

# ПОЗИЦІЯ ВСЕУКРАЇНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ РЕВМАТОЛОГІВ ЩОДО ВИКОРИСТАННЯ ДЕФІЦИТНИХ РЕСУРСІВ ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-19

(адаптовано із позицій провідних асоціацій ревматологів — *American College of Rheumatology, Canadian Rheumatology Association*)

Підготовлено Всеукраїнською асоціацією ревматологів України за участі Президента асоціації ревматологів, академіка Національної академії медичних наук України В.М. Коваленка, професора Г.О. Проценко, професора І.Ю. Головач, професора О.П. Борткевича, професора М.А. Станіславчука, професора Д.Г. Рекалова, кандидата медичних наук Ю.В. Білявської, відповідального секретаря Всеукраїнської асоціації ревматологів України, кандидата медичних наук О.О. Гарміш.

## ОБҐРУНТУВАННЯ

Баланс базових засад етики має бути збережений при прийнятті рішень, що стосуються розподілу дефіцитних медичних ресурсів. У нинішніх екстремальних умовах, що склалися внаслідок пандемії COVID-19, викликаній вірусом SARS-CoV-2, основний акцент надання медичної допомоги змістився із «потреб окремої особи (етичний принцип автономії) на потреби суспільства в цілому (етичний принцип розподілу за справедливістю)» (Hick J.L. et al., 2007) з метою досягнення найкращого результату для більшої кількості людей.

**Гідроксихлорохін (ГХ)** — препарат, що застосовується в ревматології для пригнічення/контролю аутоімунного процесу. ГХ є важливим лікарським засобом для хворих на системний червоний вовчак (СЧВ), пацієнтів із хворобою Шегрена, дерматоміозитом, а також служить доповненням до базисної терапії при ревматоїдному артриті (РА). Варто зазначити, що у разі СЧВ, зокрема у вагітних, ГХ є основою медикаментозної терапії. Згідно з чинними рекомендаціями, ГХ слід використовувати у всіх хворих на СЧВ, за умови відсутності протипоказань.

Застосування ГХ асоційоване зі зниженням частоти загострень СЧВ, зменшенням кількості ускладнень ураження органів від вовчака (Fava A., Petri M., 2019), зниженням частоти ниркової недостатності при вовчаковому нефриті, поліпшенням загальної виживаності хворих та зниженням ризику виникнення прееклампсії у період вагітності у хворих на СЧВ. Крім того, ГХ знижує рівень ліпідів, включаючи рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності і тригліцеридів, моделюючи таким чином серцево-судинні ризики, знижує ризик тромбозу внаслідок антитромбоцитарних ефектів та покращує контроль глюкози в крові (Fessler B.J. et al., 2005; Pons-Estel G.J. et al., 2009; Dall'Era M. et al., 2015; Sawalha A.H., Manzi S., 2020).

Призупинка/припинення застосування ГХ (терміном від 2 тиж) за умови навіть стабільного вихід-

ного статусу пацієнта, асоціюється із загостренням СЧВ (The Canadian Study Group, 1991).

Хлорохін та ГХ належать до переліку препаратів (Baron S.A et al., 2020), що продемонстрували антивірусну активність проти SARS-CoV-2 у культурі тканин (Liu J. et al., 2020; Wang M., et al., 2020; Yao X. et al., 2020). Результати цих досліджень, а також відносно сприятливий профіль токсичності у пацієнтів, які застосовують ГХ, згідно з існуючими показаннями, суттєво підвищили зацікавленість щодо його застосування як потенційного терапевтичного засобу у протидії пандемії COVID-19.

Результати дослідження P. Gautret та співавторів (2020), що описували застосування ГХ у монотерапії, а також у комбінації з азитроміцином, були оприлюднені 17 березня 2020 р. Згідно з цими даними, комбінація ГХ й азитроміцину була публічно задекларована як потенційно перспективна терапевтична опція для пацієнтів із COVID-19. Незважаючи на наявність суттєвих методологічних недоліків та недоліків у інтерпретації даних (Dahly D. et al., 2020), результати дослідження P. Gautret та співавторів (2020) були опубліковані.

