

## ОБЗОРИ

### ИКОНОМИЧЕСКИ АНАЛИЗИ В РЕВМАТОЛОГИЯТА

Н. Николов<sup>1</sup>, М. Панчовска<sup>2</sup> и Зл. Коларов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ревматологично отделение, Медицински университет – Плевен

<sup>2</sup>Катедра „Пропедевтика на вътрешните болести“, Медицински университет – Пловдив

<sup>3</sup>Клиника по ревматология – София

**Резюме.** Болестите на опорно-двигателния апарат предизвикват все по-голям интерес сред широката медицинска общност и обществото поради голямото им разпространение, риска от инвалидизация, значителния напредък на клиничната и научната медицина и на фармацевтичната наука и индустрия и не на последно място – поради високата цена на лечението им. Повишената средна продължителност на живота, съчетана с редица фактори на средата, и индивидуални, социални и генетични особености на различните нации изведоха на преден план negliжирани доскоро заболявания като остеоартроза и остеопороза. Според оценката на Световната здравна организация (СЗО) от 2003 г. мускулно-скелетните заболявания са най-честата причина за инвалидизиране, ограничаващи способността на индивида да изпълнява ежедневните си задължения и да участва в обществения живот и трудовата заетост. Близо една четвърт от европейците страдат от някаква форма на артрит или мускулно-скелетни заболявания (Евробарометър, 2003 г.). Поради това СЗО обяви годините от 2000 до 2010 за десетилетие на ревматичните болести. Зададе се логичният въпрос, колко струват на обществото диагностиката, лечението и рехабилитацията на ревматично болните. Интересът към фармакоикономическите анализи датира от 70-те години на ХХ в. и търпи бърз напредък през последните години. Във връзка с огромната социална и финансова значимост на ревматичните заболявания правителствата и здравните министерства на много държави по света и в Европа финансират мащабни проучвания на тази тема. Обзорът насочва вниманието върху икономическите и клиничните аспекти на ревматичните болести и анализира резултатите от проучванията в тази насока, проведени през последните години.

**Ключови думи:** фармакоикономически анализ, ревматични болести, разходи за лечение

### ЕПИГЕНЕТИКА В РЕВМАТОЛОГИЯТА

Р. Шумналиева и Зл. Коларов

Клиника по ревматология, МУ – София

**Резюме.** През последното десетилетие се полагат големи усилия при изучаване на молекулно ниво на етиопатогенетичните механизми на ревматичните заболявания. Предполага се, че появата им е резултат на взаимодействието между генетични, хормонални, имунни и фактори на околната среда. Връзката между етиологичните фактори се осъществява чрез механизми на епигенетична регулация, които повлияват генната експресия. От своя страна епигенетичната регулация също е обект на въздействие на факторите на околната среда. Изясняването на тези механизми е обект на настоящи и бъдещи проучвания, резултатите от които вероятно ще предоставят и нови терапевтични възможности при тези заболявания.

**Ключови думи:** епигенетична регулация, ревматични заболявания

## **TOLL-LIKE RECEPTORS В РЕВМАТОЛОГИЯТА – КАКВО ЗНАЕМ, КАКВО НЕ ЗНАЕМ, НА КАКВО СЕ НАДЯВАМЕ**

**В. Сарафян**

Катедра по биология, Медицински университет – Пловдив

**Резюме.** Toll-like receptors (TLRs) са основните рецептори, участващи в клетъчната сигнализация при вродения имунитет. Екзогенните им лиганди са консервативни мотиви, общи за множество патогени, а ендогенните възникват в резултат на възпалителни процеси. TLRs се локализируют основно по клетките на вродения имунитет. Съществуват доказателства за участие на TLRs в патогенезата на ревматичните заболявания. При автоимунни болести, като системен лупус еритематозус, ревматоиден артрит и системна склероза, чрез TLR сигнални пътища се нарушава имунната толерантност и се инициира хронично възпаление. Заболявания като псориазисният артрит и подагратата също показват TLR зависимост, защото възпалителният процес генерира ендогенни лиганди за TLRs. Свързването им към TLRs активира вътреклетъчна сигнална каскада, производство на адхезионни молекули, проинфламаторни цитокини, химиокини и IFN- $\alpha$ . Отделените медиатори нарушават имунния толеранс и предизвикват автоимунно заболяване. Блокирането на TLRs чрез олигонуклеотидни инхибитори е авангарден метод за повлияване на най-фините молекулни механизми в патогенезата на ревматичните заболявания.

