

Протокол совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» №11 от 18 октября 2014 г.

Председатели: академик РАН *Е.Л. Насонов*,
академик РАН *В.И. Мазуров*.

Секретарь — д.м.н. *В.Н. Амирджанова*.

На заседании присутствовали 74 члена Экспертного совета (ЭС).

1. Обсуждение клинических рекомендаций Ассоциации ревматологов России (АРР) по лечению ревматоидного артрита (РА), интерактивное голосование

На заседании профильной комиссии ЭС Минздрава России по специальности «Ревматология» проведено обсуждение и интерактивное голосование по 24 клиническим рекомендациям АРР по лечению РА. Проект рекомендаций был ранее рассмотрен на совещаниях профильной комиссии ЭС Минздрава России по специальности «Ревматология» 28.09.2012 г. (протокол №7), 16.03.2013 г. (протокол №9), 05.10.2013 г. (протокол №10), а также на Пленуме правления АРР (2013 г., Москва). Кроме того, он был опубликован на сайте www.rheumatolog.ru и в журнале «Научно-практическая ревматология» (№5, 2014) для широкого ознакомления. Цель рекомендаций — оптимизация лечения РА с использованием стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на основе современных достижений в области диагностики и фармакотерапии этого заболевания.

Новые рекомендации АРР адаптируют современную концепцию фармакотерапии РА — «Лечение до достижения цели».

Основная цель фармакотерапии РА, согласно рекомендациям, — достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания. Для реализации этой цели терапия БПВП должна назначаться всем пациентам с РА как можно раньше, а эффективность терапии — тщательно контролироваться и модифицироваться в зависимости от активности заболевания. Акцентировалось внимание на применении метотрексата (МТ) в качестве «золотого стандарта» фармакотерапии РА и ключевого компонента стратегии «Лечение до достижения цели». Раннее назначение МТ (в том числе в форме для подкожного введения) должно стать обязательным компонентом лечения РА на всех стадиях. При недостаточной эффективности (либо плохой переносимости) МТ (включая подкожную форму препарата) или комбинированной терапии МТ и стандартных БПВП рекомендовано назначение ГИБП, включающих ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α), ингибиторы рецепторов интерлейкина 6 (ИЛ6; тоцилизумаб), анти-В-клеточные препараты (ритуксимаб) и блокаторы активации Т-лимфоцитов (абатацепт). Терапия тофацитинибом (ТОФА, ингибитор JAK-киназы) должна быть оправдана у пациентов, резистентных к стандартным БПВП и ГИБП. Все ГИБП и ТОФА предпочтительнее применять в комбинации с МТ (или другими БПВП).

Результаты голосования по 24 рекомендациям (приняты ЭС с определенным процентом голосов) следующие:

1) 100%; 2) 91,6%; 3) 93,7%; 4) 96,0%; 5) 96,0%; 6) 98,1%; 7) 98,0%; 8) 100%; 9) 89,7%; 10) 100%; 11) 97,0%; 12) — перенесена в отдельные рекомендации по безопасности терапии; 13) 78,9%; 14) 94,2%; 15) 89,6%; 16) 87,9%; 17) 88,6%; 18) 100%; 19) 100%; 20) 88,7%; 21) 97,8%; 22) 97,8%; 23) 97,8%; 24) 98,0%.

Таким образом, рекомендации по лечению РА приняты большинством голосов.

2. Экспертная оценка новых методов оказания высокотехнологичной медицинской помощи больным с ревматическими заболеваниями (РЗ)

В 2013 г. в Российской Федерации был зарегистрирован новый препарат для лечения псориатического артрита (ПсА) — устекинумаб, созданный на основе генно-инженерных биологических технологий. Устекинумаб обладает принципиально новым механизмом действия по сравнению с уже существующими на рынке биологическими препаратами из группы ингибиторов ФНО α . В отличие от последних, устекинумаб блокирует ИЛ12/23, в результате чего снижается активность Th17/Th1-лимфоцитов, играющих ключевую роль в патогенезе многих иммуновоспалительных заболеваний, включая псориаз и ПсА.

