

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის
სახელმწიფო უნივერსიტეტი მედიცინის ფაკულტეტი
სადოქტორო პროგრამა
“საზოგადოებრივი ჯანდაცვა და ეპიდემიოლოგია“

სოფიო შალამბერიძე

საქართველოში ბიოლოგიური პრეპარატებით რევმატოიდული
ართრიტის მკურნალობის ხარჯთ-ეფექტურობა

საზოგადოებრივი ჯანდაცვის დოქტორის აკადემიური ხარისხის
მოსაპოვებლად წარმოდგენილი დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: ნ. ჩიხლაძე
საზოგადოებრივი ჯანდაცვის დოქტორი, პროფესორი

თბილისი
2025

აბსტრაქტი

ბიოლოგიური ანტირევმატიული მედიკამენტების გამოყენების დანერგვამ რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობაში მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა ამ დაავადების პროგნოზი და გამოსავალი ტრადიციული თერაპიისადმი მდგრადი ფორმების მკურნალობის თვალსაზრისით. მაგრამ აღსანიშნავია ამ ჯგუფის მედიკამენტების მაღალ ფასები, რაც სრულიად მართებულად განაპირობებს ბიოლოგიური აგენტების ხარჯთ-ეფექტიანობის ანალიზის აუცილებლობას.

აღნიშნული კვლევის მიზანს წარმოადგენს რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებში ბიოლოგიური პრეპარატებით (ინფლიქსიმები, ადალიმუმები, რიტუქსიმები) ჩატარებული მკურნალობის კომბინირებული სამკურნალო სქემების, ხარჯთ-სარგებლიანობისა და ხარჯთ-ეფექტიანობის დადგენა. ასევე განვსაზღვროთ ის ფაქტორები, რომლებიც ზეგავლენას ახდენს ამ პროცესზე.

მასალა და მეთოდები: კვლევა ჩატარდა 2018-2023წწ-ში. კვლევისთვის შეირჩა 60 ქალი, რომლებიც განაწილებული იქნა 3 ჯგუფში და 2 ქვეჯგუფში.

I ჯგუფი - შეადგინა პაციენტებმა ($n=30$), ასაკი მერყეობდა 19 წ-დან 60 წ-მდე, რომლებიც იყვნენ სტანდარტულ რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალო თერაპიაზე (პაციენტები მეტოტრექსატს იღებდნენ 10-25მგ კვირაში, ტკივილის შესამცირებლად იღებდნენ ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდულ საშუალებებს და საჭიროების შემთხვევაში მკურნალობას ემატებოდა სტეროიდები) განხილული იყვნენ, როგორც საკონტროლო ჯგუფი.

II ჯგუფი - შეადგინა პაციენტებმა, რომლებიც სტანდარტულ თერაპიაზე არ ჰქონდათ ადეკვატური პასუხი და მკურნალობას დაემატა TNF- α -ს ინჰიბიტორები, აღნიშნული ჯგუფი დაიყო 2 ქვეჯგუფად:

IIა ქვეჯგუფი - (n=10), ასაკი მერყეობდა 20 წ-დან 60 წ-მდე, რომლებიც იღებდნენ ინფლიქსიმაზი პლიუს მეტოტრექსატი. მკურნალობა დატარდებოდა შემდეგი სქემის მიხედვით 3 მგ/კგ მკურნალობის დასაწყისი, მე-2, მე-6, და შემდეგ ყოველ 8 კვირაში.

IIბ ქვეჯგუფი - შედგინა პაციენტებმა (n=10), ასაკი მერყეობდა 27 წ-დან 60 წ-მდე, რომლებიც რეფრაქტერულნი იყვნენ ინფლიქსიმაზის მიმართ, იღებდნენ დამატებით ადალიმუმბს. პაციენტები ვაძლევდით ადალიმუმბს 40 მგ ყოველ მეორე კვირას კანქვეშა ინექციით.

III ჯგუფი - შედგინა პაციენტებმა (n=10), ასაკი მერყეობდა 25 წ-დან 57 წ-მდე, პაციენტები, რომლებიც რეფრაქტერულნი იყვნენ TNF- α -ს ინჰიბიტორების მიმართ და სტანდარტულ თერაპიასთან ერთად იღებდნენ სამედიცინო იმუნო-ბიოლოგიური პრეპარატს - მონიკლონალურ ანტისხეულებს - რიტუქსიმაზს. რიტუქსიმაზით მკურნალობა ტარდებოდა 1000 მგ, ი.ვ. ინფუზიის გზით, რომელსაც მოყვება მეორე ინფუზია ორი კვირის შემდეგ, ხოლო შემდეგი 16 კვირის გასვლის შემდეგ.

კვლევა მიმდინარეობდა 12 თვის განმავლობაში. პაციენტებს უტარდებოდათ შემდეგი კლინიკო-ლაბორატორიული გამოკვლევები: სახსრების რენტგენოლოგიური კვლევა, სისხლის საერთო ანალიზი, CRP, RF სისხლში. აღნიშნული კვლევები ტარდებოდა კვლევის დაწყებამდე 3, 6 და 12 თვის შემდეგ. მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ ჯანმრთელობის მდგომარეობის შეფასება ხდებოდა საბაზისო კითხვარებით (HAQ). ხარჯ-სარგებლიანობის განსაზღვრა ჯანმრთელობის მდგომარეობის ხუთგანზომილებიანი კლასიფიკაციის მედთოდოლოგიიდან EQ-5D-ს და მრავალჯერადი რეგრესიით დაკავშირებული HAQ-ს მაჩვენებლების სისტემის და დაავადებების აქტივობის გამოყენებით. პაციენტების შეფასება ხდებოდა ასევე ზოგადი SF-36 ჯანმრთელობის მდგომარეობის კითხვარით. ხარჯთ-ეფექტიანობის განსაზღვრა ACR (ამერიკის რევმატოლოგთა კოლეჯის სტანდარტით განსაზ-

ღვრული პასიხი მკურნალობაზე) და DAS28 (რევმატოიდული ართრიტის აქტივობის მაჩვენებელი)-ს გათვალისწინებით.

კვლევის შედეგების განხილვა: აღნიშნული კვლევა იძლევა მნიშვნელოვან კლინიკურ შეხედულებებს, რადგან ეს არის კვლევა, რომელიც პირდაპირ ადარებს სამი განსხვავებულ ბიოლოგიურ პრეპარატებით მკურნალობის ვარიანტს რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებისთვის, რომელთათვისაც სტანდარტული თერაპია წარუმატებელი აღმოჩნდა. მკურნალობის ყველა ვარიანტს ჰქონდა უსაფრთხოების კარგი პროფილი. QALY-ები ხარჯების ეფექტურობის გაანალიზებით დადგინდა, რომ რიტუქსიმაზი იყო ყველაზე ეფექტური მკურნალობის სახე რევმატოიდული ართრიტის მძიმე ფორმით დაავადებულ პაციენტებში, რომლებზეც TNF- α -ს ინჰიბიტორებით მკურნალობა წარუმატებელი აღმოჩნდა. ჩვენს ანალიზში, მედიკამენტებთან დაკავშირებული ხარჯები დამოკიდებული იყო მედიკამენტის ფასზე, დოზაზე, მიწოდების გზასა და დოზირების სიხშირეზე.

დასკვნები: ამ კვლევის შედეგების მიხედვით, ინფლიქსიმაზი უფრო ეკონომიური იყო, ვიდრე ადალიმუმაზი. ამიტომ, სენსიტიურობის ანალიზის შედეგებზე დაყრდნობით, სანამ საკვლევი პარამეტრები მნიშვნელოვნად არ შეიცვლება, ვარაუდობენ, რომ ინფლიქსიმაზი პრიორიტეტული უნდა იყოს რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულთა სამკურნალოდ. ხოლო რიტუქსიმაზი არის ყველაზე ეფექტური მკურნალობის ვარიანტი პაციენტებისთვის, რომელთა შემთხვევაში, TNF- α მკურნალობა წარუმატებელი აღმოჩნდა. ეს უპირატესობა პირველ რიგში განპირობებულია მედიკამენტების ხარჯების განსხვავებებით; იმის გამო, რომ ეფექტურობა და უსაფრთხოება ერთნაირია, მედიკამენტების ხარჯებმა შეიძლება გამოიწვიოს გადაწყვეტილების მიღება ბიოლოგიური მკურნალობის შესახებ.

Abstract

This study aims to assess the cost-effectiveness of treatment with biological drugs—specifically infliximab, adalimumab, and rituximab—both as monotherapy and in combination therapy for patients with rheumatoid arthritis. Additionally, we will identify the factors that influence this process.

Material and methods: 60 patients (all woman) with moderate to severe rheumatoid arthritis (DAS28>3.2), age of disease more than 5 years, and unsatisfactory response to methotrexate were selected for the study. Patients were divided into 3 groups:

Group I - consisted of patients (n=30), who were on standard rheumatoid arthritis therapy (patients get 10-25 mg of methotrexate per week. If the disease gets worthier we add non-steroidal anti-inflammatory drugs to reduce pain, in some conditions, we also add corticosteroids) and were considered as a control group.

Group II - was composed of patients who did not have an adequate response to standard therapy and TNF- α inhibitors were added to the treatment, this group was divided into 2 subgroups:

Subgroup II a -included 10 participants, These individuals received a treatment regimen of infliximab combined with methotrexate.

Subgroup IIb - composed of patients (n=10), who were refractory to infliximab, and only receiving adalimumab.

Group III - consisted of patients (n=10), patients who were refractory to TNF- α inhibitors and received medical treatment along with methotrexate plus immune-biological drug - monoclonal antibodies - Rituximab.

The study was conducted for 12 months. Patients who had already been diagnosed with rheumatoid arthritis (the diagnosis was confirmed by the classification criteria of the American College of Rheumatology 2010 (ACR) and the European League of Rheumatology (EULAR)) during the study period, the following clinical laboratory tests were performed: radiological examination of the joints, complete blood analysis, CRP, RF in the blood. Health

status was assessed with baseline questionnaires (HAQ). Cost-effectiveness assessment of the five-dimensional health status classification methodology using EQ-5D and multiple regression related HAQ score system and disease activity. Patients were also assessed with the general SF-36 health status questionnaire. Determining cost-effectiveness using ACR and DAS28.

Results: This study provides important clinical insights as it is a study that directly compares three different biological treatment options for patients with rheumatoid arthritis who have failed standard therapy. All treatment options had a good safety profile. A cost-effectiveness analysis of QALYs found that rituximab was the most effective treatment in patients with severe rheumatoid arthritis who had failed TNF- α inhibitor treatment. In our analysis, drug-related costs depended on drug price, dose, route of administration, and dosing frequency.

Conclusions: According to the results of this study, infliximab was more cost-effective than adalimumab. Therefore, based on the results of the sensitivity analysis, as long as the study parameters do not change significantly, it is suggested that infliximab should be the priority for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. And rituximab is the most effective treatment option for patients who have failed TNF- α treatment. This advantage is primarily due to differences in drug costs; because efficacy and safety are the same, drug costs may drive decisions about biological treatment.

სარჩევი

1. საწყისი ნაწილი

- თავფურცელი
- აბსტრაქტი..... II-VI გვ.
- სარჩევი..... VII-VIII გვ.
- ცხრილების, გრაფიკებისა და ილუსტრაციების ჩამონათვალი..... IX-X გვ.
- შემოკლებები - აბრევიატურების ჩამონათვალი..... XI-XII გვ.

2. ძირითადი ნაწილი

- I შესავალი - კვლევითი თემის აქტუალობა..... 1-5 გვ.
- II სამეცნიერო ლიტერატურის მიმოხილვა 6-29 გვ.
- III კლინიკური კვლევის დიზაინი..... 30-66 გვ.
- 3.1 კლინიკური კვლევის მასალა..... 30 გვ.
- 3.2 კვლევაში ჩართვის და გამორიცხვის კრიტერიუმები.....31-33 გვ.
- 3.3 პაციენტების ჯგუფებში განაწილება.....34-36 გვ.
- 3.4 კლინიკური კვლევის მეთოდები და მეთოდოლოგია.....37-42 გვ.
- 3.5 კლინიკური კვლევის შედეგები.....43-66 გვ.
- VI კლინიკური კვლევის შედეგების მათი ანალიზი..... 67-72 გვ.
- V დასკვნები.....73-74 გვ.

- VI პრაქტიკული რეკომენდაციები.....75 გვ.

3. დასკვნითი ნაწილი:

- VII გამოყენებული ლიტერატურა - ბიბლიოგრაფია.....76-88გვ.
- VIIIგამოქვეყნებული ნაშრომების სია 89გვ.
- XI მოხსენებები ნაშრომის თემაზე..... 90გვ.

ცხრილების, გრაფიკებისა და სხვა ილუსტრაციების ჩამონათვალი

ცხრილი #1. პაციენტების განაწილება ჯგუფების მიხედვით -35გვ.

ცხრილი #2 პაციენტთა მონაცემები მკურნალობის დაწყებამდე და მათი დახასიათება ჯგუფების მიხედვით მოცემულია - 43გვ.

ცხრილი#3. პაციენტების HAQ ქულების მაჩვენებლები საწყის ეტაპზე, 3, 6 და 12 თვეში TNF- α ინჰიბიტორებით თერაპიის შემდეგ - 44გვ.

ცხრილი#4. პაციენტების HAQ ქულების ანალიზი - 45 გვ.

ცხრილი #5. IIა ქვეჯგუფის პაციენტების ფუნქციურის ტატუსი SF-36 -47 გვ.

ცხრილი #6. IIბ ქვეჯგუფის პაციენტების ფუნქციურის ტატუსი SF-36 – 49 გვ.

ცხრილი #7. საშუალო DAS28 ქულების მონაცემები ოთხივე ჯგუფის პაციენტებისთვის - 52 გვ.

ცხრილი #8. EQ-5D მონაცემები ოთხივე ჯგუფის პაციენტებისთვის - 54 გვ.

ცხრილი #9. SF-36-ის მონაცემები ოთხივე ჯგუფის პაციენტებისთვის - 56 გვ.

ცხრილი #10. ბიოლოგიური პრეპარატების მკურნალობაზე პასუხი 6 თვის შემდეგ - 58 გვ.

ცხრილი #11. ბიოლოგიური პრეპარატების მკურნალობაზე პასუხი 12 თვის შემდეგ - 60 გვ.

დიაგრამა #1. პაციენტების განაწილება ჯგუფების მიხედვით -36 გვ.

დიაგრამა #2 პაციენტების HAQ ქულების ანალიზი -46 გვ.

დიაგრამა #3 IIა ქვეჯგუფის პაციენტების ფუნქციურის ტატუსი SF-36 - 48გვ.

დიაგრამა #4. IIბ ქვეჯგუფის პაციენტების ფუნქციურის ტატუსი SF-36- 50 გვ.

დიაგრამა #5. საშუალო DAS28 ქულების მონაცემები ოთხივე ჯგუფის პაციენტებისთვის - 53 გვ.

დიაგრამა #6. EQ-5D მონაცემები ოთხივე ჯგუფის პაციენტებისთვის - 55 გვ.

დიაგრამა #7. SF-36-ის მონაცემები ოთხივე ჯგუფის პაციენტებისთვის - 57 გვ.

დიაგრამა #8. ბიოლოგიური პრეპარატების მკურნალობაზე პასუხი
6 თვის შემდეგ - 59 გვ.

დიაგრამა #9. ბიოლოგიური პრეპარატების მკურნალობაზე პასუხი
12 თვის შემდეგ - 61 გვ.

დიაგრამა #10. ხარისხობრივად მორგებული ცხოვრების წელი - 63 გვ.

დიაგრამა #11. ერთი წლის საშუალო ხარჯები - 64 გვ.

შემოკლებები - აბრევიატურების ჩამონათვალი:

ACR - ამერიკის რევმატოლოგიური კოლეჯის 2010;

EULAR - ევროპის რევმატოლოგიური ლიგა;

WHO - ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაცია;

ACR - რევმატოლოგიის ამერიკული კოლეჯის კრიტერიუმები;

HAQ - ჯანმრთელობის შეფასების კითხვარი;

CEA- ხარჯ-ეფექტურობის ანალიზი;

CUA - ხარჯთ-სარგებლობის ანალიზი;

WTP - ეკონომიურად ეფექტური გადახდა;

QALY - ხარისხზე მორგებული სიცოცხლის წლები;

ICER - დამატებითი ხარჯების ეფექტურობის კოეფიციენტი

sDMARD – დაავადების მოდიფიცირებული ანტირევმატული საშუალებები;

bDMARD – დაავადების მოდიფიცირებული ბიოლოგიური საშუალებები;

tsDMARDs - მიზნობრივი სინთეზური მოდიფიცირებული ანტირევმატული საშუალებები;

NSAIDs - არასტეროიდულ ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები;

GC - გლუკოკორტიკოიდები;

CRP – C რეაქტიული ცილა;

IL-6, IL-8, IL-10 - ანთებითი ციტოკინები;

CD20 - მონოკლონური ანტისხეული;

TNF- α – სიმსივნის მანეკროზებული ფაქტორი;

ADA -ადალიმუმები;

ETN- ეტანერცეპტი;

GOL -გოლიმუმები;

IFX- ინფლიქსიმაბი;

ABT - აბატაცეპტი;

ANA - ანაკინრა;

RTX -რიტუქსიმაბი;

მი - მიოკარდიუმის ინფარქტი;

აპ - არტერიული ჰიპერტენზია;

გიდ - გულის იშემიური დაავადება;

CVD - გულ-სისხლძარღვთა დაავადება;

რა - რევმატოიდული ართრიტი;

RF -რევმატოიდულ ფაქტორი;

ASO -ანტისტრეპტოლიზინი;

ანტი-CCP - ანტისხეულები ციკლურ ციტრულინირებული პეპტიდის მიმართ;

2.პირითადი ნაწილი

I შესავალი - კვლევითი თემის აქტუალობა

რევმატოიდული ართრიტი აუტოიმუნური დაავადებაა და მისი ბუნებრივი მიმდინარეობა ხასიათდება პოლიარტიკულური ანთებით და სახსრების პროგრესული დაზიანებით. რევმატოიდული ართრიტის დროს უპირატესად სახსრები ზიანდება, თუმცა ანთება შესაძლოა გავრცელდეს სხვა ორგანოებშიც. რევმატოიდული ართრიტის დროს დროთა განმავლობაში ვითარდება სახსრების დეფორმაცია და ფუნქციის შეზღუდვა ან დაკარგვა. რევმატოიდული ართრიტი სერიოზულ პრობლემას წარმოადგენს საზოგადოებრივი ჯანდაცვის სისტემისთვის. რევმატოიდული ართრიტი თავისი მიმდინარეობით, გართულებებითა და გამოსავლით ასოცირდება მძიმე ეკონომიურ და სოციალურ ტვირთთან.

მიუხედავად იმისა, რომ რევმატოიდული ართრიტის გავრცელება შედარებით დაბალია, იგი სერიოზულ პრობლემას წარმოადგენს საზოგადოებრივი ჯანდაცვისთვის, როგორც სოციალური, ასევე ეკონომიური თვალსაზრისით. ასეთი პაციენტები საჭიროებენ ხელმისაწვდომობას ჯანდაცვის სამსახურების ფართო სპექტრისადმი, როგორიცაა პირველადი ჯანდაცვა და რევმატოლოგიური სერვისები, ფიზიოთერაპია, რეაბილიტაცია და ორთოპედიული ქირურგია.

გარდა ჯანდაცვის ზემოთ აღნიშნული სამსახურებისა, ფარმაკოლოგიური მკურნალობა ასევე წარმოადგენს რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობის ერთ-ერთ ქვაკუთხედს. რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობის მიზანია რემისია ან დაავადების დაბალი აქტივობა. მედიკამენტური თერაპია თავდაპირველად მოიცავს დაავადების მოდიფიკაციას ჩვეულებრივ ანტირევმატულ საშუალებებს (cDMARDs), როგორიცაა მეტოტრექსატი, სულფასალაზინი, ჰიდროქსიქლოროქინი, ლეფლუნო-

მიდი, პრედნიზოლონი და მათი კომბინაციები. თუმცა, ყველა პაციენტი არ აღწევს რემისიას ან დაავადების დაბალ აქტივობას cDMARD-ებით მკურნალობის ნაკლებ ეფექტურობის გამო. დაავადების შემცველი ბიოლოგიური ანტირევმატული საშუალებები (bDMARDs), ასევე ცნობილი როგორც ბიოლოგიური საშუალებები და მათ მიეკუთვნება TNF- α ინჰიბიტორები: ადალიმუმაბი, ეტანერცეპტი, გოლიმუმაბი, ინფლიქსიმაბი და მოქმედების სხვა მექანიზმებზე დაფუძნებული აგენტები: აბატაცეპტი, ანაკინრა, რიტუქსიმაბი და ტოცილიზუმაბი.

ბიოლოგიური ანტირევმატული მედიკამენტების გამოყენების დანერგვამ რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობაში მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა ამ დაავადების პროგნოზი და გამოსავალი ტრადიციული თერაპიისადმი მდგრადი ფორმების მკურნალობის თვალსაზრისით. მაგრამ ავადმყოფის მდგომარეობის გაუმჯობესება უკავშირდება ამ წამლების მაღალ ფასებს, რაც სრულიად მართებულად განაპირობებს ბიოლოგიური აგენტების ხარჯთ-ეფექტიანობის ანალიზის აუცილებლობას. არ არსებობს მონაცემები იმის შესახებ, თუ რა ეფექტურობით ხასიათდება ბიოლოგიური თერაპია ხანგრძლივი გამოყენების დროს. ამ პრეპარატების ხარჯთ-ეფექტიანობის ნაწილში გამოქვეყნებულია მოკლევადიანი რანდომიზებული კვლევები, რაც მოიცავს კომბინირებულ მონაცემებს ექსტრაპოლირებითა და მოდელირებით. მოკლევადიან რანდომიზებულ კვლევებსა და რეალურ კლინიკურ გარემოს შორის არსებული განსხვავებების გამო წამოიჭრა კითხვები და დისკუსიები ისეთ საკითხებთან დაკავშირებით, როგორიცაა კვლევებისათვის შეჩეული პაციენტების წარმომადგენლობითობა და შეუსაბამობა ეფექტიანობასა და ეფექტურობას შორის. ანუ საჭიროა იმ ფაქტორების გათვალისწინება, რომლებმაც შეიძლება მნიშვნელოვანი ზეგავლენა მოახდინოს მოკლევადიანი რანდომიზებული კვლევის შედეგებზე. პაციენტების ჩართვის კრიტერიუმებმა და კვლევის მკაფიო დიზაინმა შეიძლება გაზარდოს წარმომადგენლობითობა, რამაც თავის მხრივ შეიძლება მიგვიყვანოს ხარჯთ-ეფექტიანობის გადაფასებამდე. ზოგადად მიღებულია, რომ მედიკამენტების

ეფექტიანობა კონტროლირებად კლინიკურ კვლევებში უფრო მაღალია, ვიდრე კლინიკებში.

კვლევის მიზანი

აღნიშნული კვლევის მიზანს წარმოადგენს რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებში ბიოლოგიური პრეპარატებით (ინფლიქსიმაბი, ადალიმუმაბი, რიტუქსიმაბი,) ჩატარებული მკურნალობის კომბინირებული სამკურნალო სქემების, ხარჯთ-სარგებლიანობისა და ხარჯთ-ეფექტიანობის დადგენა. ასევე განვსაზღვროთ ის ფაქტორები, რომლებიც ზეგავლენას ახდენს ამ პროცესზე.

კვლევის ამოცანები

აღნიშნული მიზნის მისაღწევად დაისახა შემდეგი ამოცანები:

1. აღიშნულ კვლევაში მონაწილე პაციენტებში უნდა შევისწავლოთ ძირითადი კრიტერიუმების განვითარება: სახსრების დაზიანება და მისი პროგრესი, მოხდეს შეფასება ავადმყოფების ფუნქციური სტატუსისა და ცხოვრების ხარისხის, ასევე შეფასდეს მკურნალობის ფინანსური მხარე.
2. რევმატოიდული ართრიტით ავადმყოფების ბიოლოგიური პრეპარატებით მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ ჯანმრთელობის მდგომარეობის შეფასება საბაზისო კითხვარებით (HAQ).
3. უნდა მოხდეს აღნიშნული პაციენტების კლინიკო-ლაბორატორიული (სახსრების რენტგენოლოგიური და ექოსკოპიური კვლევა, სისხლში

რევმატოიდული და ანთების მარკერების კონტროლი), სპეციალურად მოწოდებული კითხვარების საშუალებით შეფასდეს ცხოვრების ხარისხის, დაავადების მიმდინარეობისა და ფინანსური დანახარჯების მონაცემები.

4. ხარჯ-სარგებლიანობის განსაზღვრა ჯანმრთელობის მდგომარეობის ხუთგანზომილებიანი კლასიფიკაციის მედთოდოლოგიიდან EQ-5D-ს და მრავალჯერადი რეგრესიით დაკავშირებული HAQ-ს მაჩვენებლების სისტემის და დაავადებების აქტივობის გამოყენებით.
5. ხარჯთ-ეფექტიანობის განსაზღვრა ACR (ამერიკის რევმატოლოგთა კოლეჯის სტანდარტით განსაზღვრული პასიხი მკურნალობაზე) და DAS28 (რევმატოიდული ართრიტის აქტივობის მაჩვენებელი)-ს გათვალისწინებით.

