

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
ORIGINAL ARTICLES

**ЛЕЧЕНИЕ НА РЕВМАТОИДЕН АРТРИТ: ксБПАРЛП СРЕЩУ ББПАРЛП.
ПРОСПЕКТИВНО ПРОУЧВАНЕ ЗА ОЦЕНКА НА БОЛЕСТНАТА АКТИВНОСТ**

В. Бояджиева, Н. Стоилов, М. Иванова, Р. Стоилов

Клиника по ревматология, УМБАЛ "Св. Ив. Рилски", Медицински университет – София

**TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS: csDMARDS VERSUS bDMARDS.
PROSPECTIVE STUDY TO EVALUATE DISEASE ACTIVITY**

V. Boyadzhieva, N. Stoilov, M. Ivanova, R. Stoilov

Clinic of Rheumatology, UMHAT „Sv. Iv. Rilski“, Medical University – Sofia

Резюме. Оценката на болестната активност е съществена фактор при избора на терапевтичен подход за превенция на инвалидизацията на пациентите с ревматоиден артрит (РА). Целта на настоящото проучване е да се определи болестната активност, оценена чрез DAS28-CRP, CDAI, SDAI, и да се проследи повлияването ѝ от медикаментозната терапия със сБПАРЛП и бБПАРЛП. За целите на проучването са подбрани 220 пациенти със средна възраст 55.05 ± 10.63 SD години, отговарящи на класификационните критерии за РА на ACR от 1987 г. и ACR/EULAR от 2010 г. Пациентите са стратифицирани според схемите на лечение в две основни групи, съответстващи си по възраст. Лечение с конвенционални синтетични болестопроменящи антиревматични лекарствени продукти (ксБПАРЛП) провеждат 96 болни, а останалите 124 – с биологични болестопроменящи антиревматични лекарствени продукти (бБПАРЛП). Оценката на пациента за болката, свързана с болестта, глобалната оценка за общото здравословно състояние и глобалната оценка на лекаря за болестната активност са извършени чрез визуална аналогова скала (VAS) – 100 mm. Активността на заболяването е основният изходен домейн. Независим ревматолог оцени 28 стави на изходния, 6-и и 12-и месец от периода на проследяване. С-реактивен протеин (CRP) беше използван за измерване на възпалителния процес. DAS28-CRP, CDAI и SDAI бяха изчислени съгласно стандартните формули. Статистическите обработки са направени със SPSS 13.0. Извършен е описателен анализ с помощта на групировки по един или няколко признака, обобщаващи показателите относителен дял, средна аритметична, медиана, мода. На изходно ниво пациентите на бБПАРЛП са имали значително по-висока средна стойност на DAS28 (5.03 ± 0.84 SD спрямо 4.35 ± 1.20 SD, $p < 0.001$), CDAI (25.06 ± 7.32 SD срещу 20.83 ± 10.53 SD, $p < 0.001$) и SDAI (28.27 ± 8.74 SD срещу 23.19 ± 11.89 SD, $p < 0.001$) в сравнение с тези на конвенционални синтетични БПАРЛП (ксБПАРЛП). На 6-ия месец и при двете групи (бБПАРЛП и ксБПАРЛП) установихме значително намаляване на средните стойности на DAS28 ($p < 0.001$, $p < 0.001$), въпреки че по този показател не се наблюдава статистически значима разлика в активността на заболяването между групите (3.75 ± 2.49 SD срещу 3.90 ± 1.10 SD, $p = 0.566$). Пациентите на биологично лечение са имали значително по-ниска активност на заболяването в сравнение с тези на ксБПАРЛП след 6-ия и 12-ия месец от началото на терапията, оценени чрез CDAI (13.43 ± 4.98 SD срещу 16.81 ± 9.94 SD, $p = 0.001$; 8.65 ± 4.53 SD срещу 15.86 ± 10.02 SD, $p < 0.001$) и SDAI (14.63 ± 5.42 SD срещу 18.38 ± 10.49 SD, $p < 0.001$; 9.39 ± 4.92 SD срещу 16.79 ± 10.5 SD, $p < 0.001$). За разлика от резултатите за DAS28 CRP, които не показват промяна между 6-ия и 12-ия месец при пациенти, получаващи ксБПАРЛП (3.90 ± 1.10 SD, 3.82 ± 1.12 SD, $p = 0.156$), наблюдаваме статистически значима разлика на 0, 6-и, 12-и месец от периода на проследяване по отношение на CDAI и SDAI. След една година проспективно проследяване терапията с бБПАРЛП води до трайна супресия – минимална активност на заболяването, оценена от DAS28 CRP, CDAI и SDAI, в сравнение с терапията с ксБПАРЛП, при пациенти, които са имали умерена активност

на заболяването, оценена чрез тези методики. Терапията с ББПАРЛП превъзхожда терапията с ксБПАРЛП за потискане на активността на РА (оценена чрез DAS28-CRP, CDAI и SDAI) на 6-ия и 12-ия месец от проследявания период.

Ключови думи: лечение, ревматоиден артрит, болестна активност, биологична терапия

