой кислотой по 70 мг 1 раз в неделю). В 2017 г на выбор пациенту уже предлагались бисфосфонаты (ибандроновая кислота по 150 мг 1 раз в месяц или алендроновая кислота по 70 мг 1 раз в неделю) или стронция ранелат 2,0 г 1 раз в сутки. В 2013-2014 гг. бисфосфонаты были рекомендованы 5,2% больных, у которых не был выставлен диагноз "Остеопороз". Всем пациентам, получающим ГКС, и в 2013-2014 гг., и в 2017г был рекомендован прием препаратов кальция и витамина D3 по 1 таблетке 2 раза в день. Проведение денситометрии на амбулаторном этапе с целью диагностирования ОП было рекомендовано в 70,9% в 2013-2014 гг. и в 72,2% в 2017г. Статистически значимых различий между данными 2013-2014 гг. и 2017 г нет ( $p>0,05$ ).

Таким образом, основными сопутствующими заболеваниями опорно-двигательной системы при РА является ОА и ОП, лечение которых является неотъемлемой частью фармакотерапии больных РА.

### **3.2.6. Сравнительный анализ потребления БПВП для лечения РА с использованием методики «определенных дневных доз» в 2013-2014 гг. и 2017г**

Количественная оценка потребления БПВП с доказанной эффективностью для лечения РА (метотрексата, сульфасалазина, лефлуномида), применяемых в виде монотерапии, проводилась с помощью показателя DDD - стандартная дневная доза или определенная дневная доза. Согласно базы данных «АТС/DDD Index 2019» DDD для метотрексата - 2,5 мг как при пероральном, так и при парентеральном использовании, для



сульфалазина - 2,0, для лефлуномида - 0,02. С целью определения объемов потребления БПВП с доказанной эффективностью в 2013-2014 гг. и в 2017 г. был рассчитан показатель - средний объем потребления метотрексата, сульфасалазина, лефлуномида при лечении РА (среднее количество DDD на 1000 населения в день) (табл. 3.2.6.1.).

таблица 3.2.6.1

Использование БПВП с доказанной эффективностью (метотрексата, сульфасалазина, лефлуномида) пациентами с РА

| МНН           | DDD/1000/день |        |
|---------------|---------------|--------|
|               | 2013-2014 гг. | 2017 г |
| Метотрексат   | 385,9         | 357,8  |
| Сульфасалазин | 160,9         | 88,9*  |
| Лефлуномид    | 117,4         | 155,6  |

Примечание. \* -  $p < 0,05$  при сравнении с 2013-2014 гг.

В 2017 году отмечается достоверное снижение потребления сульфалазина (ОШ 1,964 [ДИ 1,491 – 2,587] ( $p < 0,05$ )), но имеется тенденция к возрастанию применения лефлуномида по сравнению с 2013-2014 гг. (ОШ 0,717 [ДИ 0,554 – 0,928] ( $p > 0,05$ )). Различий в применение метотрексата не выявлено ( $p > 0,05$ ). Таким образом, только две трети пациентов находятся на лечение БПВП с доказанной эффективностью в качестве монотерапии, а одна треть больных нет. Они применяют препараты, относящиеся к средствам "второго" ряда или на комбинации из различных БПВП.

### 3.2.7. Оценка гастробезопасности фармакотерапии РА

При анализе данных фармакотерапии РА было выяснено, что для медикаментозного лечения РА применяют БПВП, НПВП, ГКС. Все эти препараты обладают токсичностью, а так как их используют в течение длительного времени, те или иные НР и осложнения фармакотерапии развиваются у большинства пациентов, в ряде случаев приводящие к отмене препарата. Наиболее часто НР и осложнения возникают со стороны

пищеварительной системы. В связи с этим был проведен анализ гастробезопасности терапии РА у 230 пациентов 2013-2014 гг.

Клинико-демографические характеристики больных были представлены выше. Частота выявления коморбидных заболеваний пищеварительной системы представлена в таблице 3.2.7.1. На момент госпитализации все сопутствующие заболевания пищеварительного тракта были вне обострения.

таблица 3.2.7.1.

Частота регистрации сопутствующих заболеваний пищеварительной системы у больных РА 2013-2014 гг.

| Показатель                           | Число больных, %<br>(n=230) |
|--------------------------------------|-----------------------------|
| Хронические гастрит и гастродуоденит | 42,2                        |
| ЯБЖ и 12-перстной кишки              | 11,7                        |
| Хронический колит                    | 6,9                         |
| Хронический эзофагит                 | 2,2                         |
| Хронический холецистит               | 24,7                        |
| Хронический панкреатит               | 15,6                        |
| Хронические вирусные гепатиты        | 4,3                         |

Среди сопутствующих заболеваний пищеварительной системы преобладали воспалительные заболевания ЖКТ, которые могли препятствовать проведению базисной противовоспалительной и симптоматической терапии больным РА.

Из анамнеза пациентов по данным медицинских карт стало известно, что НР со стороны пищеварительной системы на фоне приема БПВП за весь период заболевания РА возникли у 52,2% больных, из них по 1 НР зарегистрировано у 44,4%, по 2 НР - у 6,5%, по 3 НР - у 1,3% . Всего была выявлена 141 НР со стороны ЖКТ. Частота развития НР со стороны пищеварительной системы представлена в таблице 3.2.7.2. В 11,7% случаев

осложнения фармакотерапии привели к временной или полной отмене препарата.

Больше всего НР возникло при монотерапии метотрексатом - 132 НР (93,7%), на лечение сульфасалазином и лефлуномидом приходится соответственно по 5 (3,5%) и 4 (2,8%) НР (во всех случаях это были диспепсические расстройства).

таблица 3.2.7.2.

Частота возникновения осложнений и НР фармакотерапии БПВП со стороны пищеварительной системы у больных РА

| Осложнения и НР  | n=230, %   |
|--|------------|
| Повышение АСТ и АЛТ, в том числе лекарственный токсический гепатит | 21,7 (6,9) |
| Диспепсия (боль, вздутие, тошнота)                                 | 28,2       |
| Диарея   | 1,3        |
| Стоматит   | 3,0        |

Средняя доза метотрексата, на которой у больных возникали НР составила  $15 \pm 7,1$  мг/неделю. Коррекция фолатной недостаточности при использовании метотрексата была выполнена только у 84,4% пациентов.

Инъекционная форма метотрексата была назначена 17,5% больных, хотя ее использование более эффективно. В данной лекарственной форме препарат быстрее оказывает лечебное действие и реже вызывает неблагоприятные желудочно-кишечные эффекты. В проведенном исследовании ни в одном из случаев применения метотрексата для подкожного введения НР не обнаружены.

42,6% больных на этапе стационарного лечения использовали НПВП. Среди пациентов, получающих НПВП, высокий риск развития НПВП-гастропатий, обусловленный язвенным анамнезом, желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе и/или приемом низких доз аспирина и/или других антитромботических средств, имели 9,1% пациентов. Остальные больные

(33,5%,) принимавших НПВП, имели умеренный риск (пожилой возраст более 65 лет, курение, прием ГКС, инфицирование *H.pylori*).

В стационаре для лечения использовались селективные и неселективные НПВП (таблица 3.2.3.2.) В 100% случаев применения НПВП была проведена гастропротективная терапия ингибитором протонной помпы омепразолом в дозе 20 мг в сутки. Фиброгастродуоденоскопия была проведена 13,3% пациентов, получающих НПВП, при этом только у 1 больного с высоким риском НПВП-гастропатии. Ни у одного пациента не проводилось определение *H.pylori*, как и эрадикационная терапия. НПВП-гастропатия развилась у 25,5% пациентов, принимавших НПВП, во всех случаях использовались неселективные НПВП.

На амбулаторный этап лечения НПВП для купирования болевого синдрома были предписаны 91,7% пациентов. Назначались только селективных препаратов (мелоксикам, нимесулид, целекоксиб, эторикоксиб), также совместно с приемом ингибиторов протонной помпы (ИПП) во всех случаях (таблица 3.2.3.2.)

ГКС, обладающие ulcerогенным действием, в стационаре применялись у 90,8% пациентов, а на амбулаторный этап лечения ГКС в пероральной форме были рекомендованы 77,8% больных в низких и средних дозах с последующим снижением дозы. Во всех случаях применения ГКС проводилась гастропротективная терапия омепразолом в дозе 20 мг в сутки. Осложнений со стороны ЖКТ от приема ГКС зафиксировано не было.

Таким образом, среди пациентов с РА в 2013-2014 гг. почти половина имела сопутствующие воспалительные заболевания со стороны ЖКТ. Среди ПР со стороны ЖКТ согласно полученным данным преобладали диспепсические расстройства и нарушения со стороны печени в виде повышения АСТ и АЛТ. Наибольшее число осложнений фармакотерапии РА приходится на метотрексат, отмечено недостаточное применение инъекционной формы метотрексата и проведение коррекции фолатной

недостаточности не у все пациентов. Гастропротективная терапия ИПП при использовании ГКС и/или НПВП проводится в полном объеме.

### 3.2.8. Возрастные особенности фармакотерапии РА

С целью оценки возрастных особенностей фармакотерапии РА из 230 больных в 2013-2014 гг. были отобраны пациенты с давностью заболевания до 5 лет. Среди них 84 пациента были моложе 60 лет и 33 пациента в возрасте 60 лет и старше (имели пожилой возраст согласно классификации Всемирной организации здравоохранения). Средняя продолжительность заболевания РА у лиц моложе 60 лет была  $34,2 \pm 13,5$  месяцев, а у больных 60 лет и старше -  $32,1 \pm 12,6$  месяцев ( $p > 0,05$ ).

Средний возраст у больных 60 лет и старше составил  $66,7 \pm 3,1$  лет. В 100% случаев это были женщины. Клинические характеристики пациентов представлены в таблице 3.2.8.1.

таблица 3.2.8.1.

Клиническая характеристика больных РА в 2013-2014 гг. в зависимости от возраста

| Показатель                 | моложе 60 лет<br>(n=84) | 60 лет и старше<br>(n=33) |
|----------------------------|-------------------------|---------------------------|
| Клиническая стадия         |                         |                           |
| очень ранняя, %            | 1,2                     | 3,0                       |
| ранняя, %                  | 3,6                     | 9,1                       |
| развернутая, %             | 51,2                    | 51,5                      |
| поздняя, %                 | 44,0                    | 36,4                      |
| R - стадия по Штейнброкеру |                         |                           |
| I стадия, %                | 19,0                    | 18,2                      |
| II стадия, %               | 20,2                    | 24,2                      |
| III стадия, %              | 39,4                    | 42,4                      |
| IV стадия, %               | 21,4                    | 15,2                      |
| Наличие РФ                 |                         |                           |
| серонегативные, %          | 23,8                    | 24,2                      |
| серопозитивные, %          | 76,2                    | 75,8                      |

|                      |          |           |
|----------------------|----------|-----------|
| Функциональный класс |          |           |
| I, %                 | 0        | 0         |
| II, %                | 46,4     | 63,6      |
| III, %               | 52,4     | 30,3      |
| IV, %                | 1,2      | 6,1       |
| СРБ, мг/л            | 13,1±4,2 | 17,2±5,4  |
| ЧБС                  | 11,1±6,2 | 13,2±5,4  |
| ЧПС                  | 6,2±4,1  | 8,3±6,2   |
| СОЭ, мм/ч            | 14±9,1   | 19,1±10,0 |
| Активность по DAS28  | 4,3±1,5  | 5,1±1,0   |
| I степень, %         | 15,5     | 3,0       |
| II степень, %        | 63,1     | 45,5      |
| III степень, %       | 21,4     | 51,5*     |

Примечание. \* -  $p \leq 0,05$  при сравнении показателей с данными пациентов моложе 60 лет

Достоверных различий ( $p > 0,05$ ) среди лиц 60 лет и старше и моложе 60 лет в распределении по клинической стадии, ФК, рентгенологической стадии по Штейнбрökerу, наличию РФ не выявлено (таблица 3.2.8.1.). Среди пациентов в возрасте 60 лет и старше достоверно чаще наблюдается высокая степень активности процесса по DAS28 по сравнению с лицами моложе 60 лет - 51,5% и 21,4% соответственно (ОШ 3,896 [ДИ 1,650 – 9,196] ( $p < 0,05$ )).

По данным анамнеза до госпитализации в стационар все пациенты 60 лет и старше принимали БПВП (таблица 3.2.8.2.). Мототерапию препаратами 1 линии (метотрексатом, лефлуноmidом, сульфасалазином) получали 94%, что достоверно выше, чем в группе больных моложе 60 лет - 63,1% (ОШ 9,066 [ДИ 2,029 – 40,511] ( $p < 0,05$ )). Среди пациентов 60 лет и старше достоверно больше больных, принимавших метотрексат, по сравнению с больными моложе 60 лет - 75,8% и 48,8% соответственно (ОШ 3,277 [ДИ 1,327 – 8,092] ( $p < 0,05$ )). Среди пожилых пациентов сульфасалазин принимали 15,2%, лефлуноmid - 3,0%, гидроксихлорохин - 3,0%, комбинированную терапию (метотрексат+гидроксихлорохин) - 3,0%.

таблица 3.2.8.2.

Структура базисной противовоспалительной терапии  
больных РА в 2013-2014 гг. в зависимости от возраста

| Базисная противовоспалительная терапия | моложе 60 лет (n=84) |                           | 60 лет и старше (n=33) |                           |
|--|----------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|
|  | До госпитализации    | При выписке из стационара | До госпитализации      | При выписке из стационара |
| Монотерапия БПВП, %                    | 71,5                 | 88,1                      | 97,0                   | 90,9                      |
| Метотрексат, %                         | 48,8                 | 52,3                      | 75,8*                  | 72,8*                     |
| Сульфасалазин, %                       | 8,3                  | 15,5                      | 15,2                   | 12,1                      |
| Лефлуномид, %                          | 6,0                  | 13,1                      | 3,0                    | 3,0                       |
| Гидроксихлорохин, %                    | 2,4                  | -                         | 3,0                    | 3,0                       |
| Циклоспорин, %                         | 2,4                  | 3,6                       | -                      | -                         |
| Циклофосфамид, %                       | 2,4                  | 2,4                       | -                      | -                         |
| Пеницилламин, %                        | 1,2                  | 1,2                       | -                      | -                         |
| Комбинированная терапия БПВП,%         | 9,5                  | 10,7                      | 3,0                    | 9,1                       |
| Метотрексат+сульфасалазин, %           | 7,1                  | 7,1                       | -                      | -                         |
| Метотрексат+гидроксихлорохин, %        | 2,4                  | 3,6                       | 3,0                    | 9,1                       |
| Без БПВП, %                            | 19,0                 | 1,2                       | -                      | -                         |

Примечание. \* -  $p \leq 0,05$  по сравнению с группой пациентов моложе 60 лет

До поступления в стационар средняя доза метотрексата у пожилых пациентов составила  $7,4 \pm 1,1$  мг/нед, что достоверно ниже, чем в группе больных моложе 60 лет -  $13,2 \pm 4,3$  мг/нед ( $p < 0,05$ ) (таблица 3.2.8.3.).

таблица 3.2.8.3.

Структура назначенных доз метотрексата в качестве монотерапии  
(единственного БПВП) больным РА 2013-2014 гг. в зависимости от возраста

|               | Дозировка метотрексата      | 5 мг/нед | 7,5 мг/нед | 10 мг/нед | 12,5 мг/нед | 15 мг/нед | 17,5 мг/нед | 20 мг/нед | 22,5 мг/нед | 25 мг/нед |
|---------------|-----------------------------|----------|------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|-----------|
| моложе 60 лет | До госпитализации (n=41), % | 2,4      | 9,8        | 29,3      | 14,6        | 19,5      | 12,2        | 7,3       | 4,9         | -         |

|                 |                                     |      |      |      |      |      |      |      |   |   |
|-----------------|-------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|---|---|
|                 | При выписке из стационара (n=44), % | -    | 15,9 | 13,6 | 20,5 | 15,9 | 22,7 | 11,4 | - | - |
| 60 лет и старше | До госпитализации (n=25), %         | 12,0 | 80,0 | 8,0  | -    | -    | -    | -    | - | - |
|                 | При выписке из стационара (n=24), % | -    | 41,7 | 41,7 | 16,6 | -    | -    | -    | - | - |

До поступления в стационар 97,0% пожилых больных вынуждены были принимать ГКС и/или НПВП, что свидетельствует о высокой степени активности процесса и недостаточной базисной противовоспалительной терапии. До госпитализации пациенты 60 лет и старше по сравнению с группой пациентов моложе 60 лет достоверно чаще использовали ГКС + НПВП - 78,9% и 47,6%, соответственно (ОШ 4,086 [ДИ 1,599 – 10,439] ( $p < 0,05$ )). 18,1% пожилых пациентов находились на ГКС, а только 3,0% обходились без ГКС и/или НПВП (таблица 3.2.8.4).

таблица 3.2.8.4.

#### Структура противовоспалительной терапии у больных РА в 2013-2014 гг. в зависимости от возраста

|                 | моложе 60 лет (n=84) |              |                           | 60 лет и старше (n=33) |              |                           |
|-----------------|----------------------|--------------|---------------------------|------------------------|--------------|---------------------------|
|                 | До госпитализации    | В стационаре | При выписке из стационара | До госпитализации      | В стационаре | При выписке из стационара |
| ГКС, %          | 13,1                 | 56,0         | 7,1                       | 18,1                   | 33,3         | 18,2                      |
| НПВП, %         | -                    | 3,6          | 23,9                      | -                      | 9,1          | 12,1                      |
| ГКС+НПВП%       | 47,6                 | 35,6         | 69,0                      | 78,9*                  | 54,6         | 69,7                      |
| Не проводилась% | 39,3                 | 4,8          | -                         | 3,0                    | 3,0          | -                         |

Примечание. \* -  $p \leq 0,05$  при сравнении с группой пациентов моложе 60 лет

В стационаре 97,0% пожилых больных была также назначена противовоспалительная терапия ГКС и/или НПВП. 54,6% принимали ГКС + НПВП, 33,3% - только ГКС, 9,1% - только НПВП (таблица 3.2.8.4).



Структура противовоспалительной терапии ГКС у пожилых больных в условиях стационара представлена в таблице 3.2.8.5. По сравнению с пациентами моложе 60 лет у пожилых пациентов вообще не использовалась пульс-терапия ГКС, а преобладало назначение ГКС per os + ГКС в/в + пентоксифиллин - 50% (ОШ 2,348 [ДИ 1,006 – 5,480] ( $p < 0,05$ )).

таблица 3.2.8.5

Структура противовоспалительной терапии ГКС у больных РА в условиях стационара в 2013-2014 гг. в зависимости от возраста

|                              | ГКС per os | ГКС в/в +<br>пентоксифиллин | ГКС per os +<br>ГКС в/в +<br>пентоксифиллин | Пульс-терапия<br>ГКС |
|------------------------------|------------|-----------------------------|---|----------------------|
| моложе 60 лет<br>(n=77), %   | 42,9       | 18,2                        | 29,9  | 9,0                  |
| 60 лет и старше<br>(n=32), % | 31,3       | 18,7                        | 50*   | -                    |

Примечание. \* -  $p \leq 0,05$  при сравнении с группой пациентов моложе 60 лет

В 63,7% случаев на этапе стационарного лечения у пожилых пациентов использовались НПВП. В 66,7% НПВП использовались перорально, в 28,6% - парентерально, в 4,7% использовалась ступенчатая терапия. Во всех случаях назначались селективные НПВП. Гастропротективная терапия омепразолом проводилась всем пожилым пациентам.

В выписных рекомендациях БПВП были предписаны всем больным 60 лет и старше (таблица 3.2.8.2.). Среди назначений преобладал метотрексат - 72,8%, сульфасалазин - 12,1%, лефлуномид - 3,0%, гидроксхлорохин - 3,0%, комбинированная терапия (метотрексат+гидроксхлорохин) - 9,1%. У пожилых пациентов монотерапия метотрексатом используется достоверно чаще по сравнению с больными моложе 60 лет (ОШ 2,424 [ДИ 1,008 – 5,831] ( $p < 0,05$ )).

Средняя доза метотрексата в выписных рекомендациях у пожилых пациентов достоверно ниже, чем у больных моложе 60 лет -  $9,4 \pm 1,9$  мг/нед и

13,8±4,1 мг/нед соответственно ( $p < 0,05$ ), но наблюдается тенденция к наращиванию средней дозы метотрексата у пожилых пациентов в выписных рекомендациях по сравнению с догоспитальным этапом - 9,4±1,9 мг/нед и 7,4±1,1 мг/нед соответственно (таблица 3.2.8.3.). Во всех случаях назначения метотрексата пациентам 60 лет и старше проводилась профилактика НР фолиевой кислотой в дозе 5 мг в неделю кроме дней приема метотрексата, но использования парентеральной формы метотрексата зафиксировано не было.

На амбулаторный этап лечения ГКС в пероральной форме были рекомендованы 87,9% пожилых больных в низких и средних дозах с последующим снижением дозы. НПВП в виде селективных препаратов (мелоксикам, нимесулид, целекоксиб, эторикоксиб) при болях были предписаны 81,8% пожилых пациентов (таблица 3.2.8.4). 39,4% пациентов были рекомендованы формы НПВП для местного применения (мази и гели). Данные схожи с показателями пациентов моложе 60 лет ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, все пожилые пациенты с РА были женщинами, в половине случаев, имевшие высокую степень активности процесса, несмотря на то, что лечение проводилось препаратами 1 линии с преобладанием метотрексата, но в низкой дозировке, что вероятнее всего и объясняет отсутствие у них должного эффекта.

### **3.2.9. Оценка приверженности лечению больных РА**

Среди 150 включенных в исследование пациентов женщин было 78,0%, мужчин - 22,0%. Средний возраст составил 52,1±10,7 лет. С высшим образованием было 34,7% больных, со средним образованием - 65,3%. Средняя продолжительность заболевания - 9,4±8,0 лет. Очень ранняя стадия РА зарегистрирована у 6,0% больных, с ранняя – у 10,0%, развернутая – у 35,3%, поздняя у 48,7%. На момент включения в исследование БПВП принимали не менее 3 месяцев: метотрексат - 72,0% больных (средняя доза метотрексата составила 12,4±6,6 мг/нед), сульфалазин - 18,0% (по 2,0 г в сутки), лефлуномид - 10,0% (по 20 мг в сутки). ГКС принимали 85,3%.

Средняя доза преднизолона и эквивалентная доза метилпреднизолона внутрь составила  $7,4 \pm 2,5$  мг в сутки (табл. 3.2.9.1).

таблица 3.2.9.1.

### Клинические характеристики пациентов с РА

| Показатель  | На момент выписки из стационара (n=150) | Через 6 месяцев ( $\pm 2$ недели) после выписки из стационара (n=105) | Через 12 месяцев ( $\pm 2$ недели) после выписки из стационара (n=95) |
|---|---|---|---|
| Прием метотрексата, %                                 | 72,0                                    | 61,9  | 60  |
| Средняя доза метотрексата, мг/нед                     | $12,4 \pm 6,6$                          | $13,2 \pm 6,4$  | $12,9 \pm 5,8$  |
| Прием сульфасалазина, %                               | 18,0                                    | 20,0  | 29,5  |
| Прием лефлуномида, %                                  | 10,0                                    | 9,5   | 7,3   |
| Прием метотрексата + сульфалазина, %                  | -                                       | 1,9   | 3,2   |
| Без БПВП, %   | -                                       | 6,7   | -   |
| ГКС, %  | 85,3                                    | 52,3  | 53,7  |
| Средняя доза ГКС преднизолонового эквивалента, мг/сут | $7,4 \pm 2,5$                           | $7,1 \pm 1,8$   | $5,9 \pm 1,5$   |
| СРБ, мг/л   | $13,4 \pm 8,8$                          | $12,1 \pm 9,5$  | $11,5 \pm 9,8$  |
| ЧБС   | $11,1 \pm 4,6$                          | $9,6 \pm 4,4$   | $9,4 \pm 4,1$   |
| ЧПС   | $7,4 \pm 3,2$                           | $6,5 \pm 3,9$   | $6,1 \pm 3,1$   |
| СОЭ, мм/ч   | $17,0 \pm 7,5$                          | $16,0 \pm 6,6$  | $14,7 \pm 4,9$  |
| ВАШ боли пациента, мм                                 | $40,9 \pm 21,3$                         | $36,4 \pm 20,2$   | $33,8 \pm 19,5$   |
| Активность по DAS28                                   | $5,07 \pm 1,1$                          | $4,77 \pm 1,1$  | $4,60 \pm 1,2$  |
| I степень, %  | 13,3                                    | 20  | 21,0  |
| II степень, %   | 60,7                                    | 61,9  | 53,7  |
| III степень, %  | 26,0                                    | 18,1  | 25,3  |

Всем пациентам определялся индекс активности процесса DAS28-СОЭ, который учитывает ЧБС, ЧПС, СОЭ, ВАШ боли пациента. Среднее значение ЧБС (из 28) составило  $11,1 \pm 4,6$ , ЧПС (из 28) -  $7,4 \pm 3,2$ , СОЭ -  $17,0 \pm 7,5$  мм/ч, значение ВАШ боли пациента -  $40,9 \pm 21,3$  мм. Среднее значение индекса активности DAS28-СОЭ -  $5,07 \pm 1,1$ . Высокая активность процесса (III) степень ( $DAS28-СОЭ \geq 5,1$ ) была обнаружена у 26,0%, умеренная (II) степень ( $3,2 > DAS28-СОЭ < 5,1$ ) - 60,7%, низкая (I) степень ( $2,6 < DAS28-СОЭ < 3,2$ ) - 13,3%. Среднее значение СРБ -  $13,4 \pm 8,8$  мг/л (табл. 3.2.9.1.).