კვლევის სიახლე

- რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებში ანტიანთებითი ბიოლოგიური პრეპარატების - (რიტუქსიმაბი, ინფლიქსიმაბი, ადალომუმაბი) დამატებით სამკურნალო სქემაში მიღებული დადებითი შედეგი, შედარებით იმ პაციენტებთან, ვისაც მკურნალობა ჩატარებული ჰქონა მხოლოდ სტანდარტული თერაპიით. ამ მიმართულებით საქართველოში დღემდე არანაირი კვლევა არ ჩატარებულა და შესაბამისად არ არსებობს სამეცნიერო შრომები და მონაცემები ქართული პოლუპაციისთვის.
- მიღებული შედეგებით შესაძლებელი იქნება: გაიცეს რეკომენდაცია ანტიანთებითი ბიოლოგიური პრეპარატების - (რიტუქსიმაბი, ინფლიქსიმაბი, ადალომუმაბი) დროულად ჩართვისა რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალო სქემაში, რითაც თავიდან ავიცილებთ ამ დაავადებების

გართულებებს, რა დროსაც შეუქცევადად ზიანდება სხვადასხვა ორგანოები, აღნიშნულით გამოწვეულ დაინვალიდებასა და ლეტალურ გამოსავალს.

- აღნიშნული კლინიკური შედეგების გათვალისწინებით ანტიანთებითი ბიოლოგიური პრეპარატების - (რიტუქსიმაზი, ინფლიქსიმაზი, ადალუმუმაზი) ფასი, ბევრად აღემატება სარგებელს, რაც საშუალებას გვაძლევს თამამდ გავუწიოთ რეკომენდაცია ამ მიმართულებით ანტიანთებითი ბიოლოგიური პრეპარატების ფართოდ გამოყენებას სამედიცინო პრაქტიკაში.
- მიღებული შედეგებით შესაძლებელი გახდება ახალი მიმართულებების აღმოცენება რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობასა და კლინიკური რემისიის მისაღწევად.

II სამედიცინო ლიტერატურის მიმოხილვა

რევმატოიდული ართრიტი ქრონიკული აუტოიმუნური დაავადებაა, რომელიც იწვევს სახსრების ტკივილს, შეზოჭილობას, შეშუპებას და მათში მოძრაობის შეზღუდვას. რევმატოიდული ართრიტის დროს უპირატესად სახსრები ზიანდება, თუმცა ანთება შესაძლოა გავრცელდეს სხვა ორგანოებშიც. რევმატოიდული ართრიტის დროს დროთა განმავლობაში ვითარდება სახსრების დეფორმაცია და ფუნქციის შეზღუდვა ან დაკარგვა [4,28,66,89].

რევმატოიდული ართრიტით მსოფლიოში მოსახლეობის დაახლოებით 0,5-1% დაავადებულია. საქართველოში დაავადების გავრცელების ზუსტი ციფრები არ არის ცნობილი. დაავადებულთა დაახლოებით 75% ქალები არიან. ქალების 1-3%-ს აქვს რევმატოიდული ართრიტის განვითარების რისკი მთელი ცხოვრების მანძილზე. ყველაზე ხშირად დაავადება იწყება სიცოცხლის 30-60 წლამდე პერიოდში, თუმცა იგი ნებისმიერ ასაკში შეიძლება განვითარდეს [40,60].

რევმატოიდული ართრიტის დროს ირღვევა იმუნური სისტემის წონასწორობა და ორგანიზმის ჯანმრთელ ქსოვილებს, კერძოდ სახსრებს აზიანებს. მართალია, რევმატოიდული ართრიტის გამომწვევი მიზეზები საბოლოოდ არ არის შესწავლილი, მაგრამ ცნობილია, რომ დაავადების განვითარებას შესაძლოა ბიძგი მისცეს შემდეგმა ფაქტორებმა: მწვავე რევმატიული დაავადება, გრიპი, ანგინა, ქრონიკული ინფექციური დაავადებების გამწვავება, ძლერი სტრესი ან გადაცივება [36].

ჩვეულებისამებრ რევმატიული ართრიტისათვის დამახასიათებელია ხელის თითების, მაჯის, ტერფის, კოჭ-ტერფის სახსრების დაზიანება; ზოგჯერ, დაავადება ვრცელდება მენჯ-ბარძაყის, მხრისა და მუხლის სახსრებზეც; როგორც წესი, სახსრები ზიანდება სიმეტრიულად. დაავადება იწყება თანდათანობით, ახასიათებს

ტალღისებრი და ამასთან, ერთმნიშვნელოვნად პროგრესირებადი მიმდინარეობა: თანდათან პროცესში ერთვება ახალი სახსრები, მათი შემდგომი უხეში დეფორმაციით - „რევმატოიდული მტევანი“, „რევმატოიდული ტერფი“. დაზიანებულ სახსარში ტკივილი განსაკუთრებით მძაფრდება გამთენიისას, დილით და დღის პირველ ნახევარში. რევმატიული ართრიტისათვის დამახასიათებელია ტიპური „დილის შეზოჭილობა“ (მთლიანად სხეულის და სახსრების შეშუპების შეგრძნება), რომელიც დაავადების მნიშვნელოვანი დიაგნოსტიკური გასაღებია, რადგანაც სხვა ტიპის ართრიტებისთვის იგი არ არის დამახასიათებელი. ასევე ტიპური სიმპტომებია სისუსტე, მადისა და ძილის გაუარესება, ტემპერეტურის მომატება (ზომიერად გამოხატული), შემცივნება, წონაში კლება, კანქვეშა კვანძების (ძირითადად იდაყვებსა და ხელებზე) განვითარება. სახსრების დაზიანებას თან ახლავს გართულებები შინაგანი ორგანოების მხრიდან, რაც შესაძლოა საფრთხეს უქმნიდეს ადამიანის სიცოცხლეს [15,49,52].

რევმატოიდული ართრიტის დიაგნოსტიკა შეიძლება რთული იყოს, რადგან ის ზოგჯერ თანდათანობით ვითარდება მსუბუქი სიმპტომებით. მრავალი დაავადება, განსაკუთრებით ადრეულ პერიოდში, რევმატოიდული ართრიტის მსგავსია [101]. რევმატოიდული ართრიტის დიაგნოზი დაფუძნებულია სიმპტომებზე და ფიზიკალური გამოკვლევის შედეგებზე, როგორიცაა: სიმხურვალე, შეშუპება და ტკივილი სახსრებში. ხდება ისეთი ანთებითი და იმუნოლოგიური მარკერების განსაზღვრა, როგორიცაა: ერითროციტების დალექვის სიჩქარე (ედს), C-რეაქტიული ცილა (CRP), რევმატოიდული ფაქტორი (RF), ციკლური ციტრულინებული პეპტიდის საწინააღმდეგო ანტისხეულები (ანტი-CCP). რევმატოიდული ართრიტის დიაგნოზისთვის დიდი ღირებულება აქვს მტევნებისა და ტერფების რენტგენოლოგიურ გამოკვლევას, თუმცა ზოგჯერ რენტგენოლოგიური კვლევით არანაირი ცვლილება არ ვლინდება, განსაკუთრებით დაავადების პირველი 3-6 თვის მანძილზე [103].

რევმატოიდული ართრიტი გავლენას ახდენს ფიზიკურ ჯანმრთელობაზე, რაც იწვევს ტკივილს, სიმტკიცეს, სახსრების პროგრესირებად განადგურებას და ფიზიკურ დაინვალიდებას. სამედიცინო მკურნალობა, სახსრის ჩანაცვლების ოპერაცია და პროდუქტიულობის დაკარგვა ავადმყოფობის შვებულებისა და ვადამდელი პენსიის გამო იწვევს მნიშვნელოვან ხარჯებს საზოგადოებისთვის [65]. რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობის მიზანია რემისია ან დაავადების დაბალი აქტივობა. მედიკამენტური თერაპია თავდაპირველად მოიცავს დაავადების მოდიფიკაციას ჩვეულებრივ ანტირევმატულ საშუალებებს (cDMARDs) [93], როგორცაა მეტოტრექსატი, სულფასალაზინი, ჰიდროქსიქლოროქინი, ლეფლუნომიდი, პრედნიზოლონი და მათი კომბინაციები [90]. თუმცა, ყველა პაციენტი არ აღწევს რემისიას ან დაავადების დაბალ აქტივობას cDMARD-ებით მკურნალობის ნაკლებ ეფექტურობის გამო. დაავადების შემცველი ბიოლოგიური ანტირევმატული საშუალებები (bDMARDs), ასევე ცნობილი როგორც ბიოლოგიური საშუალებები და მათ მიეკუთვნება TNF- α ინჰიბიტორები: ადალიმუმაბი (ADA), ეტანერცეპტი, გოლიმუმაბი, ინფლიქსიმაბი და მოქმედების სხვა მექანიზმებზე დაფუძნებული აგენტები: აბატაცეპტი, ანაკინრა, რიტუქსიმაბი და ტოცილიზუმაბი [6,14.36,92].

სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი ალფა (TNF- α) თავდაპირველად აღიარებული იყო, როგორც სიმსივნის ნეკროზის გამომწვევი ფაქტორი, მაგრამ ახლახან გამოვლინდა, რომ მას აქვს დამატებითი მნიშვნელოვანი ფუნქციები, როგორც აუტოიმუნური დაავადებების პათოლოგიური კომპონენტი. TNF- α იკავშირებს ორ განსხვავებულ რეცეპტორს, რომლებიც იწყებენ სიგნალის გადაცემის გზებს. ეს გზები იწვევს სხვადასხვა უჯრედულ პასუხს, მათ შორის უჯრედების გადარჩენას, დიფერენციაციას და პროლიფერაციას. თუმცა, TNF- α სიგნალის შეუსაბამო ან გადაჭარბებული გააქტიურება დაკავშირებულია ქრონიკულ ანთებასთან და საბოლოოდ შეიძლება გამოიწვიოს ისეთი პათოლოგიური გართულებების განვითარება, როგორცაა აუტოიმუნური დაავადებები. TNF- α სასიგნალო მექანიზმის გაგება გაფართოვდა და გამოიყენება იმუნური დაავადებების

სამკურნალოდ, რამაც გამოიწვია ეფექტური თერაპიული საშუალებების შემუშავება, მათ შორის TNF- α ინჰიბიტორები. ამჟამად, კლინიკურად დამტკიცებულმა TNF- α ინჰიბიტორებმა აჩვენეს შესამჩნევი ძალა სხვადასხვა აუტოიმუნურ დაავადებების მკურნალობაში [53,19,55].

სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი ალფა (TNF- α) არის ციტოკინი, რომელსაც აქვს პლეოტროპული ეფექტი სხვადასხვა ტიპის უჯრედებზე. ის გამოვლინდა, როგორც ანთებითი რეაქციების ძირითადი რეგულატორი და ცნობილია, რომ მონაწილეობს ზოგიერთი ანთებითი და აუტოიმუნური დაავადების პათოგენეზში [16]. სტრუქტურულად, TNF- α არის ჰომოტრიმერული ცილა, რომელიც შედგება 157 ამინომჟავისგან, ძირითადად წარმოქმნილი გააქტიურებული მაკროფაგების, T-ლიმფოციტების და ბუნებრივი მკვლეელი უჯრედების მიერ [50]. ფუნქციურად ცნობილია, რომ ის იწვევს სხვადასხვა ანთებითი მოლეკულების სერიას, მათ შორის სხვა ციტოკინებსა და ქიმიოკინებს. TNF- α არსებობს ხსნადი და ტრანსმემბრანული ფორმით. ტრანსმემბრანული TNF- α (tmTNF- α) არის თავდაპირველად სინთეზირებული წინამორბედი ფორმა და საჭიროა დამუშავება TNF- α -გარდამქმნელი ფერმენტით (TACE), მემბრანასთან დაკავშირებული დეზინტეგრინ მეტალოპროტეინაზას მიერ, რათა გამოიყოს ხსნადი TNF- α (sTNF- α) [55]. დამუშავებული sTNF- α შემდეგ ხელს უწყობს სხვადასხვა ბიოლოგიურ აქტივობას 1 ტიპის რეცეპტორების (TNFR1, ასევე ცნობილი როგორც TNFRSF1A, CD120a და p55) და ტიპის 2 რეცეპტორების (TNFR2, ასევე ცნობილი როგორც TNFRSF1B, CD120b და p75) მეშვეობით [12,74,105]. tmTNF- α ასევე მოქმედებს როგორც TNFR1-ზე, ასევე TNFR2-ზე, მაგრამ მისი ბიოლოგიური აქტივობა ხდება ძირითადად TNFR2-ის მეშვეობით [46]. TNFR1 გამოხატულია ადამიანის ყველა ქსოვილში და არის მთავარი სასიგნალო რეცეპტორი TNF- α -სთვის. TNFR2 ზოგადად გამოხატულია იმუნურ უჯრედებში და ხელს უწყობს შეზღუდულ ბიოლოგიურ პასუხებს [73]. ზოგადად, TNF- α უკავშირდება მის რეცეპტორებს, ძირითადად TNFR1 და TNFR2, და შემდეგ გადასცემს მოლეკულურ სიგნალებს ბიოლოგიურ ფუნქციებზე, როგორიცაა ანთება და უჯრედების სიკვდილი. TNFR1 გააქტიურებულია როგორც

sTNF- α , ასევე tmTNF- α და ამუშავებს სიკვდილის დომენს (DD), რომელიც ურთიერთქმედებს TNFR1-თან ასოცირებულ სიკვდილის დომენის (TRADD) ადაპტერ პროტეინთან [80].

ფიზიოლოგიურად, TNF- α არის გადამწყვეტი კომპონენტი ნორმალური იმუნური პასუხისთვის. TNF- α შეუძლია გაააქტიუროს იმუნური სისტემა რეგულირებისთვის, თუმცა, TNF- α -ს შეუსაბამო ან გადაჭარბებული წარმოება შეიძლება იყოს საზიანო და გამოიწვიოს დაავადება. რევმატოიდული ართრიტი [27,81], ნაწლავის ანთებითი დაავადება (IBD) [2,62,84], ფსორიაზული ართრიტი (PsA), ფსორიაზი (PS) [21] და არაინფექციური უვეიტი (NIU) გამოწვეულია პათოლოგიური სეკრეციით. ამრიგად, TNF- α შეიძლება კლასიფიცირდეს, როგორც პათოლოგიური განვითარების ძირითადი ფაქტორი.

აუტოიმუნური დაავადებების პათოგენეზში TNF- α მონაწილეობის გამო, TNF- α ინჰიბიტორები წარმატებით იქნა შემუშავებული და გამოყენებული აუტოიმუნური დაავადებების კლინიკურ მკურნალობაში, როგორიცაა კრონის დაავადება (CD) და რევმატოიდული ართრიტი [64,83]. თერაპიული პრეპარატები მოქმედებენ როგორც ანტაგონისტები TNF- α -ს TNFR1/2-თან ურთიერთქმედების ბლოკირებით ან, ზოგიერთ შემთხვევაში, როგორც აგონისტები საპირისპირო სიგნალის სტიმულირებით, რაც იწვევს TNF- α იმუნური უჯრედების აპოპტოზს [88,94,110]. რამდენიმე TNF- α ინჰიბიტორი წარმატებით გამოიყენება აუტოიმუნური დაავადებების სამკურნალოდ, ესენია: ეტანერცეპტი, ინფლიქსიმაზი, ადალიმუმაზი, გოლიმუმაზი და ცერტოლიზუმაზი.

მოგეხსენებათ, რომ რევმატოიდული ართრიტი არის ქრონიკული აუტოიმუნური დაავადება, რომელიც ძირითადად აზიანებს სახსრებს და, როგორც წესი, იწვევს სიწითლეს, შეშუპებას და ართრალგიას. სერიოზულ შემთხვევებში ის ზღუდავს მოძრაობის დიაპაზონს [47]. რევმატოიდული ართრიტი ხასიათდება სინოვიალური ქსოვილის ანთებით, რაც იწვევს პროგრესირებად დაზიანებას, მათ შორის მიმდებარე ხრტილისა და ძვლის ეროზიას, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ქრონიკული დაინვალიდება [87]. TNF- α განიხილება ძირითადი ანთებითი

ციტოკინი, რომელიც მონაწილეობს რევმატოიდული ართრიტის პათოგენეზში და მაღალი სიხშირით გვხვდება ამ დაავადების მქონე პაციენტებში. ანთება დაკავშირებულია ანთებითი უჯრედების, ძირითადად 1 ტიპის დამხმარე T უჯრედების (Th1) და მაკროფაგების დაგროვებასთან, ასევე B უჯრედებთან, პლაზმურ უჯრედებთან და დენდრიტულ უჯრედებთან (DCs) [27]. რევმატოიდული ართრიტიში, TNF- α , რომელიც გამოიყოფა Th1 უჯრედებიდან და მაკროფაგებიდან, ააქტიურებს სინოვიალურ ფიბრობლასტებს, ხელს უწყობს ეპიდერმისის ჰიპერპლაზიას და ახდენს ანთებითი უჯრედების რეკრუტირებას [58] სხვადასხვა ციტოკინებით. IL-1, IL-6 და TNF- α [34] გააქტიურების შემდეგ, სინოვიალური ფიბრობლასტები ზედმეტად გამოათავისუფლებენ კათეფსინს და მატრიქსის მეტალოპროტეინაზებს (MMPs), რასაც მოჰყვება კოლაგენის და პროტეოგლიკანის დაშლა. შედეგად ნადგურდება ხრტილები და ძვლები და საბოლოოდ ხდება სახსრების ეროზია. ოსტეოკლასტები ასევე მნიშვნელოვანია რევმატოიდული ართრიტის პროგრესირებისთვის, TNF- α აქტივაციის დროს და გააქტიურებული ოსტეოკლასტები რევმატოიდული ართრიტიში იწვევენ სინოვიალურ ჰიპერპლაზიას და ანგიოგენეზს [45].

ინფლიქსიმაზი ხასიათდება მაღალი აფინიტეტით სიმსივნის მანეკროზირებელი ფაქტორის TNF- α -ს მიმართ, რომელიც წარმოადგენს ფართო ბიოლოგიური მოქმედების მქონე ციტოკინს, მათ შორის ანთების საპასუხო რეაქციაში მონაწილე შუამავალს და იმუნური სისტემის მოდულატორს. სიმსივნის მანეკროზირებელი ფაქტორის TNF- α -ს მნიშვნელოვან როლს თამაშობს აუტოიმუნური და ანთებითი დაავადებების განვითარების პროცესში. ინფლიქსიმაზი სწრაფად უკავშირდება და წარმოქმნის მდგრად ნაერთს ადამიანის სიმსივნის მანეკროზირებელი ფაქტორის TNF- α -ს ორივე ფორმასთან (ხსნადი და ტრანსმემბრანული), რის შედეგადაც ადგილი აქვს სიმსივნის მანეკროზირებელი ფაქტორის TNF- α -ს ფუნქციონალური აქტივობის დაქვეითებას. ინფლიქსიმაზის სპეციფიკურობის დამადასტურებელს სიმსივნის მანეკროზირებელი ფაქტორი α -ს მიმართ წარმოადგენს მისი უუნარობა მოახდინოს ციტოკინის ალფა

ლიმფოტოქსიკური ეფექტის ნეიტრალიზება, რომელიც სიმსივნის მანევროზირებელი ფაქტორი TNF- α -ს მსგავსად ამჟღავნებს აფინურობას იგივე რეცეპტორების მიმართ [72]. IBD პაციენტებისთვის ინფლიქსიმაბით მკურნალობის შემდეგ, TNF- α გამოხატული უჯრედული ხაზების ლიზისი კომპლემენტზე დამოკიდებული და ანტისხეულზე დამოკიდებული ციტოტოქსიურობით ხელი შეუწყო და შეამცირა ანთებითი ქსოვილი [71,97]. გარდა აპოპტოზისა, ინფლიქსიმაბი ბლოკავს IFN- γ წარმოებას მსხვილი ნაწლავის და T უჯრედებში, რითაც ავლენს ანთების საწინააღმდეგო თვისებას [30]. ინფლიქსიმაბი არეგულირებს უჯრედშიდა ადჰეზიის მოლეკულას 1 (ICAM-1), სისხლძარღვთა უჯრედის ადჰეზიის მოლეკულას 1 (VACM-1) და მეტალოპროტეინაზების (TIMPs) MMPs/ქსოვილის ინჰიბიტორის ბალანსს [10,48]. ინფლიქსიმაბის ნახევარგამოყოფის პერიოდი შეადგენს დაახლოებით 8-10 დღეს და შეიძლება შენარჩუნდეს დოზების მიღებით ყოველ რვა კვირაში [22]. ინფლიქსიმაბი თავდაპირველად FDA-მ დაამტკიცა კრონის დაავადების სამკურნალოდ 1998 წელს და მოგვიანებით რევატოიდული ართრიტის სამკურნალოდ. იგი შემდგომში დამტკიცებული იყო მანკილოზებელი სპონდილიტის და ფსორიაზის სამკურნალოდ [69].

TNF- α -მ, რომელიც საყოველთაოდ ცნობილია როგორც პროანთებითი ციტოკინი, ასევე აჩვენა, რომ იყენებს პლეიოტროპულ ეფექტს სხვადასხვა უჯრედულ მოდელზე და გამოვლინდა, როგორც მნიშვნელოვანი ფაქტორი აუტოიმუნური დაავადებების პათოგენეზში. TNF- α -ს როლი ამ დაავადებებში ბოლომდე არ არის გასაგები; თუმცა, ზოგადად ცნობილია, რომ იგი ხელს უწყობს დაავადების პროგრესირებას, როდესაც ზედმეტად წარმოიქმნება ფიბრობლასტების გააქტიურებითა და დაგროვებით, რაც იწვევს სახსრების ეროზიას, ფიბროზს და სტრიქტურას. ამჟამად, ხუთი TNF- α ინჰიბიტორი კლინიკურად გამოიყენება რამდენიმე ანთებითი დაავადების სამკურნალოდ. მათ შორისაა ინფლიქსიმაბი, ადალიმუმაბი, ეტანერცეპტი, ცერტოლიზუმაბ პეგოლი და გოლიმუმაბი, რომლებიც მონოკლონური ანტისხეულებია და ბოლოს, ეტანერცეპტი, რომელიც შერწყმული ცილაა. ეს ინჰიბიტორები სპეციფიკურია ადამიანებში TNF- α -ს ყველა ფორმისთვის

და ეფექტურად ბლოკავს TNF- α -ს მის რეცეპტორებთან შეკავშირებას. ადრინდელ TNF- α ინჰიბიტორებთან შედარებით, გოლიმუმაბი არის მონოკლონური ანტისხეული, რომელსაც აქვს უფრო მაღალი აფინურობა TNF- α -სთან და შეუძლია ეფექტურად გაანეიტრალოს TNF- α ბიოლოგიური აქტივობა.

უსაფრთხოების საკითხებთან დაკავშირებით, არსებობს TNF- α ინჰიბიტორების რამდენიმე გვერდითი ეფექტი. ყველა TNF- α ინჰიბიტორის ზოგადი გვერდითი მოვლენები მოიცავს თავის ტკივილს, გამონაყარს, ანემიას, ტრანსამინაზების მატებას, ინფექციური პათოლოგიებისადმი გაზრდილ რისკს და ყველაზე ხშირად, ინექციის ადგილზე კანქვეშა რეაქციას [70,82]. გულის უკმარისობის გაუარესება და ტუბერკულოზის, ასევე ლიმფომის განვითარების რისკი მნიშვნელოვნად შეინიშნება პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ აუტოიმუნური დაავადებები ჯანმრთელ ადამიანებთან შედარებით [29,59,85]. ამდენად, რეკომენდირებულია, რომ მკურნალობის დაწყებამდე ყველა ადამიანმა გაიაროს სკრინინგი და მათი გამოვლენის შემთხვევაში პრევენციული თერაპია პრიორიტეტულად უნდა ჩატარდეს.

TNF- α -ს ინჰიბიტორები აუტოიმუნური დაავადებების მკურნალობაში კლინიკურად შეფასებულია და დამტკიცებული მრავალი კვლევითი ინსტიტუტისა და კომპანიის მიერ, შემდგომში ვარაუდობენ, რომ მათი ფართე მოქმედების სპექტრიდან გამომდინარე გაიზრდება გამოყენების არეალი [79]. შეიძლება ვიწინასწარმეტყველოთ, რომ TNF- α სიგნალიზაციის გაგება ბევრად უფრო ხაზგასმული იქნება უახლოეს მომავალში სხვა აუტოიმუნური დაავადებების სამკურნალოდ ეფექტური ინსტრუმენტების შემუშავების მიზნით, ისევე როგორც TNF- α -თან დაკავშირებული დაავადებების ფართო სპექტრი.

ზემოთ თქმულიდან გამომდინარე ბიოლოგიურმა პრეპარატებმა დაამტკიცა, რომ ისინი მაღალ ეფექტური მედიკამენტებია რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალოდ, მაგრამ მაღალი ფასის გამო, ისინი რეკომენდებულია მხოლოდ პაციენტებისთვის, რომლებსაც აქვთ არასაკმარისი პასუხი ან აუტანლობა cDMARD-ებზე [1,75,76,90].