Abstract. *The assessment of disease activity is an essential component in the selection of therapeutic approach for the prevention of disability of patients with RA. The current study was conducted to evaluate the disease activity in patients on csDMARDs and bDMARDs after 6 months to 1-year of treatment and to determine whether the benefits of different therapies were sustained over time. For the purpose of the study were selected 220 patients with a mean age 55.05 ± 10.63 SD years, meeting the 1987 ACR classification criteria for RA. Patients were stratified according to treatment regimens into 2 age-matched treatment groups: 96 on csDMARDs and 124 on bDMARD therapy. Patient's assessment of disease related pain, global health and physician assessment of global health was made by visual analogue scale (VAS) – 100 mm. Disease activity was the primary outcome domain. Independent joint assessor evaluated 28 joints on baseline, 6th and 12th month of the follow-up period. C-reactive protein (CRP) was used to measure the inflammation process. DAS28-CRP, CDAI and SDAI were calculated according to the standard formulas. Comparison was performed by analysis variance ANOVA. On baseline, patients on bDMARDs had a significantly higher mean time-averaged 28-joint disease activity score (5.03 ± 0.84 SD vs. 4.35 ± 1.20 SD, $p < 0.001$), CDAI (25.06 ± 7.32 SD vs. 20.83 ± 10.53 SD, $p < 0.001$) and SDAI (28.27 ± 8.74 SD vs. 23.19 ± 11.89 SD, $p < 0.001$) compared to those on csDMARDs. On the 6th month in both groups (bDMARDs and csDMARDs) we found significant decrease in mean DAS28 ($p < 0.001$, $p < 0.001$), although no significant difference in disease activity between the groups was measured by this indicator (3.75 ± 2.49 SD vs 3.90 ± 1.10 SD, $p = 0.566$). Patients on bDMARDs had significantly lower disease activity compared to those on csDMARDs after 6th and 12th month of treatment assessed by CDAI (13.43 ± 4.98 SD vs 16.81 ± 9.94 SD, $p = 0.001$; 8.65 ± 4.53 SD vs 15.86 ± 10.02 SD, $p < 0.001$), and SDAI (14.63 ± 5.42 SD vs 18.38 ± 10.49 SD, $p < 0.001$; 9.39 ± 4.92 SD vs 16.79 ± 10.5 SD, $p < 0.001$). Unlike results reported by DAS28-CRP which showed no change between the 6th and 12th month in patients receiving csDMARDs (3.90 ± 1.10 SD, 3.82 ± 1.12 SD, $p = 0.156$), we observed a statistically significant difference in all three time intervals (0, the 6th, 10th month) of the follow up period regarding to CDAI and SDAI. After a year prospective follow-up, therapy with biologic DMARDs results in sustained suppression – minimal disease activity assessed by DAS28-CRP, CDAI and SDAI, compared to patients receiving DMARDs who had moderate disease activity according to these tools. The therapy with bDMARDs was superior to csDMARDs therapy for suppressing disease activity (assessed by DAS28-CRP, CDAI and SDAI) of rheumatoid arthritis (RA) on the 6th and 12th month of the follow-up period.*

Key words: treatment, rheumatoid arthritis, disease activity, biological therapy

Увод

Ревматоидният артрит (РА) е хронично, прогресиращо аутоимунно заболяване, характеризиращо се със синовиална пролиферация и деструкция на ставния хрущял и костите [1]. Естественият ход на болестта се характеризира както с периоди на висока възпалителна активност, с тенденция към хронифициране, така и с ниска болестна активност или ремисия.

Усъвършенстването на методиките за измерване на болестната активност започва през 1950 г., когато е създаден първият инструмент за оценка [2]. Оттогава са направени много опити за подобрене и прецизиране на мониторинга на болестта по обективен начин, който обхваща не само клиничните показатели, но и резултати, докладвани от пациентите. Различните по-

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, progressive autoimmune disease characterized by synovial proliferation and destruction of articular cartilage and bone [1]. The natural course of the disease is characterized by both periods of high inflammatory activity, with a tendency to chronicle, and with low morbidity or remission.

The improvement of the methodologies for measuring disease activity began in 1950 when the first evaluation tool was created [2]. Since then, many attempts have been made to improve and refinement of disease monitoring in an objective way that encompasses not only the clinical indicators but also the results reported by the patients. Vari-

казатели за активността на заболяването (DAS) включват следните параметри: брой на болезнените и оточни стави, самооценка на пациента за глобалното здраве и нива на серумния С-реактивен протеин (CRP) или скоростта на утаяване на еритроцитите (СУЕ). Най-често използваната методика в ежедневната ревматологична практика е disease activity score, с оценка на 28 стави (DAS28), включваща или CRP, или СУЕ [3].

Към настоящия момент са приложими 63 инструмента за определяне на активността на болестта при пациентите с РА. След проведен подробен анализ на методиките през 2012 г., ACR препоръчва шест от тях, които измерват единен индекс и определят категориите: ниска, умерена и висока болестна активност или клинична ремисия [4].

В ежедневната ревматологична практика най-широко приложение намират DAS28, Clinical Disease Activity Index (CDAI), Simplified Disease Activity Index (SDAI), които помагат на специалистите ревматолози да лекуват до постигане на целта ("treat to target") и по-ефективно да прилагат препоръките на EULAR и ACR за лечение на ревматоидния артрит [5, 6].

Концепцията за активността на болестта е полезна за оценка на настоящата степен на тежест и прогресията на заболяването. Възпалителната активност трябва да се диференцира от тежестта на заболяването, което е концепция, обхващаща много по-широки аспекти на болестния процес и неговите последствия. Проявите на болестната активност са обратими и представляват основната цел на симптоматичното лечение [7].

Активността на заболяването се отчита поради необходимостта: да се характеризира настоящото състояние на болестта и да се оценят елементите на страданията на пациента; да се получи представа за променливия курс на заболяването; да се проследи пациентът с течение на времето; да се предвиди по-нататъшен резултат; да се вземе решение по отношение на лечението [7].

Цел

Да се определи болестната активност (DAS28-CRP, CDAI, SDAI, глобална оценка на пациента и лекаря за болестната активност, възпалителни биомаркери) и да се проследи повлияването ѝ от медикаментозната терапия със сБПАРЛП и ББПАРЛП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За целта на настоящото проучване са изследвани 252 пациенти, от които 35 (14%) мъже и 217 (86%) жени на възраст между 18 г. и 85 г. Болните са селектирани съгласно предварително определени критерии за включване и изключване

ous disease activity indicators (DAS) include the following parameters: number of painful and swollen joints, patient self-assessment for global health and serum C-reactive protein (CRP) or erythrocyte sedimentation rate (ESR). The most commonly used methodology in rheumatology practice is disease activity score assessing 28 joints (DAS28), including either CRP or ESR [3].

At present, 63 tools for determining disease activity in RA patients are applicable. Following a detailed analysis of the methodologies in 2012, the ARC recommends six of them, which measure a single index and define the categories: low, moderate and high disease activity or clinical remission [4].

In daily rheumatology, DAS28, Clinical Disease Activity Index (CDAI), and Simplified Disease Activity Index (SDAI) are the most widely used, which help rheumatologists to treat treatment to target and more effectively apply EULAR and ACR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis [5, 6].

The concept of disease activity is useful for assessing the current severity of disease and progression of the disease. Inflammatory activity should be differentiated from the severity of the disease, which is a concept that encompasses much broader aspects of the disease process and its consequences. The manifestations of the disease activity are reversible and represent the main goal of symptomatic treatment [7].

OBJECTIVE

To determine the disease activity (DAS28-CRP, CDAI, SDAI, global patient and physician evaluation of disease activity, inflammatory biomarkers) and follow-up response to therapy with csDMARDs and bDMARDs.