На момент выписки из стационара приверженными лечению (набравшими 4 балла по шкале Мориски-Грин) были 52,7%, неприверженными (набравшими 2 балла и менее) - 20%, недостаточно приверженными и находящимися в группе риска по развитию неприверженности (набравшими 3 балла) - 27,3% (таблица 3.2.9.2.).

таблица 3.2.9.2.

#### Приверженность лечению пациентов с РА

| Показатель                   | На момент выписки из стационара (n=150) | Через 6 месяцев ( $\pm 2$ недели) после выписки из стационара (n=105) | Через 12 месяцев ( $\pm 2$ недели) после выписки из стационара (n=95) |
|------------------------------|---|---|---|
| Приверженные, %              | 52,7                                    | 39,0*   | 38,9*   |
| Недостаточно приверженные, % | 27,3                                    | 30,5  | 33,7  |
| Неприверженные, %            | 20,0                                    | 30,5  | 27,4  |

\* -  $p < 0,05$  при сравнении с данными на момент выписки из стационара

Проводился анализ зависимости приверженности лечению пациентов от таких факторов, как пол, наличие высшего образования, клинической стадии РА и принимаемого БПВП. Корреляцию приверженности лечению от возрастной группы не определяли, так как большая часть исследуемой популяции относится к возрастной группе среднего возраста 44-60 лет.

Приверженных лечению пациентов среди женщин - 63,2%, что достоверно выше, чем в группе мужчин - 15,2% (ОШ 9,637 [ДИ 3,464 – 26,809] ( $p < 0,05$ )). (таблица 3.2.9.3.).

таблица 3.2.9.3.

Распределение больных по группам в зависимости  
от приверженности лечению

|   |                                   | Приверженные,<br>% | Недостаточно<br>приверженные,<br>% | Неприверженные,<br>% |
|---|-----------------------------------|--------------------|------------------------------------|----------------------|
| На момент<br>выписки из<br>стационара<br>(n=150)  | Мужчины (n=33)                    | 15,2               | 39,3                               | 45,5                 |
|   | Женщины (n=117)                   | 63,2*              | 24,0                               | 12,8                 |
|   | С высшим<br>образованием (n=52)   | 55,8               | 25,0                               | 19,2                 |
|   | Со средним<br>образованием (n=98) | 51,0               | 28,6                               | 20,4                 |
|   | Клиническая стадия                |                    |                                    |                      |
|   | очень ранняя<br>+ранняя (n=24)    | 62,5               | 20,8                               | 16,7                 |
|   | развернутая+поздняя<br>(n=126)    | 50,8               | 28,6                               | 20,6                 |
|   | Прием метотрексата<br>(n=108)     | 48,2               | 28,7                               | 23,1                 |
|   | Прием<br>сульфасалазина<br>(n=27) | 55,6               | 29,6                               | 14,8                 |
|   | Прием лефлуномида<br>(n=15)       | 80**               | 13,3                               | 6,7                  |
| Через 12<br>месяцев ( $\pm 2$<br>недели)<br>после<br>выписки из<br>стационара<br>(n=95) | Мужчины (n=18)                    | 16,7               | 33,3                               | 50,0                 |
|   | Женщины (n=77)                    | 44,2*              | 33,8                               | 22,0                 |
|   | Прием метотрексата<br>(n=57)      | 38,6               | 35,1                               | 26,3                 |
|   | Прием<br>сульфасалазина<br>(n=28) | 28,6               | 35,7                               | 35,7                 |
|   | Прием лефлуномида<br>(n=7)        | 85,7**             | 14,3                               | -                    |

|  |   |      |      |      |
|--|---|------|------|------|
|  | Прием метотрексата<br>+ сульфасалазина<br>(n=3) | 33,3 | 33,3 | 33,3 |
|--|---|------|------|------|

Примечание. \* -  $p < 0,05$  при сравнении с группой мужчин, \*\* -  $p < 0,05$  при сравнении с группой пациентов, принимающих метотрексат

Среди пациентов с высшим образованием приверженных лечению больных было - 55,8%, среди больных со средним образованием - 51,0%, достоверных различий между этими группами нет (ОШ 1,210 [ДИ 0,616 – 2,379] ( $p > 0,05$ )). Достоверных различий нет и по количеству приверженных лечению пациентов в зависимости от клинической стадии РА: 62,5% (очень ранняя и ранняя стадии) и 50,8% (развернутая и поздняя стадии) соответственно (ОШ 1,615 [ДИ 0,658 – 3,960] ( $p > 0,05$ )) (таблица 3.2.9.3.).

В таблице 3.2.9.3. представлены данные об оценке приверженности лечению больных в зависимости от принимаемого БПВП. Приверженных лечению пациентов достоверно больше среди больных, принимающих лефлуномид (80%), чем в группе больных, использующих метотрексат (48,2%) (ОШ 4,308 [ДИ 1,150 – 16,130] ( $p < 0,05$ )), что вероятнее всего обусловлено наиболее удобным и простым режимом дозирования лефлуномида. Достоверных различий между группами, принимающими метотрексат (48,2%) и сульфасалазин (55,6%) нет (ОШ 0,743 [ДИ 0,318 – 1,734] ( $p > 0,05$ )), между группами, принимающими лефлуномид (80%) и сульфасалазин (55,6%) также нет (ОШ 3,200 [ДИ 0,732 – 13,993] ( $p > 0,05$ )).

В ходе исследования изучалась зависимость течения заболевания и активности процесса от приверженности больного лечению. Среднее значение DAS28-СОЭ в группе приверженных лечению пациентов -  $4,8 \pm 0,9$ , что достоверно ниже, чем в группе пациентов неприверженных лечению -  $5,8 \pm 1,5$  ( $p < 0,05$ ). Среди пациентов с III степенью активности по DAS28-СОЭ достоверно больше неприверженных лечению пациентов (48,7%), чем в группах с I (20%) и II (7,7%) степенью активности процесса - (ОШ 3,800 [ДИ 1,075 – 13,435] ( $p < 0,05$ )) и (ОШ 11,400 [ДИ 4,217 – 30,815] ( $p < 0,05$ )) соответственно (таблица 3.2.9.4.). Имеется прямая зависимость между

приверженностью больного к лечению и уровнем активности процесса ( $\rho=0,550$ ,  $p<0,05$ ).

таблица 3.2.9.4.

Оценка активности заболевания РА по DAS28-СОЭ в зависимости от их приверженности лечению

|   |                         | Приверженные лечению, % | Недостаточно приверженные лечению, % | Неприверженные лечению, % |
|---|-------------------------|-------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| На момент выписки из стационара (n=150)                         | I степень (n=20)        | 45,0                    | 35,0                                 | 20,0                      |
|   | II степень (n=91)       | 63,7                    | 28,6                                 | 7,7                       |
|   | III степень (n=39)      | 30,8                    | 20,5                                 | 48,7*                     |
|   | Активность по DAS28-СОЭ | 4,8±0,9                 | 5,0±0,9                              | 5,8±1,5**                 |
| Через 6 месяцев (±2 недели) после выписки из стационара (n=105) | I степень (n=21)        | 57,1                    | 28,6                                 | 14,3                      |
|   | II степень (n=65)       | 40,0                    | 24,6                                 | 35,4                      |
|   | III степень (n=19)      | 15,8                    | 52,6                                 | 31,6                      |
|   | Активность по DAS28-СОЭ | 4,4±1,0                 | 4,9±1,1                              | 5,2±1,1                   |
| Через 12 месяцев (±2 недели) после выписки из стационара (n=95) | I степень (n=20)        | 55,0                    | 30,0                                 | 15,0                      |
|   | II степень (n=51)       | 43,1                    | 23,5                                 | 33,4                      |
|   | III степень (n=24)      | 16,7                    | 45,8                                 | 37,5                      |
|   | Активность по DAS28-СОЭ | 4,5±1,2                 | 4,8±1,3                              | 5,1±1,3                   |

\* -  $p < 0,05$  при сравнении с группами пациентов, имеющих I или II степень активность по DAS28-СОЭ, \*\* -  $p < 0,05$  при сравнении с группами пациентов приверженных к лечению

По среднему значению СРБ в группах приверженных лечению пациентов ( $12,1 \pm 7,5$  мг/л) и неприверженных ( $13,5 \pm 8,6$  мг/л) достоверных различий обнаружено не было ( $p > 0,05$ ).

Также исследовалось наличие зависимости качества жизни пациента от его приверженности лечению. Для оценки состояния здоровья и функционального индекса жизнедеятельности больных с РА была использована короткая версия опросника оценки здоровья - Short Health Assessment Questionnaire (HAQ), который включает подсчет индекса нарушения жизнедеятельности (HAQ Disability Index — HAQ-DI). Среднее значение индекса HAQ-DI в исследуемой группе пациентов составило  $1,5 \pm 0,5$ . Минимальные нарушения жизнедеятельности (HAQ-DI от 0 до 1,0) были у 23,3% пациентов, умеренные (HAQ-DI от 1,1 до 2,0) - 56,7%, выраженные (HAQ-DI от 2,1 до 3,0) - 20%. Среди приверженных лечению пациентов среднее значение индекса HAQ-DI -  $1,37 \pm 0,6$ , у недостаточно приверженных пациентов -  $1,60 \pm 0,5$ , у неприверженных лечению больных -  $1,88 \pm 0,4$ . Таким образом, в группе приверженных лечению больных индекс нарушений жизнедеятельности достоверно ниже, чем в группе неприверженных лечению пациентов ( $p < 0,05$ ). Среди пациентов максимальные нарушения жизнедеятельности согласно HAQ-DI были определены в группе неприверженных лечению больных - 33,7%, что достоверно выше, чем в группе больных, приверженных лечению - 11,4% (ОШ 3,889 [ДИ 1,390 – 10,878] ( $p < 0,05$ )) (таблица 3.2.9.5.). Имеется прямая связь между приверженностью лечению и индексом HAQ-DI ( $\rho = 0,729$ ,  $p < 0,05$ ). Также была определена прямая зависимость между уровнем нарушений жизнедеятельности (HAQ-DI) и активностью процесса DAS28-СОЭ ( $\rho = 0,689$ ,  $p < 0,05$ ).

таблица 3.2.9.5.

Оценка состояния здоровья и качества жизни у пациентов с РА в зависимости от их приверженности лечению

|  | Минимальные | Умеренные | Выраженные | HAQ-DI |
|--|-------------|-----------|------------|--------|
|--|-------------|-----------|------------|--------|



|   |  | нарушения, % | нарушения,% | нарушения,% |           |
|---|--|--------------|-------------|-------------|-----------|
| На момент выписки из стационара (n=150)                         | Приверженные лечению (n=79)              | 38,0         | 50,6        | 11,4        | 1,37±0,6  |
|   | Недостаточно приверженные лечению (n=41) | 12,2         | 63,4        | 24,4        | 1,60±0,5  |
|   | Неприверженные лечению (n=30)            | -            | 66,3        | 33,7*       | 1,88±0,4* |
| Через 6 месяцев (±2 недели) после выписки из стационара (n=105) | Приверженные лечению (n=41)              | 65,9**       | 22,0        | 12,1        | 1,11±0,5  |
|   | Недостаточно приверженные лечению (n=32) | 15,6         | 68,8        | 15,6        | 1,38±0,6  |
|   | Неприверженные лечению (n=32)            | -            | 31,2        | 68,8        | 2,19±0,4* |
| Через 12 месяцев (±2 недели) после выписки из стационара (n=95) | Приверженные лечению (n=37)              | 67,6**       | 18,9        | 13,5        | 1,18±0,5  |
|   | Недостаточно приверженные лечению (n=32) | 28,1         | 46,9        | 25,0        | 1,25±0,6  |
|   | Неприверженные лечению (n=26)            | 7,7          | 34,6        | 57,7        | 2,0±0,5*  |

Примечание. \* -  $p < 0,05$  при сравнении с группой приверженных к лечению, \*\* -  $p < 0,05$  при сравнении с группой пациентов на момент выписки из стационара

Повторно через 6 месяцев (±2 недели) после выписки из стационара удалось опросить и оценить активность заболевания только у 105 больных. Женщин было 81,0%, мужчин - 19,0%. Средний возраст - 50,4±10,4 лет. Прием БПВП на момент осмотра через 6 месяцев продолжали 93,3% больных (метотрексат - 61,9%, сульфалазин - 20,0%, лефлуномид - 9,5%, комбинацию метотрексата и сульфалазина - 1,9%), 6,7% пациентов прекратили прием БПВП (4,8% по причине развития нежелательных реакций, 1,9% больных прекратили самостоятельно по причине неэффективности по их мнению). ГКС использовали 52,3% (таблица 3.2.9.1.).

Приверженными лечению оказались только 39,0% больных, недостаточно приверженными и неприверженными лечению по 30,5%

(таблица 3.2.9.2.). Таким образом, через 6 месяцев после выписки из стационара отмечается достоверное снижение количества приверженных лечению пациентов - с 52,7% до 39,0% (ОШ 0,576 [ДИ 0,347 – 0,955] ( $p < 0,05$ )).

Среди 105 пациентов после выписки из стационара регулярно на приеме у врача-ревматолога (не реже 1-2 раз в квартал) были 31,4%, реже 1 раза в квартал - 49,5% и вообще не обращались - 19,1%. Среди пациентов, которые регулярно посещали врача-ревматолога через 6 месяцев после выписки из стационара достоверно больше больных, приверженных лечению, чем в группе пациентов, не обращавшихся за медицинской помощью - 60,6% и 15,0% соответственно (ОШ 8,718 [ДИ 2,124 – 35,784] ( $p < 0,05$ )) (таблица 3.2.9.6).

таблица 3.2.9.6

Оценка приверженности лечению пациентов от частоты посещения  
больными врача-ревматолога

|   |   | Приверженные<br>лечению, % | Недостаточно<br>приверженные<br>лечению, % | Неприверженные<br>лечению, % | DAS28-<br>СОЭ |
|---|---|----------------------------|--|------------------------------|---------------|
| Через 6<br>месяцев<br>(±2<br>недели)<br>после<br>выписки<br>из<br>стационара<br>(n=105) | Регулярно<br>посещали<br>ревматолога<br>(n=33)  | 60,6*                      | 24,2                                       | 15,2*                        | 4,26±1,1*     |
|   | Редко<br>посещали<br>ревматолога<br>(n=52)      | 34,6                       | 32,7                                       | 32,7                         | 4,97±0,9      |
|   | Не<br>обращались<br>(n=20)                      | 15,0                       | 35,0                                       | 50,0                         | 5,07±1,1      |
| Через 12<br>месяцев<br>(±2<br>недели)   | Регулярно<br>посещали<br>ревматолога<br>(n= 35) | 65,7*                      | 20,0                                       | 14,3*                        | 3,94±0,9*     |

|  |   |      |      |      |          |
|--|---|------|------|------|----------|
| после<br>выписки<br>из<br>стационара<br>(n=95) | Редко<br>посещали<br>ревматолога<br>(n= 37) | 27,0 | 46,0 | 27,0 | 4,85±0,8 |
|  | Не<br>обращались<br>(n= 23)                 | 17,4 | 34,8 | 47,8 | 5,11±1,2 |

Примечание. \* -  $p < 0,05$  при сравнении с группой пациентов, не обращавшихся к ревматологу

Пациентам на повторном визите через 6 месяцев после выписки из стационара определялась активность заболевания по DAS28-СОЭ (таблица 3.2.9.4.). Достоверных различий по количеству приверженных лечению пациентов среди различных степеней (I, II и III) активности заболевания обнаружено не было ( $p > 0,05$ ). Также не было получено достоверных различий по снижению средней степени активности DAS28-СОЭ в группе приверженных лечению пациентов с  $4,8 \pm 0,9$  (на момент выписки) до  $4,4 \pm 1,0$  (через 6 месяцев после выписки из стационара) ( $p > 0,05$ ). Но было показано, что среднее значение DAS28-СОЭ достоверно ниже в группе пациентов, регулярно посещавших врача-ревматолога, чем в группе вообще не обращавшихся за помощью -  $4,26 \pm 1,1$  и  $5,07 \pm 1,1$  соответственно ( $p < 0,05$ ) (таблица 3.2.9.6.).

Через 6 месяцев после выписки из стационара у пациентов также определялся уровень СРБ -  $12,1 \pm 9,5$  мг/л. Достоверных различий по сравнению с показателем СРБ на момент выписки из стационара ( $13,4 \pm 8,8$ ) обнаружено не было ( $p > 0,05$ ), но имеется тенденция к снижению среднего значения СРБ у приверженных лечению пациентов с  $11,4 \pm 7,5$  мг/л до  $10,6 \pm 6,9$  мг/л ( $p > 0,05$ ).

Данные полученные при подсчете индекса HAQ-DI при повторном осмотре через 6 месяцев после выписки из стационара представлены в таблице 3.2.9.5. В группе неприверженных лечению пациентов достоверно выше индекс нарушения жизнедеятельности HAQ-DI по сравнению с

приверженными лечению пациентами -  $2,19 \pm 0,5$  и  $1,11 \pm 0,5$  соответственно ( $p < 0,05$ ). В группе приверженных лечению пациентов при повторном осмотре достоверно возросло число пациентов с минимальными нарушениями по сравнению с первоначальными данными на момент выписки из стационара - 65,9% и 38,0% соответственно (ОШ 3,150 [ДИ 1,430 – 6,936] ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, через 6 месяцев после выписки из стационара среди пациентов с высокой степенью активности процесса преобладают пациенты неприверженные лечению, для которых характерны максимальные нарушения жизнедеятельности согласно HAQ-DI. Также было показано, что пациенты, регулярно посещавшие врача-ревматолога имеют более низкий показатель активности процесса, чем больные игнорирующие консультации ревматолога.

Через 12 месяцев ( $\pm 2$  недели) после выписки из стационара на визит пришло только 95 больных. Женщин было 81,1%, мужчин - 18,9%. Средний возраст -  $53,2 \pm 11,3$  лет. Все пациенты на момент осмотра принимали БПВП (метотрексат - 60%, сульфалазин - 29,5%, лефлуномид - 7,3%, метотрексат+сульфасалазин - 3,2%). ГКС принимали 53,7% (таблица 3.2.9.1.).

Среди 95 больных приверженными лечению были 38,9%, недостаточно приверженными - 33,7%, неприверженными - 27,4% (таблица 3.2.9.2.). Через 12 месяцев после выписывания из стационара, также как и через 6 месяцев, отмечается достоверное снижение количества приверженных лечению пациентов по сравнению с исходным значением - с 52,7% до 38,9% (ОШ 0,573 [ДИ 0,340 – 0,967] ( $p < 0,05$ ). Достоверных различий между данными временных точек в 6 и 12 месяцев от момента выписки из стационара нет ( $p > 0,05$ ).

Через 12 месяцев от момента выписки из стационара подтвердилась зависимость приверженности пациентов к лечению от таких факторов как пол и принимаемый БПВП (таблица 3.2.9.3.). Среди женщин приверженных

лечению - 44,2%, среди мужчин - 16,7% (ОШ 3,953 [ДИ 1,057 – 14,780] ( $p < 0,05$ )). Среди пациентов, принимающих лефлуномид, приверженных лечению - 85,7%, а среди больных, использующих метотрексат всего 38,6% (ОШ 9,545 [ДИ 1,076 – 84,710] ( $p < 0,05$ )).

Среди пациентов, которые регулярно посещали врача-ревматолога через 12 месяцев после выписки из стационара достоверно больше больных, приверженных лечению, чем в группе пациентов, не обращавшихся за медицинской помощью - 65,7% и 17,4% соответственно (ОШ 9,104 [ДИ 2,520 – 32,890] ( $p < 0,05$ )) (таблица 3.2.9.6). Достоверных различий между данными временных точек в 6 и 12 месяцев от момента выписки из стационара не обнаружено ( $p > 0,05$ ). Необходимо отметить, что только 36,8% больных в течение года регулярно (не реже 1-2 раз в квартал) посещали врача-ревматолога, 38,9% - редко (реже 1 раза в квартал) и 24,2% вообще не обращались.

Также пациентам через 12 месяцев от выписки из стационара определялась активность процесса по DAS28-СОЭ (таблица 3.2.9.3.). Достоверных различий по полученным данным между временными точками в 6 и 12 месяцев от момента выписки из стационара нет ( $p > 0,05$ ). Достоверного снижения среднего значения DAS28-СОЭ у приверженных лечению больных с момента выписки из стационара и через 12 месяцев не наблюдается -  $4,8 \pm 0,9$  и  $4,5 \pm 1,2$  соответственно ( $p > 0,05$ ). Но среднее значение DAS28-СОЭ через 12 месяцев от выписки из стационара также достоверно ниже в группе пациентов, регулярно посещавших врача-ревматолога, чем в группе вообще не обращавшихся за помощью -  $3,94 \pm 0,9$  и  $5,11 \pm 1,2$  соответственно ( $p < 0,05$ ).

Через 12 месяцев после выписки из стационара достоверных различий по уровню СРБ у приверженных лечению пациентов и неприверженных нет -  $10,3 \pm 7,1$  мг/л и  $11,8 \pm 9,9$  соответственно ( $p > 0,05$ ).

Через 12 месяцев, также как и через 6 месяцев, в группе неприверженных лечению пациентов достоверно выше индекс нарушения

жизнедеятельности HAQ-DI по сравнению с приверженными лечению пациентами -  $2,0 \pm 0,5$  и  $1,18 \pm 0,5$  соответственно ( $p < 0,05$ ). Достоверных различий по полученным данным между временными точками в 6 и 12 месяцев от момента выписки из стационара нет ( $p > 0,05$ ). Данные представлены в таблице 3.2.9.4.

Через 12 месяцев от момента выписки из стационара, как и через 6 месяцев, отмечается снижение количества приверженных лечению пациентов, а также наличие более высокого значения индекса нарушений жизнедеятельности HAQ-DI в группе неприверженных лечению больных по сравнению с приверженными лечению. Различий при оценке приверженности лечению больных, активности заболевания и оценки качества жизни больных РА через 6 и 12 месяцев от выписки из стационара не выявлено.

Таким образом, на приверженность лечению пациентов влияют такие факторы, как женский пол и принимаемый БПВП. Приверженность лечению пациентов является одним из факторов, влияющих на уровень активности процесса РА и качество жизни пациентов (индекс нарушений жизнедеятельности).

Кроме того, с течением времени при длительности наблюдения 1 год количество приверженных лечению пациентов уменьшается. Пациенты, регулярно посещавшие врача-ревматолога, имеют более низкий показатель активности процесса, чем больные, не наблюдающиеся у врачей-ревматологов, что свидетельствует о необходимости проведения образовательной работы с пациентами.

### 3.3. Фармакоэпидемиологический анализ фармакотерапии НДА

#### 3.3.1. Клинико-демографические характеристики больных с НДА

В ходе исследования были проанализированы 80 медицинских карт стационарных больных с диагнозом "Недифференцированный артрит", проходивших лечение с января 2015 по декабрь 2017 гг.

При анализе данных получено, что женщин было 77,5%, мужчин - 22,5%. Соотношение женщин и мужчин составило приблизительно 3:1. Средний возраст пациентов –  $37,7 \pm 3,5$  лет, средний возраст мужчин и женщин соответственно  $38,2 \pm 16,1$  и  $37,5 \pm 15,1$  лет (таблица 3.3.1.1). Средняя продолжительность госпитализации составила  $9,9 \pm 3,5$  койко-дней.

таблица 3.3.1.1

Демографические характеристики пациентов с НДА

| Показатель                             | N=80            |
|--|-----------------|
| Мужчин, %                              | 22,5            |
| Женщин, %                              | 77,5            |
| Средний возраст, годы (M ± m)          | $37,7 \pm 3,5$  |
| Средний возраст, мужчины, годы (M ± m) | $38,2 \pm 16,1$ |
| Средний возраст, женщины, годы (M ± m) | $37,5 \pm 15,1$ |

Диагноз "Недифференцированный артрит" был выставлен на основании наличия воспалительного поражения одного или нескольких суставов, которое нельзя было отнести к какой-либо определенной нозологической форме, то есть не соответствующее классификационным критериям РА или какого-либо другого заболевания. Клинические характеристики больных представлены в таблице 3.3.1.2.

По количеству пораженных суставов среди больных с НДА 42,5% пациентов имели полиартрит, 35,0% - олигоартрит, 22,5% - моноартрит.

## Клинические характеристики пациентов с НДА

| Показатель                 | n=80    |
|----------------------------|---------|
| Наличие РФ                 |         |
| серонегативные, %          | 70,0    |
| серопозитивные, %          | 30,0    |
| СОЭ, мм/ч                  | 14±9,4  |
| СРБ, мг/л                  | 5,5±2,6 |
| Активность по DAS28        |         |
| I степень, %               | 65,0    |
| II степень, %              | 30,0    |
| III степень, %             | 5,0     |
| R - стадия по Штейнбрökerу |         |
| I стадия, %                | 55,0    |
| II стадия, %               | 45,0    |
| III стадия, %              | 0,0     |
| IV стадия, %               | 0,0     |

РФ был определен в сыворотке крови у 100% пациентов, 30,0% пациентов оказались серопозитивными, а 70,0% - серонегативными. Наличие Anti-MCV, являющегося высокочувствительным и специфичным маркером РА, определялось только у 17,5% пациентов, из них anti-MCV-положительными являются 42,9%, а 57,1% - anti-MCV-негативными. У пациентов с НДА имеется низкая частота определения данного маркера, что не способствует проведению дифференциальной диагностике суставного синдрома.

Всем пациентам рассчитывался индекс активности процесса DAS28-СОЭ, который учитывает ЧБС, ЧПС, СОЭ. Среднее значение индекса активности DAS28-СОЭ у больных с НДА составил 3,3±0,6. Высокая активность процесса (III) степень (DAS28-СОЭ ≥5,1) была обнаружена только у 5,0%, умеренная (II) степень (3,2>DAS28-СОЭ < 5,1) – 30,0%,



низкая (I) степень ( $2,6 < \text{DAS28-COЭ} < 3,2$ ) – 65,0%. Таким образом, больше половины пациентов имело низкую степень активности процесса.