ეკონომიკური შეფასებები გვაწვდის ინფორმაციას ამ ძვირადღირებული მკურნალობის სარგებლისა და ხარჯების შესახებ, რათა დაეხმაროს შეზღუდული ჯანდაცვის რესურსების ოპტიმალურ გამოყენებას [32]. ხარჯ-ეფექტიანობის ანალიზი (CEA) არის ჯანდაცვის ინტერვენციების ეკონომიკური შეფასების ყველაზე ტიპური ფორმა. ხარჯ-ეფექტიანობის ანალიზში შედარებულია ორი ან მეტი მკურნალობის ხარჯები და ეფექტურობა. ხარჯები იზომება ფულად ერთეულებში და ეფექტურობა ბუნებრივ ერთეულებში, მაგალითად ცხოვრების წლებში ან უმტკივნეულო დღეებში. Cost-utility ანალიზი (CUA) არის ხარჯ-ეფექტიანობის ანალიზის ქვეტიპი, რომელიც იყენებს ხარისხობრივად მორგებული სიცოცხლის წლებს (QALY), როგორც ეფექტურობის საზომს. პირველადი შედეგის საზომი CUA-ებში არის დამატებითი ხარჯების ეფექტურობის კოეფიციენტი (ICER), რომელიც აღწერს მკურნალობის დამატებითი ხარჯების (ალტერნატიულთან შედარებით) თანაფარდობას მიღებულ ხარისხობრივად მორგებული სიცოცხლის წლებთან. დამატებითი ხარჯების ეფექტურობის კოეფიციენტში (ICER) არ არის მოხსენებული, თუ ერთი მკურნალობა უფრო იაფი და ეფექტურია, ვიდრე მეორე.

ბიოლოგიური პრეპარატები რევმატოიდული ართრიტისთვის მნიშვნელოვანი სამიზნეა ეკონომიკური შეფასებებისთვის, ასოცირებული მაღალი ხარჯების გამო. ბიოლოგიური საშუალებები შეიძლება იყოს ეკონომიურად ეფექტური გადახდის (WTP) ზღურბლზე 50,000–100,000 \$/QALY პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ არასაკმარისი მკურნალობა cDMARD-ზე, მაგრამ არა cDMARD-ის მკურნალობაზე დამყოლ პაციენტებში [86,98,102]. თუმცა, კვლევები ამ მიმართულებით მოიცავს გარკვეულ სისუსტეებს, როგორიცაა ხარისხის შეფასების ნაკლებობა [98], კვლევის მახასიათებლების არასაკმარისი მოხსენება [86] ან ბიოლოგიურ საშუალებებს შორის შედარების გამოტოვება [102]. მკვლევარების მიზანია გამოავლინოს მოზრდილებში კავშირი ერთი ან მეტი ბიოლოგიური პრეპარატის სარგებლიანობას, მათი ხარისხის შეფასებასა და მათ შედეგებს შორის.

რევმატოიდული ართრიტის ადრეული და აგრესიული თერაპია ბიოლოგიური DMARD-ის გამოყენებით უფრო ეფექტურად მოქმედებს, ვიდრე ტრადიციული

მედიკამენტები, ისინი ამცირებენ არა მხოლოდ სიმპტომებს, არამედ სახსრების სტრუქტურულ დაზიანებასაც [20,67,107,109]. ეს აგენტები (ადალიმუმები, ეტანერცეპტი და ინფლიქსიმაბი) აქვეითებენ იმუნური სისტემის სპეციფიკურ კომპონენტებს, კონკრეტულად ციტოკინ - სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორს (TNF- α) [42,63,106]. ადალიმუმები არის სრულად ადამიანის მონოკლონური ანტისხეული TNF- α -ს მიმართ მაღალი აფინურობითა და სპეციფიკით. ადალიმუმები და სხვა TNF- α ანტაგონისტები ეფექტური აღმოჩნდა არა მხოლოდ რევმატოიდული ართრიტის ნიშნებისა და სიმპტომების გასაუმჯობესებლად, არამედ სახსრების დაზიანების პროგრესირების დათრგუნვაში და ცხოვრების ხარისხის გასაუმჯობესებლად ინვალიდობის პროგრესირების შემცირებით [17,56,57,68].

რევმატოიდული ართრიტის დროს სახსრების დაზიანების რენტგენოგრაფიული მტკიცებულება ადრეულ პერიოდში ვლინდება და მკურნალობის გარეშე მუდმივი და პროგრესირებადია, განსაკუთრებით პირველი 2 წლის განმავლობაში [51,100]. კვლევები თანმიმდევრულად აჩვენებენ, რომ ადრეული, ეფექტური მკურნალობა მნიშვნელოვნად ამცირებს რენტგენოგრაფიულ პროგრესს [95] და ბოლოდროინდელი მტკიცებულებები აჩვენებს, რომ ადრეული და აგრესიული ჩარევა რევმატოიდულ ართრიტში უკეთეს კლინიკურ შედეგებს იძლევა, ვიდრე გვიან თერაპია [44,61,77]. TNF- α ანტაგონისტების კლინიკურმა ეფექტურობამ გააჩინა მოლოდინი, რომ ამ აგენტებით ადრეულმა ჩარევამ შეიძლება მიაღწიოს უკეთეს კლინიკურ შედეგებს და გაახანგრძლივოს პაციენტების რემისიის ფაზა და შეამციროს ინვალიდობის ხარისხი, რაც დადებითად იმოქმედებს როგორც ცხოვრების ხარისხზე, ასევე შეამსუბუქებს დაავადების მკურნალობის ეკონომიკურ ტვირთს [18,108].

მნიშვნელოვანი ეკონომიკური ტვირთი შეინიშნება დაავადების პროგრესირების დასაწყისში. შეერთებულ შტატებში რევმატოიდული ართრიტით დაავადებული პაციენტების მკურნალობის საშუალო ჯამური პირდაპირი ღირებულება, TNF- α ანტაგონისტების შემოღებამდე, შეადგენდა მინიმუმ 7,193 აშშ

დოლარად ყოველწლიურად, ამ ხარჯის თითქმის ნახევარზე მეტს შეადგენდა ჰოსპიტალიზაციის ხარჯები [13,111]. რევმატიული ართრიტის ეკონომიკური ტვირთი ძლიერდება ინვალიდობის ხარისხის მატებასთან ერთად; ფუნქციური ინვალიდობის პიკში კი რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალო ხარჯები საშუალოზე 2,5-ჯერ მეტი, ხოლო საავადმყოფოს ხარჯები 7-ჯერ მეტია, ვიდრე იმ პაციენტების, რომლებსაც აქვთ ინვალიდობის ყველაზე დაბალი ხარისხი. რევმატოიდული ართრიტის სოციალური ხარჯები ასევე დაკავშირებულია ინვალიდობის ხარისხთან და მნიშვნელოვანი სოციალურ-ეკონომიკური გავლენა (დაკარგული პროდუქტიულობის ეფექტის ჩათვლით) დაფიქსირდა დიაგნოზიდან პირველივე წელს [5,111]. ამ დაავადების მქონე პაციენტებს აქვთ ინვალიდობის მაჩვენებლები 1-დან 5-ჯერ მეტი, ვიდრე ინვალიდობის მაჩვენებლები ზოგად პოპულაციაში, სამუშაოსთან დაკავშირებული ინვალიდობის მაჩვენებლები 30%-დან 40%-მდე მერყეობს საწყისი დიაგნოზიდან 5 წლის შემდეგ [112].

რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში დიაგნოზის დასმიდან 5 წლის განმავლობაში ჩატარებულმა კვლევებმა დაადგინეს, რომ პაციენტები, რომლებიც მკურნალობდნენ სტანდარტული თერაპიებით (მათ შორის DMARD) 6%-დან 16%-მდე სჭირდებოდა დამატებითი ხელსაწყოები, რომლებიც გავლენას ახდენდა სახლსა და სოციალურ ცხოვრებაზე (მაგ., ინვალიდის ეტლები, კიბეების ადაპტაცია, სააბაზანოს ძირითადი ცვლილებები და სიარული, შიდსი და მასთან დაკავშირებული მკურნალობის ხარჯები). გარდა ამისა, 10%-დან 28%-მდე საჭიროებდა ორთოპედიულ ოპერაციებს (მაგ., სახსრის ძირითადი ჩანაცვლება, ამოკვეთის ართროპლასტიკა ან სინოვექტომია და სხვა სტაციონარული სამედიცინო მკურნალობა). რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტების 48%-დან, რომლებიც იმყოფებოდნენ ანაზღაურებად სამუშაოზე დიაგნოზის დასმის დროს, თითქმის მეოთხედი (22%) პენსიაზე გავიდა 5 წლის განმავლობაში დაავადების სიმპტომებისა და მასთან დაკავშირებული ინვალიდობის გამო [112].

იმის გამო, რომ ბიოლოგიური აგენტები ბევრად უფრო ძვირია, ვიდრე ტრადიციული DMARD, მნიშვნელოვანია ადრეულ რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობაში TNF- α ანტაგონისტების თერაპიის ეფექტურობის მტკიცებულება. ხარჯების ეფექტურობის მტკიცებულებების გამოყენება ჯანდაცვის გადაწყვეტილების მიღებისა და ანაზღაურების დასახმარებლად სულ უფრო მეტად არის აღიარებული, როგორც არსებითი ჯანდაცვის რესურსების განაწილებისას, ასევე ფულადი ღირებულების უზრუნველსაყოფად.

რევმატოიდული ართრიტის მოდელი, რომელიც ექსტრაპოლირებულია კლინიკურ კვლევებში მოკლევადიანი ეფექტურობიდან პაციენტების სიცოცხლის გახანგრძლივებამდე, აუცილებელია მკურნალობის სრული გავლენის იდენტიფიცირება ხარჯებისა და სარგებლის თვალსაზრისით. ამ მიმართულებით მიმდინარეობს კვლევები, მაგრამ აქამდე ჩატარებული კვლევები შორს არის სრულყოფილებისგან, რადგან ბევრი ხარჯ-ეფექტურობის მოდელი არ ითვალისწინებს თერაპიის თანმიმდევრობას დაავადების სრული კურსის განმავლობაში [31]. Andrew Davies et.al მიერ შემუშავებული მოდელი იკვლევს ხარჯებს და კლინიკურ შედეგებს კონკურენტული თანმიმდევრული მკურნალობის სქემების დროს, ვიდრე ერთი მკურნალობის სქემის მეორესთან შედარებისას [8]. აღნიშნულ მოდელში შედარდა TNF- α ანტაგონისტით დაწყებული მკურნალობა 3 სხვა სამკურნალო სქემას (მხოლოდ DMARD-ის გამოყენება, ადალიმუმაბი პლუს MTX, ეტანერცეპტის მონოთერაპია, რასაც მოჰყვა DMARD გამოყენება). აღნიშნულმა მოდელმა აჩვენა პოტენციური ხარჯ-ეფექტურობის მიღწევები, რომლებიც მიიღწევა TNF- α ანტაგონისტის გამოყენებით, ტრადიციულ DMARD-ით მკურნალობასთან შედარებით [8,95].

მოდელმა შეადარა მკურნალობის თანმიმდევრობა და არა ცალკეული აგენტები. ინდივიდუალური პაციენტის სიმულაციური მოდელი მიჰყვება ბანსბეკის და სხვების მიერ აღწერილ სტრუქტურას, ცალკეული პაციენტების შედეგების

მონიტორირებას 6-თვიანი ინტერვალით [95]. კვლევაში ჩართული იყო 1000 პაციენტი შემთხვევითი შერჩევის გზით. კვლევაში ჩართვამდე პაციენტებს ჰქონდათ ინვალიდობის საბაზისო ხარისხი, რომელიც წარმოადგენდა 1.5 ქულას ჯანმრთელობის შეფასების კითხვარის (HAQ) ინვალიდობის ინდექსის მიხედვით.

ჯანმრთელობის შეფასების კითხვარის - HAQ პროფილები გამოიყენებოდა პირდაპირი და არაპირდაპირი ხარჯების და სიცოცხლის ხარისხის (სასარგებლო) გამოსათვლელად რეგრესიის განტოლებების მეშვეობით. HAQ ქულა იყო, როგორც დამოუკიდებელი ცვლადი. სიკვდილიანობა მოდელირებული იყო გომპერცის საშიშროების ფუნქციის გამოყენებით, რომელიც მიღებულია აშშ-ს სიცოცხლის ცხრილის მონაცემებიდან, პაციენტების HAQ ქულების შედარებითი რისკის კორექტირებით [9].

მოდელმა განსაზღვრა პირდაპირი ხარჯების ეფექტი, რომელიც დაკავშირებულია რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობასთან გადამხდელის პერსპექტივიდან, რაც ყველაზე მეტად აინტერესებს ორგანიზაციებს, რომლებიც ანაზღაურებენ ჯანდაცვის ხარჯებს აშშ-ში. ჯანმრთელობის დაზღვევის დამქირავებელთა სპონსორები დაინტერესებულნი არიან ეკონომიკური ზეგავლენით სამუშაო პროდუქტიულობაზე, ისევე როგორც მკურნალობის პირდაპირი ხარჯებით, ამიტომ ასევე იქნა მოდელირებული ეფექტი, რომელსაც ქრონიკული რევმატოიდულ ართრიტს აქვს სამუშაო პროდუქტიულობაზე. ყველა ხარჯი და კლინიკური შედეგი იყო მოდელირებული სიცოცხლის განმავლობაში, დისკონტირებული 3%-ით წელიწადში.

მოდელში თერაპიებზე პასუხი განისაზღვრა რევმატოლოგიის ამერიკული კოლეჯის (ACR) კრიტერიუმებით [34]. პაციენტები, რომლებმაც ვერ მიაღწიეს ACR50 პასუხის დონეს 6-თვიანი სამკურნალო სქემის მიღებით, დაუყოვნებლივ გადავიდნენ მკურნალობის შემდგომ სქემაზე. მოდელირებული იყო მკურნალობის ხუთი

ალტერნატიული სქემა. (DMARD, შემდეგ ადალიმუმები პლიუს მეტოტრექტატი, შემდეგ ეტენერცეპტი, შემდეგ ინფლიქსიმაზი პლიუს ადალიმუმები პლიუს მეტოტრექტატი, შემდეგ ადალიმუმები პლიუს მეტოტრექტატი/ეტენერცეპტი).

აღნიშნული მოდელი სიცოცხლის ხანგრძლივობის შედეგების მიხედვით ემყარებოდა მოკლევადიანი კლინიკური კვლევების მონაცემებს, სადაც ადარებდნენ ერთმანეთს TNF- α ანტაგონისტების შედეგებსა და მეტოტრექტატით მიღებულ მონაცემებს რევმატოიდული ართრიტის საწყის ეტაპზე. ამ მოდელში გამოყენებული იყო რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევები: PREMIER (ადალიმუმები პლიუს მეტოტრექტატი და რომელიმე აგენტი ცალკე) [78], ASPIRE (ინფლიქსიმაზი პლიუს მეტოტრექტატი და მეტოტრექტატი) [91], და ERA (ეტენერცეპტის მონოთერაპია მხოლოდ იმიტომ, რომ კომბინირებული თერაპია არ იყო შეფასებული ERA-ს კვლევაში) [42]. ეს არის გამოქვეყნებული რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევები, რომლებიც აფასებენ TNF- α ანტაგონისტების გამოყენებას რევმატოიდული ართრიტის საწყის ეტაპზე. სამივე კვლევაში, პაციენტები არ იყვნენ მეტოტრექტატზე ადრე და ჰქონდათ დაავადების ხანგრძლივობა 3 წელზე ნაკლები.

აღნიშნულ კვლევებში კლინიკური შედეგები განპირობებული იყო ACR პასუხებით, რომელიც იყოფა 4 ინტერვალად (ACR0-20, ACR20-50, ACR50-70 და ACR70-100). პასუხის მოდელირებული ალბათობა მცირდება (შანსების კოეფიციენტი 0,98 წელიწადში), როდესაც რევმატოიდული ართრიტის ხანგრძლივობა იზრდებოდა [7]. მინიმუმ ACR 50 განისაზღვრებოდა თერაპიის გაგრძელების სტრატეგია. პასუხის თითოეული დონე ასოცირდება პაციენტის HAQ ქულის შემცირებასთან (გაუმჯობესებასთან) საბაზისო ხაზიდან, რასაც მოჰყვა თანდათანობითი ზრდის პერიოდი. პაციენტები, რომლებმაც უარი თქვეს მკურნალობაზე არასასურველი გვერდითი ეფექტების გამო, გამოირიცხნენ შემდგომი TNF- α ანტაგონისტური თერაპიის კვლევისგან.

მკურნალობის 6 თვიანი პერიოდის ბოლოს, როდესაც ფიქსირდებოდა პაციენტის HAQ ქულის გაუარესება, ოღონდ ეს მაჩვენებელი ტოლი იყო თავდაპირველი გაუმჯობესებისა, პაციენტებმა შეინარჩუნეს დაავადების უფრო ნელი პროგრესირება (მოდელირებული, როგორც HAQ ცვლილება დროთა განმავლობაში). მიუხედავად იმისა, რომ TNF- α ანტაგონისტებით მკურნალობის სამივე კვლევაში საკონტროლო ჯგუფის პაციენტები იღებდნენ მეტოტრექტატს, ACR50-ზე დონე იცვლებოდა ამ ჯგუფებში (მაგ., 32%-დან ეტანერცეპტისთვის და ინფლიქსიმამბისთვის, ხოლო 46%-მდე ადალიმუმამბისთვის). არაპირდაპირი შედარება განხორციელდა ამ ანალიზისთვის კორექტირების მეთოდის გამოყენებით, რომელიც გამოყენებული იყო წინა მკვლევარების მიერ რეგმატიოიდული ართრიტის ხარჯთ ეფექტურობის კვლევებში [25,95].

პაციენტებს განუვითარდათ დაავადების სიმძიმის განსხვავებული ხარისხი, რომელიც განისაზღვრება მათი პასუხებით თანმიმდევრულ თერაპიებზე და გამოვლენილი რეაქციების ხანგრძლივობით. თითოეული პაციენტისთვის თერაპიის შეწყვეტა, გაგრძელება ან სხვა ეტაპზე გადასვლა ფასდებოდა 6 თვიანი ინტერვალებით. ყოველ ეტაპზე, როდესაც პაციენტმა შეწყვიტა თერაპია, ACR პასუხი მომდევნო თერაპიაზე განისაზღვრებოდა HAQ ქულების შემდგომი ცვლილებებით. დაავადების სიმძიმის უფრო მაღალი ხარისხი, რომელიც მოდელირებულია HAQ ქულებით, დაკავშირებული იყო სიკვდილიანობის უფრო დიდ რისკთან და ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული ცხოვრების დაბალი ხარისხთან. ყოველი 6-თვიან ინტერვალში პაციენტებისთვის პროგნოზირებული HAQ ქულის მიხედვით გამოვლინდა ფარდობითი რისკი, რომელიც გამოყენებული იყო ასაკობრივი ან ყველა მიზეზით სიკვდილიანობის კორექტირებისთვის.

ხარისხზე მორგებული სიცოცხლის წლები (QALY) აერთიანებს პაციენტების სიცოცხლის შეფასებებს, რომლებიც ასახავს განსხვავებებს ცხოვრების ხარისხში და დაკავშირებულია სხვადასხვა ჯანმრთელობის მდგომარეობასთან. რამდენიმე

კვლევამ დააფიქსირა კავშირი HAQ ქულებსა და სასარგებლო ქულებს შორის რევმატოიდული ართრიტის დროს [24,25,26]. HAQ ქულები ყოველი 6 თვიანი ინტერვალის განმავლობაში გამოიყენებოდა სასარგებლო მნიშვნელობების გამოსათვლელად 0-დან 1-მდე (სიკვდილი - სრულყოფილ ჯანმრთელობამდე) რეგრესიის განტოლების გამოყენებით, რომელიც მიღებულია Health Utility Index Mark 3 (HUI-3) სასარგებლო ქულებიდან. კვლევებში, რომელშიც 1990 პაციენტი მონაწილეობდა, HAQ ქულები მერყეობდა 0-დან 3-მდე ადალიმუმბის ჯგუფში [39,56,49106]. აქ გამოყენებული რეგრესიული ანალიზი ეფუძნება განივი მოდელს; ავტორებმა დაადგინეს, რომ განმეორებითი ზომების შერეულმა მოდელმა მსგავსი შედეგები გამოიღო. პაციენტების სასარგებლო ქულები მოდელირებულია, რომ შემცირდეს 0.28-ით HAQ ქულის ყოველი 1 ერთეული ზრდისთვის.

წამლის ხარჯები 6-თვიან ინტერვალზე გამოითვლებოდა AnalySource®-ის გამოყენებით (Analysource, East Syracuse, NY, DMD America). შესაბამისად, ინფლიქსიმბის ხარჯები ეფუძნებოდა დაშვებას, რომ 3 ფლაკონი გამოიყენებოდა მკურნალობის პირველ 6 თვეში და 4 ფლაკონი გამოიყენებული იყო მკურნალობის შემდგომ პერიოდებში [3,43,78,96,104].

მოდელმა ასევე განსაზღვრა წამლის მონიტორინგისა და ადმინისტრირების ხარჯები და მოსალოდნელი არასასურველი მოვლენების საშუალო ხარჯები ყოველ 6-თვიან ინტერვალზე იმ წამლის მიხედვით, რომლითაც პაციენტები მკურნალობდნენ ექიმის საფასურის განრიგისა და დიაგნოზთან დაკავშირებული ჯგუფის კოდების საფუძველზე. მონიტორინგისა და ადმინისტრირების ხარჯები დათვლილი იყო კლინიკის მიერ სამედიცინო კონტაქტების შესაბამისი სიხშირის და მკურნალობასთან დაკავშირებული დიაგნოსტიკური ტესტების შეფასების საფუძველზე. გვერდითი მოვლენების სიხშირე ეფუძნებოდა Geborek, et al რევმატოიდული ართრიტის ხანგრძლივი მკურნალობის კვლევას [41]. სხვა პირდაპირი სამედიცინო ხარჯები (მაგ. ექიმთან ვიზიტები, ჰოსპიტალიზაცია) განსხვავდება დაავადების სიმძიმის

მიხედვით და მკურნალობის ამ ეფექტის მოდელირებისთვის გამოყენებული იყო HAQ ქულების საფუძველზე რეგრესიის განტოლება [112]; HAQ ქულის 1 ერთეულით ზრდა დაკავშირებული იყო ჯანდაცვის რესურსის დამატებით 2,313 აშშ დოლართან წელიწადში. როდესაც პროდუქტიულობის ხარჯები ჩართული იყო ანალიზებში, ისინი ეფუძნებოდა დაკარგული საშუალო წლიური შემოსავლის პროპორციას, რომელიც დაკავშირებულია HAQ ქულების გაუარესებასთან.

TNF- α ანტაგონისტებით მკურნალობით მალევე იქნა მიღწეული პასუხი თერაპიაზე და შენარჩუნებული იქნა ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში, რაც გამოვლინდა ჩივილების მნიშვნელოვანი შემცირებით და ინვალიდობის უფრო ნელი პროგრესირებით, ვიდრე მხოლოდ DMARD-ით მკურნალობის დროს. ეს უპირატესობა გაგრძელდა გრძელვადიან პერსპექტივაში, რადგან ძირითადი ამ ჯგუფებში HAQ პროფილი უკეთესი იყო, რის შედეგადაც უფრო დიდი იყო QALY მაჩვენებელიც.

ადალიმუმაბის გამოყენებამ წარმოქმნა QALY-ის ყველაზე დიდი რაოდენობა დაავადების მიმდინარეობისას, ეს იქნებოდა როგორც ერთადერთი TNF- α ანტაგონისტი, თუ მეორე TNF- α ანტაგონისტი მკურნალობის სქემაში. ადალიმუმაბი-პლუს-MTX-ის დაწყებულმა სამკურნალო სქემამ გამოიწვია QALY-ის უდიდესი რაოდენობა (3.24), შედარებით ეტანერცეპტის სქემისა (3.00), ინფლიქსიმაზ პლუს-მეტოტრექტატი სქემაში QALY-იყო 2.9 და DMARD-ის სამკურნალო სქემაში - მხოლოდ 2.00. ასევე დათვლილია თითოეული მოდელირებული სქემის მიერ გაწეული მთლიანი პირდაპირი ხარჯები, ისევე როგორც მთლიანი ხარჯები, როდესაც დაკარგული პროდუქტიულობის ეფექტი ემატება ხარჯთაღრიცხვას. დამატებითი ხარჯ-ეფექტურობა გამოიხატება როგორც ღირებულება QALY-ზე, როდესაც შევადარებთ ყოველი სქემის შემდეგ ყველაზე ეკონომიურ თანმიმდევრობას.

მიუხედავად იმისა, რომ ეტანერცეპტის სამკურნალო სქემას აქვს QALY-ის ღირებულება 25,856 აშშ დოლარი, ინფლიქსიმაზ პლუს მეტოტრექტატი სამკურნალო სქემასთან შედარებით, ინფლიქსიმაზის QALY-ის ღირებულება DMARD-ის მიმართ არის 53,607 აშშ დოლარი. ადალიმუმაზი პლუს მეტოტრექტატი სამკურნალო სქემა უზრუნველყოფდა QALY-ის უდიდეს რაოდენობას QALY-ზე 47,157 აშშ დოლარის ღირებულებით. როდესაც პროდუქტიულობის ხარჯები ემატება პირდაპირ ხარჯებს, ინფლიქსიმაზ პლუს მეტოტრექტატი თანმიმდევრობას ჭარბობს ეტანერცეპტის თანმიმდევრობა, თუმცა ორივეს აჭარბებს ადალიმუმაზი პლუს მეტოტრექტატი თანმიმდევრობა, რომლის დროსაც ხარჯ-ეფექტიანობის ზრდის კოეფიციენტი დაეცა დაახლოებით \$23,377 ეტანერცეპტის თანმიმდევრობასთან შედარებით. დამატებითმა ანალიზმა აჩვენა, რომ მეორე რიგის TNF- α ანტაგონისტით (ამ შემთხვევაში, ეტანერცეპტით) მკურნალობის სტრატეგიამ პირველი რიგის ადალიმუმაზის შემდეგ შეიძლება გამოიღოს დამატებითი QALY.

