

УКРАЇНСЬКА РЕВМАТОЛОГІЧНА ШКОЛА-2010.

Частина 1. СУЧАСНІ МІЖНАРОДНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

18–19 березня 2010 р. у Києві — під проводом Національної академії медичних наук (НАМН) України та Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, зусиллями Асоціації ревматологів України (АРУ) та Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) імені П.Л. Шупика МОЗ України — Національним науковим центром «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України було проведено чергову щорічну сесію Української ревматологічної школи: цьогоріч під гаслом «Сучасні напрямки фармакотерапії в ревматології згідно з міжнародними рекомендаціями». Чимало насправді свіжої доказової інформації щодо головних ланок фармакоревматології отримали слухачі з усіх усюд нашої країни. Зазначимо також, що ця безцінна для практикуючих лікарів та фармацевтів інформація лунала з вуст знаних вчених не лише нашої країни, але й фахівців з провідних зарубіжних держав, зокрема Російської Федерації та Великої Британії. Як завжди незмінно, головуючим Української ревматологічної школи став Володимир Миколайович Коваленко, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, президент АРУ, директор Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, головний позаштатний фахівець з терапії, кардіології та ревматології МОЗ України. Він же виступав модератором та ініціатором більшості наукових дискусій, у чому йому активно допомагали члени президії Неоніла Михайлівна Шуба, доктор медичних наук, професор кафедри терапії та ревматології НМАПО ім. П.Л. Шупика, віце-президент АРУ, та Олег Петрович Борткевич, доктор медичних наук, професор кафедри терапії та ревматології НМАПО ім. П.Л. Шупика, провідний науковий співробітник відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України.



Мабуть, розмаїття наукових тем та клінічних відгалужень доповідей, що лунали з трибуни Української ревматологічної школи-2010, цілком порівнянне з нозологічним розмаїттям такої складної сфери медичних знань, як ревматологія. У фокусі основної уваги учасників конференції — у тих чи інших клінічних ракурсах, які будуть докладніше висвітлені на сторінках «Українського ревматологічного журналу», — поставали проблеми діагностики та лікування найпоширеніших (і відповідно, найбільш пріоритетних для системи охорони здоров'я) ревматичних захворювань (РЗ) — остеоартрозу, ревматоїдного артриту (РА), остеопорозу (ОП). Водночас чимало доповідей було присвячено дещо менш розповсюдженим, втім також клінічно значущим у ревматологічній та терапевтичній практиці проблемам, зокрема щодо ведення пацієнтів з анкілозивним спондилоартритом (хвороба Бехтерева), системним червоним вовчаком та іншими системними васкулітами аутоімунного генезу, подагрюю та псоріатичною хворобою (самостійного перебігу та асоційовано з метаболічним синдромом), глюкокортикоїдним ОП тощо.

У рамках заходу було всебічно розглянуто особливості нових підходів до лікування РЗ за допомогою біологічної терапії з позиції оновленого консенсусу Європейської антиревматичної ліги (EULAR, 2009). Цей консенсус було підготовлено з урахуванням потреб практикуючого лікаря, а оновлення попередніх узгоджених положень було продиктовано появою нових даних про деякі біологічні агенти

(виготовлені із застосуванням біотехнологій лікарські препарати, які здійснюють спрямоване блокування ключових ланок запалення за допомогою антитіл або розчинних рецепторів цитокінів, а також інших біологічно активних речовин) — специфічні В-клітинні препарати, блокатори фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП-α), антагоністи рецепторів до інтерлейкінів тощо. У своїй доповіді «Модифікація аутоімунного процесу на основі біологічної терапії» **Володимир Коваленко** окреслив нові напрямки фармакотерапії РЗ на основі біологічних агентів:

- антицитокінова терапія;
- В-клітинна терапія;
- Т-клітинна терапія;
- комплемент-спрямована терапія.