В России первый клинический опыт использования устекинумаба был получен в 2009 г., когда препарат начал применяться для лечения пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза. В клинических исследованиях устекинумаба длительностью до 5 лет были доказаны его долгосрочная эффективность в лечении больных псориазом, стабильный профиль безопасности — возможность применения у пациентов с латентным туберкулезом, низкий уровень сердечно-сосудистого риска, допустимость использования у пациентов с неблагоприятным коморбидным фоном, низкий риск развития онкологических заболеваний и серьезных инфекций. Препарат включен в Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом и в Стандарты оказания медицинской помощи больным со среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза.

На ЭС обсуждены результаты международных многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований эффективности и безопасности устекинумаба в лечении ПсА (PSUMMIT 1 и PSUMMIT 2). Был получен значительный опыт применения препарата при ПсА в Российской Федерации: в исследованиях приняли участие 192 пациента из 12 центров, в том числе 35 пациентов

из ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Субанализ эффективности устекинумаба в российской когорте пациентов показал, что ответ по ACR20/50/70 достигнут соответственно у 65,5; 37,25 и 18,6% пациентов на 52-й неделе исследования. Согласно результатам субанализа российской популяции больных ПсА, терапия устекинумабом статистически достоверно снижала выраженность кожных проявлений, дактилита, энтезита и СпА, предотвращала развитие деструктивных изменений.

В клинических исследованиях III фазы частота нежелательных явлений (НЯ) в группе пациентов, получавших устекинумаб, была сопоставима с таковой в группе плацебо в течение 16-недельного плацебоконтролируемого периода. Частота НЯ, серьезных НЯ и инфекций оставалась стабильной в течение 2-летней терапии ПсА в исследованиях PSUMMIT и 5-летней терапии псориаза в исследованиях PHOENIX. Наиболее частыми НЯ были назофарингит, головная боль и инфекции верхних дыхательных путей.

На ЭС были рассмотрены промежуточные результаты международного регистра PSOLAR (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry), целью которого является оценка долгосрочной безопасности традиционной системной и биологической терапии псориаза в реальной клинической практике. В регистр PSOLAR включено 12 095 пациентов, период наблюдения составляет 2,5 года, общая длительность наблюдения — 8 лет. У получающих устекинумаб отмечена наименьшая частота возникновения серьезных инфекций по сравнению с пациентами, леченными другими группами препаратов иммуносупрессивного действия. Частота развития опухолей и серьезных сердечно-сосудистых НЯ сопоставима в различных группах.

Рассмотренные данные послужили поводом для включения устекинумаба в Федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов с ПсА (Национальные клинические рекомендации) в 2014 г.

Члены ЭС отмечают, что, несмотря на большое количество клинических исследований, проведенных для оценки эффективности и безопасности ГИБП, имеется относительный дефицит данных о применении биологических препаратов для лечения ПсА в реальной клинической практике. Это является основанием для систематического мониторинга результатов лечения ГИБП больных ПсА в рамках национального регистра.

Члены ЭС были проинформированы о том, что 24 сентября 2014 г. ингибитор ФНО α цертолизумаб пэгол был одобрен к применению в Российской Федерации по новым показаниям: лечение активного аксиального СпА у взрослых, включая активный анкилозирующий спондилит и активный аксиальный СпА без рентгенологических признаков анкилозирующего спондилита (первый ингибитор ФНО α в мире с таким показанием к применению), а также лечение активного ПсА у взрослых в комбинации с МТ при недостаточном ответе на терапию БПВП или в качестве монотерапии в случае непереносимости или нецелесообразности дальнейшего лечения МТ.