По рентгенологической стадии НДА распределился следующим образом: I стадия – 55,0%, II стадия – 45,0 %, III стадия и IV стадия по 0%. Ни у одного из пациента не был определен выраженный эрозивный процесс в суставах.

Сопутствующие заболевания у пациентов с НДА представлены в таблице 3.3.1.3. Среди наиболее значимых коморбидных состояний преобладали сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия – у 40,0% пациентов, атеросклероз аорты – 12,5%) и синдром дисплазии соединительной ткани – 42,5%. Так же встречались воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта – у 27,5%, сахарный диабет – у 10,0%, ожирение – 17,5%, анемия – 12,5%, остеоартроз – 12,5%, хронический пиелонефрит – 15,0%.

таблица 3.3.1.3

Частота сопутствующих заболеваний у пациентов с НДА

|   | N=80 |
|---|------|
| Синдром дисплазии соединительной ткани, % | 42,5 |
| Артериальная гипертензия, %               | 40,0 |
| Воспалительные заболевания ЖКТ, %         | 27,5 |
| Ожирение, %                               | 17,5 |
| Хронический пиелонефрит, %                | 15,0 |
| Остеоартроз, %                            | 12,5 |
| Анемия, %                                 | 12,5 |
| Атеросклероз аорты, %                     | 12,5 |
| Сахарный диабет, %                        | 10,0 |

Таким образом, больные с НДА являются отдельной категорией пациентов, которые не соответствуют критериям какой-либо нозологической формы и требуют постоянного динамического наблюдения для верификации диагноза.

### 3.3.2. Фармакоэпидемиологический анализ ЛП, применяемых для лечения НДА на амбулаторном этапе до госпитализации в стационар

Средняя продолжительность заболеваний опорно-двигательной системы у больных с НДА составила  $4,3 \pm 4,1$  лет. Госпитализация в стационар обусловлена необходимостью уточнения диагноза и подбора базисной противовоспалительной терапии. 58,8% при поступлении в стационар имели направительный диагноз "Недифференцированный артрит", который у них и остался. У 41,2% пациентов был другой диагноз, который в ходе госпитализации был изменен на "Недифференцированный артрит", среди них у 25 % был диагноз "Ревматоидный артрит", 12,5% - "Реактивный артрит", 2,5% - "Ревматизм", 1,2% - "Системная склеродермия".

По данным анамнеза фармакотерапию до поступления в стационар получали 80% пациентов. Терапия до госпитализации представлена в таблице 3.3.2.1.

таблица 3.3.2.1.

#### Структура фармакотерапии НДА до поступления в стационар и в выписных рекомендациях

|                            | До поступления в стационар (n=80) | В выписных рекомендациях (n=80) |
|----------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| НПВП,%                     | 30,0                              | 22,5                            |
| ГКС+НПВП,%                 | 15,0                              | 7,5                             |
| Метотрексат+НПВП,%         | -                                 | 5,0                             |
| Метотрексат+ГКС+НПВП,%     | 5,0                               | 15,0                            |
| Сульфасалазин+НПВП, %      | 12,5                              | 15,0                            |
| Сульфасалазин+ГКС,%        | 2,5                               | -                               |
| Сульфасалазин+ГКС+НПВП,%   | 10,0                              | 7,5                             |
| Гидроксихлорохин+НПВП%     | -                                 | 17,5                            |
| Гидроксихлорохин+ГКС+НПВП% | 5,0                               | 5,0                             |
| Лефлуномид+НПВП,%          | -                                 | 5,0                             |
| Ничего не получали, %      | 20,0                              | -                               |

БПВП получали 35,0% пациентов, из них сульфасалазин принимали 25,0%, метотрексат - 5,0%, гидроксихлорохин – 5,0. Среднее значение дозы метотрексата до поступления в стационар, которая была достигнута у пациентов составила  $10,0 \pm 2,0$  мг/неделю. В дозе 7,5 мг/нед метотрексат принимали 1,25% пациентов, 10,0 мг/нед – 2,5%, 12,5 мг/нед – 1,25% (таблица 3.3.2.2.). Сульфасалазин пациенты принимали в дозе 2 г/сут, гидроксихлорохин - 400 мг/сут.

таблица 3.3.2.2.

Структура назначенных доз метотрексата в монотерапии (единственного БПВП) у пациентов с НДА до госпитализации и в выписных рекомендациях

| Дозировка метотрексата   | 5,0 мг/нед | 7,5 мг/нед | 10 мг/нед | 12,5 мг/нед | 15 мг/нед |
|--|------------|------------|-----------|-------------|-----------|
| До госпитализации, % из общего числа пациентов (n=80)                | -          | 1,25       | 2,5       | 1,25        | -         |
| До госпитализации, % от числа принимавших метотрексат (n=4)          | -          | 25,0       | 50,0      | 25,0        | -         |
| При выписке из стационара, % из общего числа пациентов (n=80)        | 2,5        | 2,5        | 7,5       | 5,0         | 2,5       |
| При выписке из стационара, % от числа принимавших метотрексат (n=16) | 12,5       | 12,5       | 37,5      | 25,0        | 12,5      |

ГКС внутрь (преднизолон или метилпреднизолон) использовали 37,5% больных. Средняя доза преднизолона и эквивалентная доза метилпреднизолона внутрь составила  $13,3 \pm 4,3$  мг в сутки. НПВП внутрь постоянно вынуждены были принимать 77,5% пациентов. Местно НПВП в виде мазей использовали 27,5% больных (таблица 3.3.2.3).

## Структура противовоспалительной терапии НДА

|                   | До госпитализации<br>(n=80) | Во время<br>госпитализации<br>(n=80) | В выписных<br>рекомендациях<br>(n=80) |
|-------------------|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| ГКС, %            | 2,5                         | 27,5                                 | -                                     |
| НПВП, %           | 42,5                        | 37,5                                 | 65,0                                  |
| ГКС+НПВП, %       | 35,0                        | 30,0                                 | 35,0                                  |
| Не проводилась, % | 20,0                        | 5,0                                  | -                                     |

Таким образом, при анализе данных амбулаторного этапа до госпитализации видно, что большая часть пациентов вынуждена была принимать ГКС и/или НПВП, что свидетельствует о недостаточности базисной противовоспалительной терапии, которая представлена сульфасалазином, гидроксихлорохином и метотрексатом в низкой дозировке.

### 3.3.3. Фармакоэпидемиологический анализ противовоспалительной терапии НДА в стационаре

Во время госпитализации противовоспалительная терапия ГКС и/или НПВП проводилась 95% пациентам. ГКС (преднизолон или метилпреднизолон) использовались у 27,5% больных, НПВП – 37,5%, ГКС+НПВП - 30% (таблица 3.3.2.3.)

На этапе стационарного лечения ГКС перорально были назначены 56,5% больных, внутривенное введение ГКС вместе с 100 мг пентоксифиллина - 34,8%, ГКС внутрь + ГКС внутривенно вместе с пентоксифиллином – 8,7%. Терапия сверхвысокими дозами ГКС (пульс-терапия) никому из больных не проводилась (таблица 3.3.3.1.). Средняя доза преднизолона и эквивалентная доза метилпреднизолона внутрь составила  $11,5 \pm 5,1$  мг в сутки. Средняя доза преднизолона и эквивалентная доза метилпреднизолона внутривенно составила  $63,8 \pm 10,6$  мг в сутки.

таблица 3.3.3.1

**Структура противовоспалительной терапии ГКС  
НДА в стационаре**

|  | Во время госпитализации (n=46) |
|--|--------------------------------|
| ГКС per os, %                            | 56,5                           |
| ГКС в/в + пентоксифиллин, %              | 34,8                           |
| ГКС per os + ГКС в/в + пентоксифиллин, % | 8,7                            |
| Пулс-терапия ГКС, %                      | -                              |

В стационаре в 33,3% НПВП использовались парентерально, в 51,9% - перорально, в 14,8% применялась ступенчатая терапия. Неселективные формы НПВП были назначены в 51,8% (диклофенак – 33,3%, кетопрофен – 18,5%), а селективные формы НПВП – 48,2% (мелоксикам - 11,1%, нимесулид - 11,1%, целекоксиб- 18,6%, эторикокиб – 7,4%) (таблица 3.3.3.2).

таблица 3.3.3.2

**Структура противовоспалительной терапии НПВП НДА в стационаре**

|                        | Во время госпитализации (n=54) |
|------------------------|--------------------------------|
| НПВП парентерально, %  | 33,3                           |
| НПВП per os, %         | 51,9                           |
| Ступенчатая терапия, % | 14,8                           |
| Неселективные НПВП, %  | 51,8                           |
| Диклофенак, %          | 33,3                           |
| Кетопрофен, %          | 18,5                           |
| Селективные НПВП, %    | 48,2                           |
| Мелоксикам, %          | 11,1                           |
| Нимесулид, %           | 11,1                           |
| Целекоксиб, %          | 18,6                           |
| Эторикокиб, %          | 7,4                            |

Всем больным, получавшим ГКС и/или НПВП в стационаре, проводилась гастропротективная терапия ингибитором протонной помпы – омепразолом в дозе 20 мг внутрь на ночь.

Немедикаментозное лечение НДА в условиях стационара в 100% случаев было представлено лечебной физкультурой, а 65,0% пациентов проводилось еще и физиотерапия.

### **3.3.4. Фармакоэпидемиологический анализ ЛП, указанных в выписных рекомендациях для лечения НДА**

Всем пациентам был рекомендован через 1-2 месяца осмотр ревматологом для оценки эффективности терапии и ее коррекции. Фармакотерапия, назначенная в выписных рекомендациях, представлена в таблице 3.3.2.1. Медикаментозная терапия НДА: только НПВП были прописаны 22,5% пациентов; ГКС + НПВП – 7,5%; метотрексат + НПВП – 5,0%, метотрексат + ГКС + НПВП – 15%; сульфасалазин + НПВП – 15,0%; сульфасалазин + ГКС + НПВП – 7,5%; гидроксихлорохин + НПВП – 17,5%; гидроксихлорохин + ГКС + НПВП – 5,0%; лефлуномид + НПВП – 5,0%.

Базисная противовоспалительная терапия была рекомендована в 70,0% случаев. Среди БПВП преобладает назначение сульфасалазина и гидроксихлорохин по 22,5% пациентов, метотрексат – 20,0%, лефлуномид – 5,0%.

Распределение доз метотрексата: 5 мг/нед – 12,5%, 7,5 мг/нед – 12,5%, 10 мг/нед – 37,5%, 12,5 мг/нед – 25,0%, 15 мг/нед – 12,5% с последующей корректировкой дозы на амбулаторном этапе в зависимости от эффективности и переносимости (таблица 3.3.2.2.). Среднее значение дозы метотрексата, рекомендованного при выписке составило  $10,3 \pm 3,1$  мг/неделю. С целью профилактики нежелательных реакций от использования метотрексата фолиевая кислота в дозе 5 мг в неделю внутрь была прописана только 50% больных, получающих метотрексат. Остальные БПВП были рекомендованы в стандартных дозах согласно инструкции к применению

препаратов: сульфасалазин - 2 г/сут, гидроксихлорохин - 400 мг/сут, лефлуномид - 20 мг/сут.

35,0% пациентов были предписаны ГКС внутрь (преднизолон или метилпреднизолон) с последующей титрацией дозы на амбулаторном этапе. Средняя доза преднизолона и эквивалентная доза метилпреднизолона внутрь уменьшилась по сравнению с амбулаторным этапом до госпитализации и составила  $9,0 \pm 2,3$  мг в сутки.

В выписных рекомендациях НПВП внутрь в качестве обезболивающего средства были предписаны 100,0% больных. Во всех случаях были перечислены селективные НПВП (мелоксикам 15 мг/сут, нимесулид 200 мг/сут, целекоксиб 400 мг/сут, эторикоксиб 60 мг/сут) с правом пациента выбирать препарат для применения. 22,5% пациентов были рекомендованы локальные формы НПВП (мази и гели).

Только в половине случаев назначения ГКС и/или НПВП также была рекомендована гастропротективная терапия ингибитором протонной помпы – омепразолом в дозе 20 мг внутрь на ночь.

### **3.3.5. Анализ фармакотерапии коморбидной патологии опорно-двигательного аппарата у больных с НДА**

У 32,5% пациентов наблюдался помимо НДА еще и генерализованный первичный ОА, среди которых почти половина (46,2%) имели избыточную массу тела, никому из них не были даны рекомендации по снижению веса.

Нефармакологические методы лечения (лечебная физкультура и физиотерапия) были проведены в 100% во время госпитализации.

Всем пациентам, страдающим генерализованным ОА, был назначен хондропротективный комбинированный препарат, содержащий глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат, для приема внутрь по схеме 1 таблетка 2 раза в день первые 21 день, затем 1 таблетка в день в течение 6 месяцев. 23,0% пациентам, имеющим ОА, в качестве альтернативной схемы лечения было прописано использовать препарат хондроитина сульфата для

внутримышечного введения по 100 мг через день, начиная с 4-ой инъекции по 200 мг при хорошей переносимости (курс лечения 25-30 инъекций). В дополнение к основной схеме лечения ОА 19,2% больных был назначен еще и стимулятор репарации тканей природного происхождения - алфлутоп. Таким образом, хондропротективная терапия была рекомендована всем больным, имеющим ОА.

ОП был выставлен 12,5% пациентов, никому из них не была назначена антиостеопоротическая терапия. Прием препаратов кальция и витамина D3 по 1 таблетке 2 раза в день с целью профилактики ГКС-индуцированного ОП был назначен всем пациентам, принимающим ГКС внутрь. С целью определения минеральной плотности костей 12,5% больных было рекомендовано проведение денситометрии на амбулаторном этапе.



### 3.4. Фармакоэпидемиологический анализ фармакотерапии ПсА

#### 3.4.1. Клинико-демографические характеристики больных с ПсА

В ходе исследования были проанализированы 135 медицинских карт стационарных больных, поступивших на лечение в период с января 2016 по ноябрь 2017 гг. с диагнозом "Псориатический артрит", который был выставлен на основании диагностических критериев ПсА CASPAR (CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis, 2006). Среди 135 пациентов женщин было 57,0%, мужчин - 43,0%. Средний возраст пациентов составил  $46,7 \pm 11,3$  лет, средний возраст женщин и мужчин соответственно  $45,3 \pm 10,2$  и  $46,8 \pm 12,7$  лет (таблица 3.4.1.1). Средняя продолжительность госпитализаций составила  $8,5 \pm 1,6$  койко-дней.

таблица 3.4.1.1

#### Демографические характеристики пациентов с ПсА

| Показатель                             | N=135           |
|--|-----------------|
| Мужчин, %                              | 43,0            |
| Женщин, %                              | 57,0            |
| Средний возраст, годы (M ± m)          | $46,7 \pm 11,3$ |
| Средний возраст, мужчины, годы (M ± m) | $45,3 \pm 10,2$ |
| Средний возраст, женщины, годы (M ± m) | $46,8 \pm 12,7$ |

Особенностью проявления ПсА стало сочетание одновременно 2 клинических форм ПсА: симметричного полиартрита (ревматоидоподобной формы), которая проявляется поражением парных суставных областей как при РА, и псориатического спондилита, характеризующегося воспалительным поражением позвоночника как при АС. Данное сочетание наблюдалось у 60,1% пациентов. Изолированно полиартрит был у 13,3% больных, а спондилит - у 11,9%. Ассиметричный моно-олигоартрит был только у 10,3%. На дистальную форму ПсА с классическим изолированным поражением дистальных межфаланговых суставов кистей и мутилирующий

артрит, проявляющийся распространенным остеоллизом, пришлось по 2,2% (таблица 3.4.1.2.).

У двух третей пациентов (66,6%) была высокая степень активности процесса (III), у 26,7% - средняя степень (II), у 6,7% - низкая степень (I). Среднее значение СОЭ -  $35,6 \pm 8,7$  мм/ч, среднее значение СРБ -  $16,5 \pm 12,5$  мг/л. Наличие HLA-B 27 антигена по данным анамнеза определялось у 83,7% больных, из них HLA-B 27 - позитивными были признаны только 42,4%, а 57,6% - HLA-B 27 - негативными.

таблица 3.4.1.2

#### Клинические характеристики пациентов с ПсА

| Показатель                | n=135           |
|---------------------------|-----------------|
| Клинические варианты      |                 |
| полиартрит + спондилит, % | 60,1            |
| полиартрит, %             | 13,3            |
| спондилит, %              | 11,9            |
| моно-олигоартрит, %       | 10,3            |
| дистальная форма, %       | 2,2             |
| мутилирующий артрит, %    | 2,2             |
| СОЭ, мм/ч                 | $15,6 \pm 8,7$  |
| СРБ, мг/л                 | $16,5 \pm 12,5$ |
| Активность                |                 |
| I степень, %              | 6,7             |
| II степень, %             | 26,7            |
| III степень, %            | 66,6            |

Сопутствующие заболевания и осложнения основного заболевания у пациентов с ПсА представлены в таблице 3.4.1.3. Псориатическое поражение кожи, волосистой части головы и ногтевых пластинок наблюдалось у 90,4% больных. Среди наиболее значимых коморбидных состояний преобладали сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца) – у 56,3% пациентов, ожирение - 38,5%, воспалительные

заболевания желудочно-кишечного тракта - 23,7%, сахарный диабет - 13,3%, гиперлипидемия - 6,7%, генерализованный остеоартроз - 42,2%. Среди осложнений преобладали медикаментозный синдром Иценко-Кушинга - 36,3% и вторичный остеоартроз - 22,9%, остеопороз - 18,5%, НПВС-гастропатия - 13,3%.

таблица 3.4.1.3

Частота сопутствующих заболеваний и осложнений  
основного заболевания у пациентов с ПсА

|  | N=135 |
|--|-------|
| Сопутствующие заболевания                                |       |
| Псориаз, %   | 90,4  |
| Заболевания сердечно-сосудистой системы, %               | 56,3  |
| Ожирение, %  | 38,5  |
| Воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, % | 23,7  |
| Сахарный диабет, %                                       | 13,3  |
| Гиперлипидемия, %  | 6,7   |
| Остеоартроз, %   | 42,2  |
| Осложнения   |       |
| Медикаментозный синдром Иценко-Кушинга, %                | 36,3% |
| Вторичный остеоартроз, %                                 | 22,9  |
| Остеопороз, %  | 18,5  |
| НПВП-гастропатия, %                                      | 13,3  |

Таким образом, ПсА одинаково часто болеют как мужчины, так и женщины. Наиболее часто встречающейся клинической формой ПсА стало сочетание симметричного полиартрита и псориатического спондилита. Среди коморбидной патологии при ПсА обращает на себя внимание высокая частота ожирения и сахарного диабета, имеется высокий кардиоваскулярный риск.

### 3.4.2. Фармакоэпидемиологический анализ ЛП, применяемых для лечения ПсА на амбулаторном этапе до госпитализации в стационар

По данным анамнеза средняя продолжительность основного заболевания ПсА составила  $7,0 \pm 5,6$  лет. Госпитализация в стационар обусловлена необходимостью уточнения диагноза и коррекции фармакотерапии. 33,3% пациентов до госпитализации в стационар получали лечение по поводу другого ревматологического заболевания, из них 24,4% имели диагноз «Ревматоидный артрит», 5,9% - диагноз «Деформирующий артроз», 3,0% - диагноз «Недифференцированный артрит».

Фармакотерапию до поступления в стационар получали 88,1% пациентов. Терапия до госпитализации представлена в таблице 3.4.2.1.

таблица 3.4.2.1.

#### Структура фармакотерапии ПсА до поступления в стационар и в выписных рекомендациях

| ЛП и их комбинации                    | До поступления в стационар (n=135) | В выписных рекомендациях (n=135) |
|---------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| НПВП, %                               | 3,0                                | 14,8                             |
| ГКС, %                                | -                                  | 3,0                              |
| ГКС+НПВП, %                           | 5,9                                | 5,9                              |
| Метотрексат, %                        | 11,9                               | -                                |
| Метотрексат+ГКС                       | -                                  | 17,8                             |
| Метотрексат+НПВП, %                   | 11,9                               | 29,5                             |
| Метотрексат +ГКС+НПВП, %              | 39,2                               | 17,8                             |
| Метотрексат+Сульфасалазин+ГКС+НПВП, % | 5,9                                | -                                |
| Сульфасалазин+ГКС+НПВП, %             | 5,9                                | 5,2                              |
| Лефлуномид + НПВП, %                  | 4,4                                | 3,0                              |
| Циклоспорин+ГКС, %                    | -                                  | 3,0                              |
| Ничего не получали, %                 | 11,9                               | -                                |

БПВП получали 79,2% пациентов, из них метотрексат принимали 63,0%, сульфасалазин – 5,9%, метотрексат+сульфасалазин - 5,9%, лефлуномид - 4,4%. Среднее значение дозы метотрексата до поступления в стационар, которая была достигнута у пациентов составила  $9,3 \pm 2,5$  мг/неделю. В дозе 5 мг/нед метотрексат принимали 5,9% пациентов, 7,5 мг/нед – 24,4%, 10,0 мг/нед – 13,3%, 12,5 мг/нед – 19,3% (таблица 3.4.2.2.). Сульфасалазин пациенты принимали в дозе 2 г/сут.

таблица 3.4.2.2.

Структура назначенных доз метотрексата в монотерапии (единственного БПВП) у пациентов с ПсА до госпитализации и в выписных рекомендациях

| Дозировка метотрексата   | 5,0 мг/нед | 7,5 мг/нед | 10 мг/нед | 12,5 мг/нед | 15 мг/нед | 17,5 мг/нед |
|--|------------|------------|-----------|-------------|-----------|-------------|
| До госпитализации, % из общего числа пациентов (n=135)               | 5,9        | 24,4       | 13,3      | 19,3        | -         | -           |
| До госпитализации, % от числа принимавших метотрексат (n=85)         | 9,4        | 38,8       | 21,2      | 30,6        | -         | -           |
| При выписке из стационара, % из общего числа пациентов (n=135)       | 4,4        | 7,4        | 20,7      | 8,9         | 14,8      | 8,9         |
| При выписке из стационара, % от числа принимавших метотрексат (n=88) | 6,8        | 11,4       | 31,8      | 13,6        | 22,8      | 13,6        |

56,9% пациентов принимали ГКС внутрь (преднизолон или метилпреднизолон). Средняя доза преднизолона и эквивалентная доза метилпреднизолона внутрь составила  $15,4 \pm 7,3$  мг в сутки. НПВП внутрь в

качестве обезболивающего средства использовали 76,2% пациентов (таблица 3.4.2.3.).

таблица 3.4.2.3.

### Структура противовоспалительной терапии ПсА

|                   | До госпитализации<br>(n=135) | Во время<br>госпитализации<br>(n=135) | В выписных<br>рекомендациях<br>(n=135) |
|-------------------|------------------------------|---------------------------------------|--|
| ГКС, %            | -                            | 37,0                                  | 23,8                                   |
| НПВП, %           | 19,3                         | 11,9                                  | 47,3                                   |
| ГКС+НПВП, %       | 56,9                         | 45,2                                  | 28,9                                   |
| Не проводилась, % | 23,8                         | 5,9                                   | -                                      |

Проанализировав полученные данные видно, что на амбулаторном этапе до госпитализации среди БПВП для лечения ПсА преобладает применение метотрексата и больше чем две трети пациентов с ПсА вынуждены были принимать ГКС и/или НПВП.

### 3.4.3. Фармакоэпидемиологический анализ противовоспалительной терапии ПсА в стационаре

В стационаре противовоспалительная терапия ГКС и/или НПВП назначалась 94,1% пациентов с ПсА. ГКС (преднизолон или метилпреднизолон) применялись у 37,0% больных, НПВП – 11,9%, ГКС+НПВП - 45,2% (таблица 3.4.2.3.).

Во время госпитализации ГКС были назначены 82,2% пациентов с ПсА. Структура противовоспалительной терапии ГКС ПсА представлена в таблице 3.4.3.1. Внутрь ГКС применялись у 39,6% больных. Внутривенное введение ГКС вместе с 100 мг пентоксифиллина использовалось у 38,7%. Одновременное применение ГКС внутрь, ГКС внутривенно вместе с пентоксифиллином – 9,9%. Терапия сверхвысокими дозами ГКС (пульс-терапия) – 11,7%. Средняя доза преднизолона и эквивалентная доза метилпреднизолона внутрь составила  $9,8 \pm 4,4$  мг в сутки. Средняя доза

преднизолона и эквивалентная доза метилпреднизолона внутривенно составила  $60,0 \pm 12,2$  мг в сутки.

таблица 3.4.3.1.

### Структура противовоспалительной терапии ГКС

#### ПсА в стационаре

|  | Во время госпитализации (n=111) |
|--|---------------------------------|
| ГКС per os, %                            | 39,6                            |
| ГКС в/в + пентоксифиллин, %              | 38,7                            |
| ГКС per os + ГКС в/в + пентоксифиллин, % | 9,9                             |
| Пульс-терапия ГКС, %                     | 11,7                            |

НПВП в стационаре применялись у 57,1% больных. Перорально НПВП были назначены 39,0% больных, парентерально - 58,4%, ступенчатая терапия - 2,6%. Неселективные формы НПВП были назначены в 36,4% (диклофенак – 20,8%, кетопрофен – 15,6%), а селективные формы НПВП – 63,6% (мелоксикам – 51,9%, целексосиб - 11,7%) (таблица 3.4.3.2.).

таблица 3.4.3.2.