MATERIALS AND METHODS

For the purpose of this study, 252 patients, including 35 (14%) males and 217 (86%) females aged 18-85, were examined. Patients were selected according to pre-defined inclusion and exclusion criteria from the Rheumatology Clinic, University Hospital „St. Ivan Rilski, – Sofia. 32 patients (6 males and 26 females) were excluded from processing the study data due to a necessary change in therapy

от Клиниката по ревматология, УМБАЛ “Св. Иван Рилски” – София. При обработката на данните от проучването бяха изключени 32 болни (6 мъже и 26 жени) поради наложителна промяна в терапията и неизпълнение на включващите критерии. Поради недостатъчния брой пациенти в терапевтичните групи с Leflunomide (5 болни), златни соли (4 болни) и Methotrexate + Chloroquine (4 болни) те са елиминирани от статистическата обработка.

За целта на изследването бяха селектирани 220 пациенти, от които 29 мъже (13%) и 191 жени (87%), покриващи класификационните критерии за РА на ACR от 1987 г. и на ACR/EULAR от 2010 г. Пациентите са проследени за период от 1 година – 0, 6-и и 12-и месец.

Включващи критерии:

1. Възраст над 18 г. и доброволно съгласие за участие в проследяването на лечението на РА.
2. Потвърдена диагноза РА, съгласно критериите на ACR от 1987 г. и/или ACR/EULAR от 2010 г.
3. Различна продължителност на болестта.
4. Пациенти, лекувани с различни терапевтични режими, съобразно стандарта за лечението на заболяването: НСПВС, сБПАРЛП в стабилна доза през последните 3 месеца от лечението (Chloroquine 250 мг/дн., Sulfasalazine до 2.0 г/дн., Methotrexate от 7.5 до 25 мг/седмично).
5. Лечение с Methylprednisolone, Prednisolone или друг еквивалентен КС в доза до 10 мг/дн. и продължителност на терапията през целия период на проследяване.
6. Пациенти, лекувани с бБПАРЛП на стабилна доза МТХ или друг ксБПАРЛП (6 месеца преди началото на бБПАРЛП) и/или КС терапия до 10 мг/дн. и/или НСПВС.
7. Пациентите в отделните терапевтични групи не са променяли дозовия режим и не са преустановявали терапията с ксБПАРЛП или КС по време на целия период на проследяване.

and non-compliance with the inclusion criteria. Due to the insufficient number of patients in the treatment groups with Leflunomide (5 patients), gold salts (4 patients) and Methotrexate + Chloroquine (4 patients), they were eliminated from the statistical treatment.

For the purpose of the study, 220 patients were selected, of which 29 men (13%) and 191 women (87%), meeting the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR classification criteria. Patients were followed for a period of 1 year – 0, the 6th and 12th month.

Inclusion Criteria:

1. Age over 18 years and voluntary consent to participate in the follow-up of RA treatment.
2. Confirmed diagnosis of RA according to the ACR criteria of 1987 and/or ACR/ EULAR from 2010.
3. Different duration of disease.
4. Patients treated with different treatment regimens according to the standard of disease treatment: NSAIDs, stable csDMARDs in the last 3 months of treatment (Chloroquine 250 mg/daily, Sulfasalazine to 2.0 g/daily, Methotrexate 7.5 up to 25 mg/weekly).
5. Treatment with Methylprednisolone, Prednisolone or other equivalent Corticosteroid (CS) at a dose of up to 10 mg/daily and duration of therapy throughout the follow-up period.
6. Patients treated with bDMARDs at a stable dose of MTX or another with csDMARDs (6 months prior to bDMARDs) and/or CS therapy up to 10 mg/daily and/or NSAIDs.
7. Patients in the individual treatment groups did not change the dose regimen and did not discontinue the csDMARDs or CS therapy during the entire follow-up period.

Таблица 1. Изходни демографски характеристики на популацията от 220 болни, включени в проучването

Table 1. Demographic characteristics of the population of 220 patients included in the study

Демографски характеристики / Demographic Characteristics	Стойности / Values
Възраст (год.) / Age (years)	18-85 г. / years
Пол (%) / Gender (%)	13% мъже / men; 87% жени / women
Продължителност на болестта (год.) / Duration of disease (years)	0.5-44 г.
РФ (+) положителни / RF (+) positive	N = 198 (90%)
Анти-ССР (+) положителни / Anti-SSR (+)	N = 144 (65.5%)
Терапия / Therapy	
Синтетични БПАРЛП (%) и/или КС / csDMARDs (%) and/or Corticosteroid	N = 96 (43.6%)
Биологични БПАРЛП (%) / bDMARDs (%)	N = 124 (56.4%)

Исключващи критерии:

1. Болни със значима коморбидност, инфекциозни заболявания (HIV, туберкулоза), застойна сърдечна недостатъчност (NYHA клас III или IV), малигна хипертония, психиатрични заболявания.

2. Анамнеза за лимфопролиферативно заболяване или неоплазия, изявиени през последните 5 години.

3. Нарушения в познавателната способност.

4. Злоупотреба с алкохол и наркотични вещества.

Селектирани са 96 болни, провеждали терапия със сБПАРЛП и/или КС, разделени в 5 групи:

- Група 1 – терапия със Sulfasalazine – 15 болни
- Група 2 – терапия с Methylprednisolone – 15 болни
- Група 3 – терапия с Chloroquine – 16 болни
- Група 4 – терапия с Methotrexate – 20 болни
- Група 5 – терапия с Methotrexate + Methylprednisolone – 30 болни

Общо 124 пациенти са лекувани с бБПАРЛП, разделени в следните групи:

- Група 1 – терапия с Tocilizumab – 30 болни
- Група 2 – терапия с Certolizumab pegol – 16 болни
- Група 3 – терапия с Golimumab – 22 болни
- Група 4 – терапия с Etanercept – 20 болни
- Група 5 – терапия с Adalimumab – 20 болни
- Група 6 – терапия с Rituximab – 16 болни

Проведе се крос-секционно и лонгитудинално проучване на 220 пациенти, проследени на 0, 6-и и 12-и месец. Събрани са данни за демографските характеристики, показатели, оценяващи болестната активност на пациентите, както и резултати от значими за заболяването лабораторни изследвания, възпалителните биомаркери СУЕ, CRP. Проведе се физикално изследване на опорно-двигателен апарат: оценени са 28 периферни стави, извърши се оценка на лекаря и пациента за болестната активност върху 100 мм визуално-аналогова скала. Активността на болестта беше оценена чрез DAS28-CRP, CDAI, SDAI, изчислени по стандартните формули.

