

На правах рукописи

Левитан Артур Игоревич

**Клинико-фармакологические подходы к оптимизации
фармакотерапии ревматоидного артрита**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Волгоград, 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: Решетько Ольга Вилоровна -доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Кетова Галина Григорьевна -доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии Южно-Уральского государственного медицинского университета

Покровская Татьяна Григорьевна -доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии Белгородского государственного национального университета

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ года в _____ на заседании диссертационного совета Д 208.008.02 при ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д.1)

С диссертационной работой можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1 и на сайте www.volgmed.ru

Автореферат разослан « » года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор биологических наук

Бугаева Любовь Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Ревматоидный артрит (РА) является одним из наиболее распространенных и тяжелых хронических воспалительных заболеваний человека, характеризуется хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов и приводит 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 заболевания 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 и безопасности 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 ее безопасности. А также является одним из важнейших подходов к получению достоверной информации о реальной клинической практике фармакотерапии РА, что 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 биоаналогов 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 применения 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 клинико-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 Российских национальных конгрессах “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 Конгрессах 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 14-м конгрессе 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе представлен анализ отечественной и зарубежной литературы по проблеме фармакотерапии РА. В первом разделе рассматриваются данные о распространенности, этиологии, патогенезе (схожести его с ПсА), клинических проявлениях, диагностики, социально-экономических последствиях РА, о НДА и его исходах в РА. Второй раздел, обзора литературы, посвящён современным представлениям о терапии РА, основанным на рекомендациях по ведению данных больных, в которых описана актуальная информация по фармакотерапии РА с позиции доказательной медицины. Также дана информация об особенностях фармакотерапии НДА и ПсА. В третьем разделе представлены зарубежные и отечественные фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования, в которых отражены особенности лечения РА в реальной клинической практике.

Вторая глава диссертации содержит описание материалов и методов исследования. Работа, состоящая из трех этапов, 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 больницы г. Саратова. 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.

Критериями включения в первое исследование (впервые установленный РА) стали: 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.

Критериями включения во второе исследование (РА) 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 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). Кроме того, анализировались возрастные особенности фармакотерапии РА. Для получения максимально однородных групп пациентов из группы больных, поступивших на лечение в период с января 2013 по апрель 2014 гг., были исключены лица с продолжительностью заболевания более 5 лет, чтобы избежать длительный медикаментозный анамнез, и наличием хронической почечной и печеночной недостаточности. Пациенты были разделены на 2 группы: до 60 лет и 60 лет и старше.

Критериями включения в третье исследование (НДА) были: 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.

Критериями включения в четвертое исследование (ПсА) 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.

Расчет необходимого объема выборки проводился по формуле:

$n = 1 / (\Delta^2 + 1/N)$, где n – объем выборки; Δ – величина допустимой ошибки = 0,1 (предельный размер ошибки для получения надежных результатов); N – объем генеральной совокупности

На II этапе осуществлялась оценка приверженности больных лечению. С этой целью было отобрано 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 включались пациенты, которые принимали по одному БПВП 1 ряда (метотрексат, сульфасалазин или лефлуномид) в течение не менее 3 месяцев и системные глюкокортикостероиды (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 в течение 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 лечению и оценке состояния здоровья с расчетом функционального индекса жизнедеятельности на момент выписывания из стационара, через 6 месяцев (± 2 недели) и 12 месяцев (± 2 недели). Для оценки приверженности пациентов лечению использовалась шкала Мориски-Грин. 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). Для определения активности процесса использовался индекс DAS28-СОЭ.

На III этапе проводилось фармакоэкономическое исследование применения оригинальных препаратов и отечественных биоаналогов ГИБП для лечения РА. Фармакоэкономический анализ проводили 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. 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"). Горизонт исследования составил 2 года. Ставка дисконтирования составила 3,0% в год

Полученные данные обрабатывались с помощью программ Excel и Statistica 10 для Windows XP. Частоту применения ЛП оценивали по основным фармакологическим группам. ЛП 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.

