1.1. Доклад:

Обоснование целесообразности реализации комплексного плана научных исследований

Комплексный план научных исследований:

ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ КОНТРОЛЯ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

ПРОГРАММА «КОНТРОЛЬ»

(Качественное Обезболивание: Направленная Терапия и Рациональная Организация Лечения)

Направление реализации КПНИ

Разработка проблемы, представляющей большое медицинское и социальное значение в рамках «Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года» (утв. распоряжением Правительства РФ от 28.12.2012 г. No 2580-р)

Наименование научных организаций-исполнителей КПНИ

* ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
* ФГБУ Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России
* ФГБУ НИИ общей патологии и патофизиологии
* Первый МГМУ им. М.А.Сеченова

Срок реализации КПНИ

2017-2019 гг.

Грифы согласования и утверждения

Автор доклада: Каратеев Андрей Евгеньевич, зав. лаборатории гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях, д.м.н., Москва, Каширское ш., 34-а, 89104041160, aekarat@yandex.ru

Москва, 2016

1.2. АНАЛИЗ НАУЧНОЙ ПРОБЛЕМЫ:

Боль, связанная с заболеваниями опорно-двигательной системы (скелетно-мышечная боль, СМБ) представляет одну из ведущих медицинских и социальных проблем, формирующих серьезный глобальный вызов, стоящий перед современной цивилизацией. Это связано с неуклонным старением популяции и закономерным увеличением доли лиц, страдающих хроническими заболеваниями суставов и позвоночника, а также изменением социально-экономических условий, формирующих новый, более высокий уровень представления о качестве жизни и необходимой государственной поддержки больных людей.

СМБ - источник страданий и социальных потерь для миллионов людей, одна из наиболее частых причин кратковременной или стойкой утраты трудоспособности и серьезное бремя для государства и общества, вынужденных тратить огромные средства на диагностику, лечение и содержание больных.

Согласно результатам известного эпидемиологического исследования, охватившего 15 стран Евросоюза и Израиль, 19% жителей развитых стран испытывают хроническую боль, причиной которой в подавляющем большинстве случаев является патология суставов и позвоночника (Breivik H., 2006). Еще более высокую оценку дают данные последних исследований – более 40% (Fayaz A., 2016). Только в пяти государствах Евросоюза – Великобритании, Франции, Испании, Германии и Италии, насчитывается около 50 млн. людей, страдающих от боли, причем 11.2 млн. – от сильной боли (Langley P., 2011). Ежегодные затраты на лечение боли в США составляют более 500 млрд. $ (Committee on Advancing Pain Research Care and Education, Board on Health Sciences Policy, Institute of Medicine, 2011).

Основной причиной развития СМБ являются аутоиммунные воспалительные заболевания (ревматоидный артрит, спондилоартриты), остеоартрит (ОА), острая и хроническая неспецифическая боль в спине (НБС). Анализ глобального бремени болезней в 188 странах мира (GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, 2015) показывает одну из ведущих позиций этого круга заболеваний в структуре причин нетрудоспособности (DALYs – число лет жизни, потерянных из-за болезни). Хроническая СМБ при РЗ становится основной причиной инвалидизации и социальных потерь пациентов, а также важнейшим фактором, определяющим постоянный рост числа дорогостоящих хирургических вмешательств – таких, как эндопротезирование суставов при ОА.

Пациенты с СМБ (страдающие РА, ОА и НБС) составляют важнейший контингент лиц, обращающихся к врачам общего профиля и представителям различных медицинских специальностей. По результатам анкетирования 2102 врачей, работающих в России и странах СНГ, проведенного в ходе исследования КОРОНА-2, на приеме ревматологов эти пациенты составляют более 90%, неврологов - 54.2%, травматологов - 60.0%, врачей общего профиля - 34.3% (Каратеев А.Е., 2014).

По данным европейских регистров РА (Eriksson JK, 2015; Huscher D, 2014), несмотря на внедрение в практику самых современных инновационных методов лечения РЗ, таких как генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), не менее половины больных РА испытывают СМБ и нуждаются в приеме анальгетиков. Применение обезболивающих средств остается основным направлением фармакотерапии наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата – ОА (Рекомендации ESCEO, 2015; OARSI, 2014) и НБС (Европейские рекомендации по лечению острой/ хронической НБС: Koes BW, 2010).