### Структура противовоспалительной терапии НПВП ПсА в стационаре

|                        | Во время госпитализации (N=77) |
|------------------------|--------------------------------|
| НПВП парентерально, %  | 39,0                           |
| НПВП per os, %         | 58,4                           |
| Ступенчатая терапия, % | 2,6                            |
| Неселективные НПВП, %  | 36,4                           |
| Диклофенак, %          | 20,8                           |
| Кетопрофен, %          | 15,6                           |
| Селективные НПВП, %    | 63,6                           |
| Мелоксикам, %          | 51,9                           |
| Целексосиб, %          | 11,7                           |

Гастропротективная терапия ингибитором протонной помпы омепразолом в дозе 20 мг внутрь на ночь проводилась только 70,1% больных с ПсА, получающих ГКС и/или НПВП в стационаре.

Немедикаментозное лечение ПсА в условиях стационара в 51,1 % было представлено физиотерапией.

Таким образом, в большинстве случаев на этапе стационарного лечения была проведена противовоспалительная терапия с преобладанием использования ГКС.

#### **3.4.4. Фармакоэпидемиологический анализ ЛП, указанных в выписных рекомендациях для лечения ПсА**

Всем пациентам был рекомендован через 1-2 месяца осмотр ревматологом для оценки эффективности терапии и ее коррекции. Фармакотерапия, назначенная в выписных рекомендациях, представлена в таблице 3.4.2.1. НПВП были рекомендованы 14,8% пациентов, ГКС – 3,0%, ГКС + НПВП – 5,9%, метотрексат + ГКС – 17,8%, метотрексат + НПВП – 29,5%, метотрексат + ГКС + НПВП – 17,8%, сульфасалазин + ГКС + НПВП – 5,2%, лефлуномид + НПВП – 3,0%; циклоспорин + ГКС – 3,0%.

В выписных рекомендациях базисная противовоспалительная терапия была прописана в 76,3% случаев, а 23,7% больных ПсА НПВП не были назначены. Среди НПВП преобладает назначение метотрексата – 65,1%, сульфасалазин – 5,2%, циклоспорин – 3,0%, лефлуномид – 3,0%.

Распределение доз метотрексата: 5 мг/нед – 4,4%, 7,5 мг/нед – 7,4%, 10 мг/нед – 20,7%, 12,5 мг/нед – 8,9%, 15 мг/нед – 14,8%, 17,5 мг/нед – 8,9% с последующей корректировкой дозы на амбулаторном этапе в зависимости от эффективности и переносимости (таблица 3.4.2.2.). Среднее значение дозы метотрексата, рекомендованного при выписке составило  $11,9 \pm 3,6$  мг/неделю. С целью профилактики нежелательных реакций от использования метотрексата фолиевая кислота в дозе 5 мг в неделю внутрь была прописана только 79,5% больных, получающих метотрексат. Остальные НПВП были рекомендованы в стандартных дозах согласно инструкции к применению препаратов: сульфасалазин - 2 г/сут, лефлуномид - 20 мг/сут, циклоспорин -



150 мг/сут. Таким образом, также как и на догоспитальном этапе среди БПВП преобладает использование метотрексата.

Противовоспалительная терапия в выписных рекомендациях была представлена ГКС и/или НПВП (таблица 3.4.2.3.). ГКС (преднизолон или метилпреднизолон) внутрь были прописаны 52,7% пациентов с последующей титрацией дозы на амбулаторном этапе. Средняя доза преднизолона и эквивалентная доза метилпреднизолона внутрь составила  $9,3 \pm 3,9$  мг в сутки.

НПВП внутрь были предписаны 76,2% больных. Во всех случаях были перечислены селективные НПВП (мелоксикам 15 мг/сут, нимесулид 200 мг/сут, целекоксиб 400 мг/сут, эторикоксиб 60 мг/сут) с правом пациента выбирать препарат для применения. 24,4% пациентов были рекомендованы локальные формы НПВП (мази и гели).

Только в двух третях случаев назначения ГКС и/или НПВП (69,6%) была рекомендована гастропротективная терапия ингибитором протонной помпы омепразолом в дозе 20 мг внутрь на ночь.

Таким образом, базисная противовоспалительная терапия была прописана в выписных рекомендациях только двум третям больных с преобладанием метотрексата. Всем больным при выписке из стационара были рекомендована противовоспалительная терапия ГКС и/или НПВП, из них трети пациентов не была назначена гастропротективная терапия.

### **3.4.5. Анализ фармакотерапии коморбидной патологии опорно-двигательного аппарата у больных с ПсА**

У 42,2% пациентов с ПсА наблюдался первичный генерализованный ОА, а у 22,9% - вторичный ОА. Среди них больных с избыточной массой тела было 55,7%. Всем пациентам с ПсА, страдающим ОА, был назначен хондропротективный комбинированный препарат, содержащий глюкозамина сульфат и хондроитина сульфат для приема внутрь по схеме 1 таблетка 2 раза в день первые 21 день, затем 1 таблетка в день в течение 6 месяцев. В качестве альтернативной схемы лечения 22,7% пациентам был рекомендован

препарат хондроитина сульфата для внутримышечного введения по 100 мг через день, начиная с 4-ой инъекции по 200 мг при хорошей переносимости (курс лечения 25-30 инъекций). В дополнение к основной схеме лечения ОА 46,6% больных был прописан алфлутоп. Никому из пациентов с избыточной массой тела не были даны рекомендации по снижению веса на амбулаторном этапе

Остеопороз был выставлен 18,5% пациентов. Прием ГКС связан с высоким риском развития остеопороза и остеопоротических переломов, в связи с чем всем пациентам, принимающим ГКС был рекомендован прием препаратов кальция и витамина D3 по 1 таблетке 2 раза в день.

Хондропротективная терапия была рекомендована все пациентам, страдающим помимо ПсА еще и ОА, а антиостеопоретическая терапия была представлена только препаратами кальция и витамина Д3, назначенными в качестве превентивных мер.

### **3.5. Сравнительный фармакоэкономический анализ оригинальных препаратов и отечественных биоаналогов инфликсимаба и адалимумаба при фармакотерапии РА**

#### **3.5.1. Анализ прямых медицинских затрат, анализ минимизации затрат, анализ "упущенных возможностей"**

Был проведен анализ прямых медицинских затрат на лечение больных РА оригинальными препаратами Ремикейд® (ООО "МСД Фармасьютикалс") и Хумира® (ООО "ЭббВи") и отечественными биоаналогами Инфликсимаб (ЗАО "БИОКАД") и Далибра® (ЗАО "БИОКАД"). Режимы дозирования при РА были определены согласно инструкциям к медицинскому применению ЛС. Адалимумаб вводится подкожно в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели. Инфликсимаб вводят внутривенно капельно, первоначальная разовая доза 3 мг/кг, затем повторно в той же дозе через 2 и 6 недель после первого введения и далее каждые 8 недель. Для расчета дозы инфликсимаба было решено взять средний вес человека 70 кг, таким образом доза инфликсимаба для однократного введения 210 мг (потребуется 3 флакона инфликсимаба). Для подготовки инфликсимаба к введению также потребуется вода для инъекций (30 мл) и раствор натрия хлорида 0,9% (250 мл).

Стоимость ЛП была определена согласно данным государственного реестра предельных отпускных цен производителей на ЛП, включенные в перечень ЖНВЛП (без НДС и надбавок) на 01.06.2019 (таблица 3.5.1.1.). Стоимость воды для инъекций и раствора натрия хлорида 0,9% была рассчитана как средняя также согласно данным государственного реестра предельных отпускных цен производителей на ЛП, включенные в перечень ЖНВЛП (без НДС и надбавок) на 01.06.2019. Стоимость воды для инъекций (10 мл) - 12,0 руб., стоимость раствора натрия хлорида 0,9% (250 мл) - 35,0 руб.

таблица 3.5.1.1.

## Режим дозирования и стоимость ЛП

|                                      | Дозировка    | Кол-во в упаковке | Режим дозирования   | Цена упаковки, руб. | Стоимость разовой дозы, руб. |
|--------------------------------------|--------------|-------------------|---|---------------------|------------------------------|
| Ремикейд® (ООО "МСД Фармасьютикалс") | 100 мг       | 1                 | 3 мг/кг массы тела по схеме на 0, 2 и 6-й неделе, затем каждые 8 недель | 26115,0             | 78345,0                      |
| Инфликсимаб (ЗАО "БИОКАД")           | 100 мг       | 1                 | 3 мг/кг массы тела по схеме на 0, 2 и 6-й неделе, затем каждые 8 недель | 23235,0             | 69705,0                      |
| Хумира® (ООО "ЭббВи")                | 40 мг/0.8 мл | 2                 | 40 мг 1 раз в 2 недели  | 58351,0             | 29175,5                      |
| Далибра® (ЗАО "БИОКАД")              | 40 мг/0.8 мл | 2                 | 40 мг 1 раз в 2 недели  | 46656,0             | 23328,0                      |

С учетом данных стоимости ЛП и режима дозирования был выполнен расчет стоимости курса фармакотерапии за первый год лечения и последующий (2-ой) год с коэффициентом дисконтирования 3% (таблица 3.5.1.2). В стоимость лечения инфликсимабом вошли вода для инъекций (30 мл) и раствор натрия хлорида 0,9% (250 мл). Согласно тарифам территориального фонда обязательного медицинского страхования стоимость подкожной инъекции составило 39,0 руб., стоимость внутривенной инфузии - 96,0 руб. Для введения инфликсимаба согласно инструкции к применению ЛС необходима инфузионная система со встроенным стерильным апиrogenным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью. Стоимость данной инфузионной системы была рассчитана как средняя согласно данным поисковой системы Яндекс и составила 1049,0 руб.

таблица 3.5.1.2.

**Результаты анализа прямых медицинских затрат на одного пациента, с  
учетом временного горизонта и дисконтирования**

| ЛП  | Кол-во введений | Фармакотерапия, руб | Введение, руб | Сумма затрат, руб |
|---|-----------------|---------------------|---------------|-------------------|
| <b>Затраты за 1 год лечения</b>   |                 |                     |               |                   |
| Ремикейд® (ООО "МСД Фармасьютикалс")*                                     | 8               | 627328,0            | 9160,0        | 636488,0          |
| Инфликсимаб (ЗАО "БИОКАД")*   | 8               | 558208,0            | 9160,0        | 567368,0          |
| Хумира® (ООО "ЭббВи")   | 28              | 816914,0            | 1092,0        | 818006,0          |
| Далибра® (ЗАО "БИОКАД")   | 28              | 653184,0            | 1092,0        | 654276,0          |
| <b>Затраты за весь период исследования - 2 года (без дисконтирования)</b> |                 |                     |               |                   |
| Ремикейд® (ООО "МСД Фармасьютикалс")*                                     | 15              | 1176240,0           | 17175,0       | 1193415,0         |
| Инфликсимаб (ЗАО "БИОКАД")*   | 15              | 1046640,0           | 17175,0       | 1063815,0         |
| Хумира® (ООО "ЭббВи")   | 54              | 1575477,0           | 2106,0        | 1577583,0         |
| Далибра® (ЗАО "БИОКАД")   | 54              | 1259712,0           | 2106,0        | 1261818,0         |
| <b>Затраты за весь период исследования - 2 года (с дисконтированием)</b>  |                 |                     |               |                   |
| Ремикейд® (ООО "МСД Фармасьютикалс")*                                     | 15              | 1140953,0           | 16660,0       | 1157613,0         |
| Инфликсимаб (ЗАО "БИОКАД")*   | 15              | 1015241,0           | 16660,0       | 1031901,0         |
| Хумира® (ООО "ЭббВи")   | 54              | 1528213,0           | 2043,0        | 1530256,0         |
| Далибра® (ЗАО "БИОКАД")   | 54              | 1221921,0           | 2,043,0       | 1223964,0         |

\* – Затраты на фармакотерапию инфликсимабом приведены в сумме с затратами на дополнительные ЛП

Как видно из таблицы 3.5.1.2. наименьшие суммарные затраты на лечение 1 пациента, как за первый год лечения, так и за 2-летний период

будут у воспроизведенного отечественного препарата Инфликсимаба (ЗАО "БИОКАД") по сравнению с оригинальным Ремикейд® (ООО "МСД Фармасьютикалс") и препаратами адалимумаба.

В связи с тем, что наименьшие суммарные затраты на лечение 1 пациента в течение 2 лет были определены для инфликсимаба (ЗАО "БИОКАД"), то решено было провести фармакоэкономическую оценку применения инфликсимаба (ЗАО "БИОКАД") с помощью метода "минимизации затрат". Была посчитана разница между суммарными затратами на лечение Инфликсимабом (ЗАО "БИОКАД") и остальными препаратами (рисунок 3.5.1.1).

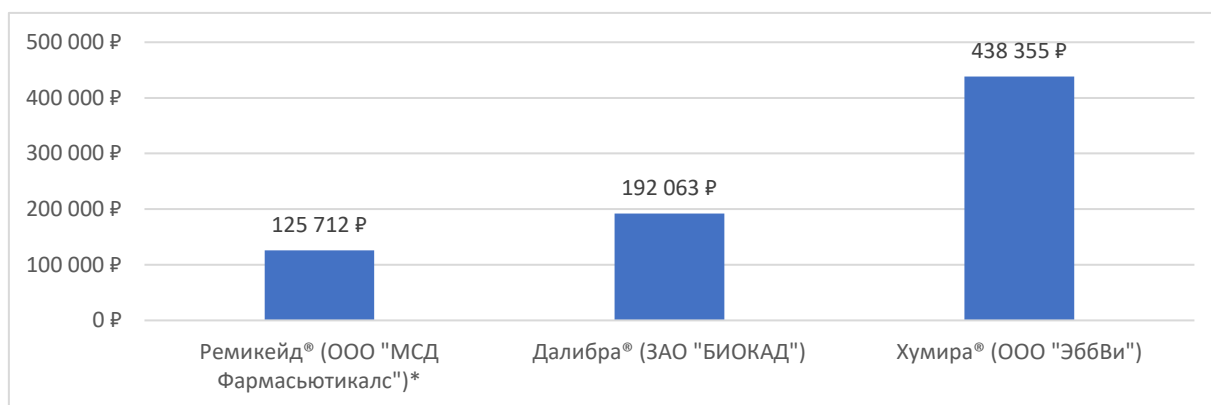


Рисунок 3.5.1.1. Разница в затратах (из расчета на 1 пациента за 2 года терапии) на лечение альтернативными препаратами по сравнению с Инфликсимабом (ЗАО "БИОКАД")

Таким образом, Инфликсимаб (ЗАО "БИОКАД") представляет собой наименее затратную схему лечения РА.

Также был проведен анализ "упущенных возможностей", который показал, что внедрение Инфликсимаба (ЗАО "БИОКАД") позволит при том же бюджете системы здравоохранения пролечить на 12% больше больных по сравнению с использованием Ремикейд® (ООО "МСД Фармасьютикалс"), на 48% больше по сравнению с использованием Хумира® (ООО "ЭббВи") и на 18% по сравнению с использованием Далибра® (ЗАО "БИОКАД").

### 3.5.2. Анализ "затраты-эффективность"

С целью определения оптимальной фармакотерапии РА из сравниваемых препаратов с позиций стоимости достижения эффективности лечения, далее был выполнен анализ «затраты-эффективность» из расчета лечения одного пациента (таблица 3.5.2.1).

таблица 3.5.2.1

Результаты анализа «затраты-эффективность» на одного пациента с РА за 1-ый год лечения

| ЛП                                   | ACR20,% | ACR50,% | ACR70,% | Стоимость<br>1-го года<br>лечения,<br>руб. | CER* за 1-й год критерию, руб |           |           |
|--------------------------------------|---------|---------|---------|--|-------------------------------|-----------|-----------|
|                                      |         |         |         |  | ACR20                         | ACR50     | ACR70     |
| Ремикейд® (ООО "МСД Фармасьютикалс") | 58,0    | 32,1    | 14,0    | 636488,0                                   | 1097393,0                     | 1982829,0 | 4546343,0 |
| Инфликсимаб (ЗАО "БИОКАД")           | 58,0    | 32,1    | 14,0    | 567368,0                                   | 978221,0                      | 1767502,0 | 4052629,0 |
| Хумира® (ООО "ЭббВи")                | 52,8    | 28,9    | 14,8    | 818006,0                                   | 1549254,0                     | 2830471,0 | 5527068,0 |
| Далибра® (ЗАО "БИОКАД")              | 52,8    | 28,9    | 14,8    | 654276,0                                   | 1239159,0                     | 2263931,0 | 4420784,0 |

\* – CER (cost-effectiveness ratio) – показатель «затраты-эффективность»

Таким образом, терапия отечественным биоаналогом инфликсимаба характеризуются наименьшими показателями "затраты-эффективность" по критерию – доля пациентов, достигающих ответа ACR20/50/70 за первый год лечения по сравнению с препаратами адалимумаба и оригинальным инфликсимабом.

### 3.5.3. Анализ NNT (Number Needed to Treat)

С помощью данных о долях пациентов, достигающих ответа ACR 20/50/70 были рассчитаны показатели NNT и Cost per NNT (таблица 3.5.3.1.). Наиболее экономически целесообразной получилась схема терапии

Инфликсимабом (ЗАО "БИОКАД") для Cost per NNT ACR20 и ACR50, а для ACR70 - Далибра® (ЗАО "БИОКАД").

таблица 3.5.3.1.

Расчет показателя NNT и Cost per NNT

|       | Ремикейд® (ООО "МСД Фармасьютикалс") |                   | Инфликсимаб (ЗАО "БИОКАД") |                   | Хумира® (ООО "ЭббВи") |                   | Далибра® (ЗАО "БИОКАД") |                   |
|-------|--------------------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
|       | NNT                                  | Cost per NNT, руб | NNT                        | Cost per NNT, руб | NNT                   | Cost per NNT, руб | NNT                     | Cost per NNT, руб |
| ACR20 | 3,1                                  | 1973112,8         | 3,1                        | 1758840,8         | 5,6                   | 4580833,6         | 5,6                     | 3663945,6         |
| ACR50 | 4,5                                  | 2864196,0         | 4,5                        | 2553156,0         | 5,7                   | 4662634,2         | 5,7                     | 3729373,2         |
| ACR70 | 10,8                                 | 6874070,4         | 10,8                       | 6127574,4         | 8,8                   | 7198452,8         | 8,8                     | 5757628,8         |

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что наиболее экономически целесообразно в настоящее время использовать биоаналог Инфликсимаб (ЗАО "БИОКАД") для лечения пациентов с РА, чем оригинальный Ремикейд® (ООО "МСД Фармасьютикалс") и препараты адалимумаба, зарегистрированные в нашей стране.



#### **ГЛАВА 4. ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ РА – КАК ОДНА ИЗ ПРОБЛЕМ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ (ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ)**

Ревматические болезни относят к числу наиболее тяжелых форм патологий человека. Одной из основных нозологий данной группы является РА, распространенность которого среди взрослого населения России постоянно увеличивается во всех возрастных группах [Фоломеева О.М. и соавт., 2008; Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф., 2012, Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф., 2015, Балабанова Р.М. и соавт., 2018]. РА представляет серьезную медико-социальную проблему из-за негативного влияния на физическое и психическое состояние больных, приводя к выраженным ограничениям жизнедеятельности и ранней инвалидизации [Кремлева О.В., Колотова Г.Б., 2004, Zhang W. et al., 2010, Лисицына Т.А., 2011, Вакуленко О.Ю. и соавт., 2012, Зинчук И.Ю., Амирджанова В.Н., 2014]. Потеря и снижение трудоспособности являются одним из важнейших социальных последствий РА как для самого больного, так и для государства в целом [Sokka T., et al., 2010, Зинчук И.Ю., Амирджанова В.Н., 2014]. По данным отечественного одномоментного эпидемиологического исследования (Cross-sectional Epidemiological Study of Rheumatoid Arthritis Severity in Rheumatology Practice in Russia — RAISER) выяснилось, что более 68% пациентов с РА имели ограничения трудоспособности, при этом почти 2/3 из них были полностью нетрудоспособны [Фоломеева О.М. и соавт., 2010] Это подтверждается и данными зарубежных исследователей, которыми установлено, что больной РА отсутствует на работе в среднем в течение 39 дней в году [Burton W., et al., 2006].

В настоящее время доказано, что единственным способом предотвратить прогрессирование РА и развитие инвалидности является максимально ранняя диагностика и раннее начало фармакотерапии БПВП [Söderlin M.K., et al., 2011, Gremese E., et al., 2013, Van Nies JAB, et al., 2015, Bosello S., et al., 2015]. В связи с чем было проведено

фармакоэпидемиологическое исследование фармакотерапии впервые установленного РА. В ходе анализа данных больных с впервые установленным РА было показано, что РА в 3 раза чаще диагностируется у женщин, чем у мужчин и развивается чаще у людей трудоспособного возраста (средний возраст  $52,1 \pm 13,7$  лет). Указанное подтверждает социальную значимость данного заболевания. Схожие демографические данные были получены и в других отечественных исследованиях, в которых изучался ранний РА - РАДИКАЛ (Ранний Артрит: Диагностика, Исходы, Критерии, Активное Лечение) [Ермакова Ю.А. и соавт., 2015] и РЕМАРКА (Российское исследование Метотрексата и биологической терапии при Ранних активных Артритах) [Новикова Д.С. и соавт., 2015]. Полученные результаты не отличаются и от данных зарубежных исследований впервые установленного РА, проведенных в США и Германии [Machaon M.K., et al., 2012, Kern D., et al, 2018, Steffen A., et al, 2018].

Необходимо отметить, что только у 70,4% больных диагноз "Ревматоидный артрит" был поставлен на очень ранней или ранней стадии. Длительность заболевания РА на момент постановки диагноза составила  $1,9 \pm 3,4$  года. По данным отечественного регистра ОРЕЛ (РОссийский РЕгистр боЛЬНЫХ артритом) длительность болезни на момент постановки диагноза была  $2,27 \pm 4,51$  года [Насонов Е.Л. и соавт., 2015]. Такая задержка в постановке диагноза, часто приводит к отсрочке начала терапии БПВП, хотя согласно последним данным терапию БПВП необходимо начать как можно раньше, желательно, не позднее, чем через 3 месяца от момента появления первых симптомов, по некоторым данным допускается до 6 месяцев. Начало приема БПВП в эти сроки позволяет улучшить прогноз заболевания (увеличение частоты достижения ремиссии, замедление деструкции суставов, улучшение качества жизни) [Sö derlin M.K., et al., 2011, Gremese E., et al., 2013, Van Nies JAB, et al., 2015, Bosello S., et al., 2015].

Внесистемные (экстраартикулярные) проявления РА наблюдались у 19,2% больных с впервые выявленным РА. Данные проявления

ассоциируются с высокой активностью процесса и являются одним из факторов неблагоприятного прогноза и течения РА [Фоломеева О.М., 2008, Назаров Б.Д. и соавт., 2012, Муравьев Ю.В., 2018]. По данным проведенного исследования среди сопутствующих заболеваний у больных с впервые диагностированным РА преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы, ожирение и гиперлипидемия, что схоже с данными зарубежных исследований [Machaon M.K., et al., 2012, Kern D., et al., 2018]. Это подтверждает высокий риск сердечно-сосудистых осложнений у данной когорты пациентов [Peters M.J., et al., 2010, Попкова Т.В. и соавт., 2016]. Главным отличием в структуре коморбидной патологии в изученной популяции больных стала высокая распространенность воспалительных заболеваний ЖКТ и генерализованного ОА.

Противовоспалительная терапия ГКС и/или НПВП проводилась всем пациентам с впервые установленным РА во время госпитализации с целью облегчения состояния больных, что согласуется с современными рекомендациями [Da Silva JAP, et al., 2006, Hoes J.N., et al., 2007, Gorter S.L., et al., 2010, Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. В более чем половине случаев (58,2%) применялся вазоактивный препарат пентоксифиллин без доказанной эффективности.

БПВП на амбулаторный этап были предписаны 98,4% больных, из них 86,4% пациентам были рекомендованы БПВП с доказанной эффективностью и безопасностью в качестве средств "первой линии" (метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид) [Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. Таким образом, по данным проведенного исследования, почти всем пациентам после постановки диагноза РА были рекомендованы БПВП, что соответствует современным рекомендациям по лечению РА, так как ранее начало лечения (в течение 3-6 месяцев) способствует достижению ремиссии и улучшению прогноза заболевания [Van der Linden MP., et al., 2010, Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. Полученные результаты отличаются от данных зарубежных исследований, согласно которым не выдерживаются

сроки по назначению БПВП, прописанные в современных рекомендациях. Например, в Германии только 44% больных с диагностированным РА в течение года была назначена болезнь-модифицирующая терапия (БПВП, ГИБП) [Steffen A., et al., 2018], в Канаде – 38,5% [Roussy J.P., et al., 2014]. По данным американских исследований БПВП не были назначены в течение 12 месяцев от момента постановки диагноза 37% [Machaoon M.K., et al., 2012], а в другом исследовании – 28% больных [Crane M.M., et al., 2015]. В еще одном исследовании было показано, что болезнь-модифицирующая терапия БПВП и ГИБП была прописана только половине больных с впервые установленным РА при широком применении ГКС и НПВС [Kern D., et al, 2018].