Третья глава посвящена результатам собственного исследования.

В разделе 3.1. представлена фармакоэпидемиология **впервые установленного РА**. В ходе исследования были проанализированы 125 медицинских карт стационарных больных, поступивших на лечение в период с января 2015 по декабрь 2017 гг. Женщин было 76,8%, мужчин - 23,2%. Средний возраст пациентов - $52,1 \pm 13,7$ лет. Длительность заболевания РА на момент постановки диагноза составила $1,9 \pm 3,4$ года. Высокая активность процесса (III степень) была обнаружена у 47,2%, умеренная (II степень) – у 42,4%, низкая (I степень) – у 10,4% пациентов. Клинические характеристики больных соответствуют данным общероссийской популяции.

До поступления в стационар фармакотерапия была представлена следующим образом: метотрексат + ГКС + нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) - 8% пациентов, сульфасалазин + ГКС + НПВП - 4%, гидроксихлорохин + НПВП - 2,4%, только НПВП - 82,4%, ничего не принимали - 3,2%. Таким образом, до поступления в стационар 85,6% не получали БПВП.

В стационаре всем пациентам (100% случаев) проводилась противовоспалительная терапия ГКС и/или НПВП: ГКС + НПВП – 63,2%, ГКС – 24,8%, НПВП – 12%. Проводимая всем больным противовоспалительная терапия ГКС и/или НПВП при РА рекомендуются как способ облегчения состояния больных на период до начала действия БПВП – “bridge-therapy”. 46,4% пациентов был предписан вазоактивный препарат пентоксифиллин, не имеющий доказательной базы. В 100% случаев использования ГКС и/или НПВП назначалась гастропротективная терапия ингибитором протонной помпы (ИПП) омепразолом.

В рекомендациях при выписывании на амбулаторный этап лечения фармакотерапия впервые установленного РА была представлена следующим образом: БПВП + ГКС + НПВП – 48,0%, БПВП + НПВП – 33,6%, БПВП + ГКС –

12,0%, только БПВП – 4,8%, ГКС + НПВП – 1,6%. Таким образом, терапия БПВП была прописана 98,4% больных. В 1,6% БПВП не были назначены в связи с повышенными значениями печеночных трансаминаз. Среди БПВП преобладало назначение метотрексата - 80% предписаний, гидроксихлорохин назначался в 9,6%, сульфасалазин – в 4%, лефлуномид – в 2,4%, комбинация метотрексат+гидроксихлорохин – в 2,4% случаев. БПВП с доказанной эффективностью и безопасностью в качестве средств "первой линии" (метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид) были рекомендованы 86,4% пациентам. В выписных рекомендациях по сравнению с амбулаторным этапом до госпитализации достоверно увеличилось применение метотрексата (ОШ 46,000 [ДИ 21,070 – 100,428] ($p < 0,05$)) и гидроксихлорохина (ОШ 4,319 [ДИ 1,188 – 15,701] ($p < 0,05$)).

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 рекомендованной (10-15 мг/нед). Парентеральная форма метотрексата была назначена только 12% больных. С целью профилактики фолатной недостаточности на фоне приема метотрексата прием фолиевой кислоты был предписан только 64% больных, получающих метотрексат.

61,6% пациентов на амбулаторный этап после лечения в стационаре были назначены ГКС внутрь с последующей титрацией дозы. В выписных рекомендациях НПВП внутрь в качестве обезболивающего средства были предписаны 83,2% больных. Во всех случаях назначения ГКС и/или НПВП также была рекомендована гастропротективная терапия ИПП.

Лечение после выписки из ревматологического стационара было проанализировано у 52 пациентов. Это 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 $3 \pm 2,2$. Изменения фармакотерапии БПВП впервые установленного РА на амбулаторном этапе после выписывания из стационара по сравнению с рекомендациями при выписке из стационара представлены в таблице 1.