Статистическите обработки са направени със SPSS 13.0. Извършен е описателен анализ с помощта на групировки по един или няколко признака, обобщаващи показатели относителен дял, средна аритметична, медиана, мода. Извършен е анализ на разликата в средни величини, като статистическата значимост на проявените разлики е тествана с помощта на модели за тестване

Exclusion Criteria:

1. Patients with significant comorbidity, infectious diseases (HIV, tuberculosis), congestive heart failure (NYHA class III or IV), malignant hypertension, psychiatric disorders.

2. History of lymphoproliferative disease or neoplasia, manifested in the last 5 years.

3. Cognitive impairment.

4. Abuse of alcohol and narcotics.

96 patients treated with csDMARDs and/or CS were divided into 5 groups:

- Group 1 – Sulfasalazine therapy – 15 patients
- Group 2 – Methylprednisolone therapy – 15 patients
- Group 3 – Chloroquine therapy – 16 patients
- Group 4 – Methotrexate therapy – 20 patients
- Group 5 – Methotrexate + Methylprednisolone therapy – 30 patients

A total of 124 patients were treated with bDMARDs, divided into the following groups:

- Group 1 – Tocilizumab therapy – 30 patients
- Group 2 – Certolizumab pegol therapy – 16 patients
- Group 3 – Golimumab therapy – 22 patients
- Group 4 – Etanercept therapy – 20 patients
- Group 5 – Adalimumab therapy – 20 patients
- Group 6 – Therapy with Rituximab – 16 patients

A cross-sectional and longitudinal study of 220 patients followed at 0, the 6th and 12th month was performed. Data on demographics, indicators evaluating the patient's disease activity, as well as results from disease-relevant laboratory tests, inflammatory biomarkers, ESR and CRP were collected. Physical examination of the musculoskeletal system was performed: 28 peripheral joints were evaluated, the physician and patient assessed the disease activity on a 100 mm visual-analogue scale. The activity of the disease was assessed by DAS28-CRP, CDAI, SDAI calculated according to the standard formulas.

The statistical processing was done with SPSS 13.0. A descriptive analysis has been carried out with the help of groups of one or several indicators, summarizing indicators – relative share, average arithmetic, median, mode. An analysis of the difference in mean values was performed and the statistical significance of the differences was tested using the

на средна разлика (ANOVA/t-test). Резултатите от тези модели са засичани с приложени непараметрични анализи, като целта е да се елиминира евентуално влияние от неспазване на изискванията на ANOVA моделите и в същото време да се използва максимално силен, параметричен статистически метод.

РЕЗУЛТАТИ

При изследването на болестната активност за цялата кохорта от 220 пациенти, включени в крос-секционния и лонгитудиналния анализ, са използвани средните стойности (mean \pm SD) на показателите DAS28, CDAI, SDAI на 0, 6-и и 12-и месец.

В началото на проследявания период пациентите, лекувани с ксБПАРЛП, са с по-ниски стойности на показателите за болестна активност (DAS28, CDAI, SDAI), отколкото болните на лечение с бБПАРЛП (фиг. 1, 2, 3).

При стратифициране на пациентите спрямо нивото на болестната активност, оценено чрез DAS28, установихме, че средните стойности при пациентите, лекувани с ксБПАРЛП, са 4.35 ± 1.2 SD в началото на проследявания период, отговарящи на умерена болестна активност. При групата болни, лекувани с бБПАРЛП, се регистрира по-висока активност на болестта в сравнение с пациентите на терапия със синтетични БПАРЛП, или 5.03 ± 0.84 SD, която също се класифицира като умерена болестна активност (фиг. 1). Въпреки това се отчита статистически значима разлика между средните стойности на DAS28 за двете групи пациенти ($p < 0,001$). Различията са обясними от гледна точка на критериите за започване на биологично лечение, което е препоръчително при $DAS28 > 5.2$.

При двете терапевтични групи се наблюдава значимо намаление на средните стойности на DAS28 от изходното ниво до 12-и месец ($p < 0,001$), като то е по-изразено при пациентите на лечение с бБПАРЛП (фиг. 1).

Значително клинично подобрене и статистически достоверно намаляване на болестната активност се установява при болните на лечение с ксБПАРЛП до 6-ия месец ($p < 0,001$). За период от 6-ия до 12-ия месец на проведеното проучване не открихме статистически значима разлика в нивото на болестната активност ($p = 0.156$).

Пациентите, които са се лекували с бБПАРЛП, показват значимо подобрене по време на целия период на проследяване. При тях се наблюдава сигнификантно намаляване на болестната актив-

ANOVA/ t-test models. The results of these models are detected with applied nonparametric analogs, the aim being to eliminate the potential impact of non-compliance with the ANOVA requirements and at the same time to use a maximally strong, parametric statistical method.

RESULTS

In the study of the disease activity, the mean values (mean \pm SD) of the DAS28, CDAI, SDAI at 0, 6 and 12 months were used for the entire cohort of 220 patients included in the cross-sectional and longitudinal analysis.

At the beginning of the follow-up period, patients treated with csBDMARDs had lower disease activity score (DAS28, CDAI, SDAI) than patients treated with bDMARDs (Figures 1, 2, 3).

Patients stratification according to the disease activity level as assessed by DAS28, showed that the mean values in patients treated with csDMARDs were 4.35 ± 1.2 SD at the beginning of the follow-up period corresponding to moderate disease activity. Higher disease activity was recorded in the group of patients treated with bDMARDs (5.03 ± 0.84 SD), than in patients with synthetic csDMARDs, which is also classified as moderate disease activity (Figure 1). However, there was a statistically significant difference between the mean DAS28 values for the two groups of patients ($p < 0.001$). The differences are explicable from the point of view of the criteria for starting biological treatment, which is recommended for $DAS28 > 5.2$.

In both treatment groups, there was a significant reduction in baseline DAS28 values from baseline to 12 months ($p < 0.001$), more pronounced in patients treated with bDMARDs (Figure 1).

Significant clinical improvement and a statistically significant reduction in disease activity were observed in patients treated with csDMARDs until 6 months ($p < 0.001$). No statistically significant difference in the level of disease activity ($p = 0.156$) was found for a period from the 6th to 12th month of the follow-up period.