По результатам проведенного исследования среди БПВП преобладает назначение метотрексата (80%), что совпадает с данными американского регистра ERATER (The Early RA Treatment Evaluation Registry), где использование метотрексата как первого БПВП достигает 90%, и данными анализа североамериканской когорты пациентов с ранним РА (SONORA), где метотрексат стал наиболее часто назначаемым БПВП [Sokka T., et al, 2003, Sokka T., Pincus T., 2005, Yazici Y., et al., 2007]. У 66% пациентов доза рекомендованного на амбулаторный этап метотрексата была ниже прописанной в современных рекомендациях [Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. Средняя доза метотрексата, рекомендованного при выписке, составила  $7,9 \pm 2,4$  мг/неделю. В настоящее время лечение метотрексатом рекомендуется начинать с дозы 10-15 мг/нед с увеличением по 5 мг каждые 2-4 недели до 25-30 мг/нед в зависимости от переносимости и эффективности [Visser K., et al, 2009, Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. Также важно отметить редкое назначение парентеральной формы метотрексата (12%), хотя ее использование более эффективно, быстрее оказывает лечебное действие и реже вызывает неблагоприятные желудочно-кишечные эффекты [Braun J., et al., 2008, Islam M.S., et al., 2013, Gunn J., et al., 2014, Müller R.B., et al., 2015, Каратеев Д.Е. и соавт., 2016]. Согласно действующим рекомендациям при плохой переносимости пероральной формы метотрексата

возможен переход на парентеральную (подкожную) формы препарата [Visser K., 2009, Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. Необходимо отметить, что только 64% больных, получающих метотрексат, была назначена фолиевая кислота, хотя согласно современным рекомендациям для коррекции фолатной недостаточности и уменьшения гастроинтестинальных расстройств всем больным, получающим метотрексат, должна назначаться фолиевая кислота в дозе 1 мг/сут кроме дней приема метотрексата [Shea B., et al, 2013, Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. Остальные БПВП использовались в стандартных дозах согласно инструкциям к лекарственным препаратам.

На амбулаторный этап ГКС (средняя доза преднизолона и эквивалентная доза метилпреднизолона -  $9,3 \pm 2,9$  мг в сутки) внутрь были предписаны 61,6% пациентов с последующей титрацией дозы. По данным различных фармакоэпидемиологических исследований и национальных регистров ГКС для лечения РА назначались 40-80% пациентов с РА [Насонов Е.Л., 2015]. В настоящее время нет однозначной позиции как по необходимости применения ГКС в дебюте РА, так и по схеме лечения [Насонов Е.Л., 2015]. Согласно рекомендациям EULAR ГКС следует рассматривать в качестве компонента лечения в течение первых 6 месяцев в низкой дозе ( $\leq 7,5$  мг/сут) как “bridge-therapy” до начала действия БПВП [Gaujoux-Viala C., 2013, Smolen J.S., 2017].

Для уменьшения болей в суставах более чем двум третям пациентам (83,2%) на амбулаторный этап были рекомендованы селективные НПВП, что соответствует современным рекомендациям, но они не влияют на прогрессирование деструкции суставов и прогноз заболевания [Каратеев А.Е. и соавт., 2009, Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017], а вот назначение компрессов с димексидом (18%) не имеет доказанной эффективности.

Также было отмечено, что основным сопутствующим заболеванием опорно-двигательной системы при впервые установленном РА является ОА,

в трети случаев схем лечения которого используется препарат без доказанной эффективности алфлутоп. Профилактика ГКС-индуцированного ОП проводилась всем пациентам, получающим ГКС, что отвечает современным принципам ведения данной группы пациентов [Lekamwasam S., et al., 2012, Насонов Е.Л. и соавт., 2017].

Таким образом, почти всем пациентам с впервые установленным РА были назначены БПВП, среди которых преобладал метотрексат, являющийся препаратом выбора для лечения РА. Необходимо отметить, что доза метотрексата в большинстве случаев была ниже рекомендованной, и профилактика гастроинтестинальных нежелательных реакций фолиевой кислотой на фоне приема метотрексата проводилась не всем пациентам.

Также было проведено сравнительное фармакоэпидемиологическое исследование терапии РА в 2013-2014 гг. и в 2017 г. Полученные в ходе исследования демографические и клинические параметры в 2013-2014 гг. и в 2017г схожи с данными российского регистра больных РА ОРЕЛ, в котором средний возраст составил  $56,6 \pm 13,7$  лет, распределение женщин и мужчин - 83,4% и 16,6% соответственно, стойкая потеря или снижение трудоспособности наблюдается у 36% пациентов, среднее значение DAS28-СОЭ -  $4,75 \pm 1,5$ , наличие экстраартикулярных проявлений имеется почти у половины пациентов, наличие ревматоидного фактора - у 76,5%, длительность заболевания РА составляет  $9,9 \pm 9,3$  лет [Насонов Е.Л. и соавт., 2015]. Полученные результаты сравнительного исследования за 2013-2014 гг. и 2017 г также схожи и с данными зарубежных регистров, таких как ARTIS (Швеция) [Neovius N., et al., 2011], BSRBR (Великобритания) [Dixon W.E., et al., 2007], RABBIT (Германия) [Zink A., et al., 2015], TLARRA (Турция) [Bal A., et al., 2015], RRBR (Румыния) [Codreanu C., et al., 2014]. Демографические характеристики пациентов, полученные в результате фармакоэпидемиологических исследований ПсА и НДА, которые также, как и РА, характеризуются развитием деформации костной и поражением

хрящевой ткани, схожи с данными больных РА [Tillett W., et al., 2015, Michelsen B., et al., 2015, Насонов Е.Л. и соавт., 2017].

По данным проведенного исследования как в 2013-2014 гг., так и в 2017 г. более трети пациентов потребовался лист нетрудоспособности (2013-2014 гг. – 36,9%, 2019 г – 34,7%) и почти половина пациентов имело группу инвалидности (2013-2014 гг. – 41,3%, 2019 г – 43,3%). Это подтверждает, что РА - это социально значимое заболевание, затрагивающее работоспособное население и приводящее к экономическим затратам.

В 2017 г. по сравнению с 2013-2014 гг. достоверно чаще встречалась очень ранняя и ранняя стадия РА, что возможно обусловлено внедрением и более широким применением новых классификационных критериев диагностика РА ACR/EULAR 2010, которые были специально разработаны для ранней постановки диагноза, что позволяют диагностировать РА у ряда больных, нуждающихся в БПВП, которых ранее необходимо было относить к НДА [Aletaha D., et al., 2010, Каратеев Д.Е. и соавт., 2011, Насонов Е.Л. и соавт., 2014, Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017].

Согласно имеющимся данным, среди коморбидной патологии и в 2013-2014 гг., и в 2017 г преобладали сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца), воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия. Полученные результаты в целом схожи с данными отечественного исследования, проведенного на базе ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН [Панафидина Т.А. и соавт., 2014] и международного COMORA (COMOrbidities in Rheumatoid Arthritis) [Dougados M. et al., 2014]. В проведенном исследовании чаще регистрировались воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта. Схожие данные о высоком кардиоваскулярном риске были отмечены и в структуре сопутствующих заболеваний ПсА и НДА. Таким образом, у больных с РА имеется высокая частота коморбидной патологии, что затрудняет подбор и проведение

медикаментозной терапии и требует взаимодействия врачей различных специальностей.

При анализе данных анамнеза до госпитализации в стационар было выявлено, что в 2017 году, по сравнению с 2013-2014 гг., возросло использование препаратов с доказанной эффективностью для лечения РА (метотрексата, сульфасалазина, лефлуномида) с 67,4% до 83,4%, что является положительным моментом. В целом, структура БПВП в 2013-2014 гг. и в 2017 г. схожа с данными отечественного регистра ОРЕЛ [Насонов Е.Л. и соавт., 2015]. Метотрексат является основным препаратом для лечения РА как в проведенном исследовании, так и по данным регистра ОРЕЛ, но по сравнению с данными перекрестных международных исследований QUEST-RA (Quantitative Patient Questionnaires in Standard Monitoring of Patients with Rheumatoid Arthritis) [Wasko M.C., et al., 2013, Radner H., et al., 2014] и COMORA [Dougados M. et al., 2013] он используется реже, чем в других странах. Дозы метотрексата до поступления в стационар и в 2013-2014 гг., и в 2017 г. в большинстве случаев применялись ниже рекомендованных. Это отчасти может быть связано с плохой переносимостью препарата или боязнью врачей назначать более высокие дозы. Использование метотрексата в рекомендуемых дозах не распространено и в западных странах [Duran J., et al, 2016]. Остальные БПВП использовались в стандартных дозах согласно инструкциям к лекарственным препаратам. Важно отметить, что до госпитализации в стационар и в 2013-2014 гг., и в 2017 г большая часть пациентов имела II и III степень активности процесса, что свидетельствует о не достаточной эффективности проводимой терапии БПВП. До госпитализации в стационар и в 2013-2014 гг, и в 2017 г более половины пациентов принимали ГКС и/или НПВП в качестве обезболивающих, длительный прием которых может приводить к развитию нежелательных реакций. Схожие данные представлены в регистре ОРЕЛ и получены в ходе других отечественных исследований [Панафидина Т.А. и соавт., 2014, Ермакова Ю.А. и соавт., 2015, Насонов Е.Л. и соавт., 2015]. При анализе



данных фармакотерапии больных ПсА на догоспитальном этапе были получены схожие данные с РА – использование БПВП при ПсА - 79,2%.

Таким образом, до госпитализации в стационар в 2013-2014 гг. и в 2017 г большая часть пациентов имела II и III степень активности процесса, вынуждены были принимать ГКС и/или НПВП и препараты 2 ряда для лечения РА. Это свидетельствует о недостаточной базисной противовоспалительной терапии (часть пациентов вообще не получала БПВП), необходимости ее корректирования, а также решения вопроса об использовании ГИБП.

Почти всем больным в стационаре проводилась противовоспалительная терапия, отличительной особенностью которой в условиях стационара от амбулаторной практики как в 2013-2014 гг., так и 2017 г. стало использование ГКС в парентеральной форме. И в 2013-2014 гг., и в 2017 г почти в половине случаев ГКС применялись вместе с вазоактивным препаратом пентоксифиллином. В настоящее время отсутствуют рекомендации по применению вазоактивной терапии пентоксифиллином у больных РА вследствие недостаточной доказательной базы. В современных рекомендациях нет также указаний на использование пульс-терапии ГКС, хотя существуют исследования, в которых показано, что пульс-терапия ГКС позволяет в большинстве случаев эффективно подавлять артрит, а также экстраартикулярные проявления РА. Использование высоких доз ГКС способствует быстрому подавлению воспалительной активности РА [Van der Veen M.J., Bijlsma J.W., 1993, Weusten B.L, et al., 1993, Durez P., et al., 2007]. Полученные данные о противовоспалительной терапии РА аналогичны результатам фармакоэпидемиологических исследований ПсА и НДА, где также отмечается широкое применение ГКС системно и использование пентоксифиллина. Таким образом, необходимо отметить недостаточное выполнение современных рекомендаций в рамках проведения противовоспалительной терапии и использование лекарственных препаратов и схем лечения РА без доказанной эффективности.

При анализе фармакотерапии РА в выписных рекомендациях и в 2013-2014 гг., и в 2017 г. было отмечено частое применение БПВП 2 линии и комбинированной терапии из различных БПВП у пациентов, имеющих высокую активность заболевания, и недостаточное использование ГИБП, которые применялись только у 1,7% больных в 2013-2014гг и 3,3% больных в 2017г, что могло бы способствовать снижению активности основного заболевания и улучшить качество жизни [Насонов Е.Л, Каратеев Д.Е., 2013, Насонов Е.Л. и соавт., 2014, Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. Следует обратить внимание, что частота использования ГИБП в проведенном исследовании намного меньше, чем в регистре OPEL или QUEST-RA и COMORA. Редкое назначение ГИБП, возможно, обусловлено высокой стоимостью лечения. В двух третях случаев использования метотрексата как в 2013-2014 гг., так и в 2017 г. было отмечено назначение его ниже рекомендуемых доз, хотя более агрессивное ведение пациентов нужно для достижения ремиссии [ Visser K., et al, 2009, Насонов Е.Л. и соавт., 2014, Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. В 2013-2014 гг. по сравнению с 2017 г. отмечалась положительная тенденция по увеличению средней дозы метотрексата за время госпитализации. И в 2013-2014 гг., и в 2017 г редко использовалась инъекционная форма метотрексата. Остальные БПВП были рекомендованы в стандартных дозах согласно инструкциям к лекарственным препаратам. Важно отметить, что не во всех случаях назначения метотрексата и в 2013-2014 гг., и в 2017 г рекомендовалась фолиевая кислота, хотя это является необходимым [Katchamart W., et al, 2008, Муравьев Ю.В., 2013, Насонов Е.Л. и соавт., 2014, Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. На амбулаторный этап лечения в 2013-2014 гг. ГКС (преднизолон или метилпреднизолон) в пероральной форме были рекомендованы 77,8% больных в низких и средних дозах с последующим снижением дозы, а в 2017 г. - 88,9%, что допускается в лечение РА в настоящее время [Da Silva JAP, et al., 2006, Hoes J.N., et al., 2007, Gorter S.L., et al., 2010, Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. Большинству пациентов с ПсА (76,3%) и НДА

(70%) так же, как и больным с РА, на амбулаторный этап были рекомендованы БПВП. Необходимо отметить также в лечение ПсА и НДА чрезмерное использование ГКС в качестве противовоспалительной терапии, а также отсутствие ГИБП.

Таким образом, при анализе фармакотерапии РА и в 2013-2014 гг., и в 2017 г выявлено недостаточное использование БПВП с доказанной эффективностью и ГИБП, частое применение БПВП 2 линии и комбинированной терапии из различных БПВП у пациентов, имеющих высокую активность, проведение протективной терапии во избежание развития нежелательных реакций не в полном объеме.

В последние десятилетия как в России, так и во всем мире наблюдается отчетливая тенденция к увеличению продолжительности жизни и, как следствие, возрастание доли лиц пожилого возраста [WHO, 2014]. Реальная практика фармакотерапии больных пожилого возраста не всегда соответствует стандартам лечения и рекомендациям, что подтверждается рядом фармакоэпидемиологических исследований таких заболеваний как артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, инсульт [Путилина М.В., 2011, Гребенникова В.В. и соавт., 2011, Даурова М.Д. и соавт., 2014]. В настоящее время отсутствуют общедоступные работы, посвященные возрастным особенностям фармакотерапии РА, что осложняет проведение анализа и интерпретацию полученных данных.

По результатам проведенного исследования все пациенты 60 лет и старше были женщины со II и III степенью активности процесса по DAS28, что свидетельствует о недостаточности проводимой базисной противовоспалительной терапии. Положительным моментом является то, что почти все пациенты 60 лет и старше (94%) до поступления в стационар принимали БПВП I линии (метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид), из них почти две трети пациентов лечились метотрексатом (75,8%), что соответствует современным рекомендациям ведения пациентов [Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017] и достоверно выше, чем в группе больных

моложе 60 лет. Однако доза метотрексата у пожилых пациентов до поступления в стационар была ниже, чем у более молодых пациентов и ниже доз, прописанных в современных рекомендациях [Visser K., et al, 2009, Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. О высокой степени активности и недостаточности базисной противовоспалительной терапии свидетельствует, что 97% пожилых больных до госпитализации в стационар были вынуждены принимать ГКС и/или НПВП, что может приводить к развитию нежелательных реакций, особенно с учетом их возраста [Prabha M., et al., 2016, Christina A., et al., 2017].

Почти всем больным в обеих возрастных группах в стационаре проводилась противовоспалительная терапия, отличительной особенностью которой у пожилых пациентов стало отсутствие использования пульс-терапии ГКС и преобладание применения комбинации ГКС с вазоактивным препаратом пентоксифиллином без доказанной эффективности.

В назначениях на амбулаторный этап среди БПВП у пациентов 60 лет и старше преобладал метотрексат. Его использование было достоверно выше, чем в группе моложе 60 лет. Необходимо отметить, что дозы метотрексата так и остаются ниже рекомендованных [Visser K., et al, 2009, Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017], но отмечается тенденция к увеличению средней дозы метотрексата у пожилых пациентов в выписных рекомендациях по сравнению с догоспитальным этапом. У пожилых пациентов отсутствует назначение парентеральной формы метотрексата. Профилактика фолатной недостаточности проведена всем пациентам, получающим метотрексат, что соответствует современным требованиям [Katchamart W., et al., 2008, Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. Почти всем больным в обеих возрастных группах (различия не выявлены) на амбулаторный этап были рекомендованы ГКС в низких и средних дозах с последующим снижением дозы. По данным анализа выписных рекомендаций НПВП также широко применяются в обеих возрастных группах. НПВП могут применяться для уменьшения болей в суставах [Smolen J.S., 2017, Насонов Е.Л. и соавт., 2017].

Таким образом, все пожилые пациенты с РА были женщинами, в половине случаев, имевшие высокую степень активности процесса, несмотря на то, что лечение проводилось препаратами 1 линии с преобладанием метотрексата, но в низкой дозировке, что вероятнее всего и объясняет отсутствие должного эффекта. С целью оптимизации фармакотерапии РА у пожилых пациентов необходимо более агрессивное ведение пациентов с использованием БПВП в рекомендованных дозах и ГИБП для достижения ремиссии.

Также была отдельно проведена оценка гастробезопасности фармакотерапии РА. В настоящее время имеется очень ограниченное число общедоступных работ, посвященных развитию нежелательных реакций при фармакотерапии РА, что осложняет проведение анализа и интерпретацию полученных данных. Большинство исследований посвящены изучению повышения риска развития инфекционных заболеваний, туберкулеза, онкологических заболеваний на фоне приема БПВП и ГИБП [Ramiro S., et al., 2014, Lampropoulos C., et al., 2015]. При анализе имеющейся литературы было выявлено, что среди БПВП метотрексат чаще всего приводит к развитию нежелательных реакций как в целом, так и со стороны пищеварительной системы [Cannon G., et al., 2014, Ruxandra E., et al., 2017]. В проведенном исследовании наибольшее число осложнений фармакотерапии РА приходилось также на метотрексат, что обусловлено его широким применением у данной группы пациентов. Среди нежелательных реакций со стороны ЖКТ, согласно полученным данным, преобладали диспепсические расстройства и нарушения со стороны печени в виде повышения АСТ и АЛТ. Схожие данные получены и в ряде зарубежных исследований [Machado-Alba J., et al., 2014, Prabha M., et al., 2016]. Необходимо отметить недостаточную профилактику фолатной недостаточности у пациентов, получающих метотрексат и редкое использование парентеральной формы метотрексата.

Больным РА часто назначаются такие ulcerогенные препараты, такие как НПВП и ГКС, которые подавляют синтез "цитопротекторных"

простагландинов, приводя к повреждению слизистой оболочки ЖКТ [Wolfe M., et al., 1999, Каратеев А.Е., 2011, Курсов С.В., Никонов В. В., 2016]. По данным зарубежных исследований очень часто встречается развитие гастропатий, имеющих вероятную связь с приемом НПВП и ГКС [Prabha M., et al., 2016, Christina A., et al., 2017]. По данным анамнеза в 25,5% случаев использования НПВП развилась НПВП-гастропатия. Различные НПВП (селективные и неселективные) при пероральном или парентеральном использовании не различаются по своей эффективности, но согласно современным рекомендациям пациентам с высоким риском НПВП-гастропатий должны назначаться селективные НПВП вместе с ИПП, с умеренным риском - селективные НПВП или неселективные вместе с ИПП, с низким риском - неселективные НПВП [Каратеев А.Е. и соавт., 2018, Насонов Е.Л. и соавт., 2017]. Для стационарного лечения пациентов использовались как селективные НПВП, так и неселективные, но всем пациентам, даже с низким риском НПВП-гастропатии, была проведена превентивная терапия ИПП омепразолом, что с одной стороны, конечно, способствует гастропротекции, но с другой - приводит к удорожанию лечения и возможному неблагоприятному лекарственному взаимодействию. Важно отметить, что на амбулаторный этап лечения были предписаны только селективные НПВП, реже вызывающие эрозивные и воспалительные поражения ЖКТ. Отмечен низкий уровень контроля за нежелательными реакциями у пациентов, длительно получающих НПВП и с высоким риском развития НПВП-гастропатии, посредством проведения ФГДС и определения инфицирования *H.pylori* с последующей эрадикационной терапией.

Использование ГКС также требует проведения гастропротективной терапии ИПП, что было выполнено в 100% [Hoes J., et al., 2007, Smolen J.S., 2017]. Необходимо отметить отсутствие зафиксированных нежелательных реакций со стороны пищеварительной системы от применения ГКС, что отличается от данных ряда зарубежных исследований. Возможно, это связано

с низкой настороженностью врачей в отношении данной проблемы [Prabha M., et al., 2016, Christina A., et al., 2017].

Таким образом, у пациентов с РА наблюдается высокая частота сопутствующих воспалительных и эрозивных заболеваний пищеварительной системы, которые влияют на течение и прогноз РА, так как препятствуют проводить терапию как БПВП, так и ГКС, и НПВП, которые сами в свою очередь вызывают развитие нежелательных реакций со стороны ЖКТ. У пациентов с РА необходимо тщательно отслеживать развитие нежелательных реакций фармакотерапии со стороны пищеварительной системы, проводить гастропротективную терапию и профилактику фолатной недостаточности для улучшения качества жизни и прогноза основного заболевания.

Лечение РА направлено на снижение активности и прогрессирования заболевания. Это достигается за счет раннего назначения БПВП всем больным и проведения длительного контролируемого лечения с постоянной оценкой активности и мониторингом безопасности [Smolen J.S., 2017]. Однако никакая терапия не способна дать эффект и предупредить прогрессирование заболевания, если пациент не принимает назначенное лечение. В связи с этим проблема низкой приверженности больных лечению хронических заболеваний становится все более значимой для современной медицины [WHO, 2003, Geest S. De, Sabaté E., 2003, Лукина Ю.В. и соавт., 2017]. По имеющимся данным долгосрочная приверженность лечению любого заболевания не превышает 50%, ее значение изменяется от 43% до 78% [Osterberg L., Blaschke T., 2005]. По данным зарубежных авторов приверженность лечению у больных с РА и раньше, и в настоящее время колеблется в тех же пределах [Viller F. et al., 1999, Prudente L., et al., 2016]. Исследование, проведенное в Германии на группе пациентов, страдающих РА (более 7 тыс. человек), показало, что терапию метотрексатом на протяжении первых 12 месяцев прекратили 34% пациентов [Müller S. et al., 2017]. В нашей стране также отмечается низкая приверженность лечению РА [Кремлёва О.В., Колотова Г.Б., 2003, Рябицева Л.Ф. и соавт., 2009]. По

данным исследования, проведенном в республике Татарстан, только 65,6% больных РА оказались приверженными лечению [Ахунова Р.Р., 2012]. По результатам проведенного исследования приверженными лечению на момент выписки из стационара были только 52,7% больных и отмечалось достоверное снижение их количества с течением времени при длительности наблюдения 1 год (через 6 месяцев – 39,0%, через 12 месяцев – 38,9%), что подтверждает данные о низкой приверженности больных РА к лечению во всем мире [Kholoud Z. et al., 2008, Bemt B.J. et al., 2012, Henning B., et al., 2015, Prudente L., et al., 2016, Müller S. et al., 2017].

В настоящее время существуют разноречивые данные о факторах, влияющих на приверженность больных РА лечению [Pasma A., et al., 2013]. По данным исследования, проведенного в Бразилии, на приверженность лечению влияют стоимость лекарственных препаратов и наличие сопутствующих заболеваний [Prudente L., et al., 2016]. По данным немецкого исследования возраст, пол, коморбидность и активность болезни не оказывали влияния на приверженность лечению при РА [Westhoff G., Zink A., 2007], по другим данным на приверженность влияют возраст, уровень образования, психологический статус, тяжесть болезни и прием кортикостероидов [Wolfe F., 1995]. По результатам некоторых зарубежных исследований более приверженными лечению оказались люди пожилого возраста [Tuncay R. et al., 2007, Viller F. et al., 1999] и женского пола [Viller F. et al., 1999]. По данным отечественного исследования возраст, пол, уровень образования, социальный статус, семейное положение не были взаимосвязаны с приверженностью лечению [Ахунова Р.Р., 2012]. В ходе проведенного исследования проводился анализ зависимости приверженности лечению пациентов от таких факторов, как пол, наличие высшего образования, клинической стадии РА и принимаемого БПВП. Более приверженными лечению были пациенты женского пола и пациенты, принимающие лефлуномид, в отличие от больных, получающих метотрексат и сульфасалазин. Это вероятнее всего обусловлено наиболее удобным и



простым режимом дозирования лефлуномида. Тем не менее, по данным зарубежных авторов приверженность к лефлуномиду сопоставима с таковой к метотрексату, а низкая приверженность характерна для больных, получающих сульфасалазин или комбинированную терапию [Grijalva C., et al., 2007].

В настоящее время продемонстрирована взаимосвязь между приверженностью лечению и активностью процесса [Wolfe F., 1995, Nakagawa S., et al., 2018], хотя есть работы, не подтверждающие данный факт [Tuncay R. et al., 2007]. По данным отечественного исследования, приверженные лечению пациенты имели менее выраженную интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале, менее выраженные рентгенологические изменения, лучший функциональный статус, а среди не приверженных лечению пациентов преобладали лица с более длительным анамнезом заболевания [Ахунова Р.Р., 2012]. По результатам проведенного исследования определена прямая зависимость между приверженностью больного к лечению и уровнем активности процесса по DAS28-СОЭ. Кроме того, в группе приверженных лечению больных индекс нарушений жизнедеятельности HAQ-DI был достоверно ниже, чем в группе неприверженных лечению пациентов. Также была определена прямая зависимость между уровнем нарушений жизнедеятельности (HAQ-DI) и активностью процесса DAS28-СОЭ. При анализе данных через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара было показано, что среди пациентов с высокой степенью активности процесса преобладали больные неприверженные лечению, для которых характерны максимальные нарушения жизнедеятельности согласно HAQ-DI. Также было выяснено, что пациенты, регулярно посещавшие врача-ревматолога имеют более низкий показатель активности процесса, чем больные игнорирующие консультации ревматолога. Полученные данные необходимы для понимания взаимосвязи между различными клиническими и социальными характеристиками

больных с РА и их приверженностью лечению, а также имеет важное значение для выработки адекватной тактики лечения у пациентов с РА.