Kobelt, et al-ის მიერ EuroQOL EQ-5D კომუნალური რეგრესიის გამოყენებამ გაზარდა ადალიმუმაზის QALY-ის ღირებულება დაახლოებით \$65000 [26]. რადიოგრაფიული პროგრესირების მტკიცებულებები ვარაუდობენ, რომ TNF- α ანტაგონისტებმა შეიძლება შეაჩერონ დაავადების პროგრესირება იმდენად, რამდენადაც HAQ ქულა რჩება სტაბილური კვლევის პერიოდში [17,20,42,56,68,91]. ამ მოდელმა წარმოადგინა ადალიმუმაზის დაბალი დამატებითი ხარჯების ეფექტიანობის კოეფიციენტი დაახლოებით 36,000 აშშ დოლარი. მგრძნობელობის სხვა ანალიზებმა წარმოადგინეს QALY-ის ღირებულება ადალიმუმაზისთვის ეტანერცეპტის შედარებით \$42,000-დან 54,000 აშშ დოლარამდე.

ყველა სქემას სადაც ჩართული იყო TNF- α ანტაგონისტები ეკონომიურად ეფექტური გადახდა (WTP) ნებისმიერი ღირებულებით QALY-ზე აღწევდა თითქმის 50,000 აშშ დოლარს, ხოლო DMARD-ის სამკურნალო სქემას აქვს ყველაზე დიდი ალბათობა იმისა, რომ იყოს ეკონომიური. ეს დადგენილია საბაზისო შემთხვევის

ანალიზით. ამ კვლევაში ადალიმუმმა პლუს მეტოტრექტატი სამკურნალო სქემას ააქვს ეკონომიურად ეფექტური გადახდა WTP ყველაზე დაბალი, წარმოქმნის QALY-ს უდიდეს რაოდენობას და ეკონომიურად ეფექტურია სხვა ცალკეულ TNF- α ანტაგონისტებით მკურნალობასთან შედარებით.

პირველი რიგის TNF- α ანტაგონისტების გამოყენების მოდელირებული მკურნალობის სტრატეგია ასახავს კომპლექსურ მიდგომას ადრეული რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტების მართვაში, რომლებიც საჭიროებენ აგრესიულ თერაპიას. ბოლოდროინდელი მტკიცებულებების ფონზე, რევმატოიდული ართრიტის მიმართ თანმიმდევრული თერაპიული მიდგომები შეიცვალა, ყველაზე ეფექტური თერაპიები გამოიყენება დაავადების საწყის ეტაპზე, ვიდრე გადაიდოს ინვალიდობის ხარისხის ზრდის და სიმპტომების გაუარესებამდე. გარდა ამისა, ბოლო კლინიკურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ TNF- α ანტაგონისტის გამოყენებამ შეიძლება უზრუნველყოს უფრო დიდი ეფექტურობა, როდესაც ისინი გამოიყენება ტრადიციულ DMARD-თან, განსაკუთრებით მეტოტრექტატთან ერთად, ვიდრე მონოთერაპიის სახით [17,56,63,67,68,106].

რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობაში ბიოლოგიური აგენტების გამოყენების შესახებ საერთაშორისო კონსენსუსის განცხადება, რომელიც გამოქვეყნდა 2006 წელს, მხარს უჭერდა TNF- α ანტაგონისტების ადრეულ როლს თანმიმდევრულ თერაპიაში [38]. TNF- α ანტაგონისტები რეკომენდირებული იყო მონოთერაპიის სახით ან კომბინირებული თერაპიის სახით ეფექტურ ტრადიციულ DMARD-თან, როგორცაა მეტოტრექტატი (გამოქვეყნებული მტკიცებულებების საფუძველზე). ამ მოდელში, TNF- α ანტაგონისტები გამოიყენებოდა, როგორც პირველი რიგის თერაპია რევმატოიდული ართრიტის საწყის ეტაპზე სამკურნალოდ, ნაცვლად მკურნალობა დაწყებული იყოს მხოლოდ ტრადიციული DMARD-ით (მეტოტრექტატით მონოთერაპია), რომელიც ხშირად იყო არჩევის სამკურნალო პრეპარატი.

ვინაიდან კვლევებში, რომლებიც ტარდება რევმატოიდული არტრიტით დაავადებულ პაციენტებში, ხშირად ერთმანეთს ადარებენ პაციენტებს, რომლებიც იყვნენ მეტოტრექტატზე ან სხვა ტრადიციულ DMARD-ზე, შემდეგ ერთვებიან კვლევაში და პაციენტებს, რომლებმაც ახლად გამოვლენილი დაავადების მკურნალობა თავიდანვე დაიწყეს TNF- α ანტაგონისტებით, ამიტომ ამა თუ იმ მეტიკამენტის ჯგუფზე სრულყოფილი ხარჯ-ეფექტიანობა და კლინიკური სარგებელი ძნელი დასადგენია. თუმცა, დაკვირვების მტკიცებულებები შეიძლება დაგროვდეს, რადგან რევმატოიდული არტრიტის საწყის ეტაპზე TNF- α ანტაგონისტებით მკურნალობა უფრო ფართოვდება; ეს მტკიცებულება შეიძლება იყოს ასევე სტრატეგიის შეფასება. ასეთ შემთხვევებში TNF- α ანტაგონისტებით მკურნალობის ზღვრული სარგებელი უფრო ადვილად ვლინდება, ხოლო მეტოტრექტატზე პასუხები უფრო ნაკლები იქნება. ამის მიუხედავად, პირველი რიგის მკურნალობამ ადალიმუმაბით პლუს მეტოტრექტატი გამოიწვია QALY-ზე 47,157 აშშ დოლარის ღირებულება; გადამხდელები აშშ-ში განიხილავენ \$50,000 QALY-ზე არის მინიმალური ხარჯების ეფექტურობის ზღვარი [33], ამის მიხედვით ადალიმუმაბი პლუს მეტოტრექტატი თერაპიას აქვს 70% ალბათობა იმისა, რომ იყოს ხარჯ-ეფექტიანი.

მოდელის ყველა პაციენტში გრძელდებოდა დაავადების პროგრესირება, იმისდა მიუხედავად მკურნალობაზე იყო თუ არა, მხოლოდ იმ განსხვავებით, რომ მკურნალობის შემთხვევაში დაავადება უფრო ნელი ტემპით პროგრესირებდა. პაციენტებში რევმატოიდული არტრიტის საწყის ეტაპზე TNF- α ანტაგონისტებით მკურნალობის დაწყებამ შეიძლება გამოიწვიოს რადიოგრაფიული შედეგების მკვეთრი გაუმჯობესება, ვიდრე ამ პრეპარატების დაავადების შორსწასული ფორმის დროს გამოყენებამ. ამას შეიძლება მოჰყვეს რადიოგრაფიული ცვლილებების რეგრესი და გამოიწვიოს გამოჯანმრთელება. ასეთი უპირატესობების გამოყენება გააუმჯობესებს TNF- α ანტაგონისტური თერაპიის ხარჯების ეფექტიანობას [108].

ამ მოდელმა დაარეგულირა TNF- α ანტაგონისტებისთვის პასუხის სიხშირე, მათი შედარება პლაცებოს პასუხის სხვადასხვა სიხშირესთან, Choi, et al-ის მიერ ჩატარებული კვლევით კი თითოეული TNF- α ანტაგონისტის შედარება მოხდა მეტოტრექტატის პასუხის საერთო სიხშირესთან [24]. ადალიმუმბს პლუს მეტოტრექტატი კომბინირებულ თერაპიასა და ეტანერცეპტის მონოთერაპიას აქვს მორგებული მაჩვენებელი ACR20 პასუხის სიხშირისთვის დაახლოებით 73%; თუმცა, ადალიმუმბი-პლუს-მეტოტრექტატი თერაპიას ჰქონდა ოდნავ უფრო ძლიერი ACR50 და ACR70 პასუხის მაჩვენებლები. ეს განსხვავებები ხსნის ადალიმუმბის უფრო მეტ ეფექტურობას ეტანერცეპტის წინააღმდეგ.

ამ კვლევას ჰქონდა 3 ძირითადი შეზღუდვა. პირველი, ERA-ს საცდელი მონაცემები გამოიყენებოდა ეტანერცეპტის მონოთერაპიაზე პასუხების მოდელირებისთვის, რადგან კომბინირებული თერაპია მეტოტრექტატიდან არ იყო შესწავლილი აღნიშნულ კვლევაში და, შესაბამისად, ვერ შეფასდა ჩვენს მოდელში. TEMPO კვლევა [57] სწავლობდა კომბინირებულ თერაპიას ეტანერცეპტის პლუს მეტოტრექტატი გამოყენებით მარტო ეტანერცეპტის წინააღმდეგ, მაგრამ TEMPO ჩართვის კრიტერიუმები არსებითად განსხვავდებოდა PREMIER-ისა და ASPIRE-ის კვლევებში ჩართვის კრიტერიუმებისგან. TEMPO-ს კვლევამ არ გამოიჩინა პაციენტები ხანგრძლივი რევმატოიდული ართრიტით, და ჩართული იყო პაციენტები, რომლებსაც დაავადების ხანგრძლივობა 20 წლამდე ჰქონდა (TEMPO პაციენტების დაავადების საშუალო ხანგრძლივობა იყო 6.8 წელი). ასევე, TEMPO კვლევაში პაციენტებს არ მოეთხოვებოდათ, რომ იყვნენ მეტოტრექტატზე ადრე და ისინი, რომლებსაც მეტოტრექტატზე ჰქონდათ არაადეკვატური პასუხი, შეიძლება გამოიჩინებოდნენ კვლევიდან. ეს კრიტერიუმები არ შეესაბამება უფრო მკაცრ ჩართვის კრიტერიუმებს, რომლებიც გამოიყენება PREMIER, ASPIRE და ERA კვლევებში, რომელიც მოიცავდა მხოლოდ მეტოტრექტატიტ მკურნალობას რევმატოიდული ართრიტის საწყის ეტაპზე. TNF- α ანტაგონისტის თანმიმდევრული გამოყენებისთვის, კლინიკისტებმა შეიძლება ეჭვქვეშ დააყენონ მეორე TNF- α

ანტაგონისტის სავარაუდო ეფექტურობა პაციენტებში, რომლებმაც ან ვერ უპასუხეს პირველ აგენტს, ან რომელთა პასუხი დროთა განმავლობაში დაიკარგა. ჩვენ განვიხილეთ ადალიმუმბ პლუს მეტოტრექტატით მკურნალობის თანმიმდევრობა, რასაც მოჰყვა ეტანერცეპტი (ამ ანალიზში შემდეგი საუკეთესო ვარიანტი, როგორც QALY-ით, ასევე ხარჯ-ეფექტურობით გაზომილი); თუმცა, ამ თანმიმდევრობის ხარჯ-ეფექტურობა შეიძლება დამოკიდებული იყოს ეტანერცეპტზე პასუხზე ადალიმუმბით ნამკურნალევ პაციენტებში. მოდელში, ჩვენ ვივარაუდეთ, რომ ეტანერცეპტის ეფექტურობა ადალიმუმბით ნამკურნალევ პაციენტებში იქნებოდა ეტანერცეპტის ეფექტურობის ექვივალენტური (ანუ, როგორც ნაჩვენებია ERA კვლევაში). თუმცა, პრაქტიკაში, ეტანერცეპტი, ისევე როგორც ადალიმუმბი და ინფლიქსიმაბი, ინიშნება მეტოტრექტატთან ერთად. ორმაგი თანმიმდევრობის შედეგები ვარაუდობს, რომ მეორე რიგის ეტანერცეპტის თერაპიის ნაკლები ეფექტურობის შემთხვევაშიც კი, ეს თანმიმდევრობა შეიძლება დარჩეს ეკონომიურ ვარიანტად.

მეორე, ამ მოდელმა არ გაითვალისწინა რევმატოიდული ართრიტის საწყის ეტაპზე მკურნალობის დაგვიანებით დაწყების გავლენა. მაგალითად, TNF- α ანტაგონისტების მკურნალობის გაგრძელება მეტოტრექტატით უკმარისობის არადადამკმაყოფილებე შედეგის შემდეგ, აღნისნული აჭარბებს TNF- α ანტაგონისტის სარგებელს. მკურნალობის შეფერხება ასევე გაზრდის იმის ალბათობას, რომ პაციენტები უკვე გადავიდნენ უფრო დიდ დაინვალიდებამდე (ანუ უფრო დიდი HAQ ქულა) TNF- α ანტაგონისტური თერაპიის დაწყებამდე. ამრიგად, ამ პაციენტებს ნაკლებად ჰქონდათ რენტგენოგრაფიული ინჰიბირების მიღწევა. როდესაც რენტგენოგრაფიული პროგრესიის ეფექტი უფრო რაოდენობრივი ხდება კლინიკური გამოკვლევებით, გაუმჯობესდება მკურნალობის დაგვიანების კონკრეტული საკითხის მოდელირების უნარი.

დაბოლოს, ჩვენი კვლევა განიცდის მტკიცებულებების სიმცირეს ტრადიციული DMARD-ის ეფექტურობის შესახებ. ჩვენმა ანალიზმა ივარაუდა, რომ ყველა DMARD შეიძლება ხასიათდებოდეს მათი ეფექტურობით გრძელვადიანი ეფექტურობის საფუძველზე როგორც Geborek, et al-ის კვლევაში არის მოხსენებული [41]. არსებობს რამდენიმე მტკიცებულება, რომელიც მხარს უჭერს მრავალი ტრადიციული DMARD თერაპიის ეკვივალენტობას. თუმცა, ყველა DMARD-ზე გამოყენებული რეაგირების უფრო დიდი მაჩვენებლები შეიძლება უარყოფითად იმოქმედოს TNF- α ანტაგონისტების ხარჯ-ეფექტიანობაზე, როგორც ეს აჩვენა ჩვენი მგრძნობელობის ანალიზმა. მოდელი მიჰყვებოდა სხვა გამოქვეყნებული კვლევების მიდგომას სხვადასხვა ცდების საკონტროლო ჯგუფებში პაციენტებში პასუხის განსხვავებული სიხშირის კორექტირებისთვის ACR20, ACR50 და ACR70 პასუხის სიხშირის დამოუკიდებლად კორექტირებით.

რევმატოიდული ართრიტის საწყის ეტაპზე თანმიმდევრული თერაპიის მოდელირებულმა შედარებამ აჩვენა, რომ ადრეული ჩარევა სამ ხელმისაწვდომი TNF- α ანტაგონისტიდან რომელიმეს ხარჯთ-ეფექტურად გამოიღებდა საუკეთესო შედეგებს, ვიდრე ტრადიციული DMARD მკურნალობა. სამი TNF- α ანტაგონისტიდან, ადალიმუმბს ჰქონდა ყველაზე ხელსაყრელი ხარჯ-ეფექტიანობა, იქნება ეს გამოყენებული საწყისი თერაპიის სახით, რასაც მოჰყვებოდა DMARD ან თანმიმდევრულად მოჰყვებოდა სხვა TNF- α ანტაგონისტის დამატება. სამწუხაროდ, არ არსებობს მონაცემები ეტანერცეპტის კომბინირებული თერაპიის შესახებ პაციენტებისთვის რევმატოიდული ართრიტის საწყის ეტაპზე. შესაბამისად, ეტანერცეპტი პლუს მეტოტრექტატით ინიცირებული თანმიმდევრობა ვერ შეფასდა ამ კვლევაში.

აქედან გამომდინარე გრძელდება კვლევები რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებში და ყოველდღიურად იხვეწება მკურნალობის სქემები,

რათა შევძლოთ აღნიშნული დაავადების გართულებებისა და ინვალიდობის ხარისხის შემცირება, ასევე მკურნალობა ხელმისაწვდომი გახდეს პაციენტებისათვის.

III კლინიკური კვლევის დიზაინი

3.1 კლინიკური კვლევის მასალა:

კვლევაში ჩაერთო სულ 110 ქალი რევმატოიდული ართრიტის დიაგნოზით და დაავადების მაღალი აქტივობით ($\text{DAS28-ESR} \geq 5.2$). პაციენტების საშუალო ასაკი იყო 53.4 წელი, დაავადების საშუალო ხანგრძლივობა ≥ 5 წ. და $\text{DAS28-ESR} \leq 6.2$. პაციენტების უმეტესობა დადებითი იყო რევმატოიდულ ფაქტორზე (RF) და ანტისხეულებზე ციკლური ციტრულინირებული პეპტიდის მიმართ (ანტი-CCP), სტეინბროკერის რადიოლოგიური სტადიით $\geq \text{II}$. სახსრების ფუნქციური უკმარისობის საშუალო ქულა HAQ იყო 1.77. რევმატოიდული ართრიტის ექსტრასახსროვანი თავისებურებები აღინიშნებოდა 31 პაციენტში (27%), მათ შორის: 12 (3,72%) რევმატოიდული კვანძები, 11 (3,41%) ნეიროპათია, 5 (1,55%) დერმატოვასკულიტი (ეროზიულ-წყლულოვანი ვასკულიტი, ფრჩხილის სისხლჩაქცევა, ციფრული არტერიტი), 2 (0,62%) პლევრიტი/პერიკარდიტი, 1 (0,31%) თვალის დაზიანება. თანმხლები კარდიო-ვასკულარული დაავადებები აღინიშნებოდა 40 პაციენტს (36%), მათ შორის: 24 (9,6%) არტერიული ჰიპერტენზია, 23 (9,2%) გულის იშემიური დაავადება, 8 (3,2%) სტენოკარდია, 11 (4,4%) გულის უკმარისობის სინდრომი, 18 (7,2%), სხვადასხვა არითმია 4 (1,6%), გლუკოზისადმი ტოლერანტობის დარღვევა 13 (5,2%).

კვლევაში ჩართულები იყვნენ 18 წლის მეტი ასაკის ავადმყოფები, რომლებმაც წარმატებით გაიარეს კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმები და გადიოდნენ ამბულატორიულად კლინიკურ კარდიოლოგიის ინსტიტუტსა და საჭიროების შემთხვევაში სტაციონარულ მკურნალობას სსიპ გ. აბრამიშვილის სახელობის გორის სამხედრო ჰოსპიტალში - 2018-2023 წწ.

3.2 კვლევაში პაციენტების ჩართვის და გამორიცხვის კრიტერიუმები:

კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმები:

1. პაციენტის თანხმობა კვლევაში მონაწილეობაზე;
2. 18 წელზე მეტი ასაკი.
3. პაციენტები დადასტურებული რევმატოიდული ართრიტის დიაგნოზით (დიაგნოზი დადასტურებულია ამერიკის რევმატოლოგიური კოლეჯის 2010 (ACR) და ევროპის რევმატოლოგიური ლიგის (EULAR) კლასიფიკაციის კრიტერიუმებით);
4. საშუალო და მძიმე ფორმის აქტიური რევმატოიდული ართრიტი დიაგნოზით პაციენტები, რომელთაც მკურნალობდნენ დაავადების მამოდიფიცირებელ ანტირევმატიულ პრეპარატებით (მათ შორის მეტოტრექსატი), მაგრამ პასუხი იყო არადადამაკმაყოფილებელი.

გამორიცხვის კრიტერიუმები:

1. კვლევაში მონაწილეობაზე უარის თქმა;
2. სარქველოვანი პათოლოგიები;
3. გულის უკმარისობის მაღალი ხარისხი;
4. ონკოლოგიური დაავადებები;
5. ინფექციური დაავადებები;
6. ფარისებრი ჯირკვლის დაავადება;
7. ტუბერკულოზი;
8. ორგანოების ტრანსპლანტაციის შემდგომი პერიოდი;
9. ალერგიული რეაქციებით დატვირთული ანამნეზი;
10. 60 წელზე მეტი ასაკი.
11. მონაწილეებს არ უნდა ქონოდათ ვაქცინაცია ჩატარებული კვლევაში ჩართვამდე 30 დღით ადრე.
12. ღრმა ვენების თრომბოზი ანგილტვების თრომბოემბოლია ანამნეზში.
13. ბოლო 6 თვის განმავლობაში ანამნეზში არ უნდა ყოფილიყო: მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტი, მწ. კორონარული სინდრომი, კორონარებზე ჩატარებული

ანგიოპლასტიკა, ქრ არაკომპენსირებული გულის უკმარისობა, ან გულის უკმარისობის III-IV ფუნ. კლ. (NYHA).

14. თირკმლის ქრ. ან მწვავე უკმარისობა.

15. ღვიძლის უკმარისობა ან მასში მიმდინარე მწვავე პროცესი.

16. მწვავე ან ქრონიკული ვირუსული ჰეპატიტები.

17. მორეციდივე ჰერპეს ზოსტერი ან მარტივი ჰერპესი;

18. პაციენტები ფსიქიატრიული დარღვევებით;

19. პაციენტები რაიმე ფორმის იმუნოდეფიციტური მდგომარეობით;

3.3. პაციენტების ჯგუფებში განაწილება:

აღნიშნული კრიტერიუმები დააკმაყოფილა და კვლევისთვის შეირჩა 60 პაციენტი, რომელთაც ჰქონდათ რევმატოიდული ართრიტის საშუალო და მძიმე ფორმა ($DAS28 > 3.2$), დაავადების ხანდაზმულობა მეტი იყო 5 წელზე და მეტოტრექსანზე მკურნალობის დროს პასუხი იყო არადაამკმაყოფილებელი. პაციენტები განაწილებული იქნა 3 ჯგუფში:

I ჯგუფი - შეადგინა პაციენტებმა ($n=30$), ასაკი მერყეობდა 19 წ-დან 60 წ-მდე (საშუალო ასაკი $45,2 \pm 9,3$ წ), რომლებიც იყვნენ სტანდარტულ რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალო თერაპიაზე (პაციენტები მეტოტრექსატს იღებდნენ 10-25მგ კვირაში, ტკივილის შესამცირებლად იღებდნენ ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდულ საშუალებებს და საჭიროების შემთხვევაში მკურნალობას ემატებოდა სტეროიდები). განხილული იყვნენ როგორც საკონტროლო ჯგუფი.

II ჯგუფი - შეადგინა პაციენტებმა, რომლებიც სტანდარტულ თერაპიაზე არ ჰქონდათ ადეკვატური პასუხი და მკურნალობას დაემატა TNF- α -ს ინჰიბიტორები, აღნიშნული ჯგუფი დაიყო 2 ქვეჯგუფად:

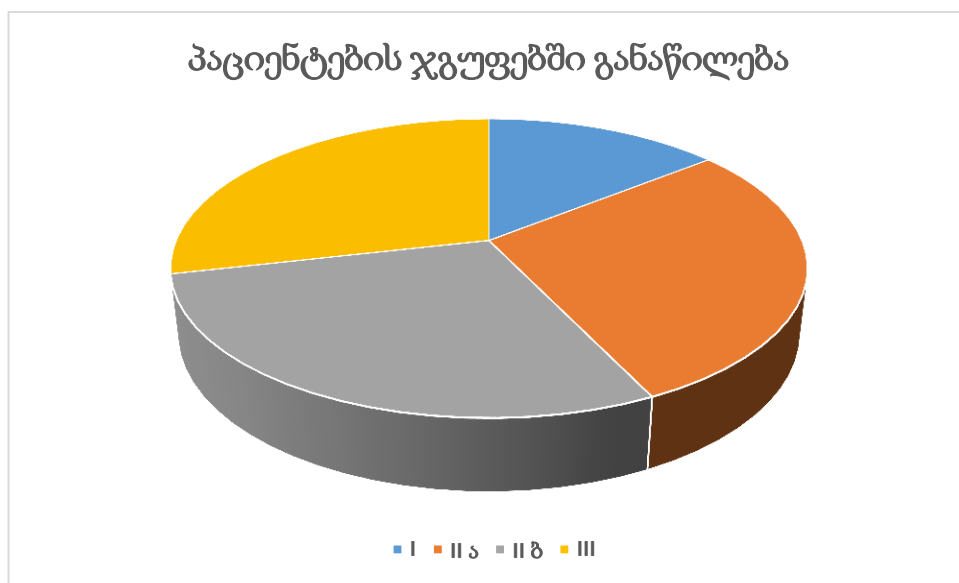
IIa ქვეჯგუფი - ($n=10$), ასაკი მერყეობდა 20 წ-დან 60 წ-მდე (საშუალო ასაკი $50,1 \pm 2,1$ წ), რომლებიც მკურნალობდა ინფლიქსიმაზი პლიუს მეტოტრექსატარდებოდა შემდეგი სქემის მიხედვით 3 მგ/კგ მკურნალობის დასაწყისი, მე-2, მე-6, და შემდეგ ყოველ 8 კვირაში.

IIb ქვეჯგუფი - შეადგინა პაციენტებმა ($n=10$), ასაკი მერყეობდა 27 წ-დან 60 წ-მდე (საშუალო ასაკი $44,3 \pm 5,4$ წ), რომლებიც რეფრაქტერულნი იყვნენ ინფლიქსიმაზის მიმართ, დამატებით იღებდნენ ადალიმუმაბს. პაციენტები ვაძლევდით ადალიმუმაბს 40 მგ ყოველ მეორე კვირას კანქვეშა ინექციით.