На значимость проблемы СМБ косвенно указывает высокая заинтересованность фармакологической индустрии: анальгетики и адъювантные средства для контроля боли относятся к числу наиболее востребованных в современном мире лекарств.

В настоящее время в арсенале практикующих врачей имеется широкий спектр обезболивающих препаратов. Достаточно отметить, что только нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) представлены на российском фармакологическом рынке 22 международными непатентованными наименованиями (МНН), причем коммерческих препаратов на порядок больше: около 80 лекарств на основе диклофенака, 22 на основе нимесулида, 12 мелоксикама и т.д. Кроме этого, для лечения боли применяется парацетамол, опиоиды, миорелаксанты, флупиртин, локальное введение глюкокортикоидов, местных анестетиков и препаратов гиалуроновой кислоты, медленнодействующие противовоспалительные средства (МДПВС, т.н. «хондропротекторы»), антидепрессанты, габапентиноиды и др., а также разнообразные физиотерапевтические методы, включая лазерное, ультразвуковое, магнитное и др. виды немедикаментозного воздействия. Проходят клиническую апробацию новые, инновационные методы лечения СМБ, такие как применение ГИБП – в частности, моноклональных антител к фактору роста нервов и CALCRL. Активно разрабатываются и внедряются в практику новые анальгетические средства – наноформы НПВП, ингибиторы ПГЕ2-синтетазы, блокаторы ЕР1-4 –рецепторов, синтетические аналоги противовоспалительных эйкозаноидов (резолвины) и т.д.

Однако, несмотря на обилие терапевтических возможностей, задача эффективного контроля СМБ и предотвращение ее хронизации далека от своего решения. По данным эпидемиологических исследований, почти половина пациентов с СМБ, получающих активную терапию, полностью неудовлетворенна ее результатами (Gore M.,2012; Martin G.,2011, Breivik H., 2006).

Неэффективное лечение острой/подострой СМБ определяет развитие хронической боли – самостоятельного, трудно поддающегося терапии синдрома, который не только вызывает нарушение качества жизни и потерю трудоспособности, но и представляет серьезную угрозу как самостоятельный фактор риска прогрессирования коморбидных заболеваний. Так, хорошо известна взаимосвязь между хронической болью, прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний и риском кардиоваскулярных катастроф (Haugen IK, 2015; Nüesch E., 2011; Tsuboi M.,2011; Zhu K.,2007)

Неудовлетворенность лечением боли приводит к широкому и бесконтрольному использованию анальгетиков (прежде всего, НПВП), что порождает новую глобальную проблему - неуклонный рост числа опасных лекарственных осложнений и существенный риск прогрессирования коморбидных заболеваний, связанный с ятрогенным воздействием. Хорошо известно, что прием НПВП увеличивает риск появления ЖКТ-кровотечения более чем в 2 раза, в сравнении с популяционным уровнем; в развитых странах использование НПВП и низких доз аспирина в качестве антитромботического средства сегодня является на первое место среди причин тяжелых ЖКТ-осложнений. По данным контролируемых исследований, регулярный прием НПВП «добавляет» от 1 до 3 смертельных кардиоваскулярных катастроф на 1000 пациентов/лет. По сути дела, анальгетики представляют собой самостоятельный антропогенный фактор развития угрожающих жизни, социально значимой патологии.

Недостаточная эффективность лечения СМБ во многом определяется отсутствием четких представлений о клинической гетерогенности фенотипов СМБ и связанным с этим отличием в «точках приложения» для препаратов с разным механизмом действия. До настоящего времени при выборе схемы анальгетической терапии используется эмпирический подход: ряд специалистов ограничивает терапию СМБ назначением одного типа анальгетиков (чаще всего, НПВП), а другие сразу назначают комплекс препаратов, включая НПВП, миорелаксанты, «хондропротекторы», локальное введение ГК и гиалуроновой к-ты и т.д. Такая тактика, с одной стороны, может приводить к недостаточной эффективности, с другой – к неоправданным затратам и повышению риска лекарственных осложнений.