**Ключови думи:** TLRs, системен лупус еритематозус, ревматоиден артрит, олигонуклеотидни инхибитори

## **АНТИФОСФОЛИПИДЕН СИНДРОМ – ИСТОРИЧЕСКИ ДАННИ, ЕТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗА**

**Н. Стоилов, Р. Рашков и Р. Стоилов**

Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, МУ – София

**Резюме.** Антифосфолипидният синдром е автоимунно заболяване, характеризиращо се с циркулация на антитела срещу различни фосфолипиди и техните белтъчни кофактори. Основната манифестация на антифосфолипидния синдром е тромбозата. В този процес вземат участие ендотелни клетки, моноцити, тромбоцити и комплемент. Ендотелните клетки и моноцитите могат да бъдат активирани от антителата срещу  $\beta$ 2GPI. Редица автоимунни ревматични болести, вкл. РА, СЛЕ и АФС, се характеризират с акселерирана атеросклероза и следователно – с повишен риск от кардиоваскуларни заболявания и смъртност. Като имуномедиран процес, в патогенезата са включени макрофаги, които се трансформират в пенести клетки, Т-клетки, автоантитела, автоантигени, които обичайно са компоненти на съдовата стена, холестеролови частици и цитокини, секретирани от клетките, намиращи се в атеросклеротичните плаки – IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-10, TNF, INF- $\gamma$  и тромбоцитен растежен фактор.

**Ключови думи:** антифосфолипиден синдром, тромбоза, патогенеза

## **GOLIMUMAB (SIMPONI) ПРИ ПАЦИЕНТИ С АНКИЛОЗИРАЩ СПОНДИЛИТ**

**С. Монов и Р. Рашков**

Клиника по ревматология, МУ – София

**Резюме.** Golimumab (Simponi) е напълно човешко IgG1k моноклонално антитяло с подчертан афинитет към човешкия TNF- $\alpha$ . Проучването GO-RAISE изследва ефективността и безопасността на

Golimumab при 356 пациенти с анкилозиращ спондилит (АС) над 18-годишна възраст за период от 24 седмици и с продължение до две години. Резултатите от GO-RAISE демонстрират бърз начален и продължителен (104 седмици) ефект на медикамента по отношение повлияване активността на болестта, функционалното състояние и качеството на живот на пациентите. Golimumab (Simponi) е с добър профил на безопасност при АС.

**Ключови думи:** анкилозиращ спондилит, тумор некрозис фактор-алфа, голимумаб

## **CIMZIA – НОВА НАДЕЖДНА АЛТЕРНАТИВА ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА РЕВМАТОИДНИЯ АРТРИТ**

**И. Шейтанов, Р. Рашков и Цв. Петранова**

Клиника по ревматология, Медицински университет – София

**Резюме.** Ревматоидният артрит (РА) е хронично системно възпалително заболяване. Значителната честота на РА, голямата му продължителност и тежките нарушения, които предизвиква във функциите на опорно-двигателния апарат с произтичащите от това последици, определят неговата медицинска и социална значимост. Основната цел на лечението при ревматоидния артрит е постигането на ниска болестна активност, а в идеалния случай – и на пълна ремисия. През последните години е налице значителен прогрес в лечението на тази болест с откриване и налагане в клиничната практика на TNF- $\alpha$  инхибиторите. Комбинирането на тези медикаменти с метотрексат (MTX) дава най-добри терапевтични резултати – при задоволителен профил на безопасност. Вниманието в обзора е насочено към препарата Cimzia (Certolizumab pegol). Представени са две големи многоцентрови клинични проучвания, оценяващи терапевтичната ефикасност и профила на безопасност на Certolizumab pegol при болни с активен РА. Направено е заключението, че Cimzia е една надеждна терапевтична алтернатива на останалите TNF- $\alpha$  антагонисти при лечението на тази тежка хронична болест.