Зауважимо, що комбінація ГХ та азитроміцину офіційно включена до наказу МОЗ України № 762 від 02.04.2020 р. та збережена в його редакції № 852 від 10.04.2020 р.

Дефіцит ГХ, а також завищення вартості препарату, враховуючи невелику кількість його постійних виробників, було помітним ще до оприлюднення вищезазначених фактів, і стрімко набуло катастрофічного характеру в подальшому. Фактичний дефіцит ГХ для пацієнтів із СЧВ та іншими аутоімунними захворюваннями внаслідок перенаправлення поставання на лікування пацієнтів із COVID-19 викликає занепокоєння, оскільки на сьогодні не існує рівноцінної заміни ГХ для лікування у разі окремих проявів вовчака.

**Тоцилізумаб (ТОЦ).** Препарати біологічної терапії, що пригнічують інтерлейкін (ІЛ)-6 — ТОЦ, застосовують у повсякденній ревматологічній прак-

тиці в терапії у пацієнтів із цілим рядом ревматологічних недуг, зокрема РА, гігантоклітинного артеріїту (ГКА), ювенільного ідіопатичного артриту (ЮІА) тощо. Ці препарати є вкрай важливими для пацієнтів, які продемонстрували неадекватну відповідь на ряд інших лікарських засобів. Для дітей із системним варіантом ЮІА, анти-ІЛ-6-терапія є однією із найефективніших (De Benedetti F. et al., 2012). Для дорослих із ГКА терапія із застосуванням анти-ІЛ-6 агентів (ТОЦ) — єдиний достовірно доведений спосіб зниження потреби у глюкокортикоїдах (Stone J.H. et al., 2017). Для багатьох пацієнтів, які отримують цей препарат, обмеження доступу до інгібіторів ІЛ-6, зокрема ТОЦ, є життєво-загрозливим.

У клінічній картині пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 наявні прояви так званого цитокінового шторму — синдрому патогенетично схожого до того, що виникає при вторинному гемофагоцитарному лімфогістіоцитозі (ГЛГ) або синдромі активації макрофагів (СМ) (Huang C. et al., 2020; Mehta P. et al., 2020). Обидва зазначені стани є гіперзапальним синдромом, що запущується за наявності СЧВ, або системного варіанта ЮІА. Зазначені патогенетичні особливості стали підґрунтям для застосування антагоністів ІЛ-6, ІЛ-1 та інгібіторів янус-кінази, що використовуються при лікуванні ГЛГ/СМ, як потенційних терапевтичних засобів для пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19. Наразі вже доступні публікації протоколів з урахуванням досвіду їх застосування (Xu X. et al., 2020; National Health Commission and State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7); Nicastri E. et al. 2020), а оптимістичні результати невеликих когортних спостережень (Xu X. et al., 2020) сприяли організації широкомасштабних рандомізованих контрольованих досліджень. На сьогодні вже розпочато 15 клінічних досліджень з використанням ТОЦ при COVID-19 (<https://www.clinicaltrials.gov/>, доступ від 10.04.2020). Серед них масштабне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження III фази з вивчення безпеки та ефективності внутрішньовенного тоцилізумабу у стаціонарних пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 — пневмонії.

У березні 2020 р. у відповідь на висловлене занепокоєння щодо перспективи потенційного дефіциту анти-ІЛ-6-агентів, компанією «Roche» («Genetech» у США) був ініційований цільовий розподіл внутрішньовенної форми ТОЦ. Наразі компанія підтверджує факт відсутності дефіциту в поставках препарату.

Дефіцит ГХ, потенційний дефіцит внутрішньовенної форми ТОЦ, факти завищення вартості, а також обмеження доступу пацієнтів ревматологічного профілю до зазначених препаратів, стали основою для формулювання позиції **Всеукраїнської асоціації ревматологів України**.

Запропоновані **рекомендації** базуються на відомих фактах і будуть переглянуті відповідно до появи нових даних:

1. Докласти максимальних зусиль щодо забезпечення адекватного постачання ГХ, ТОЦ пацієнтам, які їх потребують. Слід намагатися та підтримати збільшення об'ємів виробництва і доступу ревматологічних пацієнтів, а також пацієнтів із COVID-19 до ГХ, антагоністів ІЛ-6 (ТОЦ) у разі, де в цьому є реальна клінічна потреба. Захист поставок ГХ, ТОЦ має здійснюватися на всіх ланках, починаючи від виробництва — до оптових складів, від оптових складів — до аптек, а в подальшому — до кінцевого споживача — пацієнта.