Оптимизация лечения СМБ – междисциплинарная проблема, представляющая значительный интерес как для практикующих врачей, представляющих различные специальности (терапевты, неврологи, ревматологи, хирурги-ортопеды и др.), так и для ученых и организаторов здравоохранения. Не вызывает сомнения тот факт, что развитие СМБ определяется общими патофизиологическими механизмами, независимо от этиологии и нозологической формы. Поэтому подходы к терапии должны быть общими, базироваться на едином представлении о патогенезе и возможностях комплексной медикаментозного и немедикаментозного воздействия.

Наукоемкое значение данной темы подтверждает высокая публикационная активность. Так, по запросу “musculoskeletal pain” в системе PubMed только за период с января 2016 по октябрь 2016 г. отмечено 1560 публикаций, из которых 32 представляют оригинальные исследования.

Проблема СМБ, имеющая значительное медицинское и социальное значение, может быть отнесена к категории «больших вызовов», стоящих перед российским обществом и государством. В соответствии с положениями документа «Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года» (утв. распоряжением Правительства РФ от 28.12.2012 г. No 2580-р), решение данной проблемы вписывается в число основных научных платформ, определенных в перечне приоритетных направлений развития медицинской науки в Российской Федерации:

Научная платформа «профилактическая среда»

* Мониторинг общественного здоровья и факторов риска развития заболеваний, формирование профилактической среды в отношении формирования хронической СМБ как социально значимой патологии, связанной с угрозой здоровью и благополучию жителей России и ассоциированной со значительными экономическим потерям (что определяется необходимостью постоянного лечения и финансовой поддержки пациентов)
* Контроль рисков негативного антропогенного влияния на развитие и прогрессирование коморбидных заболеваний, связанных с бесконтрольным применением анальгетиков

Научная платформа «сердечно-сосудистые заболевания»

* Ранняя диагностика и индивидуализированный подход по оценке и контролю рисков развития или ухудшения течения заболеваний сердечно-сосудистой системы, связанных с хронической СМБ и приемом анальгетических препаратов
* Формирование алгоритма назначения анальгетической терапии с учетом необходимости контроля и профилактики кардиоваскулярных осложнений

Научная платформа «фармакология»

* Использование клинических и лабораторных методов объективизации эффекта фармакологических средств, используемых в комплексной терапии СМБ
* Оптимизация сочетанного применения анальгетических препаратов с учетом механизма действия, оценки клинического «ответа» и анализа биомаркеров
* Выявление фенотипов СМБ для предикции клинического эффекта и снижения риска развития потенциально опасных побочных эффектов анальгетических препаратов

Научная платформа «неврология и нейронауки»

* раскрытие фундаментальных механизмов развития хронической боли, и разработка методов ее эффективного лечения и профилактики

1.3. ЦЕЛИ, ЗАДАЧИ, СТРУКТУРА РАБОТЫ И ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАЛИЗАЦИИ КПНИ

ЦЕЛЬ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ:

Разработка технологии персонализированного контроля скелетно-мышечной боли на основе выделения ее клинико-патогенетических форм (фенотипов) и индивидуализированного комплексного применения фармакологических и нефармакологических средств

ЗАДАЧИ ПРОГРАММЫ:

1. Выделение различных клинико-патогенетических форм СМБ путем комплексного обследования значительного контингента больных РЗ и последующего многофакторного анализа полученных данных

2. Объективизация выраженности СМБ и ее динамики в процессе лечения с использованием комплекса клинических параметров и биомаркеров

3. Оценка прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и нарастания риска кардиоваскулярных катастроф в зависимости от выраженности СМБ и эффективности ее контроля

4. Разработка (с использованием методов математического моделирования и компьютерных технологий) алгоритма эффективного контроля СМБ на основе применения существующих и инновационных методов комбинированного фармакологического и нефармакологического воздействия с учетом индивидуальных особенностей клинического случая и наличия коморбидной патологии

5. Апробация алгоритма лечения СМБ в клинической практике, оценка параметров и предикторов «минимального» и «высокого» клинического ответа на терапию

СТРУКТУРА РАБОТ:

Выполнение настоящей научной программы предполагает поэтапный набор материала на основе кооперации деятельности различных структурных подразделений ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой и привлечения специалистов других научных учреждений ФАНО в качестве экспертов/исполнителей по отдельным фрагментам исследовательской работы.