Проект національних рекомендацій стосовно використання біологічних агентів у лікуванні РА розроблено робочою групою АРУ на основі рекомендацій Американського коледжу ревматологів (American College of Rheumatology) та EULAR за лежно від:

- тривалості захворювання;
- активності запального процесу (комбінований індекс активності перебігу РА DAS28);
- чинників несприятливого перебігу (позасуглобові прояви, функціональні обмеження, підвищені значення ревматоїдного фактора та аутоантитіл проти циклічних цитрулін-пептидів (anti-CCP); ерозії на рентгенограмах, неефективність попередньої терапії).

Рекомендовані схеми терапії включають:

- інфліксимаб+метотрексат;
- адалімуаб+метотрексат;
- тоцилізуаб+метотрексат;
- ритуксимаб+метотрексат;
- адалімуаб та тоцилізуаб можуть призначатися в режимі монотерапії.



Рекомендації щодо застосування біологічної терапії в перші 6 міс РА:

- блокатори ФНП- α у поєднанні з метотрексатом при РА тривалістю <3 міс рекомендовані лише при високій активності захворювання та наявності чинників несприятливого перебігу;
- при низькій та помірній активності показано застосування небіологічних базисних препаратів;
- тоцилізуаб може бути призначений у вигляді монотерапії пацієнтам, які раніше не отримували базисні препарати або метотрексат.

При тривалості РА від 6 до 24 міс:

- у разі неефективності монотерапії метотрексатом застосування блокаторів ФНП- α рекомендовано всім пацієнтам з високою активністю захворювання, а також при поєднанні помірної активності та чинників несприятливого перебігу;
- тоцилізуаб може призначатися в комбінації з метотрексатом або у вигляді монотерапії пацієнтам з помірною або високою активністю РА у разі попередньої неефективності та поганої переносимості базисних препаратів або блокаторів ФНП- α ;
- при низькій активності хвороби показано призначення небіологічної базисної терапії.

Пацієнтам із тривалим перебігом захворювання рекомендовано:

- при високій та помірній активності хвороби в поєднанні з чинниками несприятливого перебігу:
 - блокатори ФНП- α або
 - тоцилізуаб або
 - ритуксимаб (при неефективності блокаторів ФНП- α);
- у разі відсутності чинників несприятливого прогнозу призначаються препарати базисної терапії чи блокатори ФНП- α ;
- при низькій активності застосовуються небіологічні базисні препарати.

Тема біологічної терапії глибоко розглядалася не лише у площині ефективності різних лікувальних

схем та критеріїв відбору відповідних пацієнтів згідно з оновленим консенсусом, але й під кутом прогнозування та упередження її ускладнень. Як зазначив В. Коваленко, в інструкціях до цих препаратів побічна дія може бути представлена надзвичайно широко і враховувати навіть несуттєві небажані реакції з боку пацієнта — таку етичну цивілізовану позицію займають усі провідні інноваційні фармацевтичні виробники.

«Дійсно, коли читаєш інструкцію компанії, яка є розробником препарату, і бачиш перелік можливих побічних ефектів, що може налічувати з три десятки позицій, може виникнути відчуття: а чи не радше відкласти цей препарат та звернутися до іншого?.. Наприклад, генеричного — який дублює (напевно, не в кращому варіанті) препарат першовиробника, втім часто-густо супроводжується усиченою інформацією щодо побічної дії. Неприпустимо, коли в інструкції спрощується зміст чи зменшуються обсяги розділу побічних явищ! — вони повинні чітко відповідати інформації від компанії, яка розробила препарат



У президії Української ревматологічної школи-2010: В.М. Коваленко, Н.М. Шуба, О.П. Борткевич

і найдостеменніше вивчила його особливості. Зараз ми боремось з таким явищем і на рівні Державного фармакологічного центру МОЗ України — при затвердженні інструкцій з медичного застосування, що подають виробники генеричних препаратів. Це надзвичайно важлива проблема, і ми повинні не замовчувати її, а навпаки, якнайширше інформувати та орієнтувати лікарів і пацієнтів з огляду на пильне ставлення до безпеки біологічних агентів зокрема та лікарських засобів для застосування у ревматологічній практиці загалом», — підкреслив президент АРУ.