В настоящее время РА занимает одно из ведущих мест среди ревматологических нозологий по затратам на лечение [Huscher D., et al., 2006, Kobelt G., 2007, Andrade P., et al., 2017]. Больные РА требуют более значительных ресурсов системы здравоохранения, чем пациенты с другими ревматическими заболеваниями. Они нуждаются в более частом посещении врача, большем количестве лабораторных и других диагностических исследований, дорогостоящих лекарственных препаратов, частых госпитализациях, организации социальной помощи и ухода [Горячев Д.В., Эрдес Ш., 2001, Da Silva E., et al., 2003, Uhlig T., et al., 2014]. РА является заболеванием с высокой стоимостью для системы здравоохранения, социальной системы и для самого больного [Kvien T.K., 2004, Voonen A., Severens J., 2011, Hopkins A.M. et al., 2016, Andrade P. et al., 2017].

В 2011 году на лечение РА в РФ было потрачено 8009,9 млн. руб [Потапчик Е.Г., Попович Л.Д., 2013] и неуклонно растет из года в год. Так как основная цель фармакотерапии – это достижение ремиссии заболевания или низкой активности процесса, то это невозможно без использования современных таргетных средств для лечения РА – ГИБП. Лечение ГИБП обладает высокой стоимостью, что подтверждается рядом фармакоэкономических исследований, проведенных как в странах Европы, Японии [Román J.A., et al., 2016, Ariza R., et al., 2014, Christian G., Holger R., 2013, Tanaka E., et al., 2017, Esposti L., et al., 2017, Chevreul K., et al., 2014], так и в РФ [Горячев Д.В. и соавт., 2010, Куликов А.Ю., Дьяков ИИ, Горячев ДВ., 2014, Почуприна А.А., 2016]. В условиях ограниченности ресурсов здравоохранения нашей страны, относительно высокой стоимости ГИБП и невозможности обеспечения всех нуждающихся в них пациентов, одним из выходов из сложившейся ситуации является использование биосимиляров ГИБП, обладающих меньшей стоимостью и схожей эффективностью [Filipe C., et al., 2016, Gulácsi L., et al., 2015, Araújo F., et al., 2016].

Благодаря программе импортозамещения в области лекарственного обеспечения населения в РФ расширилось производство дженериков и биосимиляров, что способствует выходу на рынок более дешевых российских препаратов [Данилов А.И. и соавт., 2017, Квачахия Л.Л., Квачахия Л.Л., 2017].

В проведенном фармакоэкономическом исследовании было показано, что наименьшие суммарные затраты на лечение 1 пациента за 2-летний период будут у отечественного биоаналога Инфликсимаба (ЗАО "БИОКАД") - 1031901,0 рублей по сравнению с оригинальным Ремикейд® (ООО "МСД Фармасьютикалс") - 1157613,0 рублей и препаратами адалимумаба - Хумира® (ООО "ЭббВи") - 1530256,0 рублей и Далибра® (ЗАО "БИОКАД") - 1223964,0 рублей. Инфликсимаб (ЗАО "БИОКАД") представляет собой наименее затратную схему лечения РА и при проведении анализа минимизации затрат, анализа "затраты-эффективность" и анализа NNT.

Таким образом, при равной эффективности препаратов инфликсимаба и адалимумаба экономически целесообразно использовать отечественный биоаналог Инфликсимаб (ЗАО "БИОКАД"). Необходимо отметить необходимость дальнейшего расширения пакета отечественных биоаналогов, что приведет к снижению стоимости лечения РА и даст возможность выбора оптимального плана лечения больных при очевидных финансовых ограничениях.

## ВЫВОДЫ

1. На стационарном этапе лечения и в выписных рекомендациях у больных с РА, впервые установленным РА, ПсА и НДА недостаточно соблюдаются современные рекомендации о проведении фармакотерапии БПВП и ГИБП, противовоспалительной терапией ГКС, а также используются ЛП с недоказанной эффективностью.

2. Среди пожилых пациентов достоверно чаще наблюдается высокая степень активности процесса по DAS28 по сравнению с лицами моложе 60 лет - 51,5% и 21,4% соответственно ( $p < 0,05$ ). У пациентов 60 лет и старше достоверно чаще используется метотрексат для лечения РА, чем у больных моложе 60 лет (72,8% и 52,3% соответственно,  $p < 0,05$ ), но в дозировке, достоверно ниже, чем у пациентов моложе 60 лет (средняя доза -  $9,4 \pm 1,9$  мг/нед и  $13,8 \pm 4,1$  мг/нед соответственно,  $p < 0,05$ ). Указанные дозы метотрексата ниже доз, прописанных в современных рекомендациях.

3. У пациентов с РА наблюдается высокая частота сопутствующих воспалительных и эрозивных заболеваний пищеварительной системы (42,2%). Среди НР со стороны ЖКТ на фоне приема БПВП преобладают диспепсические расстройства и повышение печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ). Гастропротективная терапия у больных, получающих ГКС и/или НПВП проведена в 100%. Профилактика фолатной недостаточности у пациентов, получающих метотрексат, проводится только в 84,4% случаев.

4. Более приверженными лечению среди больных с РА были пациенты женского пола и принимающие лефлуномид (в качестве БПВП) ( $p < 0,05$ ). С течением времени при длительности наблюдения 1 год количество приверженных лечению пациентов уменьшается с 52,7% до 38,9% ( $p < 0,05$ ). В группе приверженных лечению больных индекс нарушений жизнедеятельности HAQ-DI достоверно ниже, чем в группе неприверженных лечению пациентов ( $p < 0,05$ ). Пациенты, регулярно посещавшие врача-ревматолога, имеют более низкий показатель активности процесса, чем

больные, не наблюдающиеся у врачей-ревматологов (DAS28-СОЭ -  $3,94 \pm 0,9$  и  $5,11 \pm 1,2$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

5. Среди ГИБП и их отечественных биоаналогов при равной эффективности экономически целесообразно для лечения РА использовать биоаналог инфликсимаба.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Рекомендовать придерживаться современных рекомендаций при назначении лечения РА, впервые установленного РА, ПсА и НДА, что позволит оптимизировать фармакотерапию больных с данными заболеваниями.

2. Для оптимизации фармакотерапии РА необходимо более агрессивное ведение пациентов с использованием БПВП в рекомендованных дозах и ГИБП для достижения ремиссии, а также активное выявление НР и проведение мер, направленных на их коррекцию.

3. Рекомендовать проведение просветительной работы по повышению информированности больных о данном заболевании и его последствиях, приверженности лечению и необходимости постоянного контроля за заболеванием у врача-ревматолога в рамках реализации концепции Treat to target (T2T) – «Лечение до достижения цели».

4. Рекомендовать использование отечественного биоаналога инфликсимаба для лечения РА у пациентов, имеющих показания для ГИБП.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЦЩП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

БПВП – базисные противовоспалительные препараты

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ГКС – глюкокортикостероиды

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖНВЛП - жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

ИЛ – интерлейкин

ИПП – ингибиторы протонной помпы

ЛП – лекарственный препарат

НДА – недифференцированный артрит

НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат

НР – нежелательная реакция

ОА – остеоартроз

ОП – остеопороз

ПсА – псориатический артрит

РА – ревматоидный артрит

РПКИ – рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования

РФ – ревматоидный фактор

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ССС – сердечно-сосудистая система

ФК – функциональный класс

ФНО-а – фактор некроза опухоли-а

ЧБС – число болезненных суставов

ЧПС – число припухших суставов

Anti-MCV - Anti-mutated citrullinated vimentin antibodies (антитела к цитруллинированному виментину)

ACR - American College of Rheumatology (Американская коллегия ревматологов)

DAS - Disease Activity Score (счет активности болезни)

DDD - Defined Daily Dose (стандартная дневная доза)

EULAR - The European League Against Rheumatism (Европейская Антиревматическая Лига)

T2T – Treat to target (лечение до достижения цели)

HAQ - Health Assessment Questionnaire (опросник качества жизни)

HAQ-DI - HAQ Disability Index (индекс нарушений жизнедеятельности)

QALY - Quality-adjusted life years (добавленные годы жизни с поправкой на качество)

## ПРИЛОЖЕНИЕ (ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ РЕГИСТРАЦИОННЫЕ КАРТЫ)

Индивидуальная регистрационная карта для пациентов с впервые  
выявленным ревматоидным артритом

1. Номер пациента \_\_\_\_\_ 2. ФИО пациента \_\_\_\_\_
3. Пол \_\_\_\_ 4. Возраст \_\_\_\_\_ 5. Продолжительность госпитализации \_\_\_\_\_
6. Основное заб-ние \_\_\_\_\_
7. Соп заб-ния \_\_\_\_\_
8. Осложнения \_\_\_\_\_
9. Клиническая стадия \_\_\_\_\_ 10. Функциональный класс \_\_\_\_\_
11. Степень активности по DAS28-COЭ \_\_\_\_\_  
(ЧБС \_\_\_\_\_ ЧПС \_\_\_\_\_ СОЭ \_\_\_\_\_ ВАШ \_\_\_\_\_)
12. Рентгенография суставов  
Наличие эрозий \_\_\_\_\_ R-стадия (по Штейнброкеру) \_\_\_\_\_
13. РФ пол \_\_\_\_ отр \_\_\_\_ 14. Анти-МЦВ пол \_\_\_\_ отр \_\_\_\_ 15. СРБ \_\_\_\_\_
15. Внесуставные проявления \_\_\_\_\_
16. Дата установления д-за \_\_\_\_\_ 17. Длительность заб-ния \_\_\_\_\_
18. Необходимость листа нетрудоспособности да \_\_\_\_ нет \_\_\_\_
19. Наличие эндопротезирования суставов да \_\_\_\_ нет \_\_\_\_
20. Группа инвалидности да \_\_\_\_ нет \_\_\_\_
21. Продолжительность от амбулаторного приема у врача-ревматолога до  
госпитализации больных \_\_\_\_\_
22. Диагноз при поступлении \_\_\_\_\_
23. Конституциональные симптомы: общ. слабость \_\_\_\_ недомогание \_\_\_\_  
похудание \_\_\_\_ лихорадка \_\_\_\_\_ Другое \_\_\_\_\_
24. Терапия до госпитализации \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
25. Терапия во время госпитализации \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
26. Осложнения от фармакотерапии \_\_\_\_\_
27. Выписные рекомендации \_\_\_\_\_



28. Кол-во визитов к ревматологу после выписывания из стационара на амбулаторном этапе \_\_\_\_\_

29. Изменения в фармакотерапии РА на амбулаторном этапе после выписывания из стационара \_\_\_\_\_

Индивидуальная регистрационная карта для пациентов  
с ревматоидным артритом

1. Номер пациента \_\_\_\_\_ 2. ФИО пациента \_\_\_\_\_
3. Пол \_\_\_\_ 4. Возраст \_\_\_\_\_ 5. Продолжительность госпитализации \_\_\_\_\_
6. Основное заб-ние \_\_\_\_\_
7. Соп заб-ния \_\_\_\_\_
8. Осложнения \_\_\_\_\_
9. Клиническая стадия \_\_\_\_\_ 10. Функциональный класс \_\_\_\_\_
11. Степень активности по DAS28-COЭ \_\_\_\_\_  
(ЧБС \_\_\_\_\_ ЧПС \_\_\_\_\_ СОЭ \_\_\_\_\_ ВАШ \_\_\_\_\_)
12. Рентгенография суставов  
Наличие эрозий \_\_\_\_\_ R-стадия (по Штейнброкеру) \_\_\_\_\_
13. РФ пол \_\_\_\_ отр \_\_\_\_ 14. Анти-МЦВ пол \_\_\_\_ отр \_\_\_\_ 15. СРБ \_\_\_\_\_
15. Внесуставные проявления \_\_\_\_\_
16. Дата установления д-за \_\_\_\_\_ 17. Длительность заб-ния \_\_\_\_\_
18. Необходимость листа нетрудоспособности да \_\_\_\_ нет \_\_\_\_
19. Наличие эндопротезирования суставов да \_\_\_\_ нет \_\_\_\_
20. Группа инвалидности да \_\_\_\_ нет \_\_\_\_
21. Продолжительность от амбулаторного приема у врача-ревматолога до госпитализации больных \_\_\_\_\_
22. Диагноз при поступлении \_\_\_\_\_
23. Конституциональные симптомы: общ. слабость \_\_\_\_ недомогание \_\_\_\_  
похудание \_\_\_\_ лихорадка \_\_\_\_\_ Другое \_\_\_\_\_
24. Терапия до госпитализации \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
25. Терапия во время госпитализации \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
26. Осложнения от фармакотерапии \_\_\_\_\_
27. Выписные рекомендации \_\_\_\_\_

Индивидуальная регистрационная карта для пациентов  
с недифференцированным артритом

1. Номер пациента \_\_\_\_\_ 2. ФИО пациента \_\_\_\_\_
3. Пол \_\_\_\_ 4. Возраст \_\_\_\_\_ 5. Продолжительность госпитализации \_\_\_\_\_
6. Основное заб-ние \_\_\_\_\_
7. Соп заб-ния \_\_\_\_\_
8. Осложнения \_\_\_\_\_
9. Степень активности по DAS28-СОЭ \_\_\_\_\_  
(ЧБС \_\_\_\_\_ ЧПС \_\_\_\_\_ СОЭ \_\_\_\_\_ ВАШ \_\_\_\_\_)
10. Рентгенография суставов  
Наличие эрозий \_\_\_\_\_ R-стадия (по Штейнброкеру) \_\_\_\_\_
11. РФ пол \_\_\_\_ отр \_\_\_\_ 12. Анти-МЦВ пол \_\_\_\_ отр \_\_\_\_ 13. СРБ \_\_\_\_\_
14. Дата установления д-за \_\_\_\_\_ 15. Длительность заб-ния \_\_\_\_\_
16. Необходимость листа нетрудоспособности да \_\_\_\_ нет \_\_\_\_
17. Наличие эндопротезирования суставов да \_\_\_\_ нет \_\_\_\_
18. Группа инвалидности да \_\_\_\_ нет \_\_\_\_
19. Продолжительность от амбулаторного приема у врача-ревматолога до  
госпитализации больных \_\_\_\_\_
20. Диагноз при поступлении \_\_\_\_\_
21. Терапия до госпитализации \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
22. Терапия во время госпитализации \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
23. Осложнения от фармакотерапии \_\_\_\_\_
24. Выписные рекомендации \_\_\_\_\_

Индивидуальная регистрационная карта для пациентов  
с псориатическим артритом

1. Номер пациента \_\_\_\_\_ 2. ФИО пациента \_\_\_\_\_
3. Пол \_\_\_\_ 4. Возраст \_\_\_\_\_ 5. Продолжительность госпитализации \_\_\_\_\_
6. Основное заб-ние \_\_\_\_\_
7. Соп заб-ния \_\_\_\_\_
8. Осложнения \_\_\_\_\_
9. Клиническая форма \_\_\_\_\_ 10. Степень активности процесса \_\_\_\_\_  
(ЧБС \_\_\_\_\_ ЧПС \_\_\_\_\_ СОЭ \_\_\_\_\_ ВАШ \_\_\_\_\_)
11. Наличие HLA-B 27 антигена да \_\_\_\_ нет \_\_\_\_\_
12. Дата установления д-за \_\_\_\_\_ 13. Длительность заб-ния \_\_\_\_\_
14. Необходимость листа нетрудоспособности да \_\_\_\_ нет \_\_\_\_\_
15. Наличие эндопротезирования суставов да \_\_\_\_ нет \_\_\_\_\_
16. Группа инвалидности да \_\_\_\_ нет \_\_\_\_\_
17. Продолжительность от амбулаторного приема у врача-ревматолога до  
госпитализации больных \_\_\_\_\_
18. Диагноз при поступлении \_\_\_\_\_
19. Терапия до госпитализации \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
20. Терапия во время госпитализации \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
21. Осложнения от фармакотерапии \_\_\_\_\_
22. Выписные рекомендации \_\_\_\_\_

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Авдеева, А.С. Оценка терапии ритуксимабом в реальной клинической практике (по данным регистра больных ревматоидным артритом ОРЕЛ) [Текст] / А.С. Авдеева, А.М. Сатыбалдыев, Н.В. Демидова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2019. - №57(3). – С. 274-279.
2. Ахунова, Р.Р. Приверженность больных ревматоидным артритом лечению базисными противовоспалительными препаратами [Текст] / Р.Р. Ахунова, К.К. Яхин, С.П. Якупова, И.Г. Салихов // Клиницист. – 2012. - № 1. – С. 42-45.
3. Балабанова, Р.М. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000-2010гг. [Текст] / Р.М. Балабанова, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2012. - №3. – С.10-12.
4. Балабанова, Р.М. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. [Текст] / Р.М. Балабанова, Т.В. Дубинина, А.Б. Демина, О.А. Кричевская // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56(1). – С. 15-21.
5. Балабанова, Р.М. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. [Текст] / Р.М. Балабанова, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2015. - №2. – С.120-124.
6. Белов, Б.С. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами и инфекции у больных ревматоидным артритом: актуальность и перспективы [Текст] / Б.С. Белов // Научно-практическая ревматология. – 2014. - №52(3). – С. 322–330.
7. Белоусов, Д.Ю. Фармакоэпидемиологические исследования: методология и регулирование [Текст] / Д.Ю. Белоусов, А.Е. Чеберда // Качественная клиническая практика. – 2017. - №1. – С.34-41.
8. Вакуленко, О.Ю. Взаимосвязь клинических характеристик ревматоидного артрита с трудоспособностью и производительностью

- труда [Текст] / О.Ю. Вакуленко, О.А. Кричевская, Д.В. Горячев // Научно-практическая ревматология. – 2012. - №3. – С.60-67.
9. Горячев, Д.В. Стоимость ревматоидного артрита и экономическая целесообразность лечения [Текст] / Д.В. Горячев, Ш. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2001. - №5. - С.58-65.
10. Горячев, Д.В. Фармакоэкономический анализ применения тоцилизумаба в терапии ревматоидного артрита. Имитационное моделирование [Текст] / Д.В. Горячев, Ш.Ф. Эрдес, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2010. - № 2. – С.87—102.
11. Гребенникова, В.В. Фармакоэпидемиологические аспекты антигипертензивной терапии у лиц пожилого и старческого возраста [Текст] / В.В. Гребенникова, М.М. Петрова, О.П. Боброва, Д.С. Каскаева // Сибирский медицинский журнал. – 2011. - № 8. – С. 30-32.
12. Данилов, А.И. Программа импортозамещения в области лекарственного обеспечения населения в Российской Федерации [Текст] / А.И. Данилов, С.А. Асриев, Е.В. Лаврова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Том 16. - №4. – С.114-120.
13. Даурова, М.Д. Фармакоэпидемиология терапии ХОБЛ у пожилых больных в многопрофильном стационаре [Текст] / М.Д. Даурова, Ю.А. Филиппова, Э. Саламова // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2014. - № 4(30).
14. Дьяков, И.И. Фармакоэкономический анализ применения биологических препаратов в лечении ревматоидного артрита [Текст] / И.И. Дьяков, Д.В. Горячев // Современная ревматология. – 2014. -№3. – С.82–88.
15. Ермакова, Ю.А. Динамика активности болезни, функционального статуса и рентгенологических изменений при раннем ревматоидном артрите: результаты 5-летнего наблюдения в рамках российской программы «РАДИКАЛ» [Текст] / Ю.А. Ермакова, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, Н.В. Демидова // Научно-практическая ревматология. – 2015. - №53(1). – С.17–23.

16. Зинчук, И.Ю. Социальное бремя ревматоидного артрита [Текст] / И.Ю. Зинчук, В.Н. Амирджанова // Научно-практическая ревматология. – 2014. - №52(3). - С.331–335.
17. Каратеев, А.Е. НПВП-гастропатия: динамика за 12 лет [Текст] / А.Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. – 2011. – №3. – С.20-24.
18. Каратеев, А.Е. Проект национальных клинических рекомендаций (основные положения). Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов [Текст] / А.Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. - №55(4). – С.452-456.
19. Каратеев, А.Е. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации [Текст] / А.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов, В.Т. Ивашкин [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. - №56. – С.1-29.
20. Каратеев, А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации [Текст] / А.Е. Каратеев, Н.Н. Яхно, Л.Б. Лазебник [и др.]. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. - 167 с.
21. Каратеев, Д.Е. Возможности ранней диагностики ревматоидного артрита в клинической практике на современном этапе (результаты наблюдений за московской когортой больных ранним артритом в рамках программы РАДИКАЛ) [Текст] / Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, Л.Н. Тюрина [и др.] // Терапевтический архив. – 2008. - №5. – С.8–13.
22. Каратеев, Д.Е. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 — шаг вперед к ранней диагностике [Текст] / Д.Е. Каратеев, Ю.А. Олюнин, Е.Л. Лучихина // Научно-практическая ревматология. – 2011. - №1. – С.10—15.
23. Каратеев, Д.Е. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев [Текст] / Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, Н.В. Демидова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. - №52(6). – С. 607–614.

24. Каратеев, Д.Е. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА) [Текст] / Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, Н.В. Демидова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2016. - №54(2). С. 138-144.
25. Квачахия, Л.Л. Политика импортозамещения на отечественном фармацевтическом рынке [Электронный ресурс] / Л.Л. Квачахия, Л.Л. Квачахия // Иннов: электронный научный журнал. - 2017. - №4(33). URL: <http://www.innov.ru/science/economy/politika-importozameshcheniya-na-ot/>
26. Козловский, В.И. Фармакоэкономика в кардиологии, онкологии и акушерстве [Текст] / В.И. Козловский, С.Н. Занько, Ю.В. Крылов [и др.] – В.: ВГМУ, 2016. – 285 с.
27. Колбин, А.С. Фармакоэкономический анализ лекарственных средств, применяемых в лечении ревматоидного артрита при неэффективности базовых противовоспалительных средств [Текст] / А. С. Колбин, А.А. Курьлев, М.А. Проскурин, Ю.Е. Балыкина // Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. – 2016. - №3. – С. 20-28.
28. Коротаева, Т.В. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению [Текст] / Т.В. Коротаева, Ю.Л. Корсакова, Е.Ю. Логинова [и др.] // Современная ревматология. – 2018. - №12(2). – С.22–35.
29. Корсакова, Ю.Л. Современная фармакотерапия псориатического артрита [Текст] / Ю.Л. Корсакова, Т.В. Коротаева // Научно-практическая ревматология. -2019. - №57(1). – С.75-82.
30. Кремлёва, О.В. Несогласие с режимом лечения у больных ревматоидным артритом: степень выраженности, частота, типы и корреляционные связи [Текст] / О.В. Кремлёва, Г.Б. Колотова // Терапевтический архив. – 2003. №75(5), - С. 20–24.
31. Куликов, А.Ю. Теоретические основы фармакоэкономического и фармакоэпидемиологического анализа в системе обеспечения



- необходимыми лекарственными средствами отдельных категорий населения Российской Федерации [Текст] / А.Ю. Куликов // Сборник научных трудов «Разработка, исследование, маркетинг новой фармацевтической продукции. – 2008. – №63. – С. 605-606.
32. Куликов, А.Ю. Фармакоэкономическая оценка применения абатацепта у пациентов с ревматоидным артритом, имеющих недостаточный ответ на терапию метотрексатом, в Российской Федерации [Текст] / А.Ю. Куликов, А.А. Почуприна // Фармакоэкономика: Теория и практика. - Том 4. - №1. 2016. - С. 116-122.
33. Курсов, С.В. Циклооксигеназа: физиологические эффекты, действие ингибиторов и перспективы дальнейшего использования парацетамола (аналитический обзор) [Текст] / С.В. Курсов, В.В. Никонов // Медицина неотложных состояний. - 2016. - Т.76. - № 5. - С. 27-35
34. Лисицына, Т.А. Психические расстройства у больных ревматоидным артритом [Текст] / Т.А. Лисицына, Д.Ю. Вельтищев, О.Ф. Серавина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2011. - №3. – С.29-36.
35. Лукина, Ю.В. Проблема приверженности в современной медицине: возможности решения, влияние на результативность терапии и исходы заболевания [Текст] / Ю.В. Лукина, Н.П. Кутищенко, С.Ю. Марцевич // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. - №13(4). – С.519-524.
36. Мазуров, В.И. Место тофацитиниба в стратегии лечения ревматоидного артрита [Текст] / В.И. Мазуров, Е.А. Трофимов, Р.Р. Самигуллина, И.З. Гайдукова // Научно-практическая ревматология. – 2018. - №56(2). – С.152-156.
37. Муравьев, Ю.В. Внесуставные проявления ревматоидного артрита [Текст] / Ю.В. Муравьев // Научно-практическая ревматология. – 2018. - №56(3). – С. 356-362.

38. Муравьев, Ю.В. Как же назначать фолиевую кислоту при ревматоидном артрите в период лечения метотрексатом? [Текст] / Ю.В. Муравьев // Научно-практическая ревматология. – 2013. - №51(2). - С. 201–204.
39. Назаров, Б.Д. Ревматоидный артрит с системными проявлениями: диагностика, индикаторы неблагоприятного течения [Текст] / Б.Д. Назаров, Ё.У. Саидов, Д.А. Халилова [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2012. - №50(6). – С. 45–49.
40. Насонов, Е.Л. Абатацепт при ревматоидном артрите: новая форма, новые механизмы, новые возможности [Текст] / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2015. – №53(5). – С.522–541.
41. Насонов, Е.Л. Ингибция интерлейкина 6 – новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний [Текст] / Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова, А.С. Авдеева, Е.Ю. Панасюк // Научно-практическая ревматология. – 2013. - №51(4). – С. 416-427.
42. Насонов, Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб [Текст] / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2014. -№52(2). – С. 209–221.
43. Насонов, Е.Л. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов [Текст] / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2015. - №53(3). – С.238–250.
44. Насонов, Е.Л. Применение блокатора костимуляции Т-лимфоцитов абатацепта при ревматоидном артрите [Текст] / Е.Л. Насонов, Д.И. Каратеев // Научно-практическая ревматология. – 2010. - №4 (2). – С.9–26.
45. Насонов, Е.Л. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция) [Текст] / Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. – 2013. -№51(2). -С.163–169.
46. Насонов, Е.Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб [Текст] / Под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ИМАПРЕСС, 2011 – С. 55–93.