III ჯგუფი - შეადგინა პაციენტებმა (n=10), ასაკი მერყეობდა 25 წ-დან 57 წ-მდე (საშუალო ასაკი $48,4 \pm 6.3$ წ), პაციენტები, რომლებიც რეფრაქტერულნი იყვნენ TNF- α -ს ინჰიბიტორების მიმართ და სტანდარტულ თერაპიასთან ერთად იღებდნენ სამედიცინო იმუნო-ბიოლოგიური პრეპარატს - მონიკლონალურ ანტისხეულებს - რიტუქსიმაზს. რიტუქსიმაზით მკურნალობა ტარდებოდა 1000 მგ, ი.ვ. ინფუზიის გზით, რომელსაც მოყვება მეორე 1000 მგ-ის ინფუზია ორი კვირის შემდეგ, ხოლო შემდეგი ინფუზია 16 კვირის გასვლის შემდეგ განიხილებოდა მეორე კურსის ჩატარება. განმეორებითი მკურნალობის კურსის დრო დამოკიდებული იყო დაავადების სიმპტომებისა და აქტივობის ზრდაზე და იყო ექიმისა და პაციენტის შეხედულებისამებრ.

ცხრილი #1. პაციენტების განაწილება ჯგუფების მიხედვით:

მონაცემები	I ჯგუფი	II ა ქვეჯგუფი	II ბ ქვეჯგუფი	III ჯგუფი
n	30	10	10	10
ასაკი	$45,2 \pm 9,3$ წ	$50,1 \pm 2,1$ წ	$44,3 \pm 5,4$ წ	$48,4 \pm 6,3$ წ



დიაგრამა #1. პაციენტების განაწილება ჯგუფების მიხედვით

3.4. კლინიკური კვლევის მეთოდები და მეთოდოლოგია:

კვლევა მიმდინარეობდა 12 თვის განმავლობაში. პაციენტებს, რომელთაც უკვე დასმული ჰქონდათ რევმატოიდული ართრიტის დიაგნოზი კვლევის პერიოდში უტარდებოდათ შემდეგი კლინიკო ლაბორატორიული გამოკვლევები: სახსრების რენტგენოლოგიური კვლევა, სისხლის საერთო ანალიზი, CRP, RF სისხლში. აღნიშნული კვლევები ტარდებოდა კვლევის დაწყებამდე 3, 6 და 12 თვის შემდეგ. მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ ჯანმრთელობის მდგომარეობის შეფასება ხდებოდა საბაზისო კითხვარებით (HAQ). ხარჯ-სარგებლიანობის განსაზღვრა ჯანმრთელობის მდგომარეობის ხუთგანზომილებიანი კლასიფიკაციის მეთოდოლოგიიდან EQ-5D-ს და მრავალჯერადი რეგრესიით დაკავშირებული HAQ-ს მაჩვენებლების სისტემის და დაავადებების აქტივობის გამოყენებით. პაციენტების შეფასება ხდებოდა ასევე ზოგადი SF-36 ჯანმრთელობის მდგომარეობის კითხვარით. ხარჯ-ეფექტიანობის განსაზღვრა ACR (ამერიკის რევმატოლოგთა კოლეჯის სტანდარტით განსაზღვრული პასიხი მკურნალობაზე) და DAS28 (რევმატოიდული ართრიტის აქტივობის მაჩვენებელი)-ს გათვალისწინებით.

სახსრების რენტგენოლოგიური კვლევა ტარდებოდა - primax - Samsung (იაპონია).

სისხლის საერთო ანალიზი - კვლევა ტარდება SYSMEX XN-550 ანალიზატორზე (იაპონია/საფრანგეთი).

C-რეაქტიული ცილა (CRP) - კვლევა ტარდება Cobas c -111 Roche, ანალიზატორზე კოლორიმეტრიული მეთოდით (საფრანგეთი).

RF (რევმატოიდული ფაქტორი) და ASO (ანტისტრეპტოლიზინი) - კეთდება აგლუტინაციის მეთოდით.

ჯანმრთელობის შეფასების კითხვარი (HAQ), რომელიც დაინერგა 1980 წელს, არის ერთ-ერთი პირველი PRO ინსტრუმენტები, რომლებიც შექმნილია პაციენტზე ორიენტირებული შედეგის შეფასების მოდელის წარმოსაჩენად. HAQ ეფუძნება პაციენტზე ორიენტირებულ ხუთ განზომილებას: დაინვალიდება, ტკივილი, მედიკამენტების ეფექტი, მოვლის ხარჯები და სიკვდილიანობა. შეფასება ხდება სპოციფიური კითხვარის საშუალებით. არსებობს HAQ კითხვარის ორი ვერსია: ერთი - სრული HAQ, რომელიც აფასებს ხუთივე განზომილებას და მეორე მოკლე ან 2 გვერდიანი HAQ, რომელიც შეიცავს მხოლოდ HAQ ინვალიდობის ინდექსს (HAQ-DI) და პაციენტის გლობალურ და ტკივილის ვიზუალურ ანალოგს. HAQ-DI და გლობალური და ტკივილის VAS (ანუ მოკლე HAQ) არსებითად შეინარჩუნეს თავდაპირველი შინაარსი დაარსების დღიდან, ხოლო სრული HAQ გადის პერიოდულ გადახედვას თანამედროვე სამეცნიერო ინტერესის საკითხების გადასაჭრელად.

EQ-5D არის ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული ცხოვრების ხარისხის სტანდარტიზებული საზომი, რომელიც შემუშავებულია EuroQol Group-ის მიერ, რათა უზრუნველყოს მარტივი, ზოგადი კითხვარი კლინიკურ და ეკონომიკურ შეფასებაში და მოსახლეობის ჯანმრთელობის გამოკვლევებში გამოსაყენებლად. EQ-5D აფასებს ჯანმრთელობის მდგომარეობას ჯანმრთელობის ხუთი განზომილების მიხედვით და განიხილება როგორც „ზოგადი“ კითხვარი, რადგან ეს ზომები არ არის სპეციფიკური პაციენტის რომელიმე ჯგუფისთვის ან ჯანმრთელობის მდგომარეობისთვის. EQ-5D ასევე შეიძლება ეწოდოს პაციენტის მიერ მოხსენებული შედეგის (PRO) საზომს, რადგან პაციენტებს შეუძლიათ თავად შეავსონ კითხვარი, რათა მიაწოდონ ინფორმაცია მათი ჯანმრთელობის მდგომარეობის შესახებ და როგორ იცვლება ეს დროთა განმავლობაში. EQ-5D არსებითად შედგება ორი ნაწილისაგან: EQ-5D აღწერილობითი სისტემა და EQ-5D ვიზუალური ანალოგის სკალა (EQ VAS). EQ-5D აღწერითი სისტემა მოიცავს ხუთ განზომილებას: მობილურობა, თავის მოვლა, ჩვეულებრივი აქტივობები, ტკივილი და დისკომფორტი და შფოთვა და დეპრესია. ამ

ზომებში დონეების რაოდენობა განსხვავდება EQ-5D-3L (სამი დონე) და EQ-5D-5L (ხუთი დონე).

ზოგადი SF-36 არის ჯანმრთელობის მდგომარეობის კითხვარი, რომელიც გახდა დომინანტური ინსტრუმენტი სხვადასხვა სამედიცინო ჩარევის შეფასებისას, რომელიც შედგება 8 დომენისა და 2 შემაჯამებელი ქულისგან. HAQ-სგან განსხვავებით, რაც უფრო მაღალია ქულა მიღებული თითოეულ SF-36 დომენში, მით უფრო მიუთითებს ჯანმრთელობის უკეთეს მდგომარეობაზე შესაბამის დომენში.

DAS28 არის დაავადების აქტივობის საზომი რევმატოიდული ართრიტის დროს. DAS ნიშნავს „დაავადების აქტივობის ქულას“ და რიცხვი 28 აღნიშნავს 28 სახსარს, რომლებიც შესწავლილია ამ შეფასებაში. ის აფასებს პაციენტის სახსრებს, სისხლის ტესტის შედეგებს - C-რეაქტიულ ცილას (CRP) ან ერითროციტების დაღექვის სიჩქარეს (ESR) - და ასევე პაციენტის შეხედულებას იმის შესახებ, თუ როგორ გრძნობდა თავს გასული კვირის განმავლობაში. DAS 28-ის დარქმევის მიზეზი არის ის, რომ იგი აფასებს 28 სპეციფიკურ სახსარს და არის საუკეთესო ინდიკატორია იმისა, თუ რამდენად აქტიურია დაავადება. შემდეგ ყველა ეს შედეგი ემატება, რათა მოგცეთ პირადი ქულის შედეგი.

ჯანმრთელობისა და ზრუნვის სრულყოფილების ეროვნული ინსტიტუტის (NICE) რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალო გაიდლაინები გვიჩვენებს, რომ DAS 28 შეფასებები ჩატარდეს ყოველთვიურად, სანამ მიღწეული იქნება დაავადების რემისიის ფაზა. დაავადების აქტივობის ცოდნა ნამდვილად სასარგებლოა და დაგარწმუნებთ, რომ თუ ხედავთ, რომ ქულა მცირდება, მკურნალობა და თერაპია მუშაობს. თანაბრად მნიშვნელოვანია, გაზრდილი DAS შეიძლება ნიშნავს, რომ გჭირდებათ დოზის კორექტირება ან თუნდაც მედიკამენტების შეცვლა. DAS 28 - 2.6-ზე ნაკლები არის რევმატოიდული ართრიტის რემისიის ფაზაში. 2.6-დან 3.2-მდე - დაავადების აქტივობის დაბალი დონე;

3.2-ზე მეტი - აქტიური დაავადება, რომელიც შეიძლება მოითხოვდეს მედიკამენტების შეცვლას; 5.1-ზე მეტი - ძალიან აქტიური დაავადება, რომელიც საჭიროებს ფრთხილად მონიტორინგს და მედიკამენტების კორექტირებას.

პირდაპირი რესურსები მოიცავდა ჰოსპიტალიზაციას, ქირურგიულ ჩარევებს, ამბულატორიულ და საზოგადოებრივ დახმარებას და რევმატოიდული ართრიტის მედიკამენტებს. არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების გამოყენება არ იყო გათვალისწინებული, რადგან პაციენტების უმეტესობა იყენებდა მათ. კვლევაში არ იყო გათვალისწინებული არასამედიცინო პირდაპირი ხარჯები და არაფორმალური მოვლა.

ჰოსპიტალიზაციის ღირებულება ეფუძნებოდა სხვადასხვა პალატაში სტაციონარული დღეების რაოდენობას და პალატის სპეციფიკურ დღიურ ხარჯებს, ხოლო ქირურგიული ჩარევების ღირებულება გამოითვლებოდა არსებული განფასებების მიხედვით. ამბულატორიული მოვლა ეფუძნებოდა ჯანდაცვის სხვადასხვა პროფესიონალთან ვიზიტების რაოდენობას. რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალო წამლების ღირებულება გამოითვლებოდა თითოეული წამლის გამოყენების თვეების რაოდენობის მიხედვით, რაც დაკავშირებული იყო სტანდარტული წამლის მონიტორინგის პროტოკოლების ღირებულებასთან. ერთეულის ხარჯები აღებული იყო ოფიციალური ფასების ნუსხიდან.

არაპირდაპირი ხარჯები გამოითვლებოდა, როგორც პაციენტების შრომისუნარიანობის დაკარგვა, ანუ HAQ ქულა 0.6-ზე დაბალი. ეს ეფუძნება დასკვნას, რომ მიუხედავად იმისა, რომ ამ პაციენტებმა განაცხადეს მოკლევადიანი ავადმყოფობის შეგებულება, მათი საერთო შრომისუნარიანობა არ განსხვავდებოდა ზოგადი პოპულაციისა. რევმატოიდული ართრიტის შემთხვევაში ეკონომიკური შეფასება უნდა მოიცავდეს მხოლოდ პროდუქტიულობის დანაკარგებს დაავადების გამო და, შესაბამისად, შრომისუნარიანობის სხვაობა უფრო მძიმე დაავადების მდგომარეობებში საბაზისო დონესთან შედარებით არის შესაბამისი და არა

აბსოლუტური შრომისუნარიანობა. ამიტომ, HAQ 0.6-ზე დაბალი პაციენტებისთვის, მხოლოდ მოკლევადიანი ავადმყოფობის შვებულება ითვლებოდა. თუ პაციენტი ამ პერიოდში მიაღწევდა საშუალო საპენსიო ასაკს ისინი გამოირიცხებიან ამ გამოთვლებიდან. არაპირდაპირი ხარჯები გამოითვალა ადამიანური კაპიტალის მიდგომის გამოყენებით, რომლის დროსაც ინდივიდის პროდუქტიულობა ფასდება საბაზრო ფასში, ანუ მთლიანი შემოსავალით, დამსაქმებლის შენატანების ჩათვლით, პენსიაზე გასვლამდე.

მედიკამენტების ფასები მიღებული იქნა ეროვნული საინფორმაციო ცენტრიდან, დაანგარიშებული იყო დამატებითი ხარჯები წამლის ადმინისტრირებისა და ინფუზიისთვის, რამაც შეადგინა მკურნალობის სრული დანახარჯი შესაბამისი მედიკამენტის გათვალისწინებით. პაციენტის წლიური ღირებულება შეადგინა ინფლექსიმაბისათვის (24 მგ/კგ/წ, საშუალო წონა 75კგ) – 13000 ევრ. ადალიმუმაბისთვის - (40მგ ინექციები ყოველ მეორე კვირას) 10000 ევრ, რიტუქსიმაბისთვის - (1000 მგ, ი.ვ. ინფუზია, რომელსაც მოყვება მეორე 1000 მგ-ის ინფუზია ორი კვირის შემდეგ, ხოლო შემდეგი ინფუზია 16 კვირის გასვლის შემდეგ და აშ) – 15000 ევრ.

ფარმაკოეკონომიკური შეფასებისთვის გამოყენებული იყო ხარჯ-ეფექტიანობის ანალიზი. გამოთვლილი იყო ჯამური ხარჯები და ხარისხზე მორგებული სიცოცხლის წელი (QALY) და დამატებითი ხარჯების ეფექტიანობის თანაფარდობის (ICER) სხვაობა 2 ჯგუფს შორის შეფასებული იყო დამატებითი ღირებულებით გაყოფილი დამატებითი QALY-ზე. QALY განისაზღვრა HAQ-DI ქულების და ევროპის ცხოვრების ხარისხის 5-განზომილებიანი (EQ-5D) კითხვარის სასარგებლო მნიშვნელობების მიხედვით: $EQ-5D = 0,9567 - 0,309 \times HAQ - DI$. მისაღები ხარჯების ეფექტურობის ზღვარი იყო ICER 3-ჯერ დაბალი წლიური მთლიანი შიდა პროდუქტის (მშპ) ერთ სულ მოსახლეზე, რომელიც განისაზღვრა გადახდის მზაობის (WTP) მითითებით, რომელიც რეკომენდირებულია ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის - WHO-ს მიერ.

სტატისტიკური ანალიზი ჩატარდა SPSS 15.0 პროგრამული უზრუნველყოფით. ყველა პარამეტრის განაწილება შემოწმდა კოლმოგოროვ-სმირნოვის ტესტით. ნორმალურად განაწილებული მონაცემები წარმოდგენილი იყო $M \pm m$. არაჩვეულებრივად განაწილებულ ცვლადებს შორის სხვაობის სტატისტიკური მნიშვნელოვნება შემოწმდა Mann-Whitney-ის U კრიტერიუმით (არაპარამეტრული მეთოდი). შესატყვისი ნიმუშები გაანალიზდა Wilcoxon Z-კრიტერიუმით. პროცენტებს შორის განსხვავებების მნიშვნელობა შემოწმდა chi-კვადრატის ტესტით ან ფიშერის ზუსტი ტესტით. უწყვეტ ცვლადებს შორის კავშირი გაანალიზდა სპირმენის რანგის კორელაციის კოეფიციენტით. განსხვავება ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნოდ ითვლებოდა $P < 0.05$.

3.5 კლინიკური კვლევის შედეგები:

პაციენტთა მონაცემები მკურნალობის დაწყებამდე და მათი დახასიათება ჯგუფების მიხედვით მოცემულია ცხრილი #2.

მაჩვენებლები	საკონ. ჯგუფი	ინფლექსიმაზის ჯგუფი	ადალიმუმაზის ჯგუფი	რიტუქსიმაზის ჯგუფი
რაოდენობა	30	10	10	10
საშ. ასაკი	45.2	50.1	44.3	48.4
სქესი	მდედ.	მდედ.	მდედ.	მდედ.
დაავადების ხანძრძლივობა	> 6.2წ	> 5.8წ	> 7.3წ	> 6.7წ
შეშუპებული სახსრების რაო.	13	7-დან 18-მდე	7-დან 18-მდე	7-დან 24-მდე
მტკივნეული სახსრების რაო.	13	12	10	15
პაციენტის საერთო VAS	61	65	68	70
ტკივილის VAS	61	65	68	70
ედს	41	45	48	55
CRP	43	90	86	96
HAQ	1.8-2.5	1,6-2,7	1.8-2.5	1.6-2.1
EQ-5D	1.41	1.42	1.44	1.52
DAS -28	> 6.2	> 5.3	> 7.3	> 6.7
ექიმის საერთო შეფასება (მმVAS)	66	75	70	79

ცხრილი #2. პაციენტთა დახასიათება ჯგუფების მიხედვით

II ჯგუფის ორივე ქვეჯგუფში მკურნალობის დაწყებიდან სამი თვის შემდეგ მიღწეული საშუალო HAQ ქულები იყო ყველაზე მაღალი, რაც მიუთითებს ფუნქციურ დაინვალიდებაზე, მიუხედავად ჩვეულებრივი DMARD თერაპიისა. პაციენტებში არსებითი გაუმჯობესება აღინიშნა ბიოლოგიური თერაპიის დაწყებიდან 3 თვის შემდეგ. მიღწეული პროგრესი შენარჩუნებული იყო და აგრძელებდა გაუმჯობესებას კვლევის დაწყებიდან 6 თვის განმავლობაში, თუმცა პირველ 3 თვესთან შედარებით ნაკლებად (ცხრილი#3).

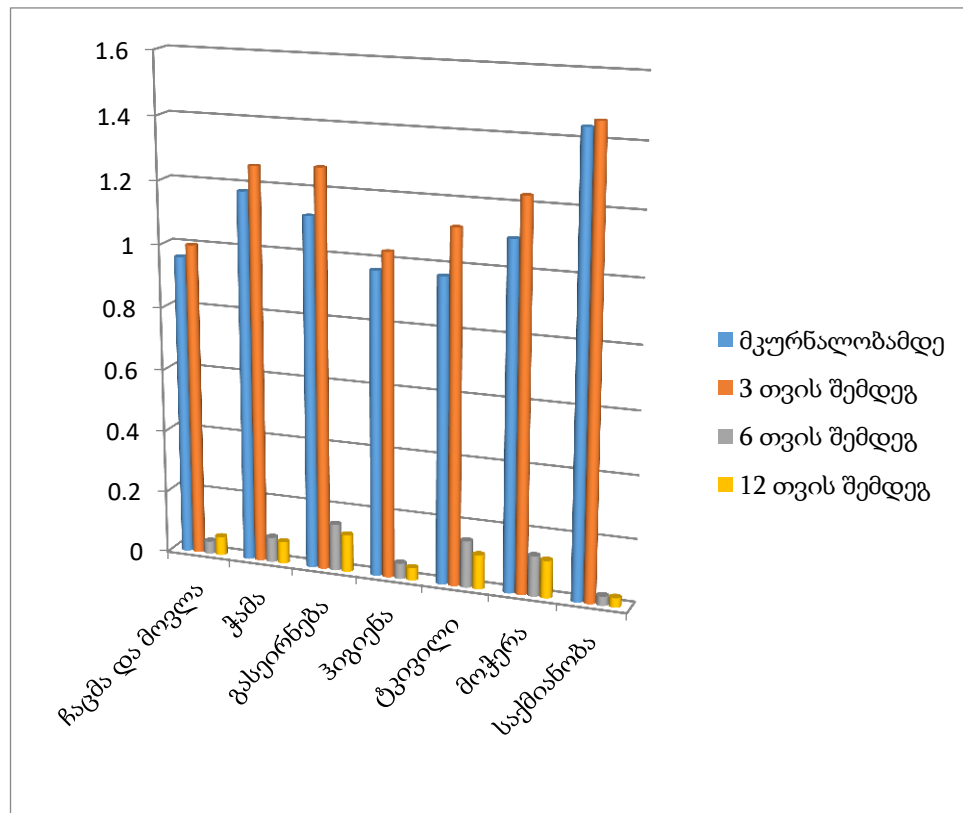
	მკურნალობამდე	3 თვის შემდეგ	6 თვის შემდეგ	12 თვის შემდეგ
I ჯგუფი	1.8-2.5	1.6-2.4	1.5-2.2	1.6-2.3
IIა ჯგუფი	1,6-2,7	0.9-1.4	0.8-1.3	1.1-1.5
II ბ ჯგუფი	1.8-2.5	1.0-1.7	0.9-1.4	1.2-1.6

ცხრილი#3. პაციენტების HAQ ქულების მაჩვენებლები საწყის ეტაპზე, 3, 6 და 12 თვეში TNF- α ინჰიბიტორებით თერაპიის შემდეგ.

I ჯგუფთან შედარებით II ჯგუფის ორივე ქვეჯგუფში HAQ-ის ფარგლებში შეფასებული ყველა აქტივობა მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა ($P < 0.05$). მკურნალობის პერიოდში საშუალო განსხვავება HAQ ქულებს შორის, რომლებიც მიღებულ იქნა მე-3 და მე-6 თვის შემდეგ, არ იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ($P > 0.05$). მთელი კვლევის განმავლობაში მიღებული საშუალო ქულები იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ($P < 0.05$). ეს შედეგი მიუთითებს, რომ მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება შეინიშნება TNF- α ინჰიბიტორებით თერაპიის დაწყებიდან 3 თვის შემდეგ (ცხრილი #4, დიაგრამა #2).

ყოველდღიური აქტივობა	მკურნალობამდე	3 თვის შემდეგ	6 თვის შემდეგ	12 თვის შემდეგ
ჩაცმა და მოვლა	0.96	1	0.04	0.06
ჭამა	1.18	1.26	0.08	0.07
გასეირნება	1.12	1.27	0.15	0.12
ჰიგიენა	0.97	1.03	0.05	0.04
ტკივილი	0.97	1.12	0.15	0.11
მოჭერა	1.1	1.23	0.13	0.12
საქმიანობა	1.44	1.46	0.03	0.03

ცხრილი#4. პაციენტების HAQ ქულების ანალიზი



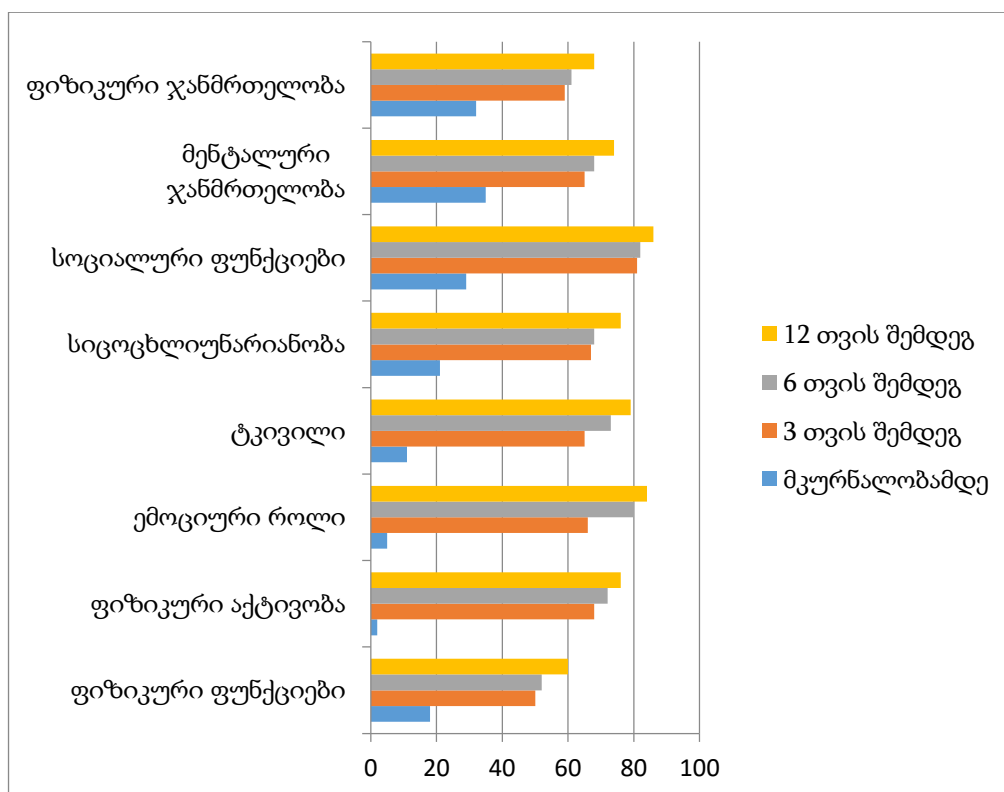
დიაგრამა #2

II ჯგუფის ორივე ქვეჯგუფში პირველი 6 თვის შემდგომი დაკვირვებისას, პაციენტების 81% რჩებოდა ანტი-TNF- α თერაპიაზე. პაციენტთა დაახლოებით 8%-მა შეწყვიტა მკურნალობა ექიმის მიერ მოხსენებული არაეფექტურობის გამო, 9% გვერდითი მოვლენის შემდეგ და 2% თერაპიასთან დაკავშირებული მიზეზის გამო. არ იყო განსხვავება ორ საკვლევ პრეპარატს შორის.