Протягом дискусій виникали символічні моменти, як, наприклад, при обговоренні доповіді професора з Великобританії Майкла Айрані (Michael S. Irani) — одного з авторів та керівників міжнародного багаточетрового рандомізованого клінічного випробування SAMM (ми вже згадували це широковідоме у світовій ревматології ім'я в одній з нещодавніх публікацій: «Боль и возраст: актуальные вопросы терапии» — Укр. ревматол. журн., № 1 (39) 2010, с. 25–30: www.rheumatology.kiev.ua/pdf/39/25.pdf. Коли йому надійшло прискіпливе запитання із зали: «Чому ви керуєтесь даними досліджень, обмежених здебільшого періодом 1994–2005 рр.?», — британський вчений дещо зніяковів, втім лише на мить. З подякою зазначивши, що подібні запитання є не лише цілком обґрунтованими, але й свідчать про належну увагу, яку

українські фахівці практичної медицини приділяють свіжості науково доказової бази, — він шанобливо пояснив, що дані, накопичені в ході рандомізованих клінічних випробувань, проведених протягом зазначеного періоду, є настільки якісними та обґрунтованими, фундаментальними та масштабними (загалом понад 200 тис. пацієнтів), взаємовідтворюваними й статистично достовірними (рівень доказовості А), що міжнародна наукова спільнота мала достатні підстави прийняти їх за відправну точку. Тож подальші дослідження з метою додаткового підтвердження переважаючої безпеки та рівновеликої ефективності ацеклофенаку порівняно з найкращими неселективними протизапальними препаратами (НПЗП) — диклофенаком, ібупрофеном, мелоксикамом та ін. — мабуть, нагадували б спроби повторного винаходу колеса. Таким чином, якщо стисло підсумувати найпомітніші фармакотерапевтичні новинки, що постали у центрі уваги слухачів школи, то серед неселективних НПЗП панував ацеклофенак, у царині модифікації аутоімунного процесу — біологічні агенти (див. вище), лікування ОП — стронція ранелат (що засвідчив найширший спектр захисту від переломів усіх локалізацій).

На закінчення Української ревматологічної школи-2010 відбулося спільне засідання головних спеціалістів МОЗ України, провідних фахівців НАМН України та АРУ з організаційно-методичних питань діяльності ревматологічної служби: зокрема щодо забезпечення реєстру лікування РЗ на основі біологічної терапії (було презентовано пробний ознайомчий варіант реєстру у пілотній мережевій версії), розгляду та затвердження Державної програми з лікування ревматичних хвороб на основі біологічної терапії та ще низки регламентуючих документів ревматологічної служби, що знайшло відповідне відображення у резолюції наради (див. нижче).

В. Коваленко нагадав, що створенню національного реєстру лікування РЗ на основі біологічної терапії передувала глибока дискусія, що засвідчила нагальну необхідність визначити такий реєстр, який міг би реально відображати потреби практичної ревматології, реально заповнювався б через інтернет лікарями практичної ланки, слугував би вичерпною базою даних щодо лікування хворих на РЗ за допомогою біологічних агентів. Головний центр реєстру знаходитиметься в Національному науковому центрі «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, згодом ця діяльність поширюватиметься зусиллями перших 9 базисних міжрегіональних ревматологічних центрів, а у подальшому охопить усі області держави. Сьогодні подібні реєстри працюють у 26 країнах світу. Основні завдання реєстру — реєстрація даних щодо пацієнтів, які отримують біологічну терапію, з метою проведення на основі цих даних аналізу ефективності та безпеки терапії (реєстрація всіх побічних явищ, що характерні для нашої регіону, їх систематизація, узагальнення та аналітична оцінка). Реєстр заповнюватиметься як в електронній, так і паперовій формі (вибір лікаря залежить від його можливостей, наявності доступу до інтернету тощо). Кількість нозологічних опцій обмежується трьома: РА, анкілозивний спондиліт, системний червоний