таблица 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.

Раздел 3.2 посвящен результатам сравнительного фармакоэпидемиологического анализа фармакотерапии больных РА в 2013-2014 гг (230 пациентов) и в 2017 г (90 пациентов). Демографические характеристики больных представлены в таблице 2.

таблица 2.

Демографические характеристики пациентов с РА

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

Клинические характеристики пациентов и результаты определения активности заболевания были схожими в 2013-2014 гг. и в 2017 г. и не отличаются от общероссийской популяции.

Среди коморбидной патологии и в 2013-2014 гг., и в 2017 г преобладали сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца) – 56,5% и 55,5% соответственно, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта – 42,2% и 40,0%. Сопутствующие заболевания опорно-двигательного аппарата представлены генерализованным (первичным) остеоартрозом (ОА) - 50,9% (2013-2014гг.) и 57,7% (2017 г). В качестве осложнений РА со стороны опорно-двигательной системы выявлены остеопороз (ОП) - 26,1% (2013-2014 гг.) и 25,6% (2017 г), вторичный ОА - 39,1% (2013-2014 гг.) и 36,7% (2017 г).

До госпитализации в стационар фармакотерапия РА представлена в таблице 3. 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% (3,3% - ГИБП) (ОШ 2,684 [ДИ 1,091 – 6,600] (p<0,05). 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 (циклоsporин, циклофосфамид, пеницилламин, гидроксихлорохин), 8,7% на комбинированной терапии БПВП, а 16,1% вообще не получали БПВП. В 2017 г достоверно возросла доля пациентов, получающих

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

таблица 3.

Структура (%) фармакотерапии РА до поступления в стационар

Комбинация ЛП	2013-2014 гг. (n=230)	2017 г. (n=90)
БПВП + ГКС + НПВП + ГИБП	1,7	3,3
БПВП + ГКС + НПВП	43,4	43,4
БПВП + ГКС	7,4	8,9
БПВП + НПВП	-	2,2
БПВП	31,5	35,6
ГКС + НПВП	8,7	3,3
ГКС	4,3	3,3
Без лечения	3,0	-

В стационаре в 2013-2014 гг. 95,6% больным проводилась противовоспалительная терапия ГКС и/или НПВП, а в 2017 г - 100%. 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. В 100% случаев использования ГКС и/или НПВП и в 2013-2014 гг, и в 2017г проводилась гастропротекция омепразолом. На этапе стационарного лечения пульс-терапия ГКС в 2013-2014 гг была использована у 7,1% больных. В 2017 г. имелась тенденция к снижению использования пульс-терапии ГКС до 1,1% (ОШ 6,727 [ДИ 0,875 – 51,734] ($p > 0,05$)). Указанное поддерживается современными рекомендациями, в которых данный вид терапии отсутствует. Использование пентоксифиллина было отмечено в 52,0% случаев в 2013-2014 гг и в 53,4% в 2017 г.

В рекомендациях при выписке из стационара в 2013-2014 гг. (таблица 4) БПВП были назначены 98,7% больным, а 1,3% - нет, в связи с высокими значениями печеночных трансаминаз. 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 (таблица 4). При выписке из стационара всем пациентам были рекомендованы БПВП. БПВП 1 линии 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] ($p < 0,05$).

таблица 4.

Структура (%) фармакотерапии РА в выписных рекомендациях

Комбинация ЛП	2013-2014 гг. (n=230)	2017 г. (n=90)
БПВП + ГКС + НПВП + ГИБП	1,7	3,3
БПВП + ГКС + НПВП	66,5	66,7
БПВП + ГКС	8,3	18,9
БПВП + НПВП	22,2	11,1
ГКС + НПВП	1,3	-

В выписных рекомендациях 2013-2014 гг средняя дозы метотрексата составила $13 \pm 4,1$ мг/нед, а в 2017 г. - $10,7 \pm 2,8$ мг/нед. Инъекционная форма метотрексата в 2013-2014 гг. была назначена только в 17,5% случаев, а в 2017 г. - в 15%. Фолиевая кислота была прописана только 84,4% больных, получающих метотрексат в 2013-2014 гг. и 94,3% в 2017 г., достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$).