По каждому фрагменту работы после утверждения КПНИ планируется разработать собственный исследовательский модуль с указанием его цели, задач, материалов и методов, конкретного плана сроков выполнения, а также конкретного исполнителя/исполнителей.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СМБ

Данный фрагмент исследования представляет собой углубленный анализ проблемы СМБ в России для формирования четкого представления о ее современном медицинском и социально-экономическом значении как базиса для дальнейшего развития информационной компании, обоснования значимости новых клинических подходов и соответствующих обучающих программ. Значение этого фрагмента определяется явным недостатком свежей российской информации по данному вопросу, сопоставимой по своему уровню с соответствующими эпидемиологическими работами, проводившимися в странах Западной Европы и США. Для этого предлагается провести всероссийскую эпидемиологическую программу по изучению распространенности СМБ и связанным с ней социально-экономическим бременем. Данная программа должна включать интервьюирование не менее 50.000 жителей России для выявления частоты и характера СМБ, и углубленное анкетирование с использованием оригинального опросника у не менее 30.000 пациентов с РЗ, испытывающих СМБ. Эпидемиологическая программа должна быть реализована в Москве и не менее 10 регионах России с привлечением соответствующих исследовательских центров, связанных профессиональными ассоциациями, такими как Ассоциация Ревматологов России (АРР) и Российское Общество по Изучению Боли (РОИБ).

ВЫДЕЛЕНИЕ ФЕНОТИПОВ СМБ

Выполнение данного фрагмента программы основывается на тотальном обследовании больных с РА, ОА и НБС, испытывающих СМБ. Поскольку эта часть исследования носит поисковый характер и не может быть соотнесена с опытом предыдущих работ, объем исследования должен быть максимально велик. Предполагается, что скрининг должен охватывать всех больных с соответствующей патологией, поступающих для лечения в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой за фиксированный календарный срок (первые два квартала 2017 г.), т.е. размер исследуемой группы должен составит не менее 1000 пациентов. Размер репрезентативной выборки для углубленной оценки клинического статуса и наличия биомаркеров СМБ должен составлять, соответственно, не менее 100 и 50 человек.

В ходе обследования будут определяться следующие параметры:

* Оценка демографических, социальных и антропометрических параметров
* Оценка особенностей клинических проявлений, активности и тяжести функциональных нарушений, а также изменения качества жизни, связанных с основным заболеванием (DAS28, WOMAC, Анкета Роланда-Морриса, EQ-5, HAQ и др.)
* Оценка выраженности и характера болевых ощущений (ЧРШ, ВАШ, опросник Мак-Гилла, циркадианные особенности СМБ, связь с физическим и эмоциональным стрессом)
* Оценка наличия признаков невропатической боли (DN-4, painDETECT) и тревожно-депрессивных расстройств (HADS)
* Оценка клинических параметров (для пациентов с ОА и НБС): выраженность локальной боли, наличие местного воспаления, болезненного напряжения мышц, признаки энтезопатии и др.
* Выявление коморбидных заболеваний и их влияния на тяжесть состояния пациента (Модифицированный индекс Charlson, TIDI и др.)
* Определение биомаркеров боли при ОА (вч-СРБ, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α, ПГЕ2, субстанция Р)
* Углубленное обследование репрезентативной выборки пациентов с участием узких специалистов – невролога, психиатра, кардиолога, эндокринолога для уточнения клинического статуса и уровня коморбидного фона

Данный этап работы может быть представлен в виде следующей схемы:

Скрининг пациентов с РЗ для оценки характера СМБ и факторов, влияющих на ее развитие

Углубленный анализ репрезентативной выборки (исследование узких специалистов, биомаркеры, оценка коморбидности)

Выделение клинико-патогенетических форм (фенотипов) СМБ

На основании полученных данных будет создана соответствующая электронная база данных и проведен многофакторный анализ для оценки гетерогенности общей группы больных и определения корреляции между теми или иными клиническими и лабораторными параметрами. В результате данной работы планируется выделить несколько фенотипов СМБ, с учетом превалирующих патогенетических механизмов ее формирования и наличия коморбидных заболеваний, влияющих на хронизацию боли и влияющих на выбор рациональной схемы фармакологического/ нефармакологического воздействия.