როგორც ცხრილ #5 და ცხრილი #6 ჩანს II ჯგუფის ა და ბ ქვეჯგუფის პაციენტებმა აღნიშნეს დაბალი ფუნქციური სტატუსი SF-36-ში მკურნალობის მე-3 და მე-6 თვის დროს, ყველა პაციენტმა აღნიშნა ფუნქციონირების გაუმჯობესება SF-36-ის ყველა დომენისთვის. ყველაზე დიდი გაუმჯობესება ფიზიკურ და ემოციურ როლში დაფიქსირდა მკურნალობის მე-3 და მე-6 თვის დროს. ყველაზე ნაკლები გაუმჯობესება დაფიქსირდა ზოგად ჯანმრთელობაზე (დიაგრამა #3,4).

ფუნქციური სტატუსი	მკურნალობამდე	3 თვის შემდეგ	6 თვის შემდეგ	12 თვის შემდეგ
ფიზიკური ფუნქციები	18	50	52	60
ფიზიკური აქტივობა	2	68	72	76
ემოციური როლი	5	66	80	84
ტკივილი	11	65	73	79
სიცოცხლიუნარიანობა	21	67	68	76
სოციალური ფუნქციები	29	81	82	86
მენტალური ჯანმრთელობა	35	65	68	74
ფიზიკური ჯანმრთელობა	32	59	61	68

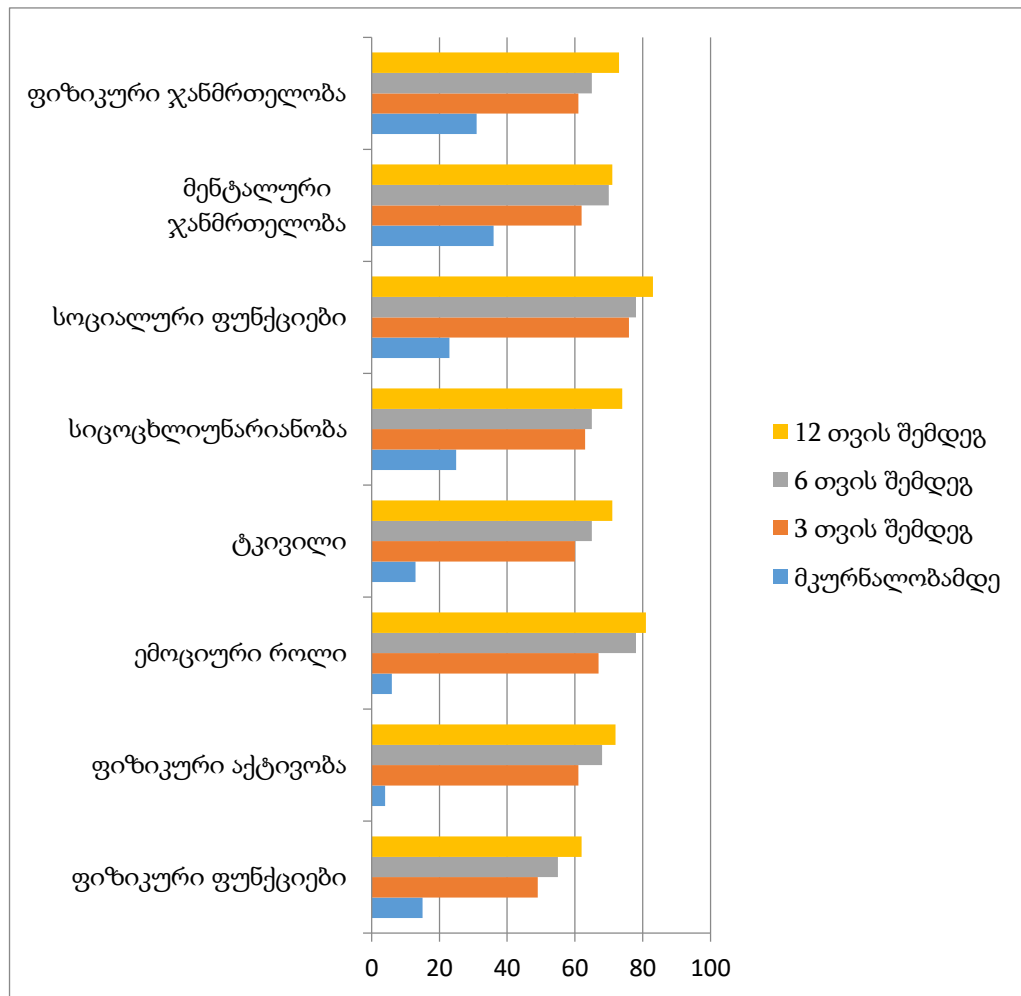
ცხრილი #5. IIa ქვეჯგუფის პაციენტების ფუნქციურის ტატუსი SF-36



დიაგრამა #3

ფუნქციური სტატუსი	მკურნალობამდე	3 თვის შემდეგ	6 თვის შემდეგ	12 თვის შემდეგ
ფიზიკური ფუნქციები	15	49	55	62
ფიზიკური აქტივობა	4	61	68	72
ემოციური როლი	6	67	78	81
ტკივილი	13	60	65	71
სიცოცხლიუნარიანობა	25	63	65	74
სოციალური ფუნქციები	23	76	78	83
მენტალური ჯანმრთელობა	36	62	70	71
ფიზიკური ჯანმრთელობა	31	61	65	73

ცხრილი #6. II ზ ქვეჯგუფის პაციენტების ფუნქციურის ტატუსი SF-36

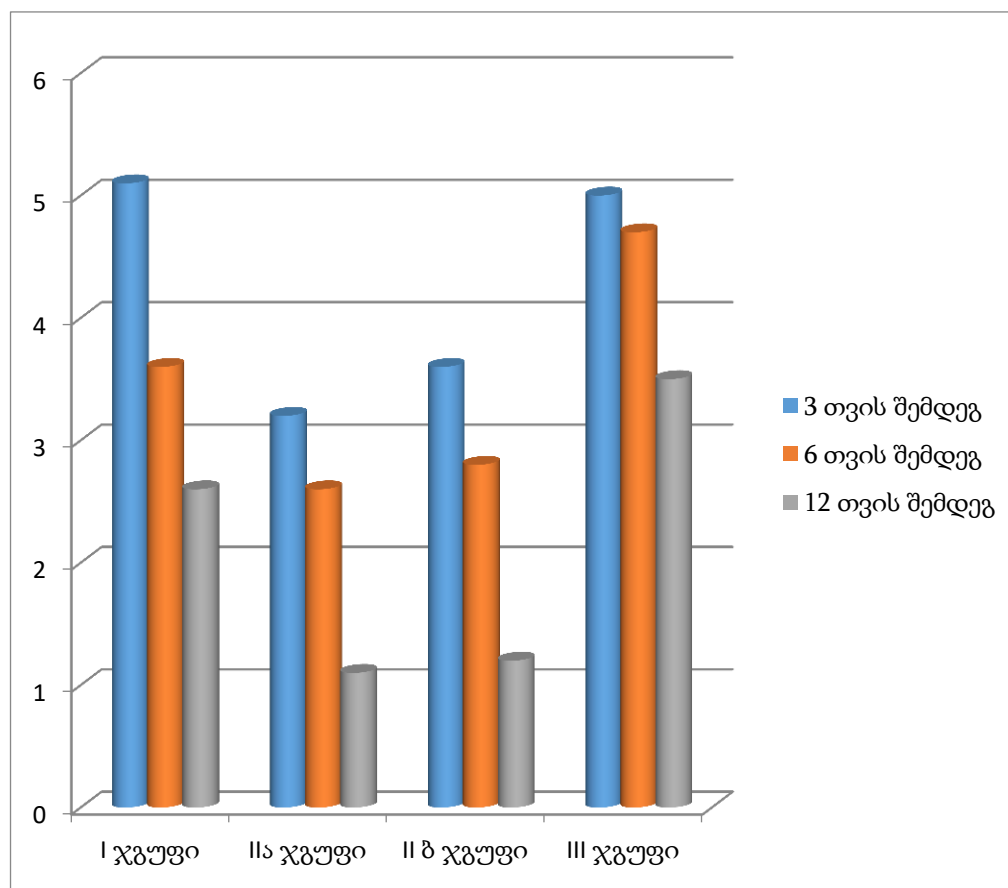


დიაგრამა #4. II ჰ ქვეჯგუფის პაციენტების ფუნქციურის ტატუსი SF-36

მკურნალობის დაწყებიდან სამი თვის შემდეგ, IIა ქვეჯგუფში პაციენტთა 85%-მა და IIბ ქვეჯგუფში 81% მიიღო 5.1-ზე მაღალი ქულა, რაც მიუთითებს დაავადების მაღალ აქტივობაზე EULAR კრიტერიუმების მიხედვით. EULAR-ის კრიტერიუმების პასუხის შესაბამისად, 1.2-ით შემცირება საწყისი DAS-28 ქულადაც აღმოჩნდა, რომ მიუთითებს მნიშვნელოვან ცვლილებაზე და, შესაბამისად, ითვლება კარგ პასუხად. მკურნალობიდან 6 თვის შემდეგ, DAS-28 მნიშვნელოვნად შემცირდა (>1.2) ორივე ქვეჯგუფის პაციენტებში. ორივე ქვეჯგუფის პაციენტთა მონაცემები მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა ამ მიმართულებით. პაციენტთა 31%-მა მიიღო <3.2 ქულა DAS-28-ში, რაც შეესაბამება დაავადების დაბალ აქტივობას, ხოლო 15.4%-ს ქულა <2.6 , რაც თავსებადია დაავადების რემისიასთან. პაციენტების 54%-მა დააგროვა მნიშვნელობები, რომლებიც თავსებადია დაავადების ზომიერ აქტივობასთან ($>3.2 \leq 5.1$). საშუალო DAS28 ქულები 12 თვეში იყო საკონტროლო ჯგუფში -2,6, ინფლიქსიმებისთვის 1,1; ადალიმუმებისთვის 1,2, რიტუქსიმებისთვის - 3.5 (1.5) (ცხრილი # 7). (დიაგრამა #5 ასახავს პაციენტების პროცენტს რემისიაში, დაავადების დაბალ აქტივობაში და EULAR-ის კარგ ან ზომიერ პასუხში 6 და 12 თვეში სამივე ჯგუფისთვის).

ჯგუფები	3 თვის შემდეგ	6 თვის შემდეგ	12 თვის შემდეგ
I ჯგუფი	5.1	3.6	2.6
IIა ჯგუფი	3.2	2.6	1.1
II ბ ჯგუფი	3.6	2.8	1.2
III ჯგუფი	5	4.7	3.5

ცხრილი #7. საშუალო DAS28 ქულების მონაცემები ოთხივე ჯგუფის
პაციენტებისთვის

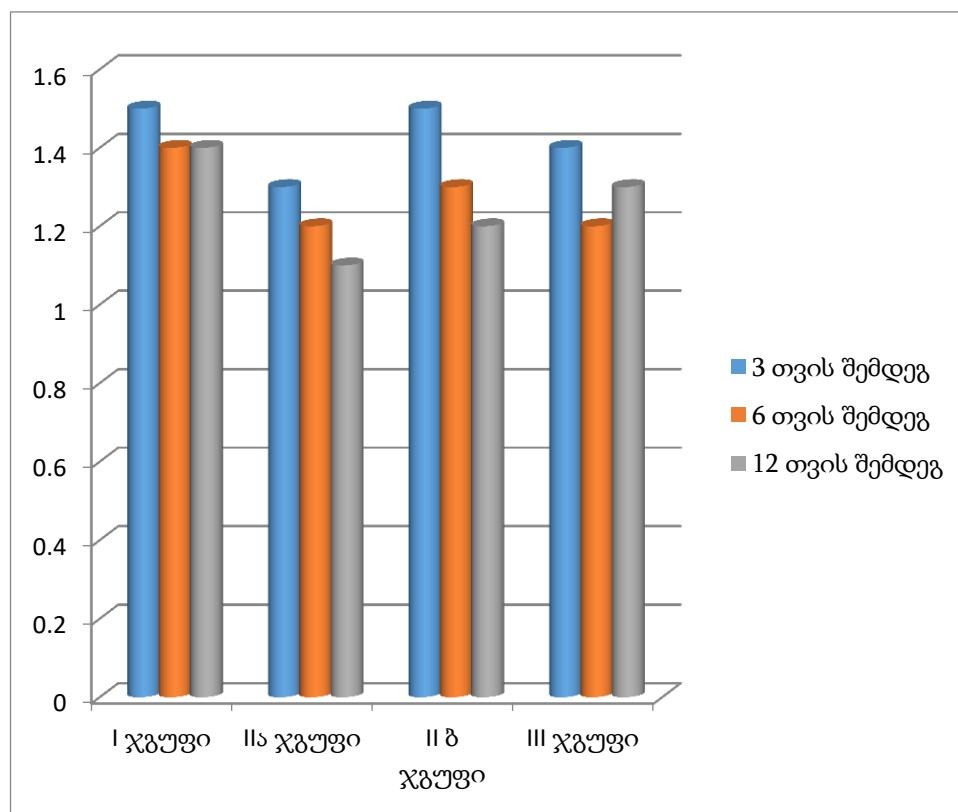


დიაგრამა #5. საშუალო DAS28 ქულების მონაცემები ოთხივე ჯგუფის პაციენტებისთვის

არ იყო მნიშვნელოვანი განსხვავებები ბიოლოგიური პრეპარატებით სამკურნალო სამ ჯგუფს შორის DAS28 (დაავადების აქტივობის ქულა 28 სახსარში), HAQ-DI (ჯანმრთელობის შეფასების კითხვარის ინვალიდობის ინდექსი), EQ-5D ან SF-36-თან (36-პუნქტიანი მოკლე ფორმის ჯანმრთელობის კვლევა) მონაცემებთან მიმართებაში მკურნალობიდან 3, 6 და 12 თვის შემდეგ, მაგრამ აღნიშნული მონაცემები სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავდებოდნენ საკონტროლო ჯგუფის მონაცემებთან.

ჯგუფები	3 თვის შემდეგ	6 თვის შემდეგ	12 თვის შემდეგ
I ჯგუფი	1.5	1.4	1.4
IIა ჯგუფი	1.3	1.2	1.1
II ბ ჯგუფი	1.5	1.3	1.2
III ჯგუფი	1.4	1.2	1.3

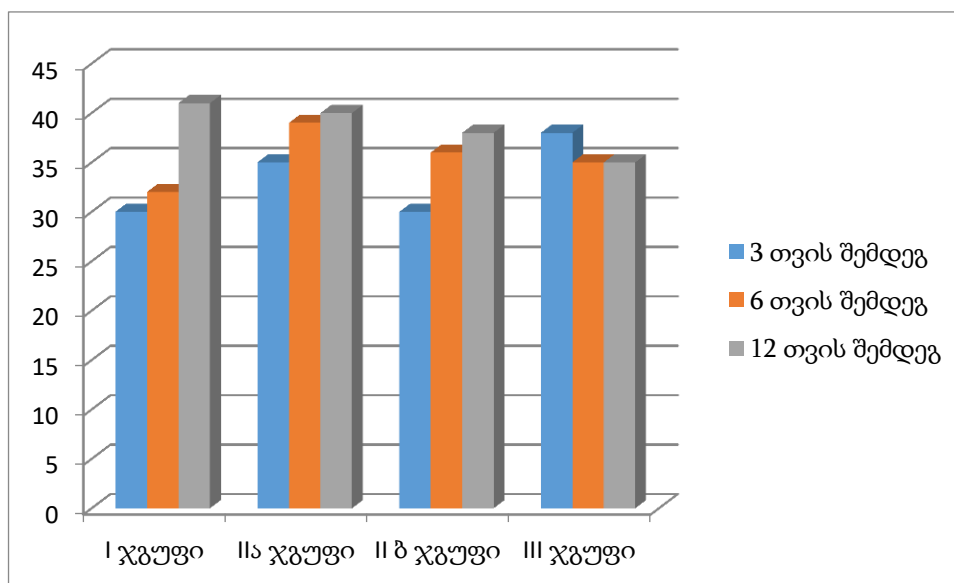
ცხრილი #8. EQ-5D მონაცემები ოთხივე ჯგუფის პაციენტებისთვის



დიაგრამა #6. EQ-5D მონაცემები ოთხივე ჯგუფის პაციენტებისთვის

ჯგუფები	3 თვის შემდეგ	6 თვის შემდეგ	12 თვის შემდეგ
I ჯგუფი	30	32	41
IIa ჯგუფი	35	39	40
II ბ ჯგუფი	30	36	38
III ჯგუფი	38	35	35

ცხრილი #9. SF-36-ის მონაცემები ოთხივე ჯგუფის პაციენტებისთვის

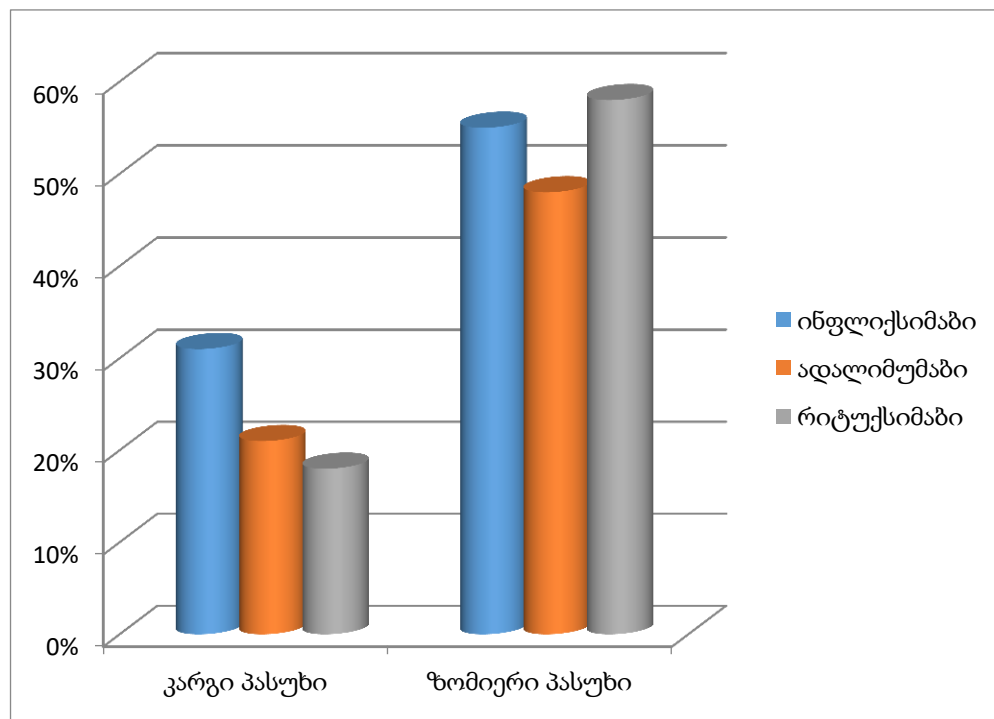


დიაგრამა #7. SF-36-ის მონაცემები ოთხივე ჯგუფის პაციენტებისთვის

ცხრილებისა და დიაგრამების სახით მოცემულია პაციენტების პროცენტული განაწილება რემისიის ფაზასა და დაავადების დაბალი აქტივობით, ასევე რევმატიზმის წინააღმდეგ ევროპული ლიგის კარგი ან ზომიერი პასუხის კრიტერიუმებით (ცხრილი # 10-11 და დიაგრამა #8-9).

პასუხი მკურნ.	ინფლიქსიმაზი	ადალიმუმაზი	რიტუქსიმაზი
კარგი პასუხი	31%	21%	18%
ზომიერი პასუხი	55%	48%	58%

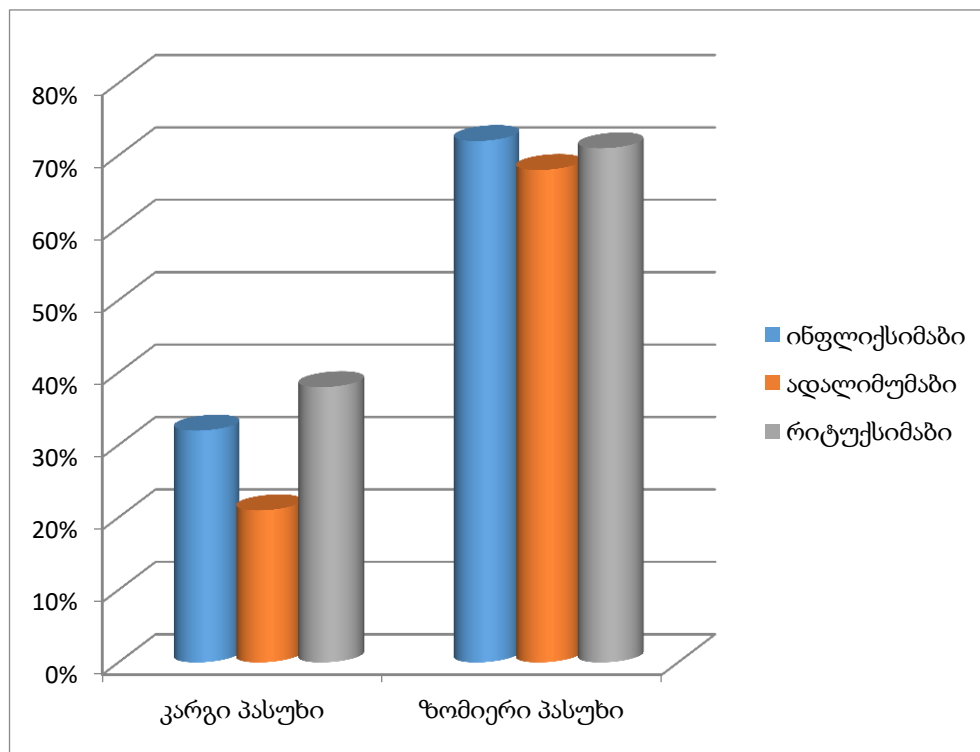
ცხრილი #10. ბიოლოგიური პრეპარატების მკურნალობაზე პასუხი 6 თვის შემდეგ



დიაგრამა #8. ბიოლოგიური პრეპარატების მკურნალობაზე პასუხი 6 თვის შემდეგ

პასუხი მკურნ.	ინფლიქსიმაზი	ადალიმუმაზი	რიტუქსიმაზი
კარგი პასუხი	32%	21%	38%
ზომიერი პასუხი	72%	68%	71%

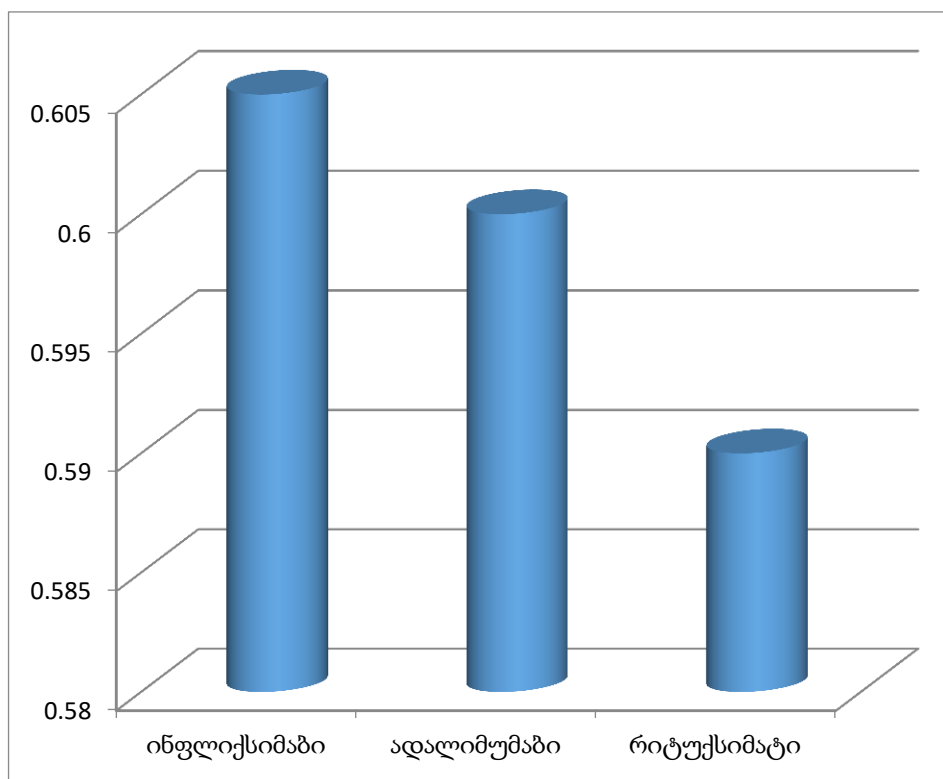
ცხრილი #11. ბიოლოგიური პრეპარატების მკურნალობაზე პასუხი 12 თვის შემდეგ



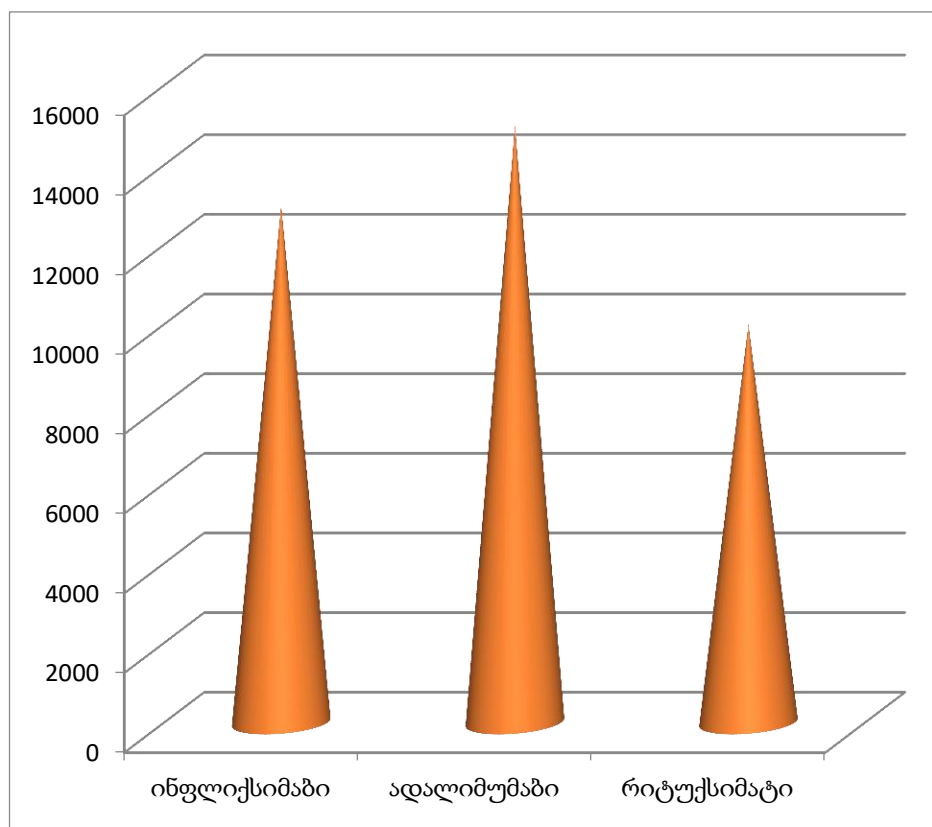
დიაგრამა #9. ბიოლოგიური პრეპარატების მკურნალობაზე პასუხი 12 თვის შემდეგ

კვლევაში ჩართული პაციენტებიდან ორმოცს პაციენტს (28%) დაუფიქსირდა მინიმუმ ერთი გვერდითი მოვლენა 1 წლის განმავლობაში (16 საკონტროლო ჯგუფში, 8 რიტუქსიმაბის ჯგუფში და 7 ინფლიქსიმაბისა და 9 ადალიმუმაბის). კვლევის ერთი საექვო მოულოდნელი სერიოზული გვერდითი რეაქცია (SUSAR) მოხდა 1 წლის განმავლობაში. ეს პაციენტი, რომელიც იყო ადალიმუმაბის ჯგუფში, ფსიქოზური გახდა კვლევის დაწყებიდან 4 თვის შემდეგ. თუმცა, რეტროსპექტივაში, ეს ჩივილები არ იყო დაკავშირებული მედიკამენტთან.