На амбулаторный этап лечения в 2013-2014 гг. ГКС в пероральной форме были рекомендованы 77,8% больных в низких и средних дозах с последующим снижением дозы, а в 2017 г. - 88,9% ($p > 0,05$). НПВП при болях в 2013-2014 гг. были предписаны 91,7% пациентов, а в 2017 г. - 81,1% ($p > 0,05$) перорально и только в виде селективных препаратов. Во всех случаях назначения ГКС и/или НПВП была рекомендована терапия ИПП (омепразол).

Также в разделе 3.2.6. был проведен сравнительный анализ потребления БПВП (1 линия) для лечения РА с использованием методики «определенных дневных доз» (DDD/1000/день) в 2013-2014 гг. и 2017 г.: метотрексат - 385,9 и 357,8 соответственно, сульфасалазин - 160,9 и 88,9, лефлуномид - 117,4 и 155,6. 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 применении 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 комбинации из различных БПВП.

В разделе 3.2.7 проведена оценка гастробезопасности фармакотерапии РА. Среди пациентов с РА в 2013-2014 гг. 42,2% имели сопутствующие воспалительные заболевания со стороны ЖКТ. Среди НР со стороны ЖКТ, согласно полученным данным, преобладали диспепсические расстройства (28,2%)

и нарушения со стороны печени в виде повышения АСТ и АЛТ (21,7%), стоматит - 3,0%, диарея – 1,3%. Наибольшее число осложнений фармакотерапии РА приходится на метотрексат (93,7%). Отмечено недостаточное применение инъекционной формы метотрексата (17,5%) и проведение коррекции фолатной недостаточности не у всех пациентов (84,4%), что могло позволить предотвратить развитие НР со стороны ЖКТ. Гастропротективная терапия ИПП при использовании ГКС и/или НПВП назначалась в полном объеме (100%).

В разделе 3.2.8 рассматривались 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. 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. Достоверных различий ($p > 0,05$) среди лиц 60 лет и старше и моложе 60 лет в распределении по клинической стадии, ФК, рентгенологической стадии по Штейнброкеру, наличию РФ не выявлено. Среди пациентов в возрасте 60 лет и старше достоверно чаще регистрировалась 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. Монаотерапию препаратами 1 линии (метотрексатом, лефлуномидом, 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 пациентов, принимавших метотрексат, по сравнению с группой 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%, лефлуномид - 3,0%, гидроксихлорохин - 3,0%, комбинированную терапию (метотрексат+гидроксихлорохин) - 3,0%. До поступления в стационар средняя доза метотрексата у пожилых пациентов составила $7,4 \pm 1,1$ мг/нед, что достоверно ниже, чем в группе моложе 60 лет - $13,2 \pm 4,3$ мг/нед ($p < 0,05$)).

В выписных рекомендациях БПВП были предписаны всем больным 60 лет и старше. Среди назначений преобладал метотрексат - 72,8%, сульфасалазин - 12,1%, лефлуномид - 3,0%, гидроксихлорохин - 3,0%, комбинированная терапия (метотрексат+гидроксихлорохин) - 9,1%. При этом у пожилых пациентов монотерапия метотрексатом предписывалась 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 $13,8 \pm 4,1$ 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 ($9,4 \pm 1,9$ мг/нед и $7,4 \pm 1,1$ мг/нед, соответственно). Во всех случаях назначения метотрексата пациентам 60 лет и старше проводилась профилактика

НР фолиевой кислотой. Использование парентеральной формы метотрексата зафиксировано не было.