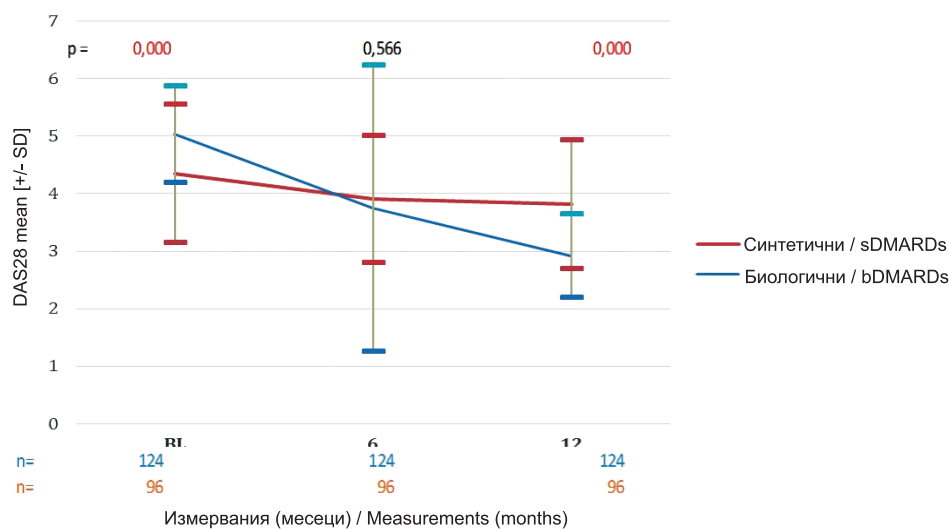
Patients treated with bDMARDs showed significant improvement over the entire follow-up period. They showed a significant reduction in disease activ-

ност както от 0 до 6-и месец, така и от 6-и до 12-ти месец ($p < 0,001$) (фиг. 1).

На 6-ия месец и при двете терапевтични групи установихме значимо понижени средни стойности на DAS28 спрямо изходните, като липсва статистически значима разлика в болестната активност, измерена с този показател при лекуваните с ксБПАРЛП и бБПАРЛП ($p = 0,566$). При сравнение на 12-ия месец от проследяването констатирахме, че болните на терапия с бБПАРЛП са с ниска/минимална болестна активност – средна стойност на DAS28 $2,92 \pm 0,73$ SD. При пациентите, лекувани с конвенционални синтетични лекарствени продукти, се наблюдават средни стойности на DAS28 от $3,82 \pm 1,12$ SD, дефинирани като умерена болестна активност (фиг. 1).

ity from 0 to the 6th month and from the 6th to 12th month ($p < 0.001$) (Figure 1).

At the 6th month in both treatment groups, we found a significant decrease in the mean DAS28 values from baseline, with no statistically significant difference in disease activity measured by this score between csDMARDs and bDMARDs ($p = 0.566$). When compared to the 12th month of follow-up we found that patients with bDMARDs had low/minimal disease activity – mean DAS28 2.92 ± 0.73 SD. In patients treated with conventional synthetic DMARDs, mean DAS28 values of 3.82 ± 1.12 SD were defined as moderate disease activity (Figure 1).



Фиг. 1. Промяна в средните стойности на DAS28 през 12-месечния период на лечение

Fig. 1. Change in mean DAS28 during the 12-month treatment period

Отчетохме статистически значима разлика между стойностите на DAS28 за сравняваните групи ($p < 0,001$). Прави впечатление, че при групата, лекувана с ксБАРПЛ, болестната активност до 6-и месец се понижава, а постигнатият ефект от терапията се задържа на 12-и месец. За разлика от първата група пациентите на биологично лечение показват за целия период на наблюдение трайно понижени стойности на DAS28. При изходно сходни средни стойности на DAS28 при двата пола отчетохме на 12-ия месец сигнификантно по-ниска болестна активност, измерена с този параметър, при жените в сравнение с мъжете ($p = 0,027$).

За постигане на по-изчерпателен и задълбочен анализ на промяната в болестната активност

We recorded a statistically significant difference between the DAS28 values for the comparator groups ($p < 0.001$). It is noteworthy that in the group treated with csDMARDs, the disease activity decreased to the 6th month and the achieved effect of therapy remained at the 12th month. Unlike the first group, the patients of biological treatment show a sustained decrease in DAS28 throughout the observation period. At baseline similar DAS28 mean values in both genders were recorded. A significantly lower disease activity is measured by this parameter in females at 12th month, compared with males ($p = 0.027$).

In order to achieve a more comprehensive and in-depth analysis of the change in disease activity

вследствие на проведеното лечение, използвахме CDAI. Промените в средните стойности на CDAI са аналогични с резултатите за DAS28.

Обяснимо, при пациентите на биологична терапия има по-високи изходни стойности за CDAI – 25.06 ± 7.32 SD, отразяващи по-висока болестна активност. При пациентите, лекувани със сБПАРЛП, изходната средна стойност на CDAI е 20.82 ± 10.53 SD и отговаря на умерена болестна активност (фиг. 2). Установихме статистически значима разлика между двете терапевтични групи ($p = 0.001$).

Както и при оценката, извършена чрез DAS28, така и анализът на данните, илюстриран чрез CDAI, показва трайно намаляване на болестната активност на 6-ия месец от проследявания период и за двете групи пациенти. Болните, лекувани с ксБПАРЛП, продължават да са с умерена болестна активност – CDAI 16.81 ± 9.94 SD, въпреки намаляването на средната стойност на показателя. При изследваните лица на биологична терапия се установи CDAI 13.43 ± 4.98 SD, дефиниран като умерена болестна активност. Отчете се значително подобрение по отношение на болестната активност при лечението с бБПАРЛП. За групата пациенти на терапия с бБПАРЛП при изходни средни стойности, съответстващи на висока болестна активност, на 6-ия месец наблюдавахме сигнификантното им понижение до ниво, съвместимо с умерена болестна активност, и на 12-ия месец подобрението достигна минимална болестна активност ($p < 0.001$), фиг. 2.

Въпреки сигнификантната разлика в средните стойности на CDAI на 0, 6-и и 12-и месец за групата на лечение с ксБПАРЛП, нивото на болестната активност остана в категорията на умерено активно заболяване.

За разлика от отчетените резултати чрез DAS28, които не показват промяна между 6-и и 12-и месец, при пациентите на лечение с ксБПАРЛП наблюдавахме статистически сигнификантна разлика и в трите времеви интервала от проследявания период по отношение на CDAI ($p = 0.049$), фиг. 2.