2. Адекватні обсяги ГХ, ТОЦ мають бути виділені для пацієнтів із ревматологічними хворобами, для яких навіть нетривале переривання терапії призводить до загострення основного захворювання та є життєво-загрозливим. Особливу увагу слід звернути на безперервний доступ до ГХ хворих на СЧВ, зокрема вагітних, для запобігання розвитку пре-еклампсії та еклампсії.

3. У разі COVID-19 адекватний розподіл ГХ та ТОЦ є пріоритетним (але не обмежується) для підтримки проведення клінічних випробувань, направлених на визначення ефективності та безпеки ГХ, ТОЦ у профілактиці та терапії випадків COVID-19 різного ступеня тяжкості.

4. Слід констатувати, що дослідження P. Gautret та співавторів (2020) має ряд методологічних недоліків та хибних підходів в інтерпретації даних, що не дає наукового обґрунтування для призначення ГХ пацієнтам із COVID-19. Доклінічні дані, що демонструють антивірусну активність ГХ у культурі тканин у поєднанні з невідкладною потребою ефективною терапії проти SARS-CoV-2, виправдовують пришвидшення контрольованих досліджень у людей. Ризик небажаних явищ, включаючи подовження інтервалу Q–T, у пацієнтів у критичному стані із COVID-19, що отримують ГХ в поєднанні з іншими лікарськими засобами, також підкреслюють необхідність проведення подальших контрольованих досліджень із ГХ.

5. Невідкладна потреба у вивченні ефективності та безпеки ГХ, ТОЦ у пацієнтів із COVID-19 потребує пришвидшення організації клінічних досліджень, за умови їх проведення досвідченими в отриманні та інтерпретації даних дослідниками, із дотриманням процедур підписання інформованої згоди та забезпечення безпеки пацієнта.

6. Рішення щодо розподілу ГХ, ТОЦ може прийматися локально, із залученням експертів, з урахуванням умов та адаптовано до обставин, що виникають. Проте рішення щодо розподілу зазначених препаратів не може прийматися *ad hoc* окремими аптечними закладами, що діють ізольовано.

7. При прийнятті рішень стосовно розподілу ГХ, ТОЦ мають бути враховані рекомендації ревматологів, які є експертами у призначенні, а також куратції пацієнтів з їх використанням, із офіційно схваленими індикаціями.

8. Враховуючи нестачу ГХ, ТОЦ, ймовірно, виправданим спільним рішенням лікаря-ревматолога та пацієнта, є зниження дозування або збільшення проміжків між прийомами ГХ, ТОЦ.

9. Враховуючи пандемію COVID-19, може бути доцільним обмеження купівлі ГХ виключно за рецептом лікаря та не більше ніж на 30-денну потребу для пацієнтів, яким він призначений, враховуючи локальні особливості призначення та потреби.

10. Може бути доцільним обмеження ініціації терапії ГХ амбулаторно, без відповідного схвалення цього призначення ревматологом, у тих закладах, де ревматологи мають можливість до виконання цієї ролі. У разі, якщо ГХ призначається для шкірних проявів СЧВ, за можливістю це призначення має бути схвалене дерматологом.

11. Враховуючи дефіцит ГХ та потенційну нестачу ТОЦ, пацієнти ревматологічного профілю мають отримати спрощений та швидкий доступ до альтернативних лікарських засобів, визначених ревматологом.

12. Розглянути можливість спрощення процедури ввезення ГХ та ТОЦ на час пандемії COVID-19 до створення альтернативних можливостей покриття потреб ГХ, ТОЦ.

#### НЕОБХІДНО УНИКАТИ:

- необмеженого доступу до ГХ для профілактики COVID-19 у зв'язку з недоцільністю та із врахуванням відсутності даних клінічних досліджень, що підтримують його профілактичне застосування;
- обмеження на рівні аптек для нових ініціацій терапії ГХ, ТОЦ для осіб із ревматичними хворобами;
- невиправданого підвищення ціни або рекомендації щодо політики ціноутворення, особливо в умовах пандемії COVID-19, — це має отримати відповідну оцінку регулюючих органів.