Раздел 3.2.9. посвящен оценке приверженности лечению 150 больных с РА.

На момент выписки из стационара приверженными лечению (набравшими 4 балла по шкале Мориски-Грин) были 52,7% больных, неприверженными (набравшими 2 балла и менее) - 20%, недостаточно приверженными и находящимися в группе риска по развитию неприверженности (набравшими 3 балла) - 27,3%. Приверженных лечению пациентов среди женщин зарегистрировано 63,2%. Это достоверно больше, чем в группе мужчин - 15,2% (ОШ 9,637 [ДИ 3,464 – 26,809] ($p < 0,05$)). 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.

В ходе исследования изучалась зависимость течения заболевания и активности процесса от приверженности больного лечению. Среднее значение DAS28-СОЭ в группе приверженных лечению пациентов - $4,8 \pm 0,9$. Это достоверно ниже, чем в группе больных неприверженных лечению - $5,8 \pm 1,5$ ($p < 0,05$). Среди пациентов с III степенью активности по DAS28-СОЭ достоверно больше неприверженных лечению больных (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. Таким образом, имеется прямая зависимость между приверженностью больного к лечению и уровнем активности процесса ($\rho = 0,550$, $p < 0,05$).

Также исследовалась зависимость качества жизни пациента от его приверженности лечению. Среднее значение индекса HAQ-DI в исследуемой группе больных 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 больных среднее значение индекса HAQ-DI - $1,37 \pm 0,6$, у недостаточно приверженных - $1,60 \pm 0,5$, у неприверженных лечению - $1,88 \pm 0,4$. Таким образом, в группе приверженных лечению пациентов индекс нарушений жизнедеятельности достоверно ниже, чем в группе неприверженных лечению ($p < 0,05$). Максимальные нарушения жизнедеятельности согласно HAQ-DI были определены в группе неприверженных лечению больных - 33,7%. Это достоверно выше, чем в группе больных, приверженных лечению - 11,4% (ОШ 3,889 [ДИ 1,390 – 10,878] ($p < 0,05$)). Следовательно, имеется прямая связь между приверженностью лечению и индексом HAQ-DI ($\rho = 0,729$, $p < 0,05$). Кроме того, выявлена прямая зависимость между уровнем нарушений жизнедеятельности (HAQ-DI) и активностью процесса DAS28-СОЭ ($\rho = 0,689$, $p < 0,05$).

Повторно через 6 месяцев (± 2 недели) после выписки из стационара удалось опросить и оценить активность заболевания у 105 больных. Приверженными лечению оказались только 39,0% пациентов, недостаточно приверженными и неприверженными лечению по 30,5%. 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 больных 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 регулярно посещающих 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] ($p < 0,05$)).

Пациентам на повторном визите через 6 месяцев после выписки из стационара определялась активность заболевания по DAS28-СОЭ. 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) ($p > 0,05$). Вероятнее всего, это обусловлено недостаточным контролем за эффективностью проводимой терапии у врача-ревматолога, так как было обнаружено, 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 ($p < 0,05$). В группе неприверженных лечению пациентов достоверно выше индекс нарушения жизнедеятельности HAQ-DI по сравнению с приверженными - $2,19 \pm 0,5$ и $1,11 \pm 0,5$ соответственно ($p < 0,05$). В группе приверженных лечению пациентов при повторном осмотре достоверно возросло число больных 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 преобладали больные 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 (± 2 недели) после выписки из стационара на визит явилось только 95 больных. Среди них приверженными лечению были 38,9%, недостаточно приверженными - 33,7%, неприверженными - 27,4%. 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. 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 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] ($p < 0,05$)). 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. Достоверных различий по полученным данным между временными точками в 6 и 12 месяцев от момента выписки из стационара не зарегистрировано ($p > 0,05$). 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, также как и через 6 месяцев, в группе неприверженных лечению достоверно выше индекс нарушения жизнедеятельности HAQ-DI по сравнению с приверженными лечению - $2,0 \pm 0,5$ 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 ($p > 0,05$).