47. Насонов, Е.Л. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1) [Текст] / Е.Л. Насонов, В.И. Мазуров, Д.Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. - №52(5). – С. 477–494.
48. Насонов, Е.Л. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I) [Текст] / Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, А.М. Сатыбалдыев [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2015. - №5. -С. 472–484.
49. Насонов, Е.Л. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016 [Текст] / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2017. -№55(2). – С.138-150.
50. Насонов, Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени [Текст] / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2017.- №55(4). – С. 409-419.
51. Насонов, Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология [Текст] / Под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 - 464 с.
52. Никитина, Н.М. Коморбидность у больных ревматоидным артритом [Текст] / Н.М. Никитина, И.А. Афанасьев, А.П. Ребров // Научно-практическая ревматология. – 2015.- №53(2). – С.149–154.
53. Новикова, Д.С. Оценка кардиоваскулярного риска у больных ранним ревматоидным артритом в рамках исследования РЕМАРКА (предварительные данные) [Текст] / Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, И.Г. Кириллова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. - №53(1). – С. 24–31.
54. Олюнин, Ю.А. Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика [Текст] / Ю.А. Олюнин // Современная ревматология. – 2014.- №2. – С.15–20.

55. Панафидина, Т.А. Коморбидность при ревматоидном артрите [Текст] / Панафидина Т.А., Кондратьева Л.В., Герасимова Е.В. [и др.] Научно-практическая ревматология. – 2014. - №52(3). – С. 283–289.
56. Пегова, М.А. Фармакоэпидемиологические исследования как способ анализа и оптимизации лекарственного обеспечения лечебно-профилактических учреждений [Текст] / М.А. Пегова, М.А. Мищенко, И.В. Гаммель, С.В. Кононова // Биомедицина. – 2010. – №4. – С. 107 – 109.
57. Петров, В.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике: мастер-класс: учебник / В. И. Петров. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 880 с.
58. Петров В.И. Прикладная фармакоэпидемиология: учебник / Под ред. В.И. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 384 с
59. Попкова, Т.В. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные [Текст] / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2016. - №54(2). – С.122-128.
60. Потапчик, Е.Г. Социально-экономическая эффективность государственных инвестиций в медицинские технологии (на примере лечения отдельных заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани) [Текст] / Е.Г. Потапчик, Л.Д. Попович. – М.: Изд. Дом Высшей школы экономики, 2013. – 56 с.
61. Путилина, М.В. Терапия церебральных инсультов у больных пожилого и старческого возраста с учетом клинических и патогенетических особенностей / М.В. Путилина // Consiliummedicum. – 2011. – №2. – С.14–18.
62. Рачина, С.А. Фармакоэпидемиология: от теоретических основ к практическому применению [Текст] / С.А. Рачина, Р.С. Козлов, Ю.А. Белькова // Фармакоэкономика. -2014. - Том 7. - №1. – С.32-38.
63. Рябицева, Л.Ф. Изучение приверженности лечению больных хроническими заболеваниями на модели ревматоидного артрита, ее

- детерминанты и влияние на исходы заболевания [Текст] / Л.Ф. Рябицева, А.Г. Солодовников, О.М. Лесняк // Уральский медицинский журнал. - 2009. - №2. – С. 32–38.
64. Сатыбалдыев, А.М. Международный опыт регистров больных ревматоидным артритом. Зарубежные регистры [Текст] / А.М. Сатыбалдыев, Д.Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2014. №1. – С. 83–84.
65. Таскина, Е.А. Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом [Текст] / Е.А. Таскина, Л.И. Алексеева // Научно-практическая ревматология. – 2014/- №52(5). – С. 562–571.
66. Торощова, Н.В. Обзор клинических рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза [Текст] / Н.В. Торощова // Научно-практическая ревматология. - 2018. - №56(2). – С.144-151.
67. Тюрин, В.П. Сравнительная эффективность инфликсимаба и адалимумаба у пациентов с ревматоидным артритом / В.П. Тюрин, Т.В. Мезенова, Т.О. Ютрина, Ю.В. Усачева // Клиническая медицина. – 2013. - № 7. – С. 55-60
68. Фоломеева, О.М. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER) [Текст] / О.М. Фоломеева, Е.Л. Насонов, И.А. Андрианова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2010. - №1. – С. 50–60.
69. Фоломеева, О.М. Инвалидность, обусловленная ревматическими заболеваниями, среди жителей РФ [Текст] / О.М. Фоломеева, Л.С. Лобарева, М.А. Ушакова // Научно-практическая ревматология. – 2001. - №1. – С.15-21.
70. Фоломеева, О.М. К проблеме определения внесуставных проявлений ревматоидного артрита [Текст] / О.М. Фоломеева // Научно-практическая ревматология. – 2008. - № 2. С. 74-82.

71. Чичасова, Н.В. Деструкция хряща при ревматоидном артрите, связь с функциональными нарушениями [Текст] / Н.В. Чичасова // Современная ревматология. – 2014. - №4. – С.60–71.
72. Чичасова, Н.В. Оценка эффективности и переносимости лефлуномида (элафра) у больных ревматоидным артритом по данным открытого многоцентрового исследования [Текст] / Н.В. Чичасова // Научно-практическая ревматология. – 2018. - №56(4). – С. 466-473.
73. Ягудина, Р.И. Выбор технологии сравнения при проведении фармакоэкономического анализа инновационных лекарственных препаратов [Текст] / Р.И. Ягудина, В.Г. Серпик, А.Б. Крылов, Р.С. Скулкова // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2017. - Т.5. - №4. - С.5-11.
74. Ягудина, Р.И. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований [Текст] / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, В.Г. Серпик // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2009 - №4. – С. 10-13.
75. Ягудина, Р.И. О возможностях совмещения анализа «влияния на бюджет» и анализа «затраты-эффективность» - создание «3D» фармакоэкономической модели [Текст] / Р.И. Ягудина, В.Г. Серпик // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2014. - Т.2. - №3. - С.4-8.
76. Ягудина, Р.И. Методология анализа «затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований [Текст] / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, И.А. Метелкин // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2012.–Т.5. –№ 4. –С.3–8.
77. Abu-Shakra, M. Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis: clinical and radiological outcome [Text] / M. Abu-Shakra, D.D. Gladman, J.C. Thorne [et al.] // The Journal of Rheumatology. – 1995. - №22. – P.241-245.
78. Adachi, J.D. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-

- blind, extension trial [Text] / J.D. Adachi, K.G. Saag, P.D. Delmas [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2001. №44. – P. 202-211.
79. Aletaha, D. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative [Text] / D. Aletaha, T. Neogi, A.J. Silman [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2010. - №69. – P.1580—1588.
80. Alghasham, A. Therapeutic targets for rheumatoid arthritis: progress and promises [Text] / A. Alghasham, Z. Rasheed // *Autoimmunity*. – 2014. - №47(2). – P. 77–94.
81. Alunno, A. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: new players and therapeutic targets [Text] / A. Alunno, F. Carubbi, R. Giacomelli, R. Gerli // *BMC Rheumatology*. – 2017. - Vol.1. – Article №3. – P.1-13
82. Anic, B. Pathogenesis of rheumatoid arthritis [Text] / B. Anic, M. Mayer // *Reumatizam*. – 2014. – №61(2). – P.19-23.
83. Araujo, F.C. Pharmacoeconomics of biosimilars: what is there to gain from them? [Abstract] / F.C. Araujo, J. Goncalves, J.E. Fonseca // *Current Rheumatology Reports*. – 2016. - №18(8). P.50.
84. Ariza R. Análisis de minimización de costes de abatacept subcutáneo en el tratamiento de la artritis reumatoide en España [Text] / R. Ariza, A. van Walsem, C. Canal [et al.] // *Farmacia Hospitalaria*. – 2014. - №38(4). P. 257-265.
85. Arnett, F.C. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis [Text] / F.C. Arnett, S.M. Edworthy, D.A. Bloch [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 1988. - №31. – P. 315—324.
86. Baker, M. Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis [Text] / M. Baker, J.W.G. Jacobs, P.M.J. Welsing [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2012. - №156. - P. 329–339.
87. Bal, A. Characteristics of patients with rheumatoid arthritis in Turkey: Results from the Turkish League Against Rheumatism Rheumatoid Arthritis Registry

- [Text] / A. Bal, S. Ataman, H. Bodur [et al.] // Archives of Rheumatology. - 2015. - №30(1). – P. 16-22.
88. Bannuru, R.R. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis:a systematic review and meta-analysis [Text] / R.R. Bannuru, N.S. Natov, I.E. Obadan [et. al.] Arthritis Care & Research. – 2009. - №61. – P.1704–1711.
89. Batticciotto, A. Efficacy and Treatment Costs of Monotherapy with bDMARDs in the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Patients Intolerant to or Inappropriate to Continue Treatment with Methotrexate [Text] / A. Batticciotto, R.Ravasio, M. Riva, Sarzi-Puttini P. // Advances in Therapy. – 2016. - №33. - P.1360–1373.
90. Behrens, F. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study [Text] / F. Behrens, C. Finkenwirth, K. Pavelka [et al.] // Arthritis Care & Research (Hoboken). – 2013. - №65. P. 464-470.
91. Benucci, M. Mean cost per number needed to treat with tocilizumab plus methotrexate versus abatacept plus methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis in patients previously treated with methotrexate [Text] / M. Benucci, R. Ravasio, A. Damiani // ClinicoEconomics & Outcomes Research. – 2017. - №14(9). P.403-410.
92. Bergman, G.J. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to diseasemodifying antirheumatic drugs [Text] / G.J. Bergman, M.C. Hochberg, M. Boers [et al.] Seminars in Arthritis and Rheumatism. – 2010. - №39(6). – P.425–441.
93. Bernt, B.J. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature [Text] / B.J. Bernt, H.E. Zwicker, C.H. van den Ende // Expert review of clinical immunology. – 2012. - №8(4). P. 337-351.



94. Binard, A. Outcome of early monoarthritis: a followup study [Text] / A. Binard, S. Alassane, V. Devauchelle-Pensec [et al.] // The Journal of Rheumatology. – 2007. - №34. – P.2351-2357.
95. Boonen, A. The burden of illness of rheumatoid arthritis [Text] / A. Boonen, J. Severens // Clinical Rheumatology. – 2011. - №30. – P. 3–8.
96. Bosello, S. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcomes: clinical ACR remission and radiographic non-progression [Text] / S. Bosello, A.L. Fedele, G. Peluso [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2011. -№70. – P. 1292-1295.
97. Braun, J. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial [Text] / J. Braun, P. Kästner, P. Flaxenberg [et al.] // Arthritis & Rheumatology. - 2008. - №58. - P.73-81.
98. Bruce, B. The Stanford health assessment questionnaire: dimensions and practical applications [Electronic resource] / B. Bruce, J.F. Fries // Health and Quality of Life Outcomes. – 2003. - №1(20). - Access mode: [https://https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-20](https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-20).
99. Buch, M.H. Updated consensus statement on the use of Rituximab in patients with rheumatoid arthritis / M.H. Buch, J.S. Smolen, N. Betteridge [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2011. - №70(6). - P.909-920.
100. Buckley, L. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis [Text] / L. Buckley, G. Guyatt, H.A. Fink // Arthritis & Rheumatology. – 2017. - №69(8). P.1521-1537.
101. Burmester, G. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinion of multidisciplinary European expert panel [Text] / G. Burmester, A. Lanas, L. Biasucci [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. - 2010. - №70(5). – P.818–822.

102. Burmester, G. The appropriate use of non-steroidal antiinflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel [Text] / G. Burmester, A. Lanas, L. Biasucci [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2011. - №70(5). – P.818-822.
103. Burton, W. Systematic review of studies of productivity loss due to rheumatoid arthritis [Text] / W. Burton, A. Morrison, R. Maclean, E. Ruderman // *Occupational Medicine*. – 2006. - №56(1). – P. 18–27.
104. Busquets, N. Age at treatment predicts reason for discontinuation of TNF antagonists: data from the BIOBADASER 2.0 registry [Text] / N. Busquets, E. Tomero, M.A. Descalzo [et al] // *The Journal of Rheumatology*. – 2011. -№50. – P.1999–2004.
105. Cannon, G. Adverse events with disease modifying antirheumatic drugs (DMARD): a cohort study of leflunomide compared with other DMARD [Text] / G. Cannon, W. Holden, J. Juhaeri [et al.] // *Rheumatology*. – 2014. – №31. – P. 1906-1911.
106. Chastek, B. Treatment persistence and healthcare costs among patients with rheumatoid arthritis changing biologics in the USA [Text] / B. Chastek, C-I. Chen, C. Proudfoot [et al.] // *Advances in Therapy*. - №34. - P.2422–2435.
107. Chevreul, K. Evolution of Direct Costs in the First Years of Rheumatoid Arthritis: Impact of Early versus Late Biologic Initiation - An Economic Analysis Based on the ESPOIR Cohort [Electronic resource] / K. Chevreul, G. Haour, S. Lucier, S. Harvard, M-L. Laroche [et al.] // *Public Library of Science*. – 2014. - Access mode: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097077>.
108. Chorus, A.M. Work factors and behavioural coping in relation to withdrawal from the labour force in patients with rheumatoid arthritis [Text] / A.M. Chorus, H.S. Miedema, C.W. Wevers, S. van der Linden // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2001. - №60(11). – P.1025–1032.
109. Christina, A. A Retrospective Analysis of Corticosteroid Utilization Before Initiation of Biologic DMARDs Among Patients with Rheumatoid Arthritis in

- the United States [Text] / A. Christina, J. Griffith, C. Kaplan [et al.] // Rheumatology and Therapy. – 2017. - №5(1). – P.255-270.
110. Coates, L.C. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis [Text] / L.C. Coates, A. Kavanaugh, P.J. Mease [et al.] // Arthritis & Rheumatism. – 2016. - №68(5). – P.1060-1071.
111. Codreanu, C. Biologic therapy in rheumatoid arthritis: results from the Romanian registry of rheumatic diseases one year after initiation [Text] / C. Codreanu, C. Mogosan, R. Ionescu [et al.] // Farmacia. - 2014. - №62(6). - P.1089-1096.
112. Combe, B. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis [Text] / B. Combe, R. Landewe, C.I. Daien [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2016. - №76(6). P.960-977.
113. Combe, B. Sulfasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicenter, placebo - controlled study [Text] / B. Combe, P. Goupille, T. A. Hamilton [et al.] // British journal of rheumatology. – 1996. - №35. – P.664-668.
114. Cosman, F. Clinician’s guide to prevention and treatment of osteoporosis [Text] / F. Cosman, S.J. De Beur, M.S. Leboff [et al.] // Osteoporosis International. – 2014. - №25(10). P.2359-2381.
115. Crane, M.M. Epidemiology and Treatment of New-Onset and Established Rheumatoid Arthritis in an Insured US Population [Text] / M.M. Crane, M. Juneja, J. Allen [et al.] // Arthritis Care & Research. – 2015. - №67(12). P. 1646-1655.
116. Cranney, A. Calcitonin for preventing and treating corticosteroid-induced Osteoporosis [Electronic resource] / A. Cranney, V. Welch, J.D. Adachi [et al.] // Cochrane database of systematic reviews. – 2004. - Access mode: [https://DOI:10.1002/14651858.CD001983](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001983).
117. Curis, J.R. A comparison of patients characteristics and outcome in selected European and U.S Rheumatoid Arthritis registries [Text] / J.R. Curis, A. Jain, J.

- Asking [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2010. - №40. P. 2–14.
118. Da Silva, J.A.P. Low-dose glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis. A review on safety: published evidence and prospective trial data [Text] / J.A.P. Da Silva, J.W.G. Jacobs, J.R. Kirwan [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2006. - №65. - P. 285-293.
119. Dae, H. Y. The rise of biosimilars: potential benefits and drawbacks in rheumatoid arthritis [Text] / H. Y. Dae // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2014. - №10(8). P. 981-983.
120. De Jong, P.H. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial [Text] / P.H. De Jong, J.M. Hazes, H.K. Han [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2014. - №73. - P.1331-1339.
121. Degli Esposti, L. Persistence, switch rates, drug consumption and costs of biological treatment of rheumatoid arthritis: an observational study in Italy [Text] / L. Degli Esposti, E.G. Favalli, D. Sangiorgi [et al.] // *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. – 2016. - №9 – P. 9-17.
122. Den Uyl, D. A non-inferiority trial of an attenuated combination strategy («COBRA-light») compared to the original COBRA strategy: clinical results after 26 weeks [Text] / D. Den Uyl, M. ter Wee, M. Boers [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2014. - №73. - P.1071-1078.
123. Dixon, W.E. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register [Text] / W.E. Dixon, K.D. Watson, M. Lunt, K.L. Hyrich // *Arthritis & Rheumatology*. – 2007. - №56. – P. 2905–2912.
124. Doeglas, D. The assessment of functional status in rheumatoid arthritis: a cross-cultural, longitudinal comparison of the Health Assessment Questionnaire and the Groningen Activity Restriction Scale [Text] / D. Doeglas, B. Krol, F.

- Guillemin [et al.] // The Journal of Rheumatology. – 1995. - №22(10). – P.1834–1843.
125. Dougados, M. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components [Text] / M. Dougados, B. Combe, A. Cantagrel [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 1999. - №58. P.220–225.
126. Dougados, M. Comparative efficacy of ketoprofen related to the route of administration (intramuscular or per os). A double-blind study versus placebo in rheumatoid arthritis [Text] / M. Dougados, V. Listrat, L. Duchesne, B. Amor // Revue du rhumatisme et des maladies osteo-articulaires. – 1992. - №59(11). – P.769-773.
127. Dougados, M. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA) [Text] / M. Dougados, M. Soubrier, A. Antunez [et al.] // Annals Rheumatic Disease. – 2014. - №73(1). – P.62–68.
128. Duran, J. Methotrexate dosage as a source of bias in biologic trials in rheumatoid arthritis: a systematic review [Text] / J. Duran, M. Bockorny, D. Dalal [et al.] // Annals Rheumatic Disease. - 2016. -№75. - P. 1595-1598.
129. Durez, P. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone [Text] / P. Durez, J. Malghem, A. NzeusseuToukap // Arthritis and Rheumatism. – 2007. – №56. – P.3919-3927.
130. Eder, L. Predictors of response to intra-articular steroid injection in psoriatic arthritis [Text] / L. Eder, V. Chandran, J. Ueng [et al.] // Rheumatology (Oxford). - 2010. - №49(7). - 1367-1373.
131. Edwards, C.J. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised,

- controlled trial (PALACE 3) [Text] / C.J. Edwards, F.J. Blanco, J. Crowley [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2016. - №75. – P.1065-1073.
132. Espinoza, L.R. Psoriatic arthritis: clinical response and side effects to Methotrexate therapy [Text] / L.R. Espinoza, L. Zakraoui // *The Journal of Rheumatology*. – 1992. -№19. – P.872-877.
133. Feletar, M. Treatment of refractory psoriatic arthritis with infliximab: a 12 month observational study of 16 patients [Text] / M. Feletar, J.E. Brockbank, C.T. Schentag [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2004. - №63(2). – P.156-161.
134. Fernandez Lopez, J.C. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid in the treatment of hip osteoarthritis: a systematic review [Text] / J.C. Fernandez Lopez, A. Ruano-Ravina // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2006. - №14. P.1306–1311.
135. Fex, E. Effect of rheumatoid arthritis on work status and social and leisure time activities in patients followed 8 years from onset [Text] / E. Fex, B. Larsson, K. Nived, K. Eberhardt // *The Journal of Rheumatology*. - 1998. - №25(1). – P.44–50.
136. Finckh, A. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: a meta-analysis [Text] / A. Finckh, M.H. Liang, C. Mugica [et al.] // *Arthritis Care & Research*. – 2006. - №15. – P.864–872.
137. Fries, J.F. Measurement of patient outcome in rheumatoid arthritis [Text] / J.F. Fries, P.W. Spitz, G.G. Kraines, H.R. Holman // *Arthritis & Rheumatology*. – 1980. - №23(2). – P.137–145.
138. Furst, D.E. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease, 2011 [Text] / D.E. Furst, E.C. Keystone, J. Braun [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2012. - №71. – P. 2–45.
139. Furst, D.E. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab

- in Rheumatoid Arthritis) [Text] / D.E. Furst, M.H. Schiff, R.M. Fleischmann [et al.] // The Journal of Rheumatology. – 2003. - № 30. – P. 2563-2571.
140. Gaujoux-Viala, C. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib – a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis [Text] / C. Gaujoux-Viala, J.L. Nam, S. Ramiro [et al.] // Annals Rheumatic Disease. - 2014. - №73(3). - №510-515.
141. Gaujoux-Viala, C. Efficacy of glucocorticoids for early rheumatoid arthritis (RA): a metaanalysis of randomized controlled trials [Text] / C. Gaujoux-Viala, S. Mitrovic, T. Barnetche [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2014. - №73(2). - S218.
142. Geest, S. De Adherence to long-term therapies: evidence for action / S. De Geest, E. Sabaté [Abstract] // The European Journal of Cardiovascular Nursing. – 2003. – №2(4). – P. 323.
143. Gissel, C. Cost per responder of TNF- $\alpha$  therapies in Germany [Text] / C. Gissel, H. Repp // Clinical Rheumatology. – 2013. №32. - P.1805–1809.
144. Gladman, D. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors [Text] / D. Gladman, W. Rigby, V.F. Azevedo [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2017. - №377. – P.1525-1536.
145. Gladman, D.D. Chloroquine therapy in psoriatic arthritis [Text] / D.D. Gladman, R. Blake, B. Brubacher [et al.] // The Journal of Rheumatology. – 1992. - №19(11). – P.1724-1726.
146. Grintborg, B. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry [Text] / B. Grintborg, M. Ostergaard, L. Dreyer [et al.] // Arthritis & Rheumatology. – 2011. - №63(2). – P.382-390.
147. Gorter, S.L. Current evidence for management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: systemic literature review informing the EULAR

- recommendations for the management of rheumatoid arthritis [Text] / S.L. Gorter, J.W. Bijlsma, M. Cutolo [et al.] // *Annals Rheumatic Disease*. – 2010. - №69. P. 1010-1014.
148. Gossec, L. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies [Text] / L. Gossec, J. Smolen, C. Gaujoux-Viala [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2012. - №71(1). – P.4–12.
149. Gottlieb, N.L. Complications of local corticosteroid injections [Text] / N.L. Gottlieb, W.G. Riskin // *The Journal of the American Medical Association*. – 1980. - №243(15). – P.1547-1548.
150. Greenwald, M. Further assessment of the clinically effective dose range of etoricoxib: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial in rheumatoid arthritis [Text] / M. Greenwald, P. Peloso, D. Mandel [et al.] // *Current Medical Research and Opinion*. – 2011. - №27(10). – P.2033-2042.
151. Gremese, E. Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicentre real life prospective study [Text] / E. Gremese, F. Salaffi, S.L. Bosello [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2013. - №72. – P. 858-862.
152. Grijava, C.G. Assessment of adherence to and persistence on disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with rheumatoid arthritis [Text] / C.G. Grijava, C.P. Chung, P.G. Arbogast [et al] // *Medical Care*. – 2007. №45(10). P. 66-76.
153. Gulácsi, L. Biosimilars for the management of rheumatoid arthritis: economic considerations [Text] / L. Gulácsi, V. Brodszky, P. Baji [et al.] // *Expert review of clinical immunology*. – 2015. - №11(1). – P. 43–52.
154. Gunn, J. Efficacy and tolerability of subcutaneous methotrexate for inflammatory arthritis: a retrospective observational cohort study [abstract] / J. Gunn, A. Panopolou, A. Steuer // *Arthritis & Rheumatology*. - 2014. - №66. – P.1079.



155. Harrison, B.J. The performance of the 1987 ARA classification criteria for the rheumatoid arthritis in a population-based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis [Text] / B.J. Harrison, D. Symmons, E. Barrett, A.J. Silman // *The Journal of Rheumatology*. – 1998. - №26. – P. 2324—2330.
156. Henning, B. Adherence to Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: A Danish Nationwide Cohort Study Arthritis [Electronic resource] / B. Henning, A. Stine, R. Christensen [et al.] // *Arthritis*. – 2015. - Access mode : <http://dx.doi.org/10.1155/2015/915142>.
157. Hoes, J. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases [Text] / J. Hoes, J. Jacobs, M. Boers [et al.] // *Annals Rheumatic Disease*. – 2007. – №66. – P.1560-1567.
158. Homik, J. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis [Electronic resource] / J. Homik, M.E. Suarez-Almazor, B. Shea [et al.] // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2004. - Access mode: [https://DOI: 10.1002/14651858.CD000952](https://DOI:10.1002/14651858.CD000952).
159. Hopkins, A.M. Ten years of publicly funded biological disease-modifying antirheumatic drugs in Australia [Text] / A.M. Hopkins, S.M. Proudman, A.I.Vitry [et al.] // *Medical Journal of Australia*. – 2016. - №204(2). P.64-68.
160. Huscher, D. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany [Text] / D. Huscher, S. Merkesdal, K. Thiele [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2006. - №65(9). – P.1175–1183.
161. Islam, M.S. Comparative efficacy of subcutaneous versus oral methotrexate in active rheumatoid arthritis [Text] / M.S. Islam, S.A. Haq, M.N. Islam [et al.] // *Journal of Mymensingh Medical College*. - 2013. - №22. - P.483-488.
162. Ivorra, J. Cost Analysis of Biologic Drugs in Rheumatoid arthritis First Line Treatment After Methotrexate Failure According to Patients' Body Weight [Text] / J. Ivorra, E. Monte-Boquet, C. Canal [et al.] // *Clinical Rheumatology*. - 2016. - №12(3). P. 123–129.

