

МЕДИЦИНСКИ РЕГЛЕД

Vol. XL

2'2004

ОБЗОРИ

- ▼ Редките болести като клиничен и общественоздравен проблем
- ▼ Епидемията от тежкия остър респираторен синдром (TOPC) – една година по-късно
- ▼ Субсиндромен шизофренен спектър: шизотаксия и прогроми
- ▼ Рискови фактори за развитието на съдовите калцификати при болни на диализа
- ▼ Оценката на дебелината на интима-медијата – възможност за ранна диагностика на атеросклерозата
- ▼ Роля на Notch-рецепторите в междуклетъчната сигнализация

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

- ▼ Различия в характеристиките и прогнозата по пол при пациенти, преживели остър миокарден инфаркт
- ▼ Периоперативни промени в имуноглобулините и някои острофазови протеини при различна по тежест оперативна интервенция иувреда в нутритивния статус
- ▼ Лечение с еритропоетин при бъбречнотрансплантирани пациенти в ранния постоперативен период
- ▼ Ефект на суплементацията с есенциални аминокиселини и техните кетоаналози при пациенти, лекувани с континиурана амбулаторна перитонеална диализа
- ▼ Приложение на човешки албумин в спешната токсикологична практика
- ▼ Лечение на хроничната лимфоцитна левкемия с Bendamustine hydrochloride
- ▼ Някои сърдечно-съдови ефекти на Catha edulis – амфетаминоподобният растителен продукт, широко разпространен в Йемен
- ▼ Проучвания върху серумното ниво на някои плацентарни ангиогенни протеини при преекламсия

РЕФЕРАТИ

- ▼ Мицел-асоциираният протеин в епоктиновите препарали: рисков фактор за имуногенност?

В ПОМОЩ НА ПРАКТИКАТА

- ▼ Лечение на бъбречната анемия

ОБЗОРИ

Редките болести като клиничен и обществен здравен проблемР. Стефанов^{1,2*} и Е. Дайна²¹Катедра "Социална медицина и здравен мениджмънт", Медицински университет – Пловдив²Клиничноизследователски център по редки заболявания,

Институт за фармакологични проучвания "Марии Негри", Италия

RARE DISEASES AS A CLINICAL AND PUBLIC HEALTH PROBLEMR. Stefanov^{1,2**} and E. Daina²¹Department of Social Medicine and Health Management, Medical University – Plovdiv, Bulgaria²Clinical Research Centre for Rare Diseases "Aldo e Cele Dacco",

Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Italy

Резюме:

Редките болести може най-общо да се дефинират като патологични състояния с ниска заболяемост и болестност. Всяко отделно заболяване засяга сравнително малка част от населението, но ако бъдат сумирани като цяло, поради големия брой нозологични единици, редките заболявания представляват сериозен проблем за общественото здравеопазване за всяка здравна система. Целта на статията е българската научна и медицинска общественост да бъде запозната с по-важните съвременни проблеми на пациентите с редки заболявания и на техните лекари. Обсъжда се необходимостта от създаване на национална политика към редките заболявания в България.

Ключови думи:

редки болести, лекарства сираци, обществено здраве

Адрес за кореспонденция:

д-р Румен Стефанов, Катедра по социална медицина и здравен мениджмънт, Медицински университет, бул. Васил Априлов № 15а, 4000 Пловдив, e-mail: rumen.stefanov@email.it; daina@marionegri.it

Summary:

Generally, rare diseases could be defined as pathological conditions with low prevalence and incidence. Each disease affects comparatively small part of the population, but summed as a total, because of the huge number of nosological units, rare diseases emerge as a serious public health problem for the health systems worldwide. The aim of the article is to introduce to the Bulgarian scientific and medical community the most important contemporary problems of patients with rare diseases and their doctors. The necessity of establishment of a national policy in Bulgaria towards the rare diseases is discussed.

Key words:

rare diseases, orphan drugs, public health

Address for correspondence:

Rumen Stefanov, M. D., Department of Social Medicine and Management, Medical University, 15a, Vasil Aprilov Blvd., Bg – 4000 Plovdiv, e-mail: rumen.stefanov@email.it; daina@marionegri.it

* Двамата автори са допринесли еднакво за статията

** Authors have contributed equally to the manuscript

Какво представляват редките заболявания

Редките болести (РБ) може най-общо да се дефинират като патологични състояния с ниска заболяемост и болестност. Понятието „рядкост“ е твърде относително. Честотата на възникване и регистрация на заболяванията се променя динамично и зависи от много фактори – време, географско разположение, ниво на развитие на медицинската наука, организация на здравната система и др. Възможно е дадено заболяване, което е било рядко в даден момент, да придобие епидемичен характер и обратното. Има болести, които се откриват при населението на даден географски регион и практически не се откриват на други места. С развитието на медицината и генетиката става възможно да бъдат диагностицирани и регистрирани нови непознати патологични състояния. Ето защо с цел да се въведе по-точно определение, подходящо за практиката, Работната група по редки заболявания към Европейската общност (ЕО) предлага за „рядко“ да се приема заболяване с болестност, по-малка от 5 на 10 000 души в ЕО [2].