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 по сравнению с приверженными лечению.

В разделе 3.3 изучалась фармакоэпидемиология НДА. В ходе исследования были проанализированы 80 медицинских карт стационарных больных с диагнозом "Недифференцированный артрит", проходивших лечение с января 2015 г по декабрь 2017 гг. Среди них женщин было 77,5%, мужчин - 22,5%. Средний возраст пациентов – $37,7 \pm 3,5$ лет.

До поступления в стационар были следующие схемы фармакотерапии НДА: только НПВП – 30,0%, НПВП + ГКС – 15,0%, БПВП + НПВП – 17,5%, БПВП + ГКС – 2,5%, БПВП + ГКС + НПВП – 15,0%, ничего не получали – 20,0%. Таким образом, 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.

Во время госпитализации противовоспалительная терапия ГКС и/или НПВП назначалась 95% пациентам. ГКС использовались у 27,5% больных, НПВП – 37,5%, ГКС+НПВП - 30%.

Медикаментозная терапия НДА, назначенная в выписных рекомендациях: только НПВП – 22,5%, НПВП + ГКС – 7,5%, БПВП + НПВП – 42,5%, БПВП + ГКС + НПВП – 27,5%. Терапия БПВП была рекомендована в 70,0% случаев. Среди БПВП преобладало назначение сульфасалазина и гидроксихлорохина по 22,5% пациентов, метотрексат – 20,0%, лефлуномид – 5,0%. Среднее значение дозы метотрексата, рекомендованной при выписке, составило $10,3 \pm 3,1$ мг/неделю. Фолиевая кислота назначена только 50% больных, получающих метотрексат. 35,0% пациентов были предписаны ГКС внутрь с последующей титрацией дозы на амбулаторном этапе. В выписных рекомендациях НПВП внутрь в качестве обезболивающего средства были предписаны всем больным. Гастропротективная терапия омепразолом назначена в 100% случаев.

В разделе 3.4. представлены результаты фармакоэпидемиологического анализа ПсА. Среди 135 пациентов, обратившихся за помощью в период с января 2016 по ноябрь 2017 гг, женщин было 57,0%, мужчин - 43,0%. Средний возраст пациентов составил $46,7 \pm 11,3$ лет. Наиболее часто встречающейся клинической формой ПсА стало сочетание симметричного полиартрита и псориатического спондилита (60,1%).

До поступления в стационар фармакотерапия ПсА была представлена следующим образом: БПВП+ГКС+НПВП – 51,0%, БПВП + НПВП – 16,3%, только БПВП – 11,9%, ГКС + НПВП – 5,9%, только НПВП – 3,0%, ничего не получали - 11,9%. Таким образом, БПВП получали 79,2% пациентов, из них метотрексат назначен 63,0%, сульфасалазин – 5,9%, метотрексат+сульфасалазин - 5,9%, лефлуномид - 4,4%. Среднее значение дозы метотрексата до поступления в стационар составило $9,3 \pm 2,5$ мг/неделю.

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

Фармакотерапия, назначенная в выписных рекомендациях: БПВП + НПВП – 32,5%, БПВП+ГКС+НПВП – 23,0%, БПВП + ГКС – 20,8%, только НПВП – 14,8%, ГКС + НПВП – 5,9%, только ГКС – 3,0%. Использование ГИБП не зафиксировано. Среди БПВП преобладало назначение метотрексата – 65,1%. Сульфасалазин предписывался в 5,2% случаев, циклоспорин – в 3,0%, лефлуномид - в 3,0%. Среднее значение дозы метотрексата, рекомендованного при выписке, составило $11,9 \pm 3,6$ мг/неделю. Фолиевая кислота назначена 79,5% больных, получающих метотрексат. ГКС внутрь были прописаны 52,7% пациентов с последующей титрацией дозы на амбулаторном этапе. НПВП внутрь были предписаны 76,2% больных. Во всех случаях применения ГКС и/или НПВП рекомендованы ИПП.