ხარჯების ეფექტიანობის ჩვენს ანალიზში, ხარჯები დამოკიდებული იყო გამოყენებულ მედიკამენტზე, მიწოდებულ დოზაზე, მიწოდების მეთოდსა და შეყვანის სიხშირეზე. 1-წლიანი საშუალო QALY-ები და მედიკამენტებთან დაკავშირებული ხარჯები (ევროში) წარმოდგენილია დიაგრამა #11-ში. ღირებულების სხვაობა მნიშვნელოვანი იყო ადალიმუმაბსა და რიტუქსიმაბის ჯგუფებს შორის (საშუალო განსხვავება = €5,586, 95% CI = €3,681 € 7,491, $P < 0,001$) და ინფლიქსიმაბისა და რიტუქსიმაბის ჯგუფებს შორის (საშუალო განსხვავება = €3,758, 95% CI = €1,661-დან €5,856-მდე, $P = 0,001$), მაგრამ არა იყო მნიშვნელოვანი სხვაობა ინფლიქსიმაბისა და ადალიმუმაბის ჯგუფებს შორის (საშუალო განსხვავება = €1,828, 95% CI = - €294-დან €3,950-მდე, $P = 0,090$)



დიაგრამა #10. ხარისხობრივად მორგებული ცხოვრების წელი



დიაგრამა #11. ერთი წლის საშუალო ხარჯები

დიაგრამა #10-11-ზე მოცემულია საშუალო ხარისხზე მორგებული სიცოცხლის წლები და მედიკამენტებთან დაკავშირებული ხარჯები 1 წლის განმავლობაში.

წინამდებარე კვლევის შედეგების მიხედვით, პაციენტები იყო ყველა ქალი და აქედან დიასახლისი (62.33%). გარდა ამისა, ვინც მკურნალობდა ინფლიქსიმაბით, ადალიმუმაბით და რიტოქსიმუმაბით იყო 18-65 წლის. იმის გათვალისწინებით, რომ ეკონომიკურ კვლევებში 18-დან 65 წლამდე ასაკი პროდუქტიულობის ასაკად ითვლება, ისინი ეკონომიკურად მნიშვნელოვანია.

პაციენტების საშუალო პირდაპირი სამედიცინო ხარჯები, რომლებიც იღებდნენ ინფლიქსიმაბს, ადალიმუმაბს და რიტოქსიმუმაბს იყონ 13000ევრ, 15000 და 10000 ევრ, ხოლო პირდაპირი არასამედიცინო ხარჯები იყო 2484.67 ევრო, 2099.47 ევრო და 556 ევრო. გარდა ამისა, პირველადი მედიკამენტის შეძენის ხარჯები იყო ყველაზე მაღალი პირდაპირი სამედიცინო ხარჯები პაციენტებისთვის, რომლებიც იყენებდნენ სამივე მედიკამენტს (ინფლიქსიმაბი: 7110,39 ევრო, ადალიმუმაბი: 8582,42 ევრო და რიტოქსიმუმაბი: 9171,32 ევრო). არაპირდაპირი ხარჯები ასევე იყო 186,53 ევრო, 192,62 ევრო და 172,82 ევრო. ამრიგად, რიტოქსიმუმაბით მკურნალობის ღირებულება ყველაზე დაბალი იყო.

იმ ადამიანების რაოდენობა, რომელთა DAS-28 დაეცა 5.1-დან <2.6-მდე, იყო 8 (68.75%) - ინფლიქსიმაბის შემთხვევაში, 6 (51%) - ადალიმუმაბისა და 7 (54.72%) რიტოქსიმუმაბის შემთხვევაში.

QALY-ის მიხედვით, რეკომენდებული ართრიტის მქონე პაციენტების ყველაზე მაღალი სარგებლიანობის ქულები, რომლებიც მიღებულია EQ-5D კითხვარიდან, იყო პაციენტები, რომლებიც იყენებდნენ ინფლაქსიმაბს, რომლებსაც ჰქონდათ DAS-(0.891).

ეს შედეგები მიუთითებს, რომ ინფლიქსიმაბით ან ადალიმუმაბით მკურნალობა დომინანტური იყო რიტოქსიმუმაბით მკურნალობაზე და იყო უფრო ეკონომიური. თუმცა, ადალიმუმაბის მკურნალობისთვის გამოთვლილი ხარჯების

ეფექტიანობის კოეფიციენტი ინფლიქსიმაზთან შედარებით იყო 13,420,09 ევრო, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ 13,420,09 ევრო უნდა დაიხარჯოს ყოველი დამატებითი QALY პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ ადალიმუმებით. ამ შემთხვევაში, ICER უნდა შედარებულიყო ზღურბლთან გადასაწყვეტად. ბარიერის გამოსათვლელად გამოყენებული იქნა WHO-ს მიერ მოწოდებული მეთოდი; ამდენად, თუ ICER ერთ სულ მოსახლეზე მშპ-ზე ერთჯერ ნაკლები იქნებოდა, პროგრამა ბევრად ეკონომიური იქნებოდა, ხოლო თუ ის სამჯერ ნაკლები მშპ-ზე იყო ერთ სულ მოსახლეზე, პროგრამა იქნებოდა ხარჯ-ეფექტიანი. ადალიმუმებით მკურნალობა არ იყო უფრო ეკონომიური ვიდრე ინფლიქსიმაზით მკურნალობა ერთჯერ მეტი ზღურბლის გამო.

IV კვლევის შედეგების ანალიზი:

TNF- α ინჰიბიტორების სამედიცინო ბაზარზე გამოჩენის შემდეგ, რევმატოიდული პაციენტების დაავადებების პროგნოზი მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა. TNF- α ინჰიბიტორები წარმოადგენენ დიდ ეფექტურობას დაავადების პროგრესირების კონტროლში, ანთების და დაავადების აქტივობის დათრგუნვით, რენტგენოლოგიური პროგრესირების გარკვეულწილად შემცირებით, ასევე რევმატოიდული ართრიტით დაავადებული პაციენტების ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებით. თუმცა, TNF- α ინჰიბიტორები საკმაოდ ძვირია. ამიტომ, TNF- α ინჰიბიტორების ხარჯ-ეფექტიანობა გულდასმით უნდა შეფასდეს, რათა მხარი დაუჭიროს რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში TNF- α ინჰიბიტორების ფართოდ გამოყენების მითითებებს. რაც შეეხება TNF- α ინჰიბიტორების ეფექტურობას, მრავალმა კვლევამ, რომელიც ჩატარდა რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ პაციენტებზე აჩვენა, რომ TNF- α ინჰიბიტორები უფრო ეფექტურია ვიდრე რიტუქსიმაბი - CD20 მონოკლონურ ანტისხეული.

ბოლო რამდენიმე ათეული წელია ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის ინჰიბიტორი (TNF- α), როგორცაა ადალიმუმაბი, ცერტოლიზუმაბი, ეტანერცეპტი, გოლიმუმაბი ან ინფლიქსიმაბი, ნაჩვენებია რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტების სამკურნალოდ, რომლებსაც აქვთ ზომიერი და მაღალი დაავადების აქტივობა და რომელთა უკვე უტარდებოდათ მკურნალობა მეტოტრექსატით და სხვა რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალო მედიკამენტებით და შედეგი ვერ იქნა მიღწეული. თუმცა, ევროპული ლიგის (EULAR) მონაცემების მიხედვით, პაციენტთა 30%-50%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ TNF- α -ით, მკურნალობა იყო წარუმატებელი ან ვერ იქნა შედეგი მიღწეული. ამ პაციენტის 20%-დან 45%-მდე წყვეტს მკურნალობას 1 წლის განმავლობაში. ბოლო დრომდე, მკურნალობის საუკეთესო ვარიანტი წინა TNF- α მკურნალობის წარუმატებლობის შემდეგ იყო თერაპიის დაწყება სხვა TNF- α -ს

მედიკამენტით. თუმცა, ერთი TNF- α -ის წარუმატებლობის შემდეგ, ასევე შეიძლება განიხილებოდეს ბიოლოგიური დაავადების მოდიფიკაციის ანტირევმატული პრეპარატები მოქმედების განსხვავებული რეჟიმით. ამის მაგალითებია აბატაცეპტი, რიტუქსიმაბი და ტოცილიზუმაბი. ამ ბიოლოგიურ აგენტებს აქვთ მაღალი კლინიკური ეფექტიანობა პლაცებოსთან და csDMARD-ებთან შედარებით. გარდა ამისა, მათ აქვთ უსაფრთხოების კარგი პროფილი და დამტკიცებულია რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობის სქემაში. მკვლევარებმა ირიბად შეადარეს რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევები და არ აღმოაჩინეს განსხვავება ეფექტიანობაში აბატაცეპტს, რიტუქსიმაბს და მეორე TNF- α თერაპიას შორის იმ პაციენტებში, რომელთა მკურნალობა პირველი TNF- α -ით წარუმატებელი აღმოჩნდა. თუმცა, ეფექტიანობაში განსხვავება დარწმუნებით არ შეიძლება გამოირიცხოს, რადგან პირდაპირი შედარება არ ჩატარებულა და მკურნალობის სამივე ვარიანტი განსხვავდება მათი მიზნისა და მოქმედების მექანიზმის მიხედვით. უფრო მეტიც, მიწოდების რეჟიმსა და სიხშირეში განსხვავებები შეიძლება გამოიწვიოს მკურნალობის ხარჯების მნიშვნელოვანი ცვალებადობა. მაგალითად, TNF- α ინჰიბიტორებს აქვთ შეყვანის ფიქსირებული სიხშირე, მაშინ როცა რიტუქსიმაბი შეიძლება მიეცეს ყოველ 6 თვეში ან დაავადების აქტივობის მიხედვით. ამ კვლევის მიზანი იყო შედარება სამი მკურნალობის რეჟიმის (ინფლიქსიმაბი, ადალიმუმაბი ან რიტუქსიმაბი) ეფექტურობისა და ხარჯ-ეფექტიანობის რევმატოიდული ართრიტის მქონე პაციენტებში, როგორც ერთმანეთთან ასევე სტანდარტულ თერაპიასთან.

ჩვენი კვლევა გვიჩვენებს პროცენტული ცვლილების მაჩვენებელს ხარჯ-ეფექტურობის თანაფარდობაში TNF- α -ს ინჰიბიტორების - ინფლიქსიმაბით და ადალიმუმაბით მკურნალობისას. მთლიანი ხარჯების ეფექტურობის კოეფიციენტი ასევე წარმოდგენილია 13,420.12 ევრო. დამატებითი ხარჯების ეფექტიანობის კოეფიციენტი ICER-ს ჰქონდა ყველაზე მაღალი მგრძნობელობა ადალიმუმაბით მკურნალობისას რემისიის რეჟიმში და მცირე მგრძნობელობა დაავადების სუსტ მდგომარეობაში ადალიმუმაბის სხვა ხარჯების შემცირების მიმართ. ამიტომ, თუ

ადალიმუმებით მკურნალობის სარგებლობა იცვლება რემისიის რეჟიმში, იმის გათვალისწინებით, რომ ICER მნიშვნელობა მაინც გახდება დადებითი რიცხვი, არ შეიძლება დარწმუნებით გადაწყდეს, რომ ინფლიქსიმაზი უპირატესობას ანიჭებს ადალიმუმს.

ასევე ამ კვლევის ფარგლებში შევისწავლეთ ინფლიქსიმაზის მკურნალობის დამატებითი ხარჯების ეფექტიანობის თანაფარდობის ცვლილების პროცენტი რიტოქსიმუმებით მკურნალობასთან შედარებით. რიცხვი - 14,348.30 ევრო მიუთითებს ხარჯ-ეფექტიანობის დამატებით თანაფარდობას. ICER იყო ყველაზე მგრძნობიარე სარგებლობის შემცირების მიმართ ინფლიქსიმაზით მკურნალობისას შუალედურ მდგომარეობაში და ჰქონდა ყველაზე ნაკლები მგრძნობელობა ინფლიქსიმაზის სხვა საშუალებების შემცირების მიმართ დაბალ და რემისიის მდგომარეობებში. გარდა ამისა, იმის გათვალისწინებით, რომ ამ შემთხვევაში, ICER-ის მნიშვნელობა კვლავ უარყოფითი იყო, დარწმუნებით შეიძლება ითქვას, რომ ინფლიქსიმაზი აღემატებოდა რიტოქსიმუმს.

ალტერნატიული მოდელისთვის, ჩვენ აღმოვაჩინეთ, რომ ინფლიქსიმაზის მკურნალობამ შეამცირა უფრო მძიმე მდგომარეობებამდე პროგრესირების რისკი 56%-ით (ფარდობითი რისკი 0.44), ოთხივე ჯგუფს შორის პროგრესირების განსხვავების გამოყენებით. ნაკლებად მძიმე დაავადების მდგომარეობამდე გაუმჯობესების ალბათობა გაიზარდა 3,48-ით. პაციენტებისთვის, რომლებმაც შეწყვიტეს მკურნალობა მეორე წელს, არ იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება დაავადების უფრო მძიმე მდგომარეობებამდე ($P = 0.085$) პროგრესირების ალბათობაში, პაციენტებს შორის, რომლებიც იღებდნენ ინფლიქსიმაზს პლუს მეთოტრექსატს და მათ შორის, რომლებიც იღებდნენ მხოლოდ მეთოტრექსატს. თუმცა, განსხვავება ნაკლებად მძიმე მდგომარეობებამდე გაუმჯობესების ალბათობაში მნიშვნელოვანი იყო ($P = 0.031$). ამრიგად, პაციენტებს, რომლებიც წყვეტენ აქტიურ მკურნალობას, ჰქონდათ გაუმჯობესების უფრო დაბალი ალბათობა,

ვიდრე ეპიდემიოლოგიურ კოჰორტებს, და ჩვენ გამოვიყენეთ HAQ ქულის გაუმჯობესების ფარდობითი რისკი (0.30) მოდელის მკურნალობის ჯგუფზე.

ამ კვლევის შედეგების მიხედვით, ინფლიქსიმაზი უფრო ეკონომიური იყო, ვიდრე ადალიმუმაზი. ამიტომ, სენსიტიურობის ანალიზის შედეგებზე დაყრდნობით, სანამ საკვლევი პარამეტრები მნიშვნელოვნად არ შეიცვლება, ვარაუდობენ, რომ ინფლიქსიმაზი პრიორიტეტული უნდა იყოს რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულთა სამკურნალოდ.

ბიოლოგიური მედიკამენტებით მკურნალობის სამივე ვარიანტი ერთნაირად ეფექტური იყო; თუმცა, როდესაც ხარჯები გათვალისწინებული იყო მკურნალობის გადაწყვეტილებაში, რიტუქსიმაზი იყო საუკეთესო ვარიანტი იმ პაციენტებისთვის, რომელთა პირველი TNF- α მკურნალობა წარუმატებელი აღმოჩნდა.

პაციენტთა მხოლოდ 50-70%-მა, რომლებიც იღებდნენ ანტი-TNF- α თერაპიას, მიაღწია რევმატოლოგიის ამერიკული კოლეჯის 20 პასუხს (ACR20) კლინიკური კვლევების დროს, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ რჩება პაციენტთა მნიშვნელოვანი ნაწილი, რომლებიც არ პასუხობენ აღნიშნულ თერაპიას. ტრადიციული DMARD-ების, მათ შორის მეთოტრექსატის რევმატოიდული ართრიტის კლინიკური კვლევების მეტა-ანალიზმა გამოავლინა, რომ წინა DMARD-ის უკმარისობის გარდა, დაავადების ხანგრძლივობის გაზრდა, ინვალიდობის გაზრდა და ქალის სქესი კორელაციაშია დაბალ პასუხთან. ანტი-TNF- α თერაპიის კლინიკურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ერთდროული მეტოტრექსატით თერაპია აძლიერებს დაბალი დოზით INF-ის ეფექტურობას, თუმცა INF-ის უფრო მაღალი დოზებით სარგებელი ნაკლებად ნათელია, პრეპარატის მაღალი ტოქსიური ეფექტის გამო.

კლინიკური კვლევების მონაცემებმა ასევე აჩვენა, რომ დაავადების ხანგრძლივობამ შეიძლება გავლენა მოახდინოს პასუხზე, ინვალიდობის ნაკლებად

გაუმჯობესებით მათ შორის, ვისაც დაავადების ყველაზე დიდი ხანგრძლივობა აქვს. ეს შეიძლება მოსალოდნელი იყოს, რადგან დაავადების ხანგრძლივობის გაზრდა დაკავშირებული იქნება უფრო შეუქცევად დაავადებასთან. რევმატოიდულ ართრიტიან პაციენტებში რენტგენოლოგიურ პროგრესირებაზე დაავადების ხანგრძლივობა არ ახდენდა გავლენას ინფლიქსიმებით მკურნალობისას.

საინტერესო აღმოჩენა დაფიქსირდა პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ არასტეროიდულ ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებს. არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების თერაპიის მსგავსი სასარგებლო ეფექტი გამოვლინდა პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ მეტოტრექტატს. ამის მიზეზი გაურკვეველია. მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს მტკიცებულება იმისა, რომ არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებს შეუძლიათ გააუმჯობესონ ანთება რევმატოიდულ ართრიტში, ნაკლებად სავარაუდოა, რომ ეს ხსნის ამ შედეგებს, რადგან ყველა ეს პაციენტი შესწავლილი იყო მედიკამენტზე ბიოლოგიური თერაპიის დაწყებამდე. თუმცა, შესაძლებელია, რომ არასტეროიდულმა ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებმა გააძლიერონ ანტი-TNF- α თერაპიის ეფექტები, ფერმენტული ინდუქციის ან სხვა გზების მეშვეობით. უფრო სავარაუდოა, რომ არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები თავად არ ახდენენ გავლენას პასუხზე, მაგრამ ემსახურებიან როგორც მარკერი სხვა მნიშვნელოვან ფაქტორს. ერთ-ერთი შესაძლებლობა არის თანმხლები დაავადების არარსებობა, რადგან არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების გამოყენება იზღუდება ჰიპერტენზიის, თირკმელების, ღვიძლისა და გულის დაავადებების მქონე პაციენტებში. ასევე არსებობს შესაძლებლობა, რომ არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების გამოყენება იყოს მარკერი მიმდინარე ანთებითი სიმპტომებისთვის (ანუ პაციენტის სიმპტომების შექცევადი კომპონენტი).

საზოგადოებრივი ჯანდაცვის კუთხით აღნიშნული კვლევა იძლევა მნიშვნელოვანი დასკვნების გამოტანის შესაძლებლობებს. რადგან ეს არის კვლევა, რომელიც ჩატარდა პაციენტებში, რომელთათვისაც სტანდარტული

ანტირევმატოიდული თერაპია არაეფექტური აღმოჩნდა და მკურნალობაში ჩართეთ სამი განსხვავებული ბიოლოგიური პრეპარატი და მათი შედეგებიც შევადარეთ არა მარტო სტანდარტულ თერაპიას, არამედ ერთმანეთსაც. მკურნალობის ყველა ვარიანტს ჰქონდა უსაფრთხოების კარგი პროფილი და გვერდითი მოვლენების მოკლევადიანი (1 წელი) შემთხვევა, რაც მსგავსია ადალიმუმაბის, რიტუქსიმაბის და ინფლიქსიმაბის მკურნალობის ჯგუფებისთვის, მაგრამ რიცხვები ძალიან მცირე იყო ვალიდური სტატისტიკური ანალიზის ჩასატარებლად. არ გამოვლინდა მნიშვნელოვანი განსხვავება TNF- α -სა და რიტუქსიმაბის მკურნალობას შორის სერიოზული ინფექციების და ავთვისებიანი სიმსივნეების მქონე პაციენტებში.

QALY-ები ხარჯების ეფექტურობის გაანალიზებით დადგინდა, რომ რიტუქსიმაბი იყო ყველაზე ეფექტური მკურნალობის სახე რევმატოიდული ართრიტის მძიმე ფორმით დაავადებულ პაციენტებში, რომლებზეც TNF- α -ს ინჰიბიტორებით მკურნალობა წარუმატებელი აღმოჩნდა. ჩვენს ანალიზში, მედიკამენტებთან დაკავშირებული ხარჯები დამოკიდებული იყო მედიკამენტის ფასზე, დოზაზე, მიწოდების გზასა და დოზირების სიხშირეზე. ეს ფაქტორები მხედველობაში უნდა იქნას მიღებული, როდესაც ვცდილობთ შევადაროთ ჩვენი ხარჯების ეფექტურობის მონაცემები სხვა ქვეყნების მონაცემებთან. ხარჯ-ეფექტიანობის განზოგადება უფრო რთულია, თუმცა, ხარჯების მთავარი მამოძრავებელია (ბიოლოგიური) მკურნალობის ღირებულება მილიგრამზე.

ამრიგად, TNF- α -ის სხვადასხვა ინჰიბიტორებთან შედარებით (ინფლიქსიმაბი და ადალიმუმაბი), რომლებიც გამოყენებული იყო ჩვენს კვლევაში, რიტუქსიმაბი არის ყველაზე ეფექტური მკურნალობის ვარიანტი პაციენტებისთვის, რომელთა შემთხვევაში, პირველი TNF- α მკურნალობა წარუმატებელი აღმოჩნდა. ეს უპირატესობა პირველ რიგში განპირობებულია მედიკამენტების ხარჯების განსხვავებებით; იმის გამო, რომ ეფექტიანობა და უსაფრთხოება ერთნაირია, მედიკამენტების ხარჯებმა შეიძლება გამოიწვიოს გადაწყვეტილების მიღება ბიოლოგიური მკურნალობის შესახებ.