3. Предварительные итоги Российского регистра пациентов с РА и исследования РЕМАРКА

Подведены промежуточные итоги работы Российского регистра пациентов с РА и исследования РЕМАРКА. Отмечена необходимость дальнейшего повышения качества внесения данных в Российский регистр путем организа-

ции и проведения обучающих семинаров, мониторингирования центров регистра, формирования оперативного контакта между Координационным центром и исследователями через сайт, включение новых центров с обязательством внесения данных о пациентах в динамике. Проведена доработка структуры Российского регистра. В частности, предложены короткая и развернутая формы регистрации пациентов и конкретизация их терапии, осуществлена оптимизация обязательных полей для заполнения и встроены отчетов, решены программные проблемы и устранены ошибки, возникавшие при формировании загрузок в Excel, сформированы предложения по расширению географии регистра.

4. О преимущественности оказания высокотехнологичной медицинской помощи детям старше 18 лет с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА)

На заседании ЭС рассмотрены вопросы оказания высокотехнологичной медицинской помощи детям, страдающим ЮИА, который относится к воспалительным заболеваниям суставов, имеющим хроническое, потенциально прогрессирующее течение с высоким риском инвалидизации. Персистирование воспалительного процесса в суставах оказывает разрушающее влияние на эпифизарные ростковые зоны, что обуславливает развитие деструкции суставов, локальные и системные нарушения роста. Раннее начало болезни, с одной стороны, является маркером неблагоприятного прогноза, а с другой — характеризуется особенностями клинической картины со «стертыми» нозологическими чертами, не вполне характерными для РА или СпА. В силу определенных патогенетических особенностей иммунновоспалительных реакций у детей отдельные клинические субтипы ЮИА (например, системный артрит, АНФ-ассоциированный олиго/полиартрит с увеитом) не имеют эквивалентов у взрослых. Ярким примером может служить системный ЮИА (сЮИА), самый тяжелый и инвалидизирующий из всех субтипов ЮИА, в патогенезе которого преобладают аутовоспалительные механизмы, обусловленные реакциями врожденного иммунитета, а не аутоиммунные процессы, как при РА у взрослых. С этими принципиальными особенностями связаны и различия в терапевтических подходах, и неэффективность у пациентов с сЮИА традиционных БПВП и ГИБП первой линии (ингибиторов ФНО α). Поскольку ключевыми цитокинами аутовоспалительных реакций врожденного иммунитета являются ИЛ6 и ИЛ1, их ингибция позволяет достигнуть устойчивого терапевтического эффекта и остановить прогрессирование этой тяжелой болезни, что подтверждено многочисленными международными и российскими исследованиями, а также клиническим опытом. Согласно утвержденным Стандартам медицинской помощи детям при юношеском артрите с системным началом (Приказы Минздрава России №668н от 07.11.2012 г. и №777н от 09.11.2012 г.), единственным из ГИБП, который следует назначать пациентам сЮИА при неэффективности стандартной терапии (нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды), является блокатор рецепторов ИЛ6 тоцилизумаб. Учитывая хронический характер заболевания, как правило, сопровождающего больного всю жизнь, достижение пациентами 18-летнего возраста сопряжено с комплексом медико-социальных про-

блем, в том числе с организационными трудностями в продолжении назначенной педиатрами терапии.

Вопросы преемственности между педиатрами и терапевтами в обеспечении высококвалифицированной медицинской помощи подросткам, достигшим 18-летнего возраста, в настоящее время рассматриваются как одно из приоритетных направлений деятельности международных организаций (ВОЗ, EULAR). Вопросы эффективного взаимодействия между детскими и взрослыми медицинскими учреждениями неоднократно поднимались на коллегиях Минздрава России и региональных Комитетов здравоохранения. Пристальное внимание к данной проблеме обусловлено рядом аспектов. Помимо клинических особенностей заболевания, важную роль в ведении пациентов с сЮИА играют правовые аспекты льготного лекарственного обеспечения. Если в практической работе множественность терминов для обозначения одного и того же заболевания, вызванная несущественными разночтениями в классификациях, — системный артрит (ILAR); ювенильный ревматоидный артрит с системным началом (ACR); ювенильный хронический артрит с системным началом (EULAR); болезнь Стилла; юношеский артрит с системным началом — не приводит к разногласиям в выработке стратегии лечения, то при правовом регулировании обеспечения лекарственными препаратами данные разночтения создают препятствия в доступности эффективного лечения. Для пациентов с сЮИА, достигших 18-летнего возраста, распространенная практика «переформулировки» диагноза с кода МКБ-10 M08.2 на код M06.1 (болезнь Стилла, развившаяся у взрослых) влечет за собой нарушение преемственности в начатой патогенетической терапии. В соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации №403 от 26 апреля 2012 г. юношеский артрит с системным началом (M08.2) внесен в Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности. Федеральным законом №323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» закреплено положение о государственных гарантиях по обеспечению данной категории граждан лекарственными препаратами. Изменение формулировки диагноза и, соответственно, кода заболевания лишает пациентов этих гарантий, снижает степень доступности лечения, увеличивая риск инвалидизации, что категорически недопустимо в условиях современного здравоохранения.