163. Jordan, K.M. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) [Text] / K.M. Jordan, N.K. Arden, M. Doherty [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2003. - №62. – P.1145–1155.
164. Kanis, J.A. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk [Text] / J.A. Kanis, H. Johansson, A. Oden [et al.] // *Journal Of Bone And Mineral Research*. – 2004. - №19(6). – P.893-899.
165. Katchamart, W. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis (an update systematic review and meta-analysis) [Text] / W. Katchamart, Z. Ortiz, B. Shea [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. – 2008. - №58. - S473.
166. Kavanaugh, A. Maintenance of clinical efficacy and radiographic benefit through two years of ustekinumab therapy in patients with active psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled phase III trial [Text] / A. Kavanaugh, L. Puig, A.B. Gottlieb [et al.] // *Arthritis Care & Research*. – 2015. - №67.-P.1739-1749.
167. Kern, D.M. Treatment Patterns of Newly Diagnosed Rheumatoid Arthritis Patients from a Commercially Insured Population [Text] / D.M. Kern, L. Chang, K. Sonawane // *Rheumatology and Therapy*. - 2018. - №5(2). – P. 355–369.
168. Kholoud, Z. Assessment of Medication Adherence in Rheumatoid Arthritis Patients [Text] / Z. Kholoud, N. Ikbal // *The Journal of Applied Polymer Science*. – 2008. - №10(2). – P. 79-86.
169. Kiely, P.D.W. Biologic agents for rheumatoid arthritis - negotiating the NICE technology appraisal [Text] / P.D.W. Kiely, C. Deighton, J. Dixey [et al.] // *Rheumatology*. – 2011. - № 51. – P.24-31.
170. Kobelt, G. Thoughts on health economics in rheumatoid arthritis [Text] / G. Kobelt // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2007. - №6(3). P.35–39.

171. Kuriya, B. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission [Text] / B. Kuriya, E.V. Arkema, V.P. Bykerk, E.C. Keystone // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2009. - №69(7). – P.1298-1304
172. Lakatos, P. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis by alfacalcidol [Text] / P. Lakatos, Z. Nagy, L. Kiss // *Zeitschrift für Rheumatologie* 2000. - № 59(1). – P. 48-52.
173. Lampropoulos, C. Adverse events and infections in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional drugs or biologic agents: a real world study [Text] / C. Lampropoulos, P. Orfanos, V. Bournia [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2015. – №33. – P. 216-224.
174. Lee, J.C. The long-term use of azathioprine in patients with psoriatic arthritis [Text] / J.C. Lee, D.D. Gladman, C.T. Schentag, R.J. Cook // *Clinical Rheumatology*. - 2001. - №7(3). – P.160-165.
175. Lekamwasam, S. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis [Text] / S. Lekamwasam, J.D. Adachi, D. Agnusdei [et al.] // *Osteoporosis International*. – 2012.- №23(9)ю -P. 2257-2276.
176. Macchioni, P. The relationship between serum-soluble interleukin-2 receptor and radiological evolution in psoriatic arthritis patients treated with cyclosporine-A [Text] / P. Macchioni, L. Boiardi, T. Cremonesi [et al.] // *International journal of rheumatic diseases*. – 1998. - №18. – P. 27-33.
177. Machado, G.C. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials [Text] / G.C. Machado, C.G. Maher, P.H. Ferreira, M.B. Pinheiro [et al.] // *The British Medical Journal*. – 2015. - №350. - h1225.
178. Machado, P. Multinational evidence-based recommendations on how to investigate and follow-up undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad

- international panel of rheumatologists in the 3E Initiative [Text] / P. Machado, I. Castrejon, W. Katchamart [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. - 2011. - №70(1). – P.15-24.
179. Machado-Alba, J. Adverse drug reactions associated with the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis [Text] / J. Machado-Alba, A. Ruiz, M. Machado-Duque // *Revista Panamericana de Salud Publica*. –2014. – №36. – P. 396–401.
180. Machaon, M.K. Factors Associated With the Initiation of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Newly Diagnosed Rheumatoid Arthritis: A Retrospective Claims Database Study [Text] / M.K. Machaon, M.P. Bonafede, M. Kathleen // *Clinical Therapeutics*. 2012. – №34(2). – P. 457-467.
181. Mader, R. Does injectable gold retard radiologic evidence of joint damage in psoriatic arthritis? [Text] / R. Mader, D.D. Gladman, J. Long [et al.] // *Clinical And Investigative Medicine*. – 1995. - №18(2). - P.139-143.
182. McInnes, I.B. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial [Text] / I.B. McInnes, P.J. Mease, B. Kirkham [et al.] // *Lancet*. – 2015. - №386. – P.1137-1146.
183. Mease, P. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis [Text] / P. Mease, S. Hall, O. FitzGerald [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2017. - №377. – P.1537- 1550.
184. Merola, J.F. Distinguishing rheumatoid arthritis from psoriatic arthritis [Electronic resource] / J.F. Merola, L.R. Espinoza, R. Fleischmann // *RMD Open*. – 2018. - №4. – Access mode: <https://doi:10.1136/rmdopen-2018-000656>
185. Michelsen, B. A comparison of disease burden in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis [Electronic resource] / B. Michelsen, R. Fiane, A.P. Diamantopoulos [et al.] // *Public Library of Science*. – 2015. - №10(4). - e0123582. - Access mode: <https://doi:10.1371/journal.pone.0123582>

186. Montecucco, C. Low-dose oral prednisolon improves clinical and ultrasonographic remission rates in early rheumatoid arthritis: results of a 12-month open-label randomized study [Text] / C. Montecucco, M. Todoerti, G. Sakellariou [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2012. - №14. - R112.
187. Moreland, L.W. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial [Text] / L.W. Moreland, J.R. O'Dell, H.E. Paulus [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2012. - №64. – P.2824-2835.
188. Morisky, D.E. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence [Text] / D.E. Morisky, L.W. Green, D.M. Levine // *Medical Care*. - 1986. - 24(1). - P.67-74.
189. Mouterde, G. Optimizing methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: a systemic literature review [Text] / G. Mouterde, A. Baillet, C. Gaujoux-Viala [et al.] // *Joint Bone Spine*. – 2011. - №78. – P.587–592.
190. Müller, R.B. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of real-world data from the St. Gallen cohort [Text] / R.B. Müller, J. von Kempis, S.R. Haile [et al.] // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. - 2015. - №45. - P. 28-34.
191. Müller, S. Non-persistence and non-adherence to MTX therapy in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study based on german RA patients [Text] / S. Müller, T. Wilke, A. Fuchs [et al.] // *Patient Preference and Adherence*. – 2017. -№11. - P. 1253–1264.
192. Nakagawa, S. Effect of medication adherence on disease activity among Japanese patients with rheumatoid arthritis [Electronic resource] / S. Nakagawa, M. Nakaishi, M. Hashimoto [et al.] // *Public Library of Science*. - 2018. - №13(11). - Access mode: <https://doi:10.1371/journal.pone.0206943>.
193. Nam, J.L. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systemic literature rewire informing the EULAR recommendations for the management of RA [Text] /

- J.L. Nam, K.L. Wintrop, R.F. van Vollenhoven [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. - 2010. - №69. – P. 976–986.
194. Nash, P. Leflunomide improves psoriasis in patients with psoriatic arthritis: an in-depth analysis of data from the TOPAS study [Text] / P. Nash, D. Thaci, F. Behrens [et al.] // *Dermatology*. – 2006. - №212. P.238-249.
195. Neovius, N. Generalisability of clinical registers used for drug safety and comparative effectiveness research: coverage of the Swedish Biologics Register [Text] / N. Neovius, J.F. Simard, A. Sundström [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2011. - №70. – P.516–519.
196. Nies, J.A.B. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review [Text] / J.A.B. Nies, A. Krabben, J.W. Schoones [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2014. - №73. – P.861–870.
197. Osiri, M. Leflunomide for the treatment of RA: A systematic review and metaanalysis [Text] / M. Osiri, B. Shea, V. Robinson [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2003. - №30(6). - P.1182-1190.
198. Osterberg, L. Adherence to medication [Text] / L. Osterberg, T. Blaschke // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – №353(5). – P.487–497.
199. Pasma, A. Factors associated with adherence to pharmaceutical treatment for rheumatoid arthritis patients: A systematic review [Text] / A. Pasma, A. Van't Spijker, J. Hazes // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 2013. - №43(1). – P. 18-28.
200. Peters, M.J. EULAR evidencebased recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis – TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA» [Text] / M.J. Peters, D.P. Symmons, D.W. McCarey [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. - 2010. - №69. – P. 325–331.
201. Picerno, V. One year in review: the pathogenesis of rheumatoid arthritis [Text] / V. Picerno, F. Ferro, A. Adinolfi [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2015. - №33(4). – P. 551–558.

202. Prabha, M. Prescribing pattern and adverse drug reactions monitoring in patients with rheumatoid arthritis in a tertiary care hospital [Text] / M. Prabha, A. Rani, M. Balasubramanian, J. Ramya // International Journal of Basic and Clinical Pharmacology. – 2016. – №5. – P. 805-809.
203. Prudente, L. Medication adherence in patients in treatment for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in a university hospital in Brazil [Text] / L. Prudente, J. Diniz, T. Ferreira [et al.] // Patient Preference and Adherence. – 2016. - №10. - P. 863–870.
204. Radner, H. Consistency and utility of data items across European rheumatoid arthritis clinical cohort and registers [Text] / H. Radner, W. Dixon, K. Hyrich, J. Askling // Arthritis Care & Research. – 2015. - №67. P.1219–1229.
205. Radner, H. Multimorbidity and rheumatic conditions – enhancing the concept of comorbidity [Text] / H. Radner, K. Yoshida, D.H. Solomon // Nature Reviews Rheumatology. - 2014. - №10. - P.252–256.
206. Rahman, P. The use of sulfasalazine in psoriatic arthritis: a clinic experience [Text] / P. Rahman, D.D. Gladman, Y. Zhou [et al.] // The Journal of Rheumatology. – 1998. - №25(10). – P.1957-1561.
207. Rahman, P. The use of sulfasalazine in psoriatic arthritis: a clinic experience [Text] / P. Rahman, D.D. Gladman, Y. Zhou [et al.] // The Journal of Rheumatology. - 1998. - №25(10). – P.1957-1961.
208. Ramiro, S. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis [Text] / S. Ramiro, C. Gaujoux-Viala, J.L. Nam [et al.] // Annals Rheumatic Disease. – 2014. – №73. – P. 529-535.
209. Rangnekar, A.S. An update on drug induced liver injury [Text] / A.S. Rangnekar, R.J. Fontana // Minerva gastroenterologica e dietologica. – 2011. - №57(2). - P.213-229.
210. Ringe, J.D. Alfacalcidol versus plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid inflammation-induced osteoporosis [Text] / J.D. Ringe, H.

- Faber, P. Fahramand, E. Schacht // The Journal of Rheumatology. – 2005. - №76. – P.33-40.
211. Ritchlin, C. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional nonbiological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial [Text] / C. Ritchlin, P. Rahman, A. Kavanaugh [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2014. - №73. P.990-999.
212. Roussy, J.P. Rheumatoid arthritis pharmacotherapy and predictors of disease-modifying anti-rheumatic drug initiation in the early years of biologic use in Quebec, Canada [Text] / J.P. Roussy, L. Bessette, E. Rahme [et al.] // Rheumatology International. - 2014. - №34(1). – P. 75–83.
213. Ruxandra, E. Particularities of treatment with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in a group of patients with rheumatoid arthritis [Text] / E. Ruxandra, C. Ioana, G. Dana // Farmacia. – 2017. – №65. – P. 479-484.
214. Saad, A. Risk and benefits of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in the management of psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / A. Saad, D. Symmons, P. Noyce [et al.] // The Journal of Rheumatology. - 2008. - №35. – P. 883-890.
215. Sakellariou, G. Leflunomide addition in patients with articular manifestations of psoriatic arthritis resistant to methotrexate [Text] / G. Sakellariou, F. Sayegh, A. Anastasilakis [et al.] // International journal of rheumatic diseases. – 2013. №33. - P. 2917-2920.
216. Salliot, C. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systemic literature research [Text] / C. Salliot, D. van der Heijde // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2009. - №68. – P.1100-1104.
217. Sambrook, P. Prevention of corticosteroid osteoporosis – a comparison of calcium, calcitriol and calcitonin [Text] / P. Sambrook, J. Birmingham, P. Kelly



- [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 1993. - №328. - P.1747–1752.
218. Saviola, G. Compared clinical efficacy and bone metabolic effects of low-dose deflazacort and methyl prednisolone in male inflammatory arthropathies: a 12-month open randomized pilot study [Text] / G. Saviola, Ali L. Abdi, S. Shams Eddin [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2007. - №46(6). – P.994-998.
219. Scott, L.J. Tofacitinib: a review of its use in adult patients with rheumatoid arthritis [Text] / L.J. Scott // Drugs. – 2013. - №73(8). – P.857–874.
220. Sharp, J.T. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis. Results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis [Text] / J.T. Sharp, V. Strand, H. Leung [et al.] // Arthritis & Rheumatology. – 2000. - №43. P. 495–505.
221. Shea, B. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis [Electronic resource] / B. Shea, M.V. Swinden, E. Tanjong Ghogomi [et al] // Cochrane database of systematic reviews. – 2013. - №31. -№5. - Access mode: [https://DOI: 1002/14651858.CD000951.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000951.pub2).
222. Singh, J.A. Reply [Text] / J.A. Singh, K.G. Saag, D.E. Furst [et al.] // Arthritis Care & Research. – 2012. - №64. - P.1623–1634.
223. Smolen, J.S. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicenter trial [Text] / J.S. Smolen, J.R. Kalden, D.L. Scott [et al.] // Lancet. 1999. -№353. P.259–266.
224. Smolen, J.S. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update [Text] / J.S. Smolen, R. Landewe, J. Bijlsma [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. - 2017. - №76. - P.960-977.
225. Smolen, J.S. Rheumatoid arthritis [Text] / J.S. Smolen, D. Aletaha, I.B. McInnes // Lancet. – 2016. - №388(10055). – P.2023-2038.

226. Sö derlin, M.K. BARFOT Study Group. Absent «Window of Opportunity» in smokers with short disease duration. Data from BARFOT, a multicenter study of early rheumatoid arthritis [Text] / M.K. Sö derlin, S. Bergman // *The Journal of Rheumatology*. - 2011. - №38. – P. 2160-2168.
227. Sokka, T. An Early Rheumatoid Arthritis Treatment Evaluation Registry (ERATER) in the United States [Text] / T. Sokka, T. Pincus // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2005. - №23(3). – P. 178-181.
228. Sokka, T. Databases of patients with early rheumatoid arthritis in the USA [Text] / T. Sokka, J. Willoughby, Y. Yazici, T. Pincus // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2003. - №21(5). – P. 146-153.
229. Sokka, T. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study [Text] / T. Sokka, H. Kautiainen, T. Pincus, S.M.M. Verstappen // *Arthritis Research & Therapy*. – 2010. №12. – R.42.
230. Solomon, D.H. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis traditional factors versus markers of rheumatoid arthritis severity [Text] / D.H. Solomon, J. Kremer, J.R. Curtis [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2010. - №69. - P.1920–1925.
231. Sparado, A. A Comparison of cyclosporine and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one – year prospective study [Text] / A. Sparado, V. Riccieri, A. Sili-Scavalli [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 1995.- №13. P. 589-593.
232. Sruamsisi, R. Productivity loss of Japanese patients with rheumatoid arthritis - A cross-sectional survey [Text] / R. Sruamsiri, J. Mahlich, E. Tanaka, H. Yamanaka // *Modern Rheumatology*. – 2017. - №29. – P.1-8.
233. Steffen, A. Patterns of the initiation of disease-modifying antirheumatic drugs in incident rheumatoid arthritis: a German perspective based on nationwide ambulatory drug prescription data [Text] / A. Steffen, J. Holstiege, K. Klimke // *Rheumatology International*. – 2018. -№38(11). – P. 2111–2120.

234. Strand, V. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate [Text] / V. Strand, S. Cohen, M. Schiff [et al.] // Archives of Internal Medicine. – 1999. - №159. – P. 2542–2550.
235. Sugiyama, N. Treatment Patterns, Direct Cost of Biologics, and Direct Medical Costs for Rheumatoid Arthritis Patients: A Real-World Analysis of Nationwide Japanese Claims Data [Text] / N. Sugiyama, Y. Kawahito, T. Fujii [et al.] // Clinical Therapeutics. - 2016. - №38(6). – P. 1359-1375.
236. Tanaka, E. Cost-effectiveness of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, versus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis using real-world data from the IORRA observational cohort study [Text] / E. Tanaka, E. Inoue, D. Hoshi [et al.] // Modern Rheumatology. – 2015. - № 25 (4). – P. 503-513.
237. Tillett, W. Factors influencing work disability in psoriatic arthritis: first results from a large UK multicentre study [Text] / W. Tillett, G. Shaddick, A. Askari [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2015. №54. P. 157-162.
238. Tracey, D. Tumor necrosis factor antagonist mechanism of action: a comprehensive review [Text] / D. Tracey, L. Klareskog, E.H. Sasso [et al.] // Pharmacology & Therapeutics. – 2008. - №117. – P. 244–279.
239. Tramèr, M. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a qualitative systematic review [Text] / M. Tramèr, J. Williams, D. Carroll [et al.] // Acta Anaesthesiologica Scandinavica. – 1998. - №42(1). – P.71-79.
240. Tuncay, R. Factors affecting drug treatment compliance in patients with rheumatoid arthritis [Text] / R. Tuncay, E. Eksioglu, B. Cakir [et al.] // Rheumatology International. - 2007. - №27(8). - P.743–746.
241. Uhlig, T. The Burden of Disease in Rheumatoid Arthritis [Text] / T. Uhlig, H. Rikke, K. Moe Tore // PharmacoEconomics. – 2014. - №32(9). – P.841–851.
242. Van Aken, J. Comparison of long term outcome of patients with rheumatoid arthritis presenting with undifferentiated arthritis or with rheumatoid arthritis:

- an observational cohort study [Text] / J. Van Aken, H. van Dongen, S. le Cessie [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2006. - №65. - №20-25.
243. Van Aken, J. The Leiden Early Arthritis Clinic [Text] / J. Van Aken, J.H. van Bilsen, C.F. Allart [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2013. - №21(31). – P.100–105.
244. Van der Heijde, D. Secukinumab provides significant and sustained inhibition of joint structural damage in a phase III study of active psoriatic arthritis [Text] / D. Van der Heijde, R.B. Landewe, P.J. Mease [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. -2016. - №68. – P.1914-1921.
245. Van der Linden M.P. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis [Text] / M.P. Van der Linden, S. le Cessie, K. Raza [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2010. - №62. – P. 3537–3546.
246. Van der Linden, M.P. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis [Text] / M.P. Van der Linden, S. le Cessie, K. Raza [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2010. - №62.- P.3537–3546.
247. Van der Veen, M.J. The effect of methylprednisolone pulse therapy on methotrexate treatment of rheumatoid arthritis [Text] / M.J. Van der Veen, J.W. Bijlsma // *Clinical Rheumatology*. – 1993. - №12. - P.500–505.
248. Van Nies, J.A.B. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts [Text] / J.A.B. Van Nies, R. Tsonaka, C. Gaujoux-Viala [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2015. – № 74.– P.806-812.
249. Van Staa, T.P. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis [Text] / T.P. Van Staa, H.G. Leufkens, C. Cooper // *Osteoporosis International*. – 2002. - №13(10). №777-787.
250. Veale, D.J. The pathogenesis of psoriatic arthritis [Text] / D.J. Veale, U. Fearon // *Lancet*. - 2018. – №391(10136). – P. 2273-2284.
251. Vermeer, M. Treating to the target of remission in early rheumatoid arthritis is cost-effective: results of the DREAM registry [Abstract] / M. Vermeer, H.

- Hillechiena, H. Kuper [et al.] // BMC Musculoskeletal Disorders. – 2013. - №14. – P.350.
252. Verschueren, P. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial [Text] / P. Verschueren, D. de Cock, L. Corluy [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2015. - №74. – P. 27-34.
253. Verstappen, S.M. Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study Group. Overview of work disability in rheumatoid Arthritis patients as observed in cross-sectional and longitudinal surveys [Text] / S.M. Verstappen, J.W. Bijlsma, H. Verkleij [et al.] // Arthritis & Rheumatology. – 2004. - №51(3). – P. 488–497.
254. Viller, F. Compliance to drug treatment of patients with rheumatoid arthritis: a 3 year longitudinal study [Text] / F.Viller, F. Guillemin, S. Brianon [et al.] // The Journal of Rheumatology. - 1999. - №26(10). - P. 2114-2122.
255. Visser, K. Optimal dosage and rout of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systemic review of the literature [Text] / K. Visser, D. van der Heijde // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2009. - №68. – P.1094–1099.
256. Wasko, M.C. Propensity-adjustment association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis [Text] / M.C. Wasko, A. Dasgupta, H. Hubert [et al.] // Arthritis & Rheumatology. - 2013. - №65. - P.334–342.
257. Wells, A. Long-term (104-week) safety and efficacy of monotherapy with apremilast in DMARD-naive patients with psoriatic arthritis: a phase 3, randomized, controlled trial and open-label extension (PALACE 4) [abstract] / A. Wells, C. Edwards, A.O. Adebajo // Arthritis & Rheumatology. – 2014. - №66(1). - L22.
258. Welsing, P.M. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis [Text] / P.M.

- Welsing, A.M. van Gestel, H.L. Swinkels [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2001. - №44. - P.2009–2017.
259. Westhoff, G. Basic treatment of early rheumatoid arthritis. Abstaining from rheumatological care and preferring alternative medicine increase the risk of undertreatment (in German) [Text] / G. Westhoff, A.Z. Zink // *Zeitschrift für Rheumatologie*. - 2007. - №66(2). - P.121–129.
260. Westhovens, R. The Safety of Infliximab, Combined With Background Treatments, Among Patients With Rheumatoid Arthritis and Various Comorbidities: A Large, Randomized, Placebo-Controlled Trial [Text] / R. Westhovens, D. Yocum, J. Han [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2006. - №54. – P.1075–1086.
261. Weusten, B.L. Corticosteroid pulse therapy in active rheumatoid arthritis [Text] / B.L. Weusten, J.W. Jacobs, J.W. Bijlsma // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – 1993. - №23Ю- P.183–192.
262. Wevers-de Boer, K. Remission induction therapy with methotrexate and prednisolon in patients with early rheumatoid and indifferntiated arthritis (the IMPROVED study) [Text] / K. Wevers-de Boer, K. Visser, L. Heimans [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2012. - №71. – P.1472–1477.
263. Whittle, S. Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative [Text] / S. Whittle, A. Colebatch, R. Buchbinder [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. - 2012. - №51. – P.1416–1425.
264. Wolfe, F. The epidemiology of drug treatment failure in rheumatoid arthritis / F. Wolfe [Text] // *Baillière s Clinical Rheumatology*. – 1995. - №9(4). P. 619–632.
265. Wolfe, M. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs [Text] / M. Wolfe, D. Lichtenstein, G. Singh // *New England of Journal Medicine*. – 1999. – № 340. – P. 1888-1899.

266. Wollenhaupt, J. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: an open-label, long term extension safety and efficacy up to 5 years [Text] / J. Wollenhaupt, J. Silverfield, E. Bong [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. -2013. - №65(1). - S993.
267. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action [Electronic resource]. - 2003. - Access mode: [https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_report/en/](https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/)
268. World Health Organization. Good health adds life to years: Global brief for World Health Day [Electronic resource]. - 2012. - Access mode: [https://www.who.int/ageing/publications/whd2012\\_global\\_brief/en/](https://www.who.int/ageing/publications/whd2012_global_brief/en/)
269. Wu, N. Cost of biologics per treated patient across immune-mediated inflammatory disease indications in a pharmacy benefit management setting: a retrospective cohort study [Text] / N. Wu, Y.C. Lee, N. Shah, D.J. Harrison // *Clinical Therapeutics*. – 2014. - №36(8). P.1231-1241.
270. Yang, H. Golimumab for the treatment of psoriatic arthritis [Text] / H. Yang, D. Epstein, L. Bojke [et al.] // *Health Technology Assessment*. – 2011. - №15(1). -P. 87-95.
271. Yazici, Y. Differences in clinical status measures in different ethnic/racial groups with early rheumatoid arthritis: implications for interpretation of clinical trial data [Text] / Y. Yazici, H. Kautiainen, T. Sokka // *The Journal of Rheumatology*. - 2007. - №34(2). P. 311-315.
272. Young, A. Which patients stop working because of RA. Results of five years' follow up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS) [Text] / A. Young, J. Dixey, E. Kulinskaya [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2002. - №61(4). - P. 335–340.
273. Zachariae, H. Methotrexate treatment of psoriatic arthritis [Text] / H. Zachariae, E. Zachariae // *Acta Dermato-Venereologica*. – 1987. - №67. – P. 270-273.
274. Zhang, W. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for

- International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) [Text] / W. Zhang, M. Doherty, N. Arden, [et al.] *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2005. - №64. – P.669–681.
275. Zhang, W. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines [Text] / W. Zhang, R.W. Moskowitz, G. Nuki [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2008. - №16, - P.137–162.
276. Zhang, W. Validity of the work productivity and activity impairment questionnaire – general health version in patients with rheumatoid arthritis [Text] / W. Zhang, N. Bansback, A. Boonen [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. - 2010. - Vol.12. - №5. - R177.
277. Zink, A. Dose adjustment in patients treated with infliximab in routine rheumatologic care in Germany. Results from the Biologics Register RABBIT [Text] / A. Zink, J. Listing, A. Strangfeld [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. - 2006. - №65. - P. 441-446.