Рисунок 1. Предполагаемое выделение клинико-патогенетических субтипов СМБ

Общая группа пациентов с СМБ

Преимущественно механический («невоспа-лительный») тип СМБ

«Невропатический» фенотип

СМБ на фоне тяжелых нарушений функции (end-stage)

СМБ на фоне высокой коморбидности

«Метаболический» фенотип

«Воспалительный» фенотип

Выделение указанных фенотипов носит условный характер и может подвергаться коррекции в процессе проведения настоящего исследования. В дальнейшем на основании разделения клинико-патогенетических субтипов СМБ будет формироваться алгоритм персонализированной терапии.

ОБЪЕКТИВИЗАЦИЯ СМБ

На этом этапе исследования будет проводиться сопоставление субъективных параметров оценки СМБ (ВАШ, ЧРШ) и объективный показателей, отражающих влияние СМБ на функциональный статус и системную реакцию макроорганизма:

* Зависимость между субъективной оценкой боли и ее динамики в процессе лечения (ВАШ, ЧРШ) и функциональным статусом пациентов
* Зависимость между субъективной оценкой боли и ее динамики в процессе лечения (ВАШ, ЧРШ) и уровнем медиаторов боли и воспаления (вч-СРБ, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α, ПГЕ2, субстанция Р)
* Зависимость между субъективной оценкой боли и ее динамики в процессе лечения (ВАШ, ЧРШ) и параметрами, отражающими состояние сердечно-сосудистой системы (СМАД, холтеровское мониторирование)
* Определение «минимального», «среднего» и «высокого» уровня ответа на анальгетическую терапию в зависимости от уровня удовлетворенности лечением (шкала Ликерт 1-5).

Полученные данные станут основой для формирования четких рекомендаций по оценке результатов комплексной терапии СМБ и необходимости ее коррекции в зависимости от клинического ответа на назначенное лечение.

ОЦЕНКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И НАРАСТАНИЯ РИСКА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ КАТАСТРОФ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ СМБ

Этот этап работы основывается на углубленном кардиологическом обследовании больных, испытывающих СМБ, и их длительном наблюдении с целью уточнения влияния эффективной анальгетической терапии на развитие или прогрессирование заболеваний сердечно-сосудистой системы. В ходе данного исследовательского модуля планируется изучить следующие аспекты:

* Сопоставление частоты заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также их тяжести (в частности, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца) в зависимости от характера, выраженности и длительности СМБ
* Изучение динамики показателей состояния сердечно-сосудистой системы (СМАД, холтеровское мониторирование, сердечный выброс и др.) на фоне терапии СМБ
* Длительное наблюдение когорты больных с СМБ (оформление данной когорты будет проведено по результатам первого этапа исследования) для оценки прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и развития кардиоваскулярных катастроф. Период наблюдения больных, в случае утверждения 3-х летнего срока КПНИ, составит не менее 12 месяцев.

На основании проведенного исследования предполагается подтвердить взаимосвязь между наличием персистирующей/хронической СМБ и нарастанием кардиоваскулярного риска. Эти данные позволят разработать конкретные шаги по медикаментозной профилактике кардиоваскулярных осложнений у пациентов, нуждающихся в обезболивающей терапии.

РАЗРАБОТКА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО АЛГОРИТМА КОНТРОЛЯ СМБ

Результаты, полученные в предыдущих исследовательских модулях, станут основой для формирования персонализированного алгоритма лечения СМБ. При этом выделение определенных фенотипов СМБ станет основой для выбора различных комбинаций анальгетических препаратов с учетом их патогенетических эффектов.