вовчак та інші системні васкуліти. Внесення даних починається з перших днів виявлення РЗ, у подальшому немає необхідності заповнювати вихідні дані (анамнез захворювання, дані фізикальних та лабораторно-інструментальних досліджень тощо) — з кожним наступним візитом лікар реєструє побічні ефекти, інформацію про введення препаратів, зміни у клінічному статусі пацієнта тощо. Фактично це електронна історія хвороби пацієнта ревматологічного профілю, у яку лікар «нанизує» дані про динаміку перебігу захворювання та застосовування біологічних агентів на попередні. На думку розробників, створення реєстру лікування РЗ на основі біологічної терапії слугуватиме рішучим кроком до формування єдиного державного реєстру хворих на РА. Пропонована версія реєстру (цей ліцензований програмний продукт розроблявся ІТ-фахівцями у Словенії) буде зручною для лікаря-користувача: з набуттям певного досвіду процедура заповнення первинного облікового запису становитиме 10–15 хв, а повторних — набагато менше; при цьому значна перевага — можливість швидко порівняти у часі та оцінити динаміку захворювання з метою визначення необхідності корекції подальшої терапії; деякі етичні моменти та міркування конфіденційності нівелюються системою внесення особистих даних до загального реєстру не за прізвищем, а за ініціалами пацієнта (тобто паспортні дані будуть зафіксовані лише на персональному комп'ютері лікуючого фахівця-ревматолога). Невдовзі електронна адреса реєстру повинна з'явитися на веб-сайті Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України.

Також на основі проекту національних рекомендацій (див. вище) створено Концепцію Державної програми лікування хворих на ревматоїдний артрит на період 2010–2014 рр., призначену для підвищення ефективності лікування хворих на РА шляхом удосконалення системи стандартизованого обстеження з метою своєчасного встановлення діагнозу та застосування оптимальних варіантів сучасної терапії з використанням блокаторів ФНП- α , інтерлейкіну-6 та В-лімфоцитів. Завдання і заходи з виконання Державної програми лікування хворих на ревматоїдний артрит на період 2010–2014 рр. включають:

- організацію системи стандартизованого обстеження та лікування хворих на РА;
- створення та підтримку функціонування єдиного державного реєстру хворих на РА;
- удосконалення системи раннього виявлення та своєчасного встановлення діагнозу РА;
- удосконалення та надання високоспеціалізованої медичної допомоги хворим на РА;
- регулярне проведення досліджень, які ґрунтуються на принципах доказової медицини, на базі ревматологічних центрів та науково-дослідних установ;
- співробітництво фахівців суміжних спеціальностей з різних регіонів України для обміну інформацією;
- моніторинг та аналіз роботи регіонів.

Пилип Снегірьов, фото автора

**РЕЗОЛЮЦІЯ
СПІЛЬНОГО ЗАСІДАННЯ ГОЛОВНИХ
СПЕЦІАЛІСТІВ МОЗ УКРАЇНИ,
ПРОВІДНИХ ФАХІВЦІВ НАМН УКРАЇНИ
ТА АСОЦІАЦІЇ РЕВМАТОЛОГІВ УКРАЇНИ
(18–19 березня 2010 р.)**

Сучасний розвиток ревматології характеризується активним втіленням нових технологій лікування та аналізом ефективності/безпеки лікарських втручань в організм хворого. Це значною мірою забезпечує якість життя та суттєве збільшення його тривалості, зниження смертності у зв'язку з серцево-судинними захворюваннями в економічно розвинених країнах. Така ситуація пов'язана певним чином із втіленням у клінічну практику доказової медицини. З відкриттям нових фармако-терапевтичних агентів: нестероїдних протизапальних засобів нових поколінь, глюкокортикоїдів, базисних чинників, у тому числі біологічних агентів, арсенал лікаря-ревматолога надзвичайно зріс, що привело до покращання якості життя хворих, прогнозу перебігу ревматичних захворювань і збереження багатьох людських життів. Незважаючи на суттєві успіхи в діагностиці та лікуванні ревматичних хвороб, появу інноваційних фармако-терапевтичних методів, у тому числі хондропротекторної терапії, біологічних агентів, ця патологія залишається однією з провідних причин передчасної втрати працездатності, інвалідності, а також передчасної смертності в більшості індустриальних країн світу.