5. Обсужден Приказ Минздрава России №837 от 11 ноября 2013 г. «Об утверждении Положения о модели отработки основных принципов непрерывного медицинского образования для врачей-терапевтов участковых, врачей-педиатров участковых, врачей общей практики (семейных врачей) с участием общественных профессиональных организаций»

Отмечено, что при аттестации врачей будут учитываться: их участие в образовательных мероприятиях, изучение электронных материалов, публикационная активность, научная деятельность. Освоение врачом программы (очные занятия, лекции, симуляционные курсы, дистанционные образовательные мероприятия, конференции, семинары, школы) будет завершаться сертификационным экзаменом. Была утверждена Программа непрерывного

медицинского образования для врачей по специальности «Ревматология» с участием АРР и других общественных профессиональных организаций на 2015 г.

Профильная комиссия ЗС Минздрава России по специальности «Ревматология» постановляет: Минздраву России:

1. Утвердить клинические рекомендации ООО «АРР» по лечению РА.
2. Рекомендовать включение устекинумаба в Перечень ЖНВЛП для лечения среднетяжелых и тяжелых форм псориаза, а также активного ПсА у пациентов старше 18 лет.
3. Обеспечить возможность продолжения терапии ГИБП, инициированной федеральными центрами, в регионах Российской Федерации и пересмотреть закупки этих препаратов в зависимости от реальной потребности пациентов, взаимодействуя с руководителями региональных фондов ОМС.

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой:

1. Довести до сведения главных ревматологов и широкой медицинской общественности новые клинические рекомендации ООО «АРР» по лечению РА 2014 г. и обеспечить контроль за их выполнением.
2. Принимая во внимание опубликованные результаты международных клинических исследований устекинумаба и значительный российский опыт применения препарата в лечении псориаза и ПсА, рекомендовать его для длительной терапии пациентов с активным ПсА при неэффективности или непереносимости предшествующей терапии БПВП и/или ингибиторами ФНОα.
3. Главным специалистам-ревматологам субъектов Российской Федерации принять во внимание Федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов с ПсА (Национальные клинические рекомендации), разработанные совместно ведущими специалистами АРР и Российского общества дерматовенерологов и утвержденные Минздравом России в 2014 г. (www.femb.ru/feml/).
4. Организовать междисциплинарное рабочее совещание экспертов в области псориаза и ПсА для разработки алгоритма междисциплинарного взаимодействия и приведения в соответствие существующих дерматологических и ревматологических стандартов оказания медицинской помощи больным ПсА.
5. Считать целесообразным провести в рамках национального регистра ПсА проспективную долгосрочную оценку сравнительной эффективности и безопасности ГИБП для лечения ПсА в условиях реальной клинической практики.
6. В рамках научных и образовательных мероприятий уделить особое внимание вопросам преемственности между детской и взрослой ревматологической службой, что заключается в разработке единых подходов и четкой последовательности действий при оказании медицинской помощи пациентам с сЮИА.
7. Ревматологам, наблюдающим пациентов старше 18 лет с сЮИА, рекомендовать сохранение формулировки первоначального диагноза «юношеский артрит с системным началом» (M08.2).

*Председатель Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология»
академик РАН Е.Л. Насонов,
секретарь д.м.н. В.Н. Амирджанова*