По отношение на половите различия не се установи статистически значима разлика между болестната активност при мъжете и жените, въпреки че и при трите измервания мъжете са с по-високи средни резултати за CDAI.

Извършихме оценка на болестната активност при нашата кохорта болни и чрез показателя SDAI. Получените резултати са аналогични на измерените чрез CDAI (фиг. 3).

Пациентите на терапия с бБПАРЛП имат изходно по-високи средни стойности за SDAI – $28.27 \pm$

as a result of the treatment we used CDAI. Changes in mean values of CDAI are similar to those for DAS28.

Clearly, patients with biological therapy have higher CDAI baseline values – 25.06 ± 7.32 SD, reflecting higher disease activity. In patients treated with bDMARDs, the baseline mean CDAI was 20.82 ± 10.53 SD and responded to moderate disease activity (Figure 2). We found a statistically significant difference between the two treatment groups ($p = 0.001$).

As with the DAS28 evaluation, and the data analysis illustrated by CDAI shows a sustained reduction in disease activity at the 6th month of the follow-up period for both patient groups. Patients treated with csDMARDs continue to have moderate disease activity – CDAI 16.81 ± 9.94 SD, despite the decrease in the mean of the indicator. Patients on biological therapy had CDAI 13.43 ± 4.98 SD, defined as moderate disease activity. Significant improvement in disease activity was reported for bDMARDs group. For the group of patients on biological therapy at baseline was observed mean values for high disease activity, at the 6th month a significant decrease to a level compatible with moderate disease activity and at 12th month the improvement reached minimal disease activity ($p < 0.001$), (Fig. 2).

Despite the significant difference in the mean CDAI at 0, the 6th and 12th month for the csDMARDs treatment group, the level of disease activity remained in the moderate active disease category. In contrast to the reported results with DAS28, which did not show a change between the 6th and 12th month, we observed a statistically significant difference in the three time-points of the observed CDAI ($p = 0.049$) in the patients with csDMARDs (Fig. 2).

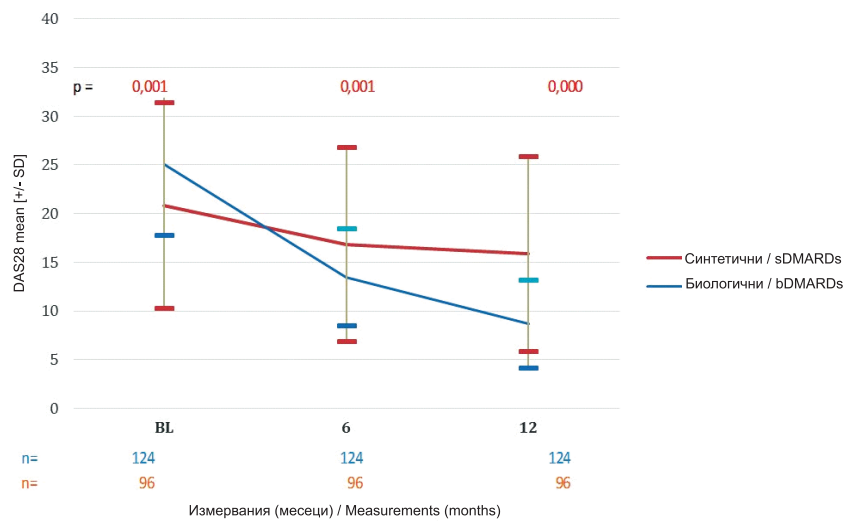
In terms of gender differences, there was no statistically significant difference between male and female disease activity, although for all three measurements men had higher mean CDAI scores.

We evaluated the disease activity in our cohort with the SDAI indicator. The results obtained are similar to those measured by CDAI (Figure 3).

Patients on bDMARDs therapy had baseline higher SDAI mean values – 28.27 ± 8.74 SD than

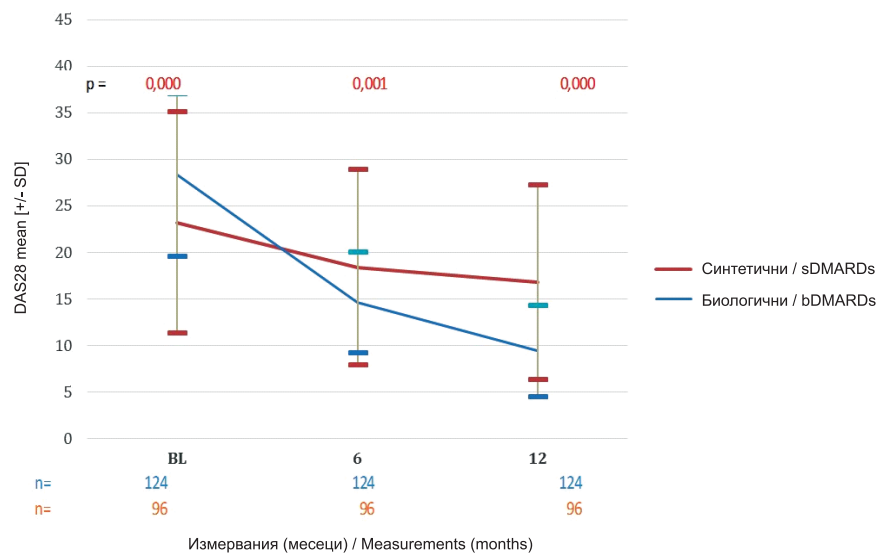
8.74 SD, отколкото групата с ксБПАРЛП, за които SDAI е 23.17 ± 11.89 SD. Подобно на получените резултати за CDAI, болните на биологична терапия имат изходно висока болестна активност, която на 6-и месец е намаляла до средни стойности 14.63 ± 5.42 SD, дефинирани като умерена болестна активност, а на 12-и месец се регистрира минимална болестна активност (SDAI = 9.39 ± 4.92 SD). При болните, лекувани с ксБПАРЛП, се установяват аналогични резултати по отношение на болестната активност, оценена чрез CDAI. В трите времеви интервала се наблюдава статистически сигнификантна разлика за средните стойности на SDAI (фиг. 3).

the group with csDMARDs for which the SDAI was 23.17 ± 11.89 SD. Similar to the results obtained for CDAI, the patients on biological therapy had baseline high disease activity, which at 6th month decreased to mean values of 14.63 ± 5.42 SD, defined as moderate disease activity, and at the 12th month a minimum disease activity (SDAI = 9.39 ± 4.92 SD). Patients treated with csDMARDs showed similar results with respect to the disease activity assessed by CDAI. In the three time intervals, a statistically significant difference was observed for mean values of SDAI (Figure 3).