Таблица 1. Планируемый алгоритм лечения СМБ в зависимости от ее фенотипов (упрощенный вариант)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Этапы | | | | |
| Первый этап (диагностика) | Второй этап (выделение фенотипа СМБ) | Третий этап (Выбор начальной схемы лечения\*) | Четвертый этап (Оценка результатов, коррекция терапии) | |
| Ответ на терапию (>50%) | Нет ответа на терапию (<20%) |
| Физикальное исследование, оценка выраженности боли, ее особенности, биомаркеры, коморбидные заболевания | Преимущественно «механическая» боль | * Парацетамол * Локальные или системные НПВП (оценка ответа!) * МДПВС * Миорелаксанты * Физиотерапевтические методы лечения * Коррекция нарушений биомеханики | Продолжение лечение до купирования боли или сохранения ее эффективного контроля на приемлемом уровне (в случае хронического заболевания) | При ОА -использование препаратов гиалуроновой кислоты |
| «Воспалительный» фенотип | * НПВП в высоких дозах * МДПВС | Замена НПВП  Локальное введение глюкокортикоидов (ГК) |
| «Метаболический» фенотип\*\* | * НПВП (при отсутствии противопоказаний) * МДПВС * Коррекция метаболических нарушений (например, интенсивная программа снижения веса) * Коррекция биомеханических нарушений | Физиотерапевтическое лечение  При наличии локального воспаления – местное применение ГК |
| «Невропатический» фенотип | * Парацетамол, НПВП в режиме «по требованию» * Прегабалин («титрация» дозы), дулоксетин, амитриптилин * Психотерапия | Подбор психотропной терапии (комбинация препаратов) |
| СМБ на фоне тяжелой коморбидной патологии | * Немедикаментозные методы * Флупиртин * НПВП местно * МДПВС | Подбор индивидуальной программы психотерапии, немедикаментозных методов, решение о применении опиоидов |
| СМБ на фоне тяжелых нарушений функции (терминальная стадия РЗ) | * Немедикаментозные методы, реабилитация * Коррекция биомеханики * Постоянный прием НПВП, при неэффективности или противопоказаниях - опиоиды |

\*Данный алгоритм носит сокращенный характер, здесь не учитывается совершенно необходимый этап выбора конкретных анальгетических средств (в частности, НПВП) с учетом коморбидной патологии сердечно-сосудистой системы, ЖКТ и почек.

\*\*Выделение «метаболического» фенотипа СМБ может потребовать дополнительного изучения эндокринного статуса, в частности, определение биомаркеров и предикторов системных метаболических нарушений

Для оптимизации работы с алгоритмом целесообразно создание на его основе компьютерного приложения, доступного для использования на персональных компьютерах врачей или применения в рамках телемедицинских технологий.

АПРОБАЦИЯ АЛГОРИТМА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО КОНТРОЛЯ СМБ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Оценка эффективности применения разработанного персонализированного алгоритма комплексной терапии СМБ (далее – «Алгоритм») следует проводить в рамках многоцентрового открытого исследования, моделирующего реальную клиническую практику. В ходе этого исследования планируется сравнение «эмпирического» подхода к выбору анальгетической терапии и лечения, основанного на использовании «Алгоритма».

По опыту серии клинических исследований, в которых изучалась эффективность различных обезболивающих средств, различие в снижении боли (по стандартным параметрам, например ВАШ) между изучаемым средством и активным контролем составляет примерно 20% от исходного уровня. Поэтому размер выборки для подтверждения гипотезы о большей эффективности обезболивающей терапии при использовании «Алгоритма» должен составлять не менее 200 больных при длительности лечения 4-8 недель.

Выполнение этого исследовательского модуля подразумевает подготовку полного пакета документов (исследовательская карта, информированное согласие, разрешение локального этического комитета), необходимых для проведения клинических исследований.

В ходе исследования планируется оценивать эффективность терапии (первичными «конечными точками» будут являться уменьшение выраженности боли, вторичными – удовлетворенность лечением и потребность в изменении терапевтической схемы) и риск развития побочных эффектов (ЖКТ, сердечно-сосудистые и иные осложнения). С целью оценки безопасности терапии целесообразно использовать углубленное обследование с использованием эндоскопических методов (ЭГДС), оценки динамики артериального давления (СМАД), а также ряда биохимических показателей.