Всяко отделно заболяване засяга сравнително малка част от населението, но ако бъдат сумирани като цяло, поради големия брой нозологични единици, редките заболявания представляват сериозен проблем за общественото здравеопазване за всяка здравна система.

За по-голямата част от тези състояния липсват епидемиологични данни, въпреки че за някои съществуват регистри на национално или международно ниво. Основен източник на информация за пациенти с редки заболявания (брой, диагноза, клинична характеристика, терапия и прогноза) остават публикациите в научната литература.

ПРОБЛЕМИ ПРИ ПАЦИЕНТИТЕ С РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Най-общо проблемите на пациентите и техните семейства може да се групират в три основни насоки:

- Закъснение в поставянето на диагноза
- Недостиг или липса на информация за заболяването
- Липса на специфична терапия.

Често диагнозата се поставя със значително закъснение, понеже диагностицирането на рядко заболяване е трудно. Закъснението е значително и нерядко периодът от появата на първите симптоми до поставянето на окончателна диагноза надхвърля 4-5 години. Съответно лекарят, без значение дали е общопрактикуващ, или специалист, може до този момент да не е срещал

аналогичен случай в своята практика, а е много вероятно и да не види други.

Дори когато диагнозата е поставена навреме, пациентите и техните семейства изпитват огромни затруднения да получат по-подробна информация за заболяването, към кого да се обрънат за помощ, възможности за лечение и прогноза. За някои от редките болести се създават групи за взаимопомощ или асоциации на пациенти, които носят изключителна полза не само в предоставянето на полезна информация на болните, но и на лекуващите лекари.

За основна част от редките заболявания липсва специфична терапия [3], въпреки че съвременната медицина и биотехнологии са на ниво, позволяващо да бъде открыто и осигурено лечение на много от тях. Необходимите лекарства за пациентите с РБ (т. нар. лекарства сираци) липсват главно поради факта, че тяхната разработка и внедряване нямат положителен икономически ефект и не носят печалба за фармацевтичната индустрия. Фармацевтичните фирми предпочитат да фокусират своята продукция към заболявания, засягащи голяма част от населението (ИБС, диабет, язвена болест и др.) [8].

ПРИНОС НА РЕДКИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ ЗА РАЗВИТИЕТО НА МЕДИЦИНТА

Освен от чисто социална, клинична и етична гледна точка поглед назад към историята на медицината трябва достатъчно да стимулира усилията на лекарите за по-задълбочено изучаване на редките заболявания. Информацията от изучаването на някои от тях в миналото е дала силен тласък за откриване не само на етиологията и патогенезата на много други общи заболявания, но също така на редица физиологични механизми [7]. Например изследванията на хемофилията са помогнали да се разкрие в подробности процесът на хемостазата и са довели до голям прогрес при лечението на тромботичните заболявания. Изследванията на фенилкетонурията са позволили да се оценят ролята на фенилаланина и ефектът от неговото натрупване в организма. Особено интересен е случаят с вродената недостатъчност на ензима аденоzin дезаминаза – рядко клинично състояние, характеризиращо се със сериозни промени в имунната защита. Това заболяване е първото, за което в САЩ е дадено разрешение за приложение на генна терапия.

Развитието на генното инженерство до голяма степен е подпомогнато от задълбочената изследователска и експериментална работа върху генетичните заболявания. Такъв е примерът с

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) – заболяване с честота 1 на 2 000 000 души [5, 6]. Анализите на тази генетична аномалия при пациенти с FOP са помогнали да се разберат по-добре механизмите на формиране и растеж на костите и са станали предпоставка за създаването на потенциална терапия както за редки вродени скелетни дефекти, така и за лечение на по-чести костни заболявания.

МЕТОДОЛОГИЧНИ ЗАТРУДНЕНИЯ ПРИ ПРОУЧВАНЕ НА РЕДКИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

За да се проучат ефикасността и безвредността на едно ново терапевтично средство срещу хипертония или за лечение на инфаркт, не е особен проблем да се организира и проведе клинично проучване върху стотици или дори хиляди пациенти. Такива проучвания дават ясен отговор на поставените изследователски задачи за сравнително кратки срокове.

Ако предмет на проучване е едно рядко заболяване, набирането на пациенти е много по-трудна задача. Има заболявания, които са толкова редки, че дори теоретично да бъдат събрахи всички пациенти, техният брой би бил толкова малък, че ще е трудно да се приложат стандартните методи на съвременната епидемиология и медицинска статистика.

Принципите за добра клинична практика не допускат пациентите с редки заболявания да бъдат третирани с по-малко внимание и отговорност от останалите. През последните години усилията на много специалисти по света са насочени към разработването на алтернативни решения, подходящи за проучвания на единични пациенти при съблюдаване на принципите на медицинската етика.