В разделе 3.5. представлены результаты сравнительного фармакоэкономического анализа оригинальных препаратов и отечественных биоаналогов инфликсимаба и адалимумаба при фармакотерапии РА. Затраты за весь период исследования - 2 года (с дисконтированием) у Инфликсимаба (ЗАО

"БИОКАД") - 1031901,0 руб, Ремикейда® (ООО "МСД Фармасьютикалс") - 1157613,0 руб, Хумира® (ООО "ЭббВи") - 1530256,0 руб, Далибра® (ЗАО "БИОКАД") - 1223964,0 руб. Результаты анализа «затраты-эффективность» из расчета лечения одного пациента представлены в таблице 5, согласно которым экономически более выгодным является Инфликсимаб (ЗАО "БИОКАД").

таблица 5

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

ЛП	ACR20,%	ACR50,%	ACR70,%	Стоимость 1-го года лечения, 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	1632021,0	3978050,0
Инфликсимаб (ЗАО "БИОКАД")	58,0	32,1	14,0	567368,0	978221,0	1454790,0	3546050,0
Хумира® (ООО "ЭббВи")	52,8	28,9	14,8	818006,0	1549254,0	2097451,0	5112538,0
Далибра® (ЗАО "БИОКАД")	52,8	28,9	14,8	654276,0	1239159,0	1677631,0	4089225,0

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

Анализ минимизации затрат, анализ "упущенных возможностей", анализ NNT (Number Needed to Treat) также продемонстрировали, что наиболее экономически целесообразно в настоящее время использовать биоаналог Инфликсимаб (ЗАО "БИОКАД") для лечения пациентов с РА.

В четвертой главе исследования обсуждаются полученные результаты и возможности оптимизации терапии РА на основании фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа.

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-COЭ - $3,94 \pm 0,9$ 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 отечественный 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 просветительской 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 «Лечение до достижения цели».
4. Рекомендовать использование отечественного биоаналога инфликсимаба для лечения РА у пациентов, имеющих показания для ГИБП.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ

1. Левитан А.И. Реальная клиническая практика фармакотерапии ревматоидного артрита / А.И. Левитан, О.В. Решетько // Клиническая фармакология и терапия. - 2019. - №28(1) - С. 44-49.
2. Левитан А.И. Фармакоэпидемиологический анализ фармакотерапии ревматоидного артрита у пожилых пациентов / А.И. Левитан, Р.Р. Сулейманова, Н.Н. Ардентова, О.В. Решетько // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2019. - Т.7. - №1. - С. 49.