Фиг. 2. Динамика в средните стойности на CDAI през 12-месечния период на лечение

Fig. 2. Dynamics in mean CDAI values over the 12-month treatment period



Фиг. 3. Промяна в средните стойности на SDAI през 12-месечния период на лечение

Fig. 3. Change in the mean values of SDAI during the 12-month treatment period

Въпреки това болестната активност остана в категорията на умерено активно заболяване при групата на лечение с ксБПАРЛП.

При паралелно сравнение на средните стойности на SDAI между двете групи пациенти установихме статистически значима разлика и в трите времеви интервала (0 месец – $p < 0.001$; 6-и месец – $p = 0.001$; 12-и месец – $p < 0.001$).

Аналогично на резултатите за CDAI, по отношение на половите различия не се установи статистически значима разлика между болестната активност при мъжете и жените, въпреки че и при трите измервания мъжете са с по-високи средни резултати за SDAI.

ОБСЪЖДАНЕ

Вземайки под внимание водещите принципи на EULAR за лечението на РА, оценихме ефекта от проведената терапия чрез промяната в болестната активност при нашата кохорта от 220 болни, лекувани с ксБПАРЛП и бБПАРЛП, след едногодишно проспективно проследяване. Получените резултати ни дадоха основание да приемем, че лечението с биологични лекарствени продукти основателно се прилага при пациенти с по-висока болестна активност.

В началото на проследявания период в групата на ксБПАРЛП се регистрират значимо по-ниски стойности на показателите за болестна активност DAS28, CDAI, SDAI в сравнение с пациентите на бБПАРЛП. На 6-ия месец наблюдавахме значимо намаляване на болестната активност, оценена чрез 3-те показателя, при пациентите на терапия с конвенционални синтетични лекарствени продукти в сравнение с изходните им стойности, което показва значим ефект след започване на терапията с тях.

Въпреки това при проследяването от 6-ия до 12-ия месец не наблюдавахме значимо подобрене при тази група пациенти, болните на ксБПАРЛП задържат постигнатия ефект от лечението, като на 12-ия месец едва 12.5% се категоризират като ремисия (оценена чрез DAS28). За разлика от тях при пациентите, които са провеждали биологично лечение, се установи трайно понижаване на показателите за болестна активност (DAS28, CDAI, SDAI) и в двата времеви интервала, като в края на проследявания период 29.8% постигат клинична ремисия (оценена чрез DAS28).

Въпреки това не се установи значима разлика в стойностите на DAS28 между пациентите на бБПАРЛП и ксБПАРЛП на 6-ия месец. Значимо

Nonetheless, the disease activity remained in the moderate active disease category in the csDMARDs treatment group.

In a parallel comparison of SDAI mean values between the two groups of patients, we found a statistically significant difference in the three time intervals (0 month – $p < 0.001$, the 6th month – $p = 0.001$, the 12th month – $p < 0.001$).

Similar to the CDAI results, gender differences did not reveal a statistically significant difference between male and female disease activity, although for all three measurements men had higher mean SDAI scores.

DISCUSSION

Taking into account the EULAR's guiding principles for RA treatment, we evaluated the effect of therapy through the change in disease activity in our cohort of 220 patients treated with csDMARDs and bDMARDs after one-year prospective follow-up. The results obtained gave us reason to assume that treatment with biological products is reasonably practiced in patients with higher disease activity.

At the start of the follow-up period, the significantly lower values of the DAS28, CDAI, SDAI in the csDMARDs group were recorded compared to patients on bDMARDs. At the 6th month, we observed a significant reduction in disease activity as assessed by the 3 parameters in patients with conventional synthetic drug therapy compared to baseline, which showed a significant effect after initiation of therapy with them.

However, we did not see any significant improvement in the follow-up from 6 months to 12 months in this group of patients. Patients with bDMARDs retain the effect of treatment, and 12.5% of those treated are categorized as remission (assessed by DAS28) at the 12th month. In contrast, in patients who underwent biological treatment, a sustained decrease in disease activity (DAS28, CDAI, SDAI) was observed in both time intervals, and at the end of the follow-up period, 29.8% achieved clinical remission (assessed by DAS28).

However, there was no significant difference in DAS28 values between patients at bDMARDs and csDMARDs at the 6th month. A significantly higher number of patients treated with bDMARDs (33.1%)

по-голям брой пациенти на лечение с бБПАРЛП (33.1%), оценени чрез DAS28, се стратифицират в групата минимална болестна активност, в сравнение с болните на кБПАРЛП (22.9%). По-голяма част от пациентите на конвенционална синтетична терапия (50%) достигат умерена активност на болестта в края на проследявания период.

При оценка на болестната активност чрез CDAI установихме, че групата на биологична терапия има достоверно по-ниски стойности за този показател в сравнение с тази на кБПАРЛП и в трите времеви интервала. За разлика от отчетените резултати чрез DAS28, които не показват промяна между 6-и и 12-и месец, при пациентите на лечение с кБПАРЛП наблюдавахме статистически сигнификантна разлика и в трите времеви интервала от проследявания период по отношение на CDAI.

Аналогични резултати получихме от оценката, извършена чрез SDAI, което ни даде основание да приемем, че лечението с бБПАРЛП е по-ефективно в сравнение с конвенционалната синтетична терапия. Независимо от минималните разлики, които наблюдавахме, от резултатите, получени за DAS28, CDAI, SDAI, приехме, че и трите методики с точност оценяват активността на болестта и са чувствителни към промяната на категориите: ниска, умерена и тежка болестна активност.

Получените от нас данни потвърждават резултатите, съобщени от регистъра за БПАРЛП на Норвегия за лечение на РА [8]. Анализът на данните от регистъра показва, че болестната активност и отговорът към терапията с Метотрексат, Сулфасалазин и TNF-а инхибитори са сходни, но според публикуваните резултати от рандомизираните клинични проучвания лечението с TNF-а инхибитори е по-ефективно. Няколко рандомизирани клинични проучвания съобщават за по-ниска болестна активност при пациенти, лекувани с TNF-а инхибитори в сравнение с Метотрексат [9-16]. Убедителни резултати за забавяне на рентгенографската прогресия на болестта се установяват при болните на биологична терапия [10].