Схема планируемого исследования приводится ниже:

Рисунок 2. Схема планируемого исследования для апробации эффективности алгоритма лечения СМБ

Общая группа пациентов с СМБ

Параметры оценки:

* Уровень клинического ответа (динамика ВАШ, ЧРШ, стандартных индексов – WOMAC, Роланд-Моррис)
* Необходимость коррекции терапии (в частности, потребность в интервенционных методах)
* Развитие нежелательных реакций (регистрация «суррогатных маркеров» угрожающих осложнений: динамика эндоскопической картины слизистой оболочки ЖКТ, комплексная оценка диспепсии, СМАД, СКФ)

Оценка результатов лечения на каждом визите с использованием соответствующей исследовательской карты

Период наблюдения:

4 недели

Период наблюдения:

2 недели

Повторная оценка результатов лечения

Назначение стандартной комплексной терапии (НПВП + миорелаксант)

Назначение терапии с использованием «АЛГОРИТМА»

Оценка результатов лечения, необходимость коррекции терапии

СРОКИ РЕАЛИЗАЦИИ КПНИ

Январь-Февраль 2017 г

Распределение обязанностей, согласование схемы координации, формирование исследовательских модулей и групп конкретных исполнителей, создание общей и специальных исследовательских карт

Март-Июнь 2017 г.

Проведение эпидемиологической части программы

Март-Сентябрь 2017

Скрининг стационарных пациентов (тотальная выборка), оценка гетерогенности изучаемой группы по клиническим параметрам

Сентябрь-Декабрь 2017

Углубленное обследование выборки больных узкими специалистами (ревматолог, невролог, психиатр), оценка биомаркеров СМБ

Январь-Февраль 2018

Статистический анализ полученной информации. Выделение клинико-патогенетических форм СМБ, формирование «Алгоритма» на бумажных и цифровых (с использованием компьютерной технологии) носителях

Март-Сентябрь 2018

Апробация «Алгоритма» в реальной клинической практике. Проведение клинического исследования для оценки эффективности и удобства применения «Алгоритма».

Сентябрь 2018 – Сентябрь 2019. 12-ти месячное проспективное наблюдение когорты больных с хроническими заболеваниями суставов и позвоночника для определения отдаленных результатов применения комплексной системы контроля СМБ

Октябрь 2019. Окончательное оформление результатов КПНИ

Представление промежуточных результатов КПНИ (в соответствии с отдельными исследовательскими модулями) в виде российских и международных публикаций, выступлений на научных конференциях и образовательных мероприятиях в течение всего периода проведения исследования

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАЛИЗАЦИИ КПНИ

В результате проведенных исследований планируется получить важные результаты, касающиеся теоретических и практических аспектов медицинской науки

Теоретические аспекты:

* Определение фенотипической гетерогенности СМБ и выявление предикторов клинического ответа на различные группы фармакологических препаратов
* Объективизация болевых ощущений, разработка метода комплексной оценки влияния СМБ на макрорганизм путем сопоставления субъективной оценки выраженности болевых ощущений, данных объективного обследования и использования комплекса биомаркеров
* Подтверждение значительной роли хронической СМБ как фактора риска прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы

Практические аспекты:

* Разработка технологии персонализированной комплексной терапии СМБ, приемлемой для широкого внедрения в клиническую практику Российской Федерации
* Оптимизация терапии СМБ
* Существенное снижение риска опасных лекарственных осложнений (прежде всего, со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы), связанных с применением анальгетических препаратов

СООТВЕТСТВИЕ МЕЖДУНАРОДНОМУ ОПЫТУ

В мировой практике нет аналогов подобной комплексной программы изучения СМБ

1.4. УЧАСТНИКИ РЕАЛИЗАЦИИ КПНИ, НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЕ ЗАДЕЛЫ И ПРЕДПОЛАГАЕМАЯ СХЕМА КООПЕРАЦИИ

* ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
* ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России
* НИИ общей патологии и патофизиологии РАН
* МГМУ им. М.А.Сеченова

Имеющийся опыт (научно-технический задел)