3. Левитан А.И. Анализ фармакотерапии остеоартроза как коморбидной патологии при различных артритах / А.И. Левитан, Р.Р. Сулейманова, И.Г. Рыженкова, О.В. Решетько // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2019. - Т.7. - №1. - С. 52.
4. Решетько О.В. Гастробезопасность фармакотерапии ревматоидного артрита / О.В. Решетько, А.И. Левитан, Р.Р. Сулейманова // Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология. - 2018. - Выпуск 157. - №9. - С. 76-80.
5. Сулейманова Р.Р. Анализ медикаментозной терапии остеопороза у ревматологических больных / Р.Р. Сулейманова, Н.А. Тулузакова, А.И. Левитан, О.В. Решетько // Фармакоэкономика: теория и практика - 2018. - Т.6. - №1. – С. 76.
6. Мусаева З.Т. Фармакоэпидемиологический анализ фармакотерапии остеоартроза в условиях стационара / З.Т. Мусаева, А.И. Левитан, О.В. Решетько // Фармакоэкономика: теория и практика - 2018. - Т.6. - №1. – С. 63.
7. Ардентова Н.Н. Анализ медикаментозной профилактики побочных эффектов фармакотерапии больных ревматоидным артритом / Н.Н. Ардентова, А.И. Левитан, О.В. Решетько // Фармакоэкономика: теория и практика - 2017. -Т.5. – №1. – С. 85.
8. Левитан А.И. Фармакоэпидемиологический анализ фармакотерапии псориатического артрита в условиях стационара / А.И. Левитан, О.В. Решетько, И.Г. Рыженкова // Фармакоэкономика: теория и практика - 2017. -Т. 5. - №1. – С. 86
9. Левитан А.И. Анализ реальной практики фармакотерапии псориатического артрита в условиях стационара / А.И. Левитан, О.В. Решетько // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2016. - № 4. – С. 498-500
10. Левитан А.И. Оценка приверженности больных с ревматоидным артритом медикаментозному лечению / А.И. Левитан, О.В. Решетько // Фармакоэкономика: теория и практика - 2016. -Т. 4. - №1. – С. 213
11. Левитан А.И. Инновационные лекарственные средства для лечения псориатического артрита (обзор)/ А.И. Левитан, О.В. Решетько // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2015. – Т. 11. - № 3. - С. 423-425
12. Левитан А.И. Фармакоэпидемиологический анализ фармакотерапии коморбидной патологии опорно-двигательного аппарата у больных ревматоидным артритом / А.И. Левитан, Н.Н. Ардентова, О.В. Решетько // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2015. – Т. 3. - №1. - С. 76
13. Левитан А.И. Анализ гастропротективной фармакотерапии у больных с впервые установленным ревматоидным артритом на стационарном этапе лечения / А.И. Левитан, О.В. Решетько // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2014. – Т. 2. - №1. - С. 50
14. Левитан А.И. Анализ медикаментозной профилактики нежелательных реакций фармакотерапии больных с впервые установленным ревматоидным артритом / А.И. Левитан, О.В. Решетько // Проблемы стандартизации здравоохранения. - 2013. - № 11-12. - С. 82

15. Левитан А.И. Выполнение стандартов обследования больных с ревматоидным артритом в условиях стационара / А.И. Левитан, О.В. Решетько // Фармакоэкономика – 2013. - Т.6. - №1. – С. 35

Прочие публикации

1. Reshetko O. Pharmacoeconomic analysis of disease-modifying antirheumatic drugs adverse effects in rheumatoid arthritis / O.Reshetko, A.Levitan // European Journal of Clinical Pharmacology. – 2019. - №75(Suppl 1). – S33

2. Левитан А.И. Особенности фармакотерапии больных с недифференцированным артритом в реальной клинической практике / А.И. Левитан, О.В. Решетько // материалы X научного конгресса “Рациональная фармакотерапия” (Санкт-Петербург, 2015). – С. 130-131

3. Левитан А.И. Оценка приверженности лечению больных с ревматоидным артритом / А.И. Левитан // Сборник тезисов 88 –ой Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых (Казань 26-27 марта 2014 года). - С. 129

4. Левитан А.И. Анализ фармакотерапии впервые установленного ревматоидного артрита в стационарных условиях / А.И. Левитан // Бюллетень медицинских интернет-конференций – 2013. –Т.3. - №2. - С. 381

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БПВП – базисные противовоспалительные препараты

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ГКС – глюкокортикостероиды

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖНВЛП - жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

ИПП – ингибиторы протонной помпы

ЛП – лекарственный препарат

НДА – недифференцированный артрит

НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат

НР – нежелательная реакция

ПсА – псориатический артрит

РА – ревматоидный артрит

РФ – ревматоидный фактор

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ФК – функциональный класс

DDD - Defined Daily Dose (стандартная дневная доза)

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

ACR - American College of Rheumatology (Американская коллегия ревматологов)

HAQ - Health Assessment Questionnaire (опросник качества жизни)

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