Получените от нас резултати потвърждават данните, съобщени в чуждестранната литература от Choi и сътр. за по-добър терапевтичен отговор към лечението с бБПАРЛП, оценен чрез показателите за болестна активност DAS28, CDAI, SDAI, както и чрез критериите за отговор ACR 20/50/70/90 [16]. Обяснимо, наблюдаваме тенденция за нарастване на броя пациенти, които започват биологично лечение в световен мащаб, както и в Р. България. Според данните на Hockley и Pease от проучвания сред пациентите с диагно-

evaluated by DAS28 were stratified in the minimal disease activity group, compared to patients on csDMARDs (22.9%). Most patients in conventional synthetic therapy (50%) achieved moderate disease activity at the end of the follow-up period.

When assessing the disease activity with CDAI, we found that the group of biological therapy had significantly lower values for this indicator than the csDMARDs group at all three time intervals. In contrast to the reported results with DAS28, which did not show a change between the 6th and 12th month, we observed a statistically significant difference in the three time intervals from the follow-up period with respect to CDAI in patients treated with bDMARDs.

Similar results were obtained from the SDAI assessment, which gave us reason to assume that bDMARDs treatment is more effective than conventional synthetic therapy. Regardless of the minimal differences we observed, from the results obtained for DAS28, CDAI, SDAI, we have assumed that all three methodologies accurately assess the activity of the disease and are sensitive to changes in the categories: low, moderate and severe disease activity.

The data we have received confirm the results reported by the Norway DMARD Registry for the treatment of RA [8]. Analysis of registry data indicates that the morbidity and response to Methotrexate, Sulfasalazine and TNF- α inhibitors is similar, but according to the published results of randomized clinical trials, treatment with TNF- α inhibitors is more effective. Several randomized clinical trials reported results for lower disease activity in patients treated with TNF- α inhibitors compared to methotrexate [9-16]. Convincing results for delaying the radiographic progression of the disease are found in patients on biological therapy [10].

The results obtained confirm the data reported in the foreign literature by Choi et al. For a better therapeutic response to bDMARDs treatment as assessed by the DAS28, CDAI, SDAI, and the ACR 20/50/70/90 response criteria [16]. Clearly, we are seeing a tendency for an increase in the number of patients starting biological treatment worldwide, as well as in the Republic of Bulgaria.

According to Hockley and Pease data for patients with diagnosed RA, between 7 and 16% are

стициран РА между 7 и 16% провеждат лечение с биологични лекарствени продукти [17, 18]. Въпреки това достъпът до този вид терапия значително варира между отделните държави. Според доклада на EFPIA около 5% от болните в Австрия се лекуват с ББПАРЛП, докато в Норвегия този дял достига до 30% през 2008 г. [19].

При нарастващия брой болни, лекувани с ББПАРЛП, се следват световните тенденции за терапия на РА. Приложението им за лечение на възпалителните ставни заболявания е изключително важен подход, който е намалил инвалидизацията на пациентите през последните години. Подобряването на качеството на живот и намаляването на болестната активност са основната цел по време на терапията на пациентите. Подобряването на тези два показателя води до намаляване на разходите за лечение на заболяването, като същевременно позволява ресоциализацията на болните.

Библиография / Reference

- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* (2011) 365:2205-19.
- Lansbury J. Quantitation of the activity of rheumatoid arthritis. 5. A method for summation of the systemic indices of rheumatoid activity. *Am J Med Sci* 1956;232:300-10.
- Prevo ML, Van't Hof MA, Kuper HH et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995, 38:44-8.
- Anderson J, Caplan L, Yazdany J et al. Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures: American College of Rheumatology Recommendations for Use in Clinical Practice. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64(5): 640-647.
- Стоилов Р, Иванова М. Индекси за оценка на болестната активност при ревматоидния артрит и анкилозиращия спондилит. Актуални проблеми в ревматологията. София, 2006, 14;53-60.
- Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:625-39.
- Salaffi F, Ciapetti A. Clinical disease activity assessments in rheumatoid arthritis. *Int. J. Clin. Rheumatol.* (2013) 8(3), 347-360.
- Kvien TK, Heiberg MS, Lie E et al. A Norwegian DMARD register: Prescriptions of DMARDs and biological agents to patients with inflammatory rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (Suppl. 39): S188-S194.
- Lipsky PE, Van Der Heijde DM, ST Clair EW et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *treated with biological products* [17,18]. However, access to this type of treatment varies considerably between countries. According to the EFPIA report, about 5% of patients in Austria are treated with bDMARDs, while in Norway this share reaches 30% in 2008 [19].
- The increasing number of patients treated with bDMARDs followed the global treatment trends for RA. Their use in the treatment of inflammatory joint diseases is an extremely important approach that has reduced the disability of patients in recent years. Improving quality of life and reducing disease activity are the main goal during the therapy of patients. Improving these two indicators leads to a reduction in the cost of treatment of the disease, while allowing for their re-socialization in society.
- Anti – Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594-602.
- Klareskog L, Van Der Heide, De 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.
- Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1400-11. 14.
- Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1586- 93.
- Genovese MC, Bathon JM, Martin RW et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: twoyear radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1443-50.
- Van De Putte LB, Atkins C, Malaise M et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying anti-rheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 508-16.
- Clairew ST, Van Der Heijde DM, Smolen J S et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3432-43.
- Choi HK, Seeger JD, Kuntz KM. A cost-effectiveness analyses of treatment options for patients with metho-

- trexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43;2316-27.
17. Hockley T, Costa-Font J. A Common Disease with Uncommon treatment. European Guideline Variations and access to innovative therapies for Rheumatoid Arthritis. 2012.
18. Pease, C et al. Comparison of Anti-TNF Treatment Initiation in Rheumatoid Arthritis Databases Demonstrates Wide country variability in patient parameters at initiation of anti-TNF therapy. *Seminars in arthritis and rheumatism.* 2011;41(1), 81-89.

Постъпила за печат: 26.03.2019 г.

Submitted: 26.03.2019

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Д-р В. Бояджиева
Клиника по ревматология
УМБАЛ "Св. Ив. Рилски"
ул. "Урвич" 13
1612 София

✉ *Correspondence address:*

V. Boyadzhieva, MD
Clinic of Rheumatology
UMHAT Sv. Iv. Rilski
13 Urvich St.
1612 Sofia