* Разработка федеральных рекомендаций по рациональному применению нестероидных противовоспалительных препаратов на основе консенсуса представителей различных медицинских специальностей: ревматологов, неврологов, кардиологов, гастроэнтерологов, хирургов (Опубликованы в журнале «Современная ревматология», 2015, №1)
* Разработка проекта междисциплинарных рекомендаций по лечению скелетно-мышечной боли на основании консенсуса представителей различных медицинских специальностей: ревматологов, неврологов, травматологов (Опубликованы в журнале «Научно-практическая ревматология, 2016, №3)
* Комплекс исследований для оценки причин развития хронической боли при РЗ (в частности, оценки роли центральной сенситизации)
* Обширный опыт проведения клинических исследований, в т.ч. международных, для оценки эффективности и безопансости различных средств для лечения СМБ: НПВП, МДПВС, гиалуроновой кислоты, немедикаментозных методов лечения и реабилитации и др.

СХЕМА КООРДИНАЦИИ

Создание исследовательских карт, формулировка целей и задач отдельных исследовательских модулей в рамках выполнения КПНИ, определение плана работ – все участники исследования

Эпидемиологическая часть программы и скрининг больных на первом этапе исследования выполняется сотрудниками ФГБНУ НИИР РАМН

Углубленное исследование больных, направленное на оценку гетерогенности СМБ и выделение ее фенотипов осуществляется:

Подразделениями ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой:

Отдел ранних артритов и Отдел метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза Минздрава России – разработка проектов исследовательских карт, организация скрининга, сбор первичного материала, проведение апробации алгоритма терапии СМБ

Лаборатория иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний – изучение биомаркеров СМБ

Отдел сосудистой патологии ревматических заболеваний – оценка кардиоваскулярного риска, влияние СМБ на развитие и прогрессирование заболеваний сердечно-сосудистой системы

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России – участие в разработке исследовательских карт, обследование больных для выявления психических нарушений, ассоциированных с СМБ

НИИ общей патологии и патофизиологии РАН – формирование биосоциальной модели хронической СМБ при РЗ, разработка исследовательских карт и анкет для пациентов, участие в проведении эпидемиологического исследования

МГМУ им. М.А.Сеченова - углубленно неврологическое обследование больных для выявления признаков центральной и периферической сенситизации, как одного из наиболее важных патофизиологических механизмов хронизации СМБ, участие в апробации алгоритма лечения СМБ

ДОКУМЕНТЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ КООПЕРАЦИЮ, КООРДИНАЦИЮ И СОТРУДНИЧЕСТВО

Договоры о научном сотрудничестве и координированной деятельности в рамках выполнения настоящего КПНИ

1.5. РИСКИ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОГРАММЫ

1. Нарушение координации работы различных научных учреждений, связанное с изменением административного статуса, общего направления работы, административным перемещением ключевых участников КПНИ

Способы разрешения проблемы:

* ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой имеет достаточный кадровый и материально-технический потенциал для реализации большей части работ, планируемых в ходе выполнения настоящей программы. В случае проблем с координацией совместных работ возможно подключение дополнительных сотрудников для решения поставленных задач
* Подключение дополнительных организаций системы ФАНО или других государственных и негосударственных учреждений путем заключения договоров о сотрудничестве для выполнения отдельных исследовательских модулей

2. Существенное изменение экономической ситуации, проблемы недостаточного финансирования КПНИ

Способы разрешения проблемы:

* Привлечение негосударственных источников финансирования в виде исследовательских грантов для выполнения отдельных фрагментов КПНИ
* Определенное изменение плана и сроков исследования, направленное на снижение прямых и косвенных затрат на его выполнение

1.6. ОЦЕНКА СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА РЕАЛИЗАЦИИ КПНИ

* Реализация настоящего проекта затрагивает ключевые общественные блага: здоровье, качество жизни и безопасность (в плане снижения риска ятрогенных осложнений) граждан Российской Федерации
* Полученные результаты – прежде всего, выделение фенотипов СМБ, оценка ее социальной значимости и технология персонализированного контроля СМБ будут сохранять свою актуальность в долгосрочной перспективе
* Поскольку внедрение результатов КПНИ позволит улучшить показатели здоровья и снизить риск стойкой потери трудоспособности, связанные с проблемой СМБ, это способно благоприятно изменить ситуацию в социальной сфере и в здравоохранении, в т.ч. более успешно контролировать вызовы, связанные с постепенным «старением» популяции