Интересна е методиката „*n = 1* рандомизирано контролирано проучване“ (*n-of-1 randomized controlled trial*), която представлява клинично изследване на единични пациенти, рандомизиране на терапевтичния подход и оценка в няколко последователни фази [1, 4]. При тази методика не се сравняват различни пациенти, получаващи различна терапия (напр. лекарство срещу плацебо), а се сравняват различните фази на едно проучване при един и същ пациент. Пациентът получава в няколко последователни етапа лекарство или плацебо чрез рандомизация, за да се оцени обективно ефикасността на терапевтичния подход съгласно предварително установени критерии. Въпросите, на които тази методика би могла да отговори, са:

- Каква е ефикасността на лечението при дадения пациент;

- Каква да е продължителността на терапията;
- Каква е оптималната дозировка на лекарството.

Световният опит показва, че прилагането на тази методика дава надеждни резултати при почти 70% от изследваните случаи.

РОЛЯ НА АСОЦИАЦИИТЕ НА ПАЦИЕНТИ С РЕДКИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Асоциациите на пациенти с редки заболявания и техните семейства играят съществена роля за разпространение на информацията, осигуряване на обществена подкрепа и стимулиране на научноизследователската работа. От много години в САЩ съществува Национална организация за редки нарушения (*National Organization for Rare Disorders (NORD)* – <http://www.rarediseases.org/>), създадена първоначално да предлага информация на пациентите с редки заболявания. Понастоящем тази организация събира в една федерация множество различни асоциации на пациенти, като обединява усилията им за създаване на по-адекватна законова уредба на проблема и подкрепяне на научноизследователската работа.

По инициатива на 4 френски асоциации през м. септември 1997 г. се създава Европейската организация за редки нарушения (*European Organisation for Rare Disorders (EURORDIS)* – <http://www.eurordis.org/>). Към дневна дата тя включва повече от 200 асоциации от 14 европейски страни. EURORDIS има особено важна роля за промоцията на приетите наредби за редките заболявания и лекарствата сиради от Европейския парламент, както и за обмяната на информация между различни изследователски групи в полза на пациентите с редки заболявания и техните семейства.

СТИМУЛИРАНЕ НА НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКАТА РАБОТА

През 1989 г. в САЩ се създава Национална комисия по редки заболявания. Тя изготвя специален документ относно статута и правата на пациентите с редки заболявания, както и предложения за необходими интервенции от страна на държавата [3].

В Европа на редките заболявания започва да се обръща специално внимание едва през последните години. Европейският парламент приема за първи път Програма за действие на Общността срещу редките заболявания за периода 1999-2003 г. [2]. Основните цели на тази програма са:

- Подобряване на познанието за редките заболявания
- Стимулиране създаването на групи за взаимопомощ
- Организиране на ефективна система за откриване, проучване и лечение на редките заболявания.

Предвид особената важност на проблема редките заболявания са включени като самостоятелна приоритетна област в Новата рамкова програма за обществено здраве на ЕО за периода 2003-2008 г. *Отпуснати са значително повече средства и от Шестата рамкова програма за научноизследователска дейност на ЕО, където се акцентира върху стимулиране на генетичните изследвания при редките заболявания и окръпняване на регионалните и националните инициативи в общоевропейски.

РЕДКИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ В БЪЛГАРИЯ

До този момент в България няма официална политика от страна на Министерството на здравеопазването към редките заболявания. Има създадени асоциации на пациенти с редки заболявания, които се опитват да защитават правата на своите членове, но липсва законовата основа за постигане на по-добри резултати.

Излиза на преден план необходимостта от организиране на национална инициатива по проблема за редките заболявания в България, която да включва:

- стимулиране на научноизследователската работа на болниците и фармацевтичните фирми и приемане на законова уредба за това;
- гарантиране правата на здравноосигурените пациенти с редки заболявания за получаване на съвременно лечение;
- повишаване на квалификацията и знанията на общопрактикуващите лекари в областта на редките заболявания и лекарствата сиаци;
- здравна промоция и здравна просвета.

Библиография

1. Cook, D. J. Randomized trials in single subjects: the N of 1 study. – Psychopharmacol. Bull., 32, 1996, № 3, 363-367.
2. European Commission. Decision No. 1295/1999/EC of the European Parliament and of the Council of 29 April 1999. A programme of community action on rare diseases within the framework for action in the field of public health (1999-2003). – Official Journal L., 155, 22/06/1999, p. 0001.
3. Graft, S. C. Rare diseases: identifying needs. Report of the National Commission on Orphan Diseases. – Am. Pharm., 30, 1990, № 4, 33-40.
4. Guyatt, G. H. et al. The n-of-1 randomized controlled trial: clinical usefulness. Our three-year experience. – Ann. Intern. Med., 112, 1990, № 4, 293-299.
5. Krane, S. M. Genetic control of bone remodeling – insights from a rare disease. – N. Engl. J. Med., 347, 2002, № 3, 210-212.
6. Shore, E. M. et F. S. Kaplan. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): the value of studying a rare disorder. – Drug Inform. J., 31, 1997, 273-277.
7. Smith, J.-M. The 'pennies drop'. Genetic discoveries of medical significance. – JAMA, 270, 1993, № 19, 2370.
8. Taruscio, D. et al. Tackling the problem of rare diseases in public health: The Italian approach. – Community Genet., 6, 2003, № 2, 123-124.

Постъпил за печат на 12 февруари 2004 г.