Ця позиція була розроблена Робочою групою Всеукраїнської асоціації ревматологів України та схвалена Президією і може бути прийнята до уваги як сучасні рекомендації щодо застосування серед пацієнтів дефіцитних та потенційно дефіцитних лікарських засобів.

Метою формулювання зазначеної позиції є збереження доступу ревматологів до лікарських засобів, потрібних у безперервному наданні високоякісної кваліфікованої допомоги пацієнтам ревматологічного профілю.

Основою для формування цієї позиції є, з одного боку, захист пріоритетності доступу пацієнтів до ГХ та окремих препаратів біологічної терапії (антагоністів ІЛ-6) — пацієнтам із ревматологічними хворобами, і з іншого боку — продовження вивчення і збільшення виробництва зазначених лікарських засобів, із врахуванням їх потреб в умовах пандемії COVID-19.

Всеукраїнська асоціація ревматологів України продовжує моніторинг даних щодо підходів до лікування хворих на COVID-19 із застосуванням ГХ і ТОЦ та надаватиме регулярні оновлення позиції за необхідності.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Baron S.A., Devaux C., Colson P. et al.** (2020) Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of COVID-19? *Inter. J. Antimicrob. Agen.* (<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105944>).
- Dall'Erà M., Levesque V., Solomons N. et al.** (2015) Identification of clinical and serological factors during induction treatment of lupus nephritis that are associated with renal outcome. *Lupus Sci Med.*, 2: e000089.
- Dahly D., Gates S., Morris T.** (2020) Statistical review of Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial (<https://zenodo.org/record/3724167#.XnngsG57lw4>).
- De Benedetti F., Brunner H.I., Ruperto N. et al.** (2012) Randomized Trial of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 367(25): 2385–2389.
- Fava A., Petri M.** (2019) Systemic Lupus Erythematosus: *Diagn. Clin. Manag. J. Autoimmun.*, 96: 1–13.
- Fessler B.J., Alarcon G.S., McGwin G.Jr. et al.** (2005) Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum.*, 52: 1473–1480.
- Gautret P., Lagier J.-C., Parola P. et al.** (2020) Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
- Hick J.L., Rubinson L., O'Laughlin D.T., Farmer J.C.** (2007) Clinical review: Allocating ventilators during large-scale disasters – problems, planning, and process. *Crit. Care*, 11(3): 217.
- Huang C., Wang Y., Li X. et al.** (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223): 497–506.
- Liu J., Cao R., Xu M. et al.** (2020) Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection *in vitro*. *Cell Discov.*, 6: 16.
- Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al.** (2020) COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. Vol 395 (10229): 1033–1034.
- National Health Commission and State Administration of Traditional Chinese Medicine** (2020) Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). (Mandarin; English translation.) Mar. 3.
- Nicastri E. et al.** (2020) Recommendations for COVID-19 clinical management. National Institute for the Infectious Diseases «L. Spallanzani», IRCCS. *Infect. Dis. Reports*, 12: 8543, *Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2*.
- Pons-Estel G.J., Alarcón G.S., McGwin G.Jr. et al.** (2009) Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum.*, 61: 830–839.
- Sawalha A.H., Manzi S.** (2020) Coronavirus Disease-2019: Implication for the care and management of patients with systemic lupus erythematosus. *Eur. J. Rheumatol.* DOI: 10.5152/eurjrheum.2020.20055.
- Stone J.H., Tuckwell K., Dimonaco S. et al.** (2017) Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N. Engl. J. Med.*, 377(4): 317–328.
- The Canadian Study Group** (1991) A Randomized Study of the Effect of Withdrawing Hydroxychloroquine Sulfate in Systemic Lupus Erythematosus. *N. Engl. J. Med.*, 324: 150–154.
- Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X. et al.** (2020) Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res.*, 30(3): 269–271.
- Xu X., Han M., Li T. et al.** (2020) Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. Available on China Xiv website.
- Yao X., Ye F., Zhang M. et al.** (2020) In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin. Infect. Dis.* (<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>).