V. დასკვნები:

1. რევმატოიდული ართრიტის საშუალო და მძიმე ფორმით დაავადებული პაციენტებისთვის, რომელთაც არ ააქვთ სტანდარტულ მედიკამენტურ მკურნალობაზე დადებითი პასუხი და ფიქსირდება დაავადების პროგრესირება ბიოლოგიური პრეპარატებით თერაპია არის საშუალება მოვახდინოთ დაავადების რემისიაში გადაყვანა, შევამციროთ გართულებების რისკი და გავაუმჯობესოთ პროგნოზი.
2. ინფლიქსიმაზი პლიუს მეტოტრექსატი მკურნალობის სქემა დაავადების პროგრესირების, ხარჯთ-სარგებლიანობისა და ხარჯთ-ეფექტიანობის მიხედვით უფრო ეკონომიური იყო, ვიდრე ადალიმუმაზი. ამიტომ, ვარაუდობთ, რომ ინფლიქსიმაზი პრიორიტეტული უნდა იყოს რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულთა სამკურნალოდ, როგორც მეორე რიგი მედიკამენტი.
3. ადალიმუმაზი პლიუს მეტოტრექსატი მკურნალობის სქემა დაავადების პროგრესირების, ხარჯთ-სარგებლიანობისა და ხარჯთ-ეფექტიანობის მიხედვით, ეფექტურია საშუალო და მძიმე რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალოდ. ადალიმუმაზის ხარჯთ-სარგებლიანობისა და ხარჯთ-ეფექტიანობის მიხედვით დიდად არ განსხვავდება სხვა TNF- α ინჰიბიტორებიდან. ამიტომ მისი გამოყენება რევმატოიდული ართრიტის სამკურნალო სქემაში უნდა მოხდეს, როგორც მეორე რიგის TNF- α ინჰიბიტორი.
4. ბიოლოგიური მედიკამენტებით პლიუს მეტოტრექსატით მკურნალობის კომბინირებული სამივე ვარიანტი: TNF- α ინჰიბიტორებით (ინფლიქსიმაზი

და ადალიმუმები) და CD/20 მონიკლონალურ ანტისხეულებით (რიტუქსიმაბი) ერთნაირად ეფექტური იყო - ამცირებდა დაავადებების პროგრესირებას და მნიშვნელოვნად აუმჯობესებდა პროგნოზს;

5. პაციენტებს რომელთაც არ ააქვთ დადებითი პასუხი სტანდარტულ ანტირევმატულ თერაპიაზე, რაც უფრო ადრეულ ეტაპზე მოხდება ბიოლოგიური პრეპარატების დამატება, მით უფრო შემცირდება დაავადების პროგრესირება და ინვალიდობის ხარისხი, რაც პირდაპირ კავშირშია დაავადების ხარჯთ-ეფექტიანობასთან.

6. რევმატოიდული ართრიტის საშუალო და მძიმე ფორმის შემთხვევაში, როდესაც პირველი რიგის TNF- α ინჰიბიტორებით მკურნალობა წარუმატებელი აღმოჩნდა, ხარჯთ-სარგებლიანობისა და ხარჯთ-ეფექტიანობის მიხედვით, რიტუქსიმაბი იყო მკურნალობის საუკეთესო ვარიანტი დაავადების პროგრესისა და პროგნოზის გაუმჯობესების თვალსაზრისით.

VI. პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. სხვადასხვა მედიკამენტების უპირატესობები და უარყოფითი მხარეები, ოპტიმალური მკურნალობის პრინციპები, შესაბამისი ინდივიდუალური მკურნალობის გეგმებით უნდა შეფასდეს რევმატოიდული ართრიტის მიმდინარეობის მიხედვით და მოხდეს შესაბამისი მკურნალობის არჩევისას.
2. რევმატოიდული ართრიტის სტანდარტული მკურნალობაზე არადაამკმაყოფილებელი პასუხის შემთხვევაში, რაც უფრო ადრე გადავიყვანთ პაციენტებს ბიოლოგიური მედიკამენტებით თერაპიაზე, მით უფრო მალევე მოხდება დაავადების დასტაბილურება, შევამცირებთ გართულებებს და ინვალიდობის ხარისხს.
3. თუ გავითვალისწინებთ ბიოლოგიური პრეპარატებით მკურნალობის შედეგად მიღწეულ რევმატოიდული ართრიტის დაავადების რეგრესს და ამ დაავადებით გამოწვეული გართულებებისა და ინვალიდობის შემცირებას, რაც აისახება პაციენტის ფიზიკურ და ფსიქო-ემოციურ სტატუსზე, მაშინ ამ მედიკამენტების შედარებით მაღალი ფასი აღარ არის მკურნალობის შეზღუდვაა, რადგან საბოლოო შედეგები ფასზე მაღალია.

3. დასკვნითი ნაწილი

VII. გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Kontinen YT, Nordström DC, Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2012;7: e30275 10.1371/journal.pone.0030275 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Adegbola S.O., Sahnun K., Warusavitarne J., Hart A., Tozer P. Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2018;19:2244. 10.3390/ijms19082244. [Europe PMC free article] [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Agarwal S, Maier A, Chibnik L, et al. Pattern of infliximab utilization in rheumatoid arthritis patients at an academic medical center. *Arthritis Rheum* 2005;53:872-8.
4. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36: 182–188. [PubMed] [Google Scholar].
5. Albers JM, Kuper HH, Van Riel PL, et al. Socio-economic consequences of RA in the first years of the disease. *Rheumatology Oxford* 1999;38:423-30.
6. Aletaha D, Smolen JS. The rheumatoid arthritis patient in the clinic: comparing more than 1,300 consecutive DMARD courses. *Rheumatology Oxford* 2002;41:1367-74.
7. Anderson JJ, Wells, Verhoeven AC, et al. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000;43:22-9.
8. Andrew Davies, Mary A. Cifildi, Oscar G. Segurado and Michael H. Weisman. Cost-Effectiveness of Sequential Therapy with Tumor Necrosis Factor Antagonists in Early Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology* 2009;36:16-26.
9. Arias E. United States life tables, 2002. National vital statistics reports; vol. 53, no 6. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2004.
10. Arijis I., De Hertogh G., Machiels K., Van Steen K., Lemaire K., Schraenen A., Van Lommel L., Quintens R., Van Assche G., Vermeire S., et al. Mucosal Gene Expression

- of Cell Adhesion Molecules, Chemokines, and Chemokine Receptors in Patients with Inflammatory Bowel Disease Before and After Infliximab Treatment. *Am. J. Gastroenterol.* 2011;106:748–761. 10.1038/ajg.2011.27. [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Bansback NJ, Brennan A, Ghatnekar O. Cost-effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Ann Rheum Dis* 2005;64:995-1002.
 12. Bazzoni F., Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N. Engl. J. Med.* 1996;334:1717–1725. 10.1056/NEJM199606273342607. [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
 13. Birnbaum HG, Barton M, Greenberg PE, et al. Direct and indirect costs of rheumatoid arthritis to an employer. *J Occup Environ Med* 2000;42:588-96.
 14. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997;350:309-18.
 15. Boyadzieva, V.V.; Stoilov, N.; Stoilov, R.M.; Tachkov, K.; Kamusheva, M.; Mitov, K.; Petrova, G.I. Quality of life and cost study of rheumatoid arthritis therapy with biological medicines. *Front. Pharmacol.* 2018, 9, 794. [Google Scholar] [CrossRef]
 16. Bradley J.R. TNF-Mediated inflammatory disease. *J. Pathol.* 2008;214:149–160. 10.1002/path.2287. [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
 17. Breedveld FC, Kalden JR. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:627-33.
 18. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37.
 19. Buch, M.H.; Bingham, S.J.; Bryer, D.; Emery, P. Long-term infliximab treatment in rheumatoid arthritis: Subsequent outcome of initial responders. *Rheumatology* 2007, 46, 1153–1156. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]

20. Bukhari MA, Wiles NJ, Lunt M, et al. Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years: results from a large observational inception study. *Arthritis Rheum* 2003;48:46-53.
21. Celis R., Cuervo A., Ramirez J., Canete J.D. Psoriatic Synovitis: Singularity and Potential Clinical Implications. *Front. Med.-Lausanne*. 2019;6 10.3389/fmed.2019.00014. [Europe PMC free article] [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Chatzantoni K., Mouzaki A. Anti-TNF- α antibody therapies in autoimmune diseases. *Curr. Top. Med. Chem.* 2006;6:1707–1714. 10.2174/156802606778194217. [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Chen, C.I.; Wang, L.; Wei, W.; Yuce, H.; Phillips, K. Burden of rheumatoid arthritis among US Medicare population: Co-morbidities, health-care resource utilization and costs. *Rheumatol. Adv. Pract.* 2018, 2, rky005. [Google Scholar] [CrossRef]
24. Choi HK, Michaud K, Wolfe F. Utility measures in rheumatic disorders [abstract]. *Arthritis Rheum* 2002;46 Suppl:S76.
25. Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM. A cost-effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2316-27.
26. Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM. A cost-effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;44:23-16.
27. Choy E.H.S., Panayi G.S. Mechanisms of disease: Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 2001;344:907–916. 10.1056/NEJM200103223441207. [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Cross, M.; Smith, E.; Hoy, D.; Carmona, L.; Wolfe, F.; Vos, T.; Williams, B.; Gabriel, S.; Lassere, M.; Johns, N.; et al. The global burden of rheumatoid arthritis: Estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014, 73, 1316–1322. [Google Scholar] [CrossRef]
29. Dahmus J., Rosario M., Clarke K. Risk of Lymphoma Associated with Anti-TNF Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Implications for Therapy. *Clin. Exp. Gastroenter.* 2020;13:339–350. 10.2147/CEG.S237646. [Europe PMC free article] [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]

30. Danese S. Mechanisms of action of infliximab in inflammatory bowel disease: An anti-inflammatory multitasker. *Dig. Liver Dis.* 2008;40:S225–S228. 10.1016/S1590-8658(08)60530-7. [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Doan QV, Chiou CF, Dubois RW. Review of eight pharmacoeconomic studies of the value of biologic DMARDs (adalimumab, etanercept, and infliximab) in the management of rheumatoid arthritis. *J Manag Care Pharmacy* 2006;12:555-69.
32. Drummond M, Sculpher M, Torrance G, Bernie O, Stoddart G. *Methods for Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2005. [Google Scholar]
33. Earle CC, Chapman RH, Baker CS, et al. Systematic overview of cost-utility assessments in oncology. *J Clin Oncol* 2000;18:3302-17.
34. Feldmann M., Brennan F.M., Maini R.N. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu. Rev. Immunol.* 1996;14:397–440. 10.1146/annurev.immunol.14.1.397. [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
35. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727-35.
36. Findeisen, K.E.; Sewell, J.; Ostor, A.J.K. Biological therapies for rheumatoid arthritis: An overview for the clinician. *Biologics* 2021, 15, 343–352. [Google Scholar] [CrossRef]
37. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, et al. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol* 1989;16:585-91.
38. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JE, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. *Ann Rheum Dis* 2006;65 Suppl III:iii2-15.
39. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003;30:2563-71.
40. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories. *Lancet* 2018, 392, 1736–1788. [Google Scholar] [CrossRef]

41. Geborek P, Crnkic M, Petersson IF, et al. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002;61:793-8.
42. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443-50.
43. Gilbert T, Smith D, Ollendorf D. Patterns of use, dosing and economic impact of biologic agent use in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 2004;5:1-9.
44. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Fouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3381-90.
45. Goldring S.R. Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2002;14:406–410. 10.1097/00002281-200207000-00013. [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
46. Grell M., Douni E., Wajant H., Lohden M., Clauss M., Maxeiner B., Georgopoulos S., Lesslauer W., Kollias G., Pfizenmaier K., et al. The transmembrane form of tumor necrosis factor is the prime activating ligand of the 80 kDa tumor necrosis factor receptor. *Cell.* 1995;83:793–802. 10.1016/0092-8674(95)90192-2. [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
47. Guo Q., Wang Y., Xu D., Nossent J., Pavlos N.J., Xu J. Rheumatoid arthritis: Pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 2018;6:15. 10.1038/s41413-018-0016-9. [Europe PMC free article] [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
48. Guo Y., Lu N.H., Bai A.P. Clinical Use and Mechanisms of Infliximab Treatment on Inflammatory Bowel Disease: A Recent Update. *Biomed. Res. Int.* 2013;2013 10.1155/2013/581631. [Europe PMC free article] [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
49. Hannawi, S.M.A.; Hannawi, H.; Al Salmi, I. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Literature review. *Oman Med. J.* 2021, 36, e262. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

50. Horiuchi T., Mitoma H., Harashima S., Tsukamoto H., Shimoda T. Transmembrane TNF- α : Structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology*. 2010;49:1215–1228. 10.1093/rheumatology/keq031. [Europe PMC free article] [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
51. Hulsmans HM, Jacobs JW, van der Heijde, et al. The curse of radiologic damage during the first six years of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1927-40.
52. Jagpal, A.; Navarro-Millan, I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: A narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatol*. 2018, 2, 10. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [Green Version]
53. Jang DI, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang TB, Lee SR, Yang SH. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, 08 Mar 2021, 22(5):2719
54. Jang, D.; Lee, A.H.; Shin, H.Y.; Song, Y.R.; Park, J.H.; Kang, T.B.; Lee, S.R.; Yang, S.H. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in autoimmune disease and current TNF- α inhibitors in therapeutics. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 2791. [Google Scholar] [CrossRef]
55. Jiang Y., Yu M., Hu X., Han L., Yang K., Ba H., Zhang Z., Yin B., Yang X.P., Li Z., et al. STAT1 mediates transmembrane TNF-alpha-induced formation of death-inducing signaling complex and apoptotic signaling via TNFR1. *Cell Death Differ*. 2017;24:660–671. 10.1038/cdd.2016.162. [Europe PMC free article] [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
56. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp, JT, et al. Radiographic, clinical and functional outcomes with adalimumab (a human TNF antagonist monoclonal antibody) in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis on concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1400-11.
57. Klareskog L, van der Heidje D, Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-81.

58. Koch A.E., Harlow L.A., Haines G.K., Amento E.P., Unemori E.N., Wong W.L., Pope R.M., Ferrara N. Vascular Endothelial Growth-Factor—A Cytokine Modulating Endothelial Function in Rheumatoid-Arthritis. *J. Immunol.* 1994;152:4149–4156. [Abstract] [Google Scholar]
59. Kotyla P.J. Bimodal Function of Anti-TNF Treatment: Shall We Be Concerned about Anti-TNF Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis and Heart Failure? *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:1739. 10.3390/ijms19061739. [Europe PMC free article] [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
60. Kremers HM, Nicola P, Crowson CS, O’Fallon M, Gabriel SE. Therapeutic strategies in rheumatoid arthritis over a 40-year period. *J Rheumatol* 2004;31:2366-73.
61. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis; long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002;46:347-56.
62. Levin A.D., Wildenberg M.E., van den Brink G.R. Mechanism of Action of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *J. Crohns Colitis.* 2016;10:989–997. 10.1093/ecco-jcc/jjw053. [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
63. Lipsky PE, van der Heijde D, St. Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
64. Lis K., Kuzawska O., Balkowiec-Iskra E. Tumor necrosis factor inhibitors—State of knowledge. *Arch. Med. Sci.* 2014;10:1175–1185. 10.5114/aoms.2014.47827. [Europe PMC free article] [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
65. Lundkvist J, Kastäng F, Kobelt G. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs. *Eur J Health Econ.* 2008;8: S49–60. [PubMed] [Google Scholar]
66. MacGregor AJ, Silman AJ. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders — classification and epidemiology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008:755-62.
67. Maini R, St. Clair EW, Breedveld R, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients

- receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354:1932-9.
68. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treatment with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1051-65.
 69. Melsheimer R., Geldhof A., Apaolaza I., Schaible T. Remicade (R) (infliximab): 20 years of contributions to science and medicine. *Biol. Targets Ther.* 2019;13:139–178. 10.2147/BTT.S207246. [Europe PMC free article] [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
 70. Mocci G., Marzo M., Papa A., Armuzzi A., Guidi L. Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: Focus on inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis.* 2013;7:769–779. 10.1016/j.crohns.2013.01.009. [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
 71. Monaco C., Nanchahal J., Taylor P., Feldmann M. Anti-TNF therapy: Past, present and future. *Int. Immunol.* 2015;27:55–62. 10.1093/intimm/dxu102. [Europe PMC free article] [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
 72. Monaco C., Nanchahal J., Taylor P., Feldmann M. Anti-TNF therapy: Past, present and future. *Int. Immunol.* 2016;20:15-23.
 73. Morita C., Horiuchi T., Tsukamoto H., Hatta N., Kikuchi Y., Arinobu Y., Otsuka T., Sawabe T., Harashima S., Nagasawa K., et al. Association of tumor necrosis factor receptor type II polymorphism 196R with Systemic lupus erythematosus in the Japanese: Molecular and functional analysis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2819–2827. 10.1002/1529-0131(200112)44:12<2819::AID-ART469>3.0.CO;2-2. [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
 74. Moss M.L., Jin S.L., Milla M.E., Bickett D.M., Burkhart W., Carter H.L., Chen W.J., Clay W.C., Didsbury J.R., Hassler D., et al. Cloning of a disintegrin metalloproteinase that processes precursor tumour-necrosis factor-alpha. *Nature.* 1997;385:733–736. 10.1038/385733a0. [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
 75. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management

- of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73: 516–528. 10.1136/annrheumdis-2013-204577 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
76. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EM a, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis*. 2010;69: 976–986. 10.1136/ard.2009.126573 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 77. Nell VP, Machold KP, Eberl G, et al. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology Oxford* 2004;43:906-14.
 78. Ollendorf D, Massarotti E, Birbara C, et al. Frequency, predictors and economic impact of upward dose adjustment of infliximab in managed care patients with rheumatoid arthritis. *J Manag Care Pharm* 2005;11:383-93.
 79. Patel R., Cafardi J.M., Patel N., Sami N., Cafardi J.A. Tumor necrosis factor biologics beyond psoriasis in dermatology. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2011;11:1341–1359. 10.1517/14712598.2011.590798. [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
 80. Pobezinskaya Y.L., Liu Z. The role of TRADD in death receptor signaling. *Cell Cycle*. 2012;11:871–876. 10.4161/cc.11.5.19300. [Europe PMC free article] [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
 81. Probert L. Tnf and Its Receptors in the Cns: The Essential, the Desirable and the Deleterious Effects. *Neuroscience*. 2015;302:2–22. 10.1016/j.neuroscience.2015.06.038. [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
 82. Quartuccio L., Zabotti A., Del Zotto S., Zanier L., De Vita S., Valent F. Risk of serious infection among patients receiving biologics for chronic inflammatory diseases: Usefulness of administrative data. *J. Adv. Res.* 2019;15:87–93. 10.1016/j.jare.2018.09.003. [Europe PMC free article] [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
 83. Raychaudhuri S.P., Raychaudhuri S.K. Biologics: Target-specific treatment of systemic and cutaneous autoimmune diseases. *Indian J. Dermatol.* 2009;54:100–109. 10.4103/0019-5154.53175. [Europe PMC free article] [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]

84. Sands B.E., Kaplan G.G. The role of TNF alpha in ulcerative colitis. *J. Clin. Pharmacol.* 2007;47:930–941. 10.1177/0091270007301623. [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
85. Sartori N.S., Picon P., Papke A., Neyeloff J.L., Chakr R.M.D. A population-based study of tuberculosis incidence among rheumatic disease patients under anti-TNF treatment. *PLoS ONE.* 2019;14:e0224963. 10.1371/journal.pone.0224963. [Europe PMC free article] [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
86. Schoels M, Wong J, Scott DL, Zink A, Richards P, Landewé R, et al. Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: A systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69: 995–1003. 10.1136/ard.2009.126714 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
87. Scutellari P.N., Orzincolo C. Rheumatoid arthritis: Sequences. *Eur. J. Radiol.* 1998;27(Suppl. 1):S31–S38. 10.1016/S0720-048X(98)00040-0. [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
88. Sedger L.M., McDermott M.F. TNF and TNF-receptors: From mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants—Past, present and future. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014;25:453–472. 10.1016/j.cytogfr.2014.07.016. [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
89. Smole, J.S.; Aletaha, D.; Barton, A.; Burmester, G.R.; Emery, P.; Firestein, G.S.; Kavanaugh, A.; McInnes, I.B.; Solomon, D.H.; Strand, V.; et al. Rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2018, 4, 18001. [Google Scholar] [CrossRef]
90. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73: 492–509. 10.1136/annrheumdis-2013-204573 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
91. Smolen JS, van der Heijde D, St. Clair EW, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:702-10.
92. Smolen, J.S.; Landewe, R.B.M.; Bijlsma, J.W.; Burmester, G.R.; Dougados, M.; Kerschbaumer, A.; McInnes, I.B.; Sepriano, A.; van Vollenhoven, R.F.; de Wit, M.; et

- al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann. Rheum. Dis.* 2020, 79, 685–699. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
93. Solomon, D.H.; Curtis, J.R.; Saag, K.G.; Lii, J.; Chen, L.; Harrold, L.R.; Herrinton, L.J.; Graham, D.J.; Kowal, M.K.; Kuriya, B.; et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Comparing TNF- α blockade with nonbiologic DMARDs. *Am. J. Med.* 2013, 126, 9–17. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
94. Steeland S., Libert C., Vandenbroucke R.E. A New Venue of TNF Targeting. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:1442. 10.3390/ijms19051442. [Europe PMC free article] [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
95. Stenger AA, Van Leeuwen MA, Houtman PM, et al. Early effective suppression of inflammation in rheumatoid arthritis reduces radiographic progression. *Br J Rheumatol* 1998;37:1157-63.
96. Stern R, Wolfe F. Infliximab dose and clinical status: results of two studies in 1642 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:1538-45.
97. Tracey D., Klareskog L., Sasso E.H., Salfeld J.G., Tak P.P. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. *Pharmacol. Ther.* 2008;117:244–279. 10.1016/j.pharmthera.2007.10.001. [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
98. Tsao NW, Bansback NJ, Shojania K, Marra C a. The issue of comparators in economic evaluations of biologic response modifiers in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012;26: 659–676. 10.1016/j.berh.2012.07.012 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
99. Van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis who have failed previous disease-modifying antirheumatic drug therapy. *Ann Rheum Dis* 2004;63:508-16.
100. Van der Heijde D, van Leeuwen MA, van Riel PL, et al. Radiographic progression on radiographs of hands and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharp's method (van der Heijde modification). *J Rheumatol* 1995;22:1792-6.
101. Van der Hoek, J.; Boshuizen, H.; Roorda, L.; Tijhuis, G.; Nurmohamed, M.; van den Bos, G.; Dekker, J. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: A 15-year

- prospective cohort study. *Rheumatol. Int.* 2016, 37, 487–493. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
102. Van der Velde G, Pham B, Machado M, Ieraci L, Witteman W, Bombardier C, et al. Cost-effectiveness of biologic response modifiers compared to disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res(Hoboken)*. 2011;63: 65–78. 10.1002/acr.20338 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
 103. Van der Woude, D.; van der Helm-van Mil, A.H.M. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2018, 32, 174–187. [Google Scholar] [CrossRef]
 104. Van Vollenhoven RF, Brannemark S, Klareskog L. Dose escalation of infliximab in clinical practice: improvements seen may be explained by a regression-like effect. *Ann Rheum Dis* 2004;63:426-30.
 105. Vandenabeele P., Declercq W., Beyaert R., Fiers W. Two tumour necrosis factor receptors: Structure and function. *Trends Cell Biol.* 1995;5:392–399. 10.1016/S0962-8924(00)89088-1. [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]
 106. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody to the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. The ARMADA Trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45.
 107. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-9.
 108. Weisman MH. Progress toward the cure of rheumatoid arthritis? The BeSt study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3326-32.
 109. Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. *Arthritis Rheum* 1998;41:1571-82.
 110. Yang S., Wang J., Brand D.D., Zheng S.G. Role of TNF-TNF Receptor 2 Signal in Regulatory T Cells and Its Therapeutic Implications. *Front. Immunol.* 2018;9:784. 10.3389/fimmu.2018.00784. [Europe PMC free article] [Abstract] [CrossRef] [Google Scholar]

111. Yelin E, Wanke LA. An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis: the impact of poor function and functional decline. *Arthritis Rheum* 1999;42:1209-18.
112. Young A, Dixey J, Cox N, et al. How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their lives? Results of five years' follow up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS) study. *Rheumatology Oxford* 2000;39:603-11.

VIII გამოქვეყნებული ნაშრომების სია:

1. რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ ავადმყოფებში ბიოლოგიური პრეპარატებით მკურნალობის გავლენა კარდო-ვასკულარულ რისკ-ფაქტორებზე - ჟურნალი „კარდიოლოგია და შინაგანი მედიცინა XXI“, 2023 წ. #80-84, გვ 17-20.
2. ბიოლოგიური პრეპარატების მოქმედება გულ-სისხლძარღვთა სისტემაზე რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ ავადმყოფებში - ჟურნალი „კარდიოლოგია და შინაგანი მედიცინა XXI“, 2023 წ. #80-84, გვ 25-33.
3. საქართველოში ბიოლოგიური პრეპარატებით რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობის ხარჯთ-ეფექტურობა - ჟურნალი „კარდიოლოგია და შინაგანი მედიცინა XXI“, 2024 წ. 85-89, გვ 33-43.
4. **Cost-effectiveness of Treatment of Rheumatoid Arthritis with Biological Drugs in Georgia-** Georgian Medical News 2025.

IX. მოხსენებებისაშრომის თემაზე:

1. საქართველოში ბიოლოგიური პრეპარატებით რევმატოიდული ართრიტის მკურნალობის ხარჯთ-ეფექტურობა - სამედიცინო განათლების და მტკიცებითი მედიცინის ასოციაციის 31-ე სამედიცინო კონფერენცია - კლინიკური პრაქტიკის საერთაშორისო სტანდარტები 23-26 მაისი 2024 წ. ლოპოტა.
2. TNF- α ინჰიბიტორების ხარჯთ-ეფექტურობა რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულებში - სამედიცინო განათლების და მტკიცებითი მედიცინის ასოციაციის 32-ე სამედიცინო კონფერენცია - კლინიკური პრაქტიკის საერთაშორისო სტანდარტები 31 აგვისტო-8 სექტემბერი 2024 წ ჩაქვი.
3. TNF- α ინჰიბიტორების ხარჯთ-ეფექტურობა რევმატოიდული ართრიტით დაავადებულ ავადმყოფებში -სსიპ გ. აბრამიშვილის სახ. თავდაცვის სამინისტროს გორის სამხედრო ჰოსპიტალის სამეცნიერო კონფერენცია - 10 დეკემბერი 2024 წელი.