Серед позитивних тенденцій, що визначаються останніми роками, слід зазначити вдосконалення ранньої діагностики ряду ревматичних хвороб завдяки організації просвітницької роботи Асоціації ревматологів України (АРУ), впровадженню нових методів діагностики та лікування, широкому застосуванню біологічної та хондропротекторної терапії, а також тісному контакту із суміжними терапевтичними та хірургічними (зокрема ортопедичною) службами. Виглядає доцільним створення тісної соціально-медичної співпраці між пацієнтами та лікарями щодо надання інформації про симптоми ревматичних хвороб, особливо найбільш поширених — остеоартрозу, метаболічних артропатій, остеопорозу. Такий підхід допоможе пацієнтам правильно оцінювати свій стан і вчасно звертатися за кваліфікованою медичною допомогою, а також передбачає зменшення кількості незворотних проявів хвороби та інвалідизації, які пов'язані з помилковою ранньою діагностикою або з пізнім звертанням пацієнта до лікаря. У зв'язку з цим великого значення набувають методи ранньої діагностики ревматичних хвороб та відповідні своєчасні заходи профілактики, первинної і спеціалізованої медичної допомоги, що, в першу чергу, стосується первинної ланки — сімейний лікар та спеціаліст-ревматолог.

Правління АРУ рекомендує:

- затвердити проект Державної програми лікування хворих на ревматичні захворюван-

ня суглобів (ревматоїдний артрит) на 2010–2014 рр., що запропонована робочою групою АРУ;

- узгодити на рівні МОЗ України створення Національного реєстру хворих на захворювання кістково-м'язової системи та системні захворювання сполучної тканини; визначити відповідальних за створення реєстру;
- разом зі спеціалістами МОЗ України розробити проект заходів державного рівня щодо вдосконалення надання медичної допомоги хворим на інші ревматичні хвороби суглобів та системні захворювання сполучної тканини, в тому числі забезпечення сучасних фармако-терапевтичних стратегій, включаючи біологічні агенти, щодо цих хворих. При формуванні найбільш ефективних схем лікування керуватися Переліком протиревматичних лікарських засобів у рамках Національного формуляру (проекту), що узгоджений з Державним фармакологічним центром МОЗ України;
- головним обласним спеціалістам із ревматології в найкоротший термін надати пропозиції щодо необхідності державного забезпечення надання медичної допомоги хворим на ревматичні хвороби (групи препаратів; категорії та кількість/відсоток хворих по відповідних областях, що потребують державної підтримки; фінансові потреби на підтримувальне лікування, активне лікування в гострій фазі чи період загострення хвороби, включаючи інтенсивну терапію (у тому числі біологічні агенти)).

Робочим групам у складі АРУ:

- внести зміни до наказу МОЗ України від 12.10.2006 р. № 676 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія» щодо деяких ревматичних хвороб (анкілозивного спондиліту, псоріатичного артриту, системного червоного вовчака тощо) з урахуванням нових рекомендацій провідних ревматологічних асоціацій світу з застосування біологічних агентів (інфліксимаб, ритуксимаб, адалімумаб, тоцилізумаб тощо) при цих нозологічних формах;
- надалі розробляти та активно використовувати базисні повільно діючі препарати для лікування остеоартрозу, керуючись даними доказової медицини та рекомендаціями EULAR, а також досвідом використання в Україні;
- формувати соціальне замовлення щодо налагодження подальшого виробництва сучасних протиревматичних засобів.

Впровадити розроблену робочою групою у складі провідних фахівців-ревматологів та ортопедів-травматологів систему етапної діагностики та лікування хвороб суглобів: ревматоїдного артриту, остеоартрозу, анкілозивного спондиліту, псоріатичного та подагричного артриту.