**Ключови думи:** ревматоиден артрит, Cimzia

## **ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ**

### **СУБКЛИНИЧНА АТЕРОСКЛЕРОЗА ПРИ ПАЦИЕНТИ С РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ**

**И. Груев и А. Тончева**

Клиника по вътрешни болести, НМТБ "Цар Борис III" – София

**Резюме.** При пациентите с ревматоиден артрит (РА) се установява повишена сърдечно-съдова заболяемост и смъртност. Каротидният ултразвук е популярен скринингов метод за доказване на субклинична атеросклероза и съответно за повишен кардиоваскуларен риск. Нашето проучване показва, че при 80 пациенти с РА дебелината на комплекса интима-медия е сигнификантно по-голяма в сравнение със 72 уеднакви по пол и възраст хипертоници (0,099 cm срещу 0,084 cm за лявата каротидна артерия и 0,098 cm срещу 0,083 cm за дясната каротидна артерия). Като рискови фактори за задебеляването на комплекса интима-медия и за развитието на плаки при болните с РА нашите данни сочат възрастта, давността на заболяването, броят на засегнатите стави, пикочната киселина, CRP и HDL холестерола. Имайки предвид, че системата SCORE не отчита повечето от тези рискови фактори, ние се присъединяваме към предложението на Mary Roman болните с РА да бъдат третирани като високо рискови, подобно на диабетиците.

**Ключови думи:** ревматоиден артрит, атеросклероза, сърдечно-съдови рискови фактори

## **НАШИЯТ ОПИТ С АДАЛИМУМАБ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА ВЪЗПАЛИТЕЛНИ СТАВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

**Св. Димитров, Т. Шивачева и Вл. Кадинов**

Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Марина“, МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

**Резюме.** Лечението на възпалителните ставни заболявания през последните години бележи сериозни успехи в резултат на въвеждането на биологичните средства в ревматологичната практика. Целта на проучването е да се установят ефикасността и безопасността на адалимумаб при лечение на болни с възпалителни ставни заболявания в продължение на 12 месеца. В проучването бяха включени 64 болни – 20 от тях с анкилозиращ спондилит, 24 с ревматоиден артрит и 20 болни с псориатичен артрит. Давността на заболяването беше повече от година. Изходно, на 1, 3, 6 и 12 месец бяха оценявани общият брой болезнени и оточни стави, продължителността на сутрешната скованост в минути, VAS, DAS28 и BASDAI. Адалимумаб се прилагаше подкожно в дозов режим два пъти месечно по 40 mg. Статистическата обработка беше извършена чрез индивидуален анализ и Student's t-test. Клинично и лабораторно подобрение беше отчетено в края на първия месец при всички болни ( $p < 0.05$ ). DAS28 (при болните с ревматоиден артрит) показва статистически значимо намаление в края на първия месец, което се задържа до 12-ия месец ( $p < 0.01$ ). Същата динамика се отчита при BASDAI (за болни от анкилозиращ спондилит). Нежелани явления от лечението с адалимумаб не се отчетоха. Адалимумаб е добре поносим и високоефективен при лечението на пациенти с възпалителни ставни заболявания.

**Ключови думи:** възпалителни ставни заболявания, адалимумаб, ефективност, безопасност

## **РАЗХОДИТЕ ЗА ЛЕЧЕНИЕТО НА РЕВМАТОИДНИЯ АРТРИТ, АНКИЛОЗИРАЦИЯ СПОНДИЛИТ И ПСОРИАТИЧНИЯ АРТРИТ СЪС СИНТЕТИЧНИ И БИОЛОГИЧНИ БОЛЕСТОПРОМЕНЯЩИ АНТИРЕВМАТИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ПРЕЗ 2010 Г. В Р. БЪЛГАРИЯ**

**Р. Стоилов, М. Иванова, Н. Стоилов и С. Маринчева**

Клиника по ревматология, УМБАЛ “Св. Ив. Рилски”, МУ – София

**Резюме.** Ранното поставяне на диагнозата и ранното и агресивно лечение на ревматоидния артрит (RA) са сред основните фактори за забавяне темпа на костно-хрущялните деструкции, респективно на инвалидизацията. Подобни резултати са съобщени и при болни с анкилозиращ спондилит (AS) и псориатичен артрит (PsA). Големи надежди в това отношение се възлагат на болестопроявящите антиревматични лекарствени продукти (Disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) и преди всичко на биологичните средства. Целта на настоящото проучване е да се установи потреблението на синтетични и биологични DMARDs в България през 2010 г. за лечение на болните от RA, AS и PsA. През 2010 г. е нараснал броят на болните от RA, лекувани със синтетични DMARDs. Увеличението е за сметка преди всичко на Leflunomide (Arava). Този факт се обяснява с консенсуса на БДР, че биологично средство при болни от RA се включва само след неповлияване на артритата от Methotrexate и Leflunomid. Разходите за биологични DMARDs са повече от 5 пъти спрямо предходната 2009 година. Този растеж е за сметка преди всичко на болните от RA и AS. Липсата на достатъчно ефективни синтетични лекарствени продукти (NSAIDs и DMARDs) за лечението на AS стимулира потреблението на биологични средства. Въпреки нарасналото потребление на биологични средства за лечението на възпалителните ставни заболявания у нас, процентът на обхванатите е много малък в сравнение с другите страни от Европейския съюз, където средният процент е 12. У нас на TNF- $\alpha$

блокери са 0.42% от болните с RA и 0.40% от болните с AS. Това показва, че достъпът до скъпоструващото и високоефективно лечение с биологични DMARDs в Р. България е силно ограничен. Реимбурсната политика на здравноосигурителната система е ключът към подобряване достъпа до лечение с биологични средства. Реимбурсирането само на 75% от цената на това лечение е непосилна тежест за болните. Все още е малък процентът на болните, лекувани със синтетични DMARDs. Реимбурсирането, разбира се, е важно, но то няма толкова голяма тежест както при биологичните средства. По-важни са позицията на ревматолога и съгласието на самия болен.

**Ключови думи:** ревматоиден артрит, анкилозирац спондилит, псориаатичен артрит, достъп до лечение

## СЪДЪРЖАНИЕ

### ОБЗОРИ

<i>Н. Николов, М. Панчовска и Зл. Коларов. Икономически анализи в ревматологията</i> .....	5
<i>Р. Шумналиева и Зл. Коларов. Епигенетика в ревматологията</i> .....	13
<i>В. Сарафян. Toll-like receptors в ревматологията – какво знаем, какво не знаем, на какво се надяваме</i> .....	18
<i>Н. Стоилов, Р. Рашков и Р. Стоилов. Антифосфолипиден синдром – исторически данни, етиология и патогенеза</i> .....	26
<i>С. Монов и Р. Рашков. Golimumab (Simponi) при пациенти с анкилозиращ спондилит</i> .....	36
<i>И. Шейтанов, Р. Рашков и Цв. Петранова. Сimzia – нова надеждна алтернатива за лечение на ревматоидния артрит</i> .....	44

### ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

<i>И. Груев и А. Тончева. Субклинична атеросклероза при пациенти с ревматоиден артрит</i> .....	48
<i>Св. Димитров, Т. Шивачева и Вл. Кадинов. Нашият опит с адалимумаб при лечение на възпалителни ставни заболявания</i> .....	53
<i>Р. Стоилов, М. Иванова, Н. Стоилов и С. Маринчева. Разходите за лечението на ревматоидния артрит, анкилозиращия спондилит и псориатичния артрит със синтетични и биологични болестопроменящи антиревматични лекарствени продукти през 2010 г. в Р